

Обзоры

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092

Онищенко Н.А.¹, Никольская А.О.¹, Шагидулин М.Ю.^{1,2}

Прогрессирующая дисфункция иммунитета как фактор, препятствующий восстановительной регенерации печени при хронических фиброзирующих заболеваниях

¹ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, 123182, Москва, Россия, ул. Щукинская, д. 1;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119048, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С целью выявления критериев прогнозирования тяжести повреждения печени и эффективности корректирующей терапии в обзоре обсуждаются особенности прогрессирования дисфункции иммунитета при хронических фиброзирующих заболеваниях печени. Несмотря на различия в этиопатогенезе хронических заболеваний печени, развитие фиброза и цирроза печени происходит на фоне однотипно прогрессирующих проявлений дисфункции компонентов врождённого и адаптивного иммунитета, а также изменений костного мозга – центрального органа иммуногенеза. Наблюдаемые сдвиги формируются как следствие хронического воздействия на организм интоксикации, транслокации бактерий из кишечника, нарушенного метаболизма и прогрессирующего системного воспаления. Уже на раннем этапе активации процессов фиброирования печени клетки врождённого и адаптивного иммунитета становятся длительно гиперактивированными, появляются субпопуляции с профиброгенными иммуносупрессирующими свойствами (стадия субкомпенсации). По мере прогрессирования деструктивных процессов в печени (переход фиброза в цирроз) в состоянии иммунных клеток появляются признаки истощения функции, выраженного цитокинового дисбаланса и стойкой иммуносупрессии (стадия декомпенсации или «иммунного паралича»). Иммуносупрессия при этом становится фактором повышенной восприимчивости организма к бактериальным инфекциям и септическим осложнениям, а также фактором глубокого торможения регуляции восстановительных процессов (второй важнейшей функции иммунитета) и развития необратимости повреждения печени. Стадийность развития иммунного дисбаланса при прогрессировании фиброза в цирроз может быть выявлена с помощью маркеров врождённого и адаптивного иммунитета, а также по содержанию в крови CD34⁺ клеток костного мозга. Обсуждается значение выявления стадий иммунного дисбаланса для прогнозирования тяжести (обратимости) повреждения печени и эффективности применения корректирующей терапии.

Ключевые слова: врождённый и адаптивный иммунитет; костный мозг; фиброз печени; цирроз печени

Для цитирования: Онищенко Н.А., Никольская А.О., Шагидулин М.Ю. Прогрессирующая дисфункция иммунитета как фактор, препятствующий восстановительной регенерации печени при хронических фиброзирующих заболеваниях.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2023; 67(3): 109–123.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.109-123

Участие авторов: концепция, подбор материала, интерпретация и дизайн исследования – Онищенко Н.А.; сбор материала и участие в его обсуждении, подготовка иллюстративного материала и подготовка рукописи в печать – Никольская А.О., Шагидулин М.Ю. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Шагидулин Мурат Юнусович, e-mail: dr.shagidulin@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.07.2023

Принята к печати 12.07.2023

Опубликована 20.09.2023

Onishchenko N.A.¹, Nikolskaya A.O.¹, Shagidulin M.Yu.^{1,2}**Progressive dysfunction of the immune system as a factor preventing recoverable regeneration of the liver in chronic fibrosing diseases**¹Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Shchukinskaya St. 1, Moscow, 123182, Russian Federation;²Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow, 119048, Russian Federation

This review discusses features of progressive immune dysfunction in chronic fibrosing liver diseases to identify criteria for predicting the severity of liver (L) damage and the effectiveness of corrective therapy. Despite differences in the etiopathogenesis of chronic L disease, the development of L fibrosis and cirrhosis is associated with similarly progressing manifestations of dysfunction of innate and adaptive immunity components, as well as changes in the bone marrow, the central organ of immunogenesis. These changes result from chronic intoxication, bacterial translocation from the gut, impaired metabolism, and progressive systemic inflammation. Already at the early stage of L fibrosis activation, innate and adaptive immune cells become chronically hyperactivated, and subpopulations with profibrogenic immunosuppressive properties emerge (subcompensation stage). With the progression of hepatic destructive processes (evolution of fibrosis to cirrhosis), the immune cells display signs of functional exhaustion, pronounced cytokine imbalance, and persistent immunosuppression (decompensation stage or "immune paralysis"). In this case, immunosuppression becomes a factor of increased susceptibility of the body to bacterial infections and septic complications, as well as a factor of deep inhibition of the regenerative process (the second most important immunity function) and the development of irreversible L damage. The staging of the immune imbalance during the progression of L fibrosis to cirrhosis can be detected with markers of innate and adaptive immunity and by the blood content of CD34+ bone marrow cells. The authors discussed the importance of identifying the stages of immune imbalance for predicting the severity (reversibility) of L damage and the effectiveness of corrective therapy.

Keywords: innate and adaptive immunity; bone marrow; liver fibrosis and cirrhosis**For citation:** Onishchenko N.A., Nikolskaya A.O., Shagidulin M.Yu. Progressive dysfunction of the immune system as a factor preventing recoverable regeneration of the liver in chronic fibrosing diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(3): 109–123. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.109-123

Author's contribution: research concept and design – Onishchenko N.A.; material collecting, data analysis and interpretation – Onishchenko N.A., Nikolskaya A.O., Shagidulin M.Yu.;

Preparation of manuscript and illustrative material for printing – Shagidulin M.Yu., Nikolskaya A.O.; text writing – Onishchenko N.A. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: Murat Yu. Shagidulin, e-mail: dr.shagidulin@mail.ru**Information about the authors:**Onishchenko N.A., <https://orcid.org/0000-0002-0889-8674>Nikolskaya A.O., <https://orcid.org/0000-0001-7410-6500>Shagidulin M.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4627-6208>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict interest.

Received 05.07.2023

Accepted 12.07.2023

Published 20.09.2023

Список сокращений, использованных в статье:

CAID – цирроз-ассоциированная иммунная дисфункция

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный фактор печени

LBP – липополисахарид-связывающий белок

MBL – маннозосвязывающий лектин

MCP – моноцитарный хемоаттрактантный протеин

MDSC – миелоидные деривированные супрессивные клетки

MERTK – ген, кодирующий MER – фермент тирозинпротеинкиназа

PD-1 – мембранный белок, входящий в семейство CD28/CD152, к которому относятся регуляторы Т-лимфоцитов

PRRs – паттерн-распознающие рецепторы

SCF – фактор стволовых клеток

SCDF-1 – фактор деривации стволовых клеток

sIL-2R – растворимый рецептор IL-2

sCD163 – растворимый рецептор CD163

Неуклонный рост хронических заболеваний печени вирусной, токсической, аутоиммунной и метаболической природы и малоэффективность лечения таких пациентов указывает на необходимость разработки и применения новых терапевтических стратегий, основанных на использовании результатов углублённого изучения особенностей участия клеточных и молекулярных механизмов в прогрессировании хронических заболеваний печени [1].

Известно, что на этапе прогрессирования хронических фиброзирующих процессов в печени ведущая патогенетическая роль принадлежит уже не этиологическим факторам [2, 3], которые способны лишь усиливать и ускорять процесс необратимого повреждения печени, а развитию глубоких структурных и функциональных нарушений иммунной системы. Иммунная система, являясь одной из важнейших регуляторных систем организма (наряду с нервной и гуморальной), ответственна не только за поддержание иммунного гомеостаза, но и за регуляцию восстановительных регенераторных процессов [4–6], а также за реализацию защитно-приспособительных реакций организма, не связанных с иммунным ответом [7]. Между тем, при хронических фиброзирующих заболеваниях печени в системе иммунитета формируется состояние дизадаптации и дисрегуляции, которое проявляется развитием не восстановительной, а заместительной регенерации печени (развитие соединительной ткани, процессов фиброзирования и цирроза), что свидетельствует о глубокой депрессии второй важнейшей функции иммунной системы – регенераторной, ответственной за процессы пролиферации и восстановительного роста паренхиматозных органов.

С целью поиска ориентиров для прогнозирования обратимости повреждения печени и эффективности корригирующей терапии ниже мы рассмотрим закономерности (этапы) развития иммунных дисфункций при прогрессировании хронических фиброзирующих заболеваний печени на примере жировой болезни печени [3, 8–10] и вирусных гепатитов (HBV, HCV, HDV и др.) [11–16], как наиболее часто встречающейся патологии печени.

1. К патогенезу хронических фиброзирующих заболеваний печени

По современным представлениям развитие хронических фиброзирующих заболеваний печени является следствием отклонений в активации функций паренхиматозных, иммунных и эндотелиальных клеток печени в ответ на серию провоспалительных медиаторов, поступающих в организм из повреждённой

печени, жировой ткани и кишечника [17]. Нарушение регуляции функции гепатоцитов, купферовских клеток и синусоидальных эндотелиальных клеток печени способствует поступлению в печень клеток костномозгового происхождения: моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, которые, приобретая супрессирующие свойства (MDSC), становятся ведущими участниками прогрессирования воспаления и активации процессов фиброзирования печени [18].

Развитие хронических заболеваний печени всегда связано с прогрессирующим повреждением гепатоцитов. Так при жировой болезни печени (алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени) повреждение печени является результатом накопления жирных кислот (ЖК) в гепатоцитах (развитие стеатоза). ЖК, становясь мишенями токсического воздействия недоокисленных продуктов жирового обмена, подвергаются влиянию оксидативного стресса с накоплением продуктов перекисного окисления и повреждением органелл гепатоцитов (митохондрий, лизосом и эндоплазматического ретикулума) при участии механизмов программируемой гибели клеток [8–10, 19]. Показано, что липотоксичность в гепатоцитах, снижая экспрессию иммунорегуляторного белка DDX58/RIG-1, повреждает механизмы аутофагии и становится, таким образом, фактором развития и взаимодействия программируемой гибели гепатоцитов и активации иммунных клеток в печени [9, 19, 20].

Полагают, что прогрессирование жировых заболеваний печени и переход от стеатоза к стеатогепатиту (неалкогольному и/или алкогольному) является следствием интоксикации организма, развивающейся на фоне массовой гибели и дисфункции гепатоцитов. При интоксикации повышается проницаемость кишечника, что способствует транслокации бактерий (ТБ) через кишечную стенку [21, 22]. Бактерии по системе воротной вены достигают печени, активируют в ней клетки врождённого и адаптивного иммунитета и формируют процесс воспаления в печени с участием гепатоцитов, экспрессирующих большое количество хемокинов и воспалительных медиаторов, образующихся при их повреждении и гибели [23, 24]. Результаты воспалительного ответа печени с первоначально избыточной активацией иммунных клеток и последующим снижением их активности, вносят существенный вклад в последующую стадийность прогрессирования хронической жировой болезни печени, вплоть до развития фиброза и цирроза [8].

Гепатиты вирусной этиологии (HBV, HCV, HDV и др.) и переход их в хроническое воспалительное повреждение печени целиком определяется биологиче-

скими свойствами этих вирусов и степенью резистентности организма к действию их повреждающих факторов. Персистенции вируса в организме и поддержанию хронического воспаления в печени способствуют, прежде всего, вирулентные свойства белков вируса [25], которые не только содействуют вирусной устойчивости, но также ослабляют и искажают иммунный ответ организма, препятствуя избавлению от вируса. Установлено, что важными участниками уклонения иммунной системы от выполнения функции защиты организма от вирусов, становятся рецепторы распознавания патогенов врождённого иммунитета – Толл-подобные рецепторы (TLRs 1–4 и TLRs 6–9), маннозосвязывающий лектин (MBL), С-реактивный белок и др. [14, 25, 26]. Для TLR-4, MBL и С-реактивного белка показано, что их экспрессия формирует механизмы уклонения иммунной системы за счёт возникающего изменения транскрипционного профиля белков этих рецепторов и их регуляторных свойств [26]. Кроме того, HCV-инфекция вызывает дисрегуляцию в системе комплемента, являющейся триггером взаимодействия врождённого и адаптивного иммунитета [15]. Вследствие ослабления рецепторного распознавания патогенов при HCV и HBV, а также нарушения регуляторного взаимодействия врождённого и адаптивного иммунитета развивается цитокиновый дисбаланс, который способствует нарушению дифференцировки Т-лимфоцитов и ингибированию специфических Т-клеточных ответов [12]. В результате невозможность осуществления полноценной супрессии репликации вирусов – HCV и HBV в гепатоцитах создаёт в организме условия для запуска их персистенции, массовой гибели гепатоцитов, а также условия для прогрессирования интоксикации, ТБ из кишечника, хронизации воспаления и развития хронической печёночной недостаточности (ХПН). Усиление деструктивных процессов в печени способствует дальнейшей активации иммунного дисбаланса (развитие иммуносупрессии) и формированию устойчивой иммунной патологии, которая ведёт к прогрессированию заболевания с исходом в фиброз и цирроз печени [27, 28].

Фиброзирование печени является результатом нарушения динамики раневого процесса в печени в ответ на её повреждение и характеризуется повышенной продукцией матриксных белков, а также торможением процессов матриксного ремоделирования [24]. Накопление внеклеточного матрикса происходит при активном участии гетерогенной популяции миофибробластов, появляющихся в печени в результате трансформации свойств печёночных звёздчатых (стеллатных) клеток (HSCs). В здоровой печени HSCs пред-

ставляют собой неактивный фенотип клеток, содержащий гладкомышечный α -актин и десмин, а в их вакуолях – жирорастворимый витамин-А. Повреждение паренхимы печени и возникающая воспалительная реакция способствуют активации и фенотипическому переходу спокойных, обогащенных витамином-А HSCs, в миофибробластический фиброгенный фенотип активированных HSCs (aHSCs) [29]. Такая трансформация связана с тем, что aHSCs начинают экспрессировать содержащиеся в них гладкомышечный α -актин и десмин, проявляют высокую пролиферативную и сократительную активность, а также продуцируют провоспалительные и профиброгенные медиаторы, белки внеклеточного матрикса и ингибиторы матриксной деградации. Клетки aHSCs фиброгенного типа, появляющиеся при хроническом повреждении печени, взаимодействуя с гепатоцитами, вызывают их апоптоз и/или некроптоз, тем самым способствуя прогрессирующему повреждению печени. В работах последних лет констатируется, однако, что воспаление, поддерживаемое в печени повреждением, представляет собой главный механизм реализации как прогрессирования фиброза так и его последующего нивелирования [8] и что комбинации различных субпопуляций врождённого и адаптивного иммунитета, контролируют как развитие фиброза так и его регресс [29–32]. Задача состоит в том, чтобы выявить тот критический уровень нарушений иммунных процессов в организме, при котором ещё может быть достигнуто устранение иммунного дисбаланса терапевтическими методами и созданы условия для регресса фиброзирующих процессов.

2. Иммунные дисфункции при прогрессировании хронических заболеваний печени

Дисбаланс врождённого и адаптивного иммунитета при хронических заболеваниях печени обусловлен нарушением в их клетках механизмов узнавания, а также реализации эффекторных и регуляторных функций [33]. На начальном этапе иммунный дисбаланс характеризуется повышенной чувствительностью и избыточным проявлением острого воспалительного ответа, а затем истощением иммунного реагирования и развитием иммунодефицита. Наиболее тяжёлым проявлением дисбаланса про- и противовоспалительных механизмов становится развитие ACLF (acute on chronic liver failure) – острого процесса на фоне хронически протекающего заболевания печени, который усугубляет сдвиги функционирования иммунной системы сначала в сторону усиления воспаления, а затем в сторону прогрессирования фиброза и цир-

роза печени [34] с развитием тяжёлых инкурабельных осложнений (портальная гипертензия, энцефалопатия и др.). Прогрессированию иммунного дисбаланса способствуют продолжающееся воздействие этиопатогенетических факторов (см. раздел 1), усиление ТБ через кишечную стенку, обусловленное эндотоксемией в условиях массовой гибели гепатоцитов, а также повышение частоты возникновения системных бактериальных инфекций [34, 35]. Степень выраженности иммунной дисфункции определяется также тяжестью течения ХПН, и в клинике это было подтверждено тем [36, 37], что у пациентов с циррозом печени проявления функциональных отклонений **иммунозависимых** генов врождённого иммунитета становятся более выраженными, чем у пациентов без цирроза.

2.1. Дисфункция врождённого иммунитета

2.1.1. Экспрессия и функция Толл-подобных рецепторов. В печени наиболее изучено семейство так называемых Толл-подобных рецепторов (TLRs), относящихся к мембранным паттерн-распознающим рецепторам (PRRs). Они экспрессируются в паренхиматозных и непаренхиматозных клетках печени и позволяют клеткам врождённого иммунитета выявлять поступившие в организм патогены путём активации клеточного звена врождённого иммунитета [38]. В опытах на грызунах, в частности было показано, что в патогенезе фиброобразования печени наиболее важная роль принадлежит активации TLR2-, TLR4- и TLR9 – опосредованным путям [39, 40], а при прогрессировании вирусных гепатитов – активации TLRs 1–4 и TLRs 6–9 [14, 38]. Основными эффекторами TLR-лиганд-опосредуемого фиброгенеза являются звездчатые клетки печени (HSCs), которые, как известно, регулируют структурный гомеостаз органа. Направленность регуляции зависит от степени исходной активации этих клеток и степени баланса секреции про- и антифибротических цитокинов, а также от состава активирующихся иммунных клеток [41]. Профибротические иммунные клетки (M1-макрофаги, нейтрофилы, Th17, CD8-Т клетки, естественные Т-киллеры (NTK) способствуют развитию фиброза печени. В то же время секреция IL-10, IL-22, IFN γ , TRAIL (апоптоз – индуцирующие лиганды TLRs, связанные с секрецией TNF-фактора), а также прямая ликвидация активированных HSCs (aHSCs) с помощью антифибротических иммунных клеток [M2-макрофагов, CD11b⁺Gr1⁺-клеток костного мозга, Treg, Th17, NKT, но особенно естественных киллеров (NK)], способны регулировать aHSCs в антифиброгенном и противовоспалительном направлении, главным образом, на ранней стадии развития фиброза [42].

Подчёркивается [41, 42], однако, что при регуляции структурного гомеостаза печени следует учитывать способность макрофагов, НК, Th17 и дендритных клеток проявлять и противоположно направленные свойства.

По мере прогрессирования ХПН и постепенного перехода фиброза в цирроз в организме развивается ослабление экспрессии и снижение восприимчивости TLRs сигнальных путей. Полагают, что эти изменения могут быть вызваны: длительной экспозицией TLRs к токсическим бактериальным продуктам, поступающим из кишечника в кровь в результате ТБ; экзогенно поступающими токсическими продуктами (этанол, недоокисленные продукты обмена потребляемых жиров и др.), а также повреждением и даже гибелью TLRs-лигандов, содержащихся в гепатоцитах [43, 44]. Перечисленные факторы признаны обязательными компонентами развивающейся тяжёлой цирроз-ассоциированной иммунной дисфункции (CAID) [45], которую характеризуют как «сепсис-подобный иммунный паралич» [46]. При циррозе печени отмечается также: снижение способности печёночных макрофагов (Купферовские клетки) фильтровать накапливающиеся бактериальные продукты, снижение липополисахарид-обезвреживающей функции альбумина, а также низкий уровень выработки в гепатоцитах липопротеинов высокой плотности и апо-липопротеина – A1 [47, 48]. В результате при циррозе снижение функции клеток печени ведёт к дальнейшему повышению в крови иммуногенных и токсичных продуктов, которые способствуют угнетению экспрессии и дисфункции TLRs, прежде всего, TLR-2 и TLR-4 [49, 50], что находит отражение в развитии дисфункции клеток врождённого иммунитета.

2.1.2. Моноциты. Нарушения функции моноцитов при ХПН включают повреждения процессов хемотаксиса, генерации супероксидных радикалов, фагоцитоза, киллерной активности и продукции лизосомальных энзимов [33]. У больных с ХПН обнаружено значительное увеличение циркулирующих моноцитов со сдвигом в сторону накопления неклассической субпопуляции CD14⁺CD16⁺M [51], обладающей провоспалительным и профиброгенным потенциалом. Эти клетки экспрессируют более высокие уровни CD183, HLA-D α , низкоаффинные рецепторы Fc γ RII и IL-2R (CD25), чем классическая субпопуляция CD14⁺⁺CD16⁻ моноцитов [52, 53]. Полагают [54], что sIL-2R (sCD25) может служить маркером активации субпопуляции CD14⁺CD16⁺⁺M, как при ХПН, так и при формировании фиброза и цирроза печени, при которых уровень sIL-2R особенно повышен. У больных с разви-

вающимся циррозом и повышенной ТБ в моноцитах может выявляться повышенная экспрессия TNF α , HLA-Dg и CD80 [78]. В то же время имеются наблюдения возникновения функциональной деактивации моноцитов при ACLF и на поздней стадии цирроза [46, 56, 57]. Эта деактивация рассматривается как феномен «иммунного паралича» и характеризуется угнетением в моноцитах экспрессии HLA-Dg, iNOS (inducible nitric oxide synthase) и ко-стимуляторных молекул (CD40, CD86), а также сниженной секрецией TNF α . Полагают [46, 56], что снижение экспрессии HLA-Dg (< 40%) свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. В целом состояние «иммунного паралича» характеризуется в организме супрессией провоспалительных (снижение уровня TNF α) и преобладанием противовоспалительных (повышение уровня IL-6 и IL-10) цитокинов в сыворотке крови, что создаёт благоприятные условия для развития фиброзирующих процессов. Показано, что у больных с сепсисом и сниженной HLA-Dg экспрессией функция моноцитов может быть восстановлена применением иммуномодулирующих факторов GM-CSF и INF- γ [56]. Однако, целесообразность использования этих факторов для коррекции функции моноцитов при CAID и ACLF нуждается в подтверждении.

2.1.3. Макрофаги. Развитие ХПН является в значительной степени результатом моноцит/макрофагально-опосредованного повреждения печени, которое запускается и поддерживается воспалительными медиаторами [57, 58]. В развитии хронического повреждения печени активно участвуют, прежде всего, резидентные макрофаги, которые представлены купферовскими клетками. Активация купферовских клеток, как и моноцитов осуществляется через PRRs сигнальные пути. Взаимодействуя с различными клетками врождённого иммунитета активированные купферовские клетки поддерживают воспаление в печени, привлекая фагоцитарные клетки в зоны повреждения через секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности через секрецию MCP-1 – моноцитарного-хемоаттрактантного протеина-1 [33]. Активированные купферовские клетки осуществляют также перекрёстный обмен информацией с aHSCs и через повышенную регуляцию адгезивных молекул способствуют развитию фиброгенеза печени и его прогрессированию в цирроз [59] на фоне стресс-индуцированного «иммунного паралича». Однако, активированные купферовские клетки способствуют прогрессированию фиброза и цирроза печени и другими путями.

В частности, была показана сильная корреляционная связь между sCD163 (растворимый рецептор

и биомаркер активации макрофагов) [60] и градиентом давления в воротной вене, что указывает на участие купферовских клеток в прогрессировании ХПН [61] и в формировании тяжёлых осложнений при циррозе печени (кровотечение из вен пищевода при компенсаторном развитии коллатерального кровотока). При прогрессировании цирроза наряду со снижением эффективности фагоцитарной функции купферовских клеток начинает проявляться недостаточность функции всей ретикуло-эндотелиальной системы организма [62]. Это обстоятельство вносит дополнительный вклад в дальнейшее снижение выведения из организма циркулирующих патогенов – бактерий и токсинов при ТБ из кишечника и способствует повышению риска развития тяжёлых бактериальных инфекций в организме, а также развитию токсемии и стресс-индуцированного «иммунного паралича» [33].

2.1.4. Полиморфноядерные лейкоциты. Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) – базофилы, эозинофилы и нейтрофилы, на ранних и поздних стадиях ХПН находятся в полностью активированном состоянии и, как полагают [63], это происходит из-за дисфункции TLRs-2, -4 и -9, развивающейся в условиях ТБ и эндотоксемии. Результатом длительной активации ПМЯЛ является снижение в них L-селектина, накопление продуктов перекисного окисления липидов и кислородных радикалов [64], а также повышение активности нейтрофильной эластазы [65], которые вызывают энергетическое истощение и повреждение ПМЯЛ со снижением их функциональной активности: хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидного потенциала на бактериальные стимулы [33]. Прогрессирование ХПН и развитие цирроза сопровождается дальнейшим снижением фагоцитоза и киллерной активности ПМЯЛ, что коррелирует с темпом развития тяжёлых инфекций в организме и наступлением смерти при явлениях полиорганной недостаточности. Подобно другим клеткам врождённого иммунитета ПМЯЛ на раннем этапе развития ХПН проявляют гиперактивность, а по мере её прогрессирования – депрессию, истощение и дисфункцию. Гиперактивные ПМЯЛ участвуют в процессах фиброгенеза и цирроза, тогда как истощённые ПМЯЛ проявляют повышенную адгезию к эндотелиальным клеткам и снижают свою миграцию в зоны инфекции [66, 67], что способствует развитию тяжёлого сепсиса. Дисфункция ПМЯЛ сопровождается также уменьшением объёма клеток и уменьшением их численности (нейтропения) в результате усиленного апоптоза и развивающейся гиперсплении [68, 69]. Указанные нарушения в состоянии ПМЯЛ являются типичными проявлениями их

дисфункции при ACLF и прогрессирующем развитии CAID [65, 69].

2.1.5. Естественные киллеры. Естественные киллеры (NK) – это особая популяция лимфоцитов, которая является компонентом врождённого иммунитета, т.к. способна спонтанно (без предварительной иммунизации) проявлять киллерные свойства (цитотоксичность) к инфекционным агентам и опухолевым клеткам [70, 71]. NK являются существенным компонентом врождённого иммунитета и обеспечивают поддержание структурного гомеостаза при заболеваниях печени путём элиминации активированных HSCs (аHSCs) главным образом на ранних стадиях развития фиброза [71, 72]. NK способствуют удалению аHSCs из печени, взаимодействуя с другими антифибротическими иммунными клетками (M2-макрофаги, CD11b⁺Gr1⁺ клетки костного мозга, Treg, Th17 и др.) [31]. Между тем, на стадии прогрессирующего фиброза и цитокинового дисбаланса, создаваемого профиброгенными иммунными клетками, антифиброгенные иммунные клетки начинают проявлять фиброгенную активность, что не позволяет NK в одиночку осуществлять элиминацию аHSCs [73]. Кроме того, на стадии прогрессирующего фиброза и цирроза печени у NK, как у всех клеток врождённого иммунитета, начинают проявляться депрессия, истощение и дисфункция, что также не способствует предотвращению процессов фиброобразования печени. В последнее время была выявлена новая субпопуляция лимфоидных клеток, относящихся к врождённому иммунитету – тип 3, имеющая маркер Lin CD127⁺RORγt⁻, которая обладает выраженными супрессирующими свойствами и способствует прогрессированию фиброза [30].

2.1.6. Система комплемента. Система комплемента в организме объединяет работу врождённого и адаптивного иммунитета. Она представлена сывороточными белками и несколькими белками клеточных мембран, синтезируемыми в печени и опосредующими воспалительные реакции с участием ПМЯЛ и макрофагов. При хронических фиброзирующих заболеваниях печени, особенно на стадии развития цирроза, в работе этой системы возникают глубокие нарушения [74], характеризующиеся низкой опсонической активностью и сниженными уровнями комплемента, особенно компонента C-3. В результате при циррозе печени происходит ослабление узнавания бактерий и связывания их с фагоцитами, а также снижение их бактерицидной способности [75]. Именно поэтому среди больных с циррозом повышена заболеваемость, особенно пневмококковой пневмонией, а смертность таких больных достоверно превышает смертность среди больных

без цирроза [76]. Полагают, что повышенная заражаемость инфекцией обусловлена нарушением функции рецепторов, распознающих инфекцию, а также снижением уровня белков в сыворотке крови, синтезируемых в печени, прежде всего, снижением уровня компонента C-3 системы комплемента и рецепторного острофазного белка – маннозосвязывающего лектина (MBL) [76, 77]. Сообщается, что у больных с продвинутой стадией цирроза уровень MBL значительно снижен, а при полном дефиците MBL повышается вероятность и сокращается время развития инфекций.

2.2. Дисфункция адаптивного иммунитета

2.2.1. В-лимфоциты и иммуноглобулины.

Уже давно известно, что нарушения функции В-лимфоцитов (В-лф) при ХПН обусловлены ослаблением антигенпрезентирующих свойств купферовских клеток и самих В-лф. В последние годы появилась дополнительная информация о природе нарушений функции В-лф и участии их в развитии фиброза и цирроза печени. Методом проточной цитометрии было показано [78], что CD27⁺ В-лф (клетки памяти) выявляются в пуле В-лф намного реже у больных с фиброзом и циррозом печени и что снижение CD27⁺/CD19⁺ В-лф свидетельствует о прогрессировании заболевания печени и развитии иммунной декомпенсации. Известно, что в здоровом организме экспрессия CD27⁺ В-лф непосредственно связана с ко-стимуляторной активацией CD40/TLR9 [79], однако, В-лф, выделенные из крови больных с циррозом, не реагировали на CD40/TLR9 активацию (наступало снижение TNF-β секреции и IgG – продукции). Было установлено также, что присутствие бактериальных продуктов в крови при прогрессирующей ХПН играет определяющую роль в индукции изменений В-клеточных функций. Показано, что растворимые факторы, такие как липополисахарид-связывающий белок (LBP) [80] и бактериальная ДНК [81], связанные с ТБ и часто выявляемые в крови при алкогольном циррозе, способны активировать В-клетки. С повышенной TLR9 экспрессией в В-лф связывают также и избыточную продукцию иммуноглобулинов-А (IgA) этими клетками [82]. Полагают также, что повышенная продукция IgA, более выраженная у пациентов с циррозом по сравнению с контролем (без цирроза), обусловлена активационным воздействием бактериальной ДНК в условиях ТБ [83]. Повышенная продукция IgA при циррозе может быть также обусловлена появлением различных антител против белков кишечных бактерий в условиях ТБ [84] или против белков паци-

ента, имеющих перекрёстнореактивные эпитопы с бактериальным составом его сыворотки [85]. Такие антитела присутствуют, главным образом у больных с прогрессирующей ХПН сопровождающейся портальной гипертензией. Состав и выраженность бактериальной нагрузки в самом кишечнике при сохраняющейся ТБ также оказывает воздействие на продукцию так называемых «невоспалительных» антител класса IgA [85, 86]. В тоже время, продукция специфических иммуноглобулинов G у больных с алкогольным циррозом снижена [85]. Снижение выработки специфических иммуноглобулинов и Ig-ответа было выявлено также при гепатит-В [87] и гепатит-А вакцинации [88] у больных с алкогольным циррозом печени.

2.2.2. Т-лимфоциты. Известно, что различные популяции Т- лимфоцитов (Т-лф) могут обладать про-, антифиброгенными или двойственными свойствами в зависимости от сложившегося взаимодействия их с HSCs [41]. Повышенное количество CD8⁺ Тлф и снижение соотношения CD4⁺/CD8⁺ ассоциируется с усилением фибротических процессов в печени мышей и человека. Изучение свойств CD8-Тлф у больных циррозом позволило выявить среди этих клеток CD8-Тлф субпопуляцию с иммуносупрессирующей HLA-Dg экспрессией, присутствие которой коррелирует с неблагоприятным исходом болезни и развитием инфекции [89, 90]. Транскрипционный анализ HLA-Dg-CD8-Тлф позволил выявить в этих клетках сниженную регуляцию генов, вовлечённых в продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, исследования показали, что HLA-Dg-CD8-Тлф от больных с тяжелой ХПН проявляют сниженную способность индуцировать пролиферацию аутологических мононуклеарных клеток периферической крови. Так при сокультивировании HLA-Dg-CD8-Т-клеток с моноцитами происходило образование иммуносупрессивного фенотипа моноцитов, характеризующегося повышенным уровнем экспрессии генов *MERTK* и *PD-1*. Образование иммуносупрессивного фенотипа моноцитов обычно возникало у больных при развитии ACLD и сопровождалось снижением продукции провоспалительных цитокинов, что коррелировало с тяжестью заболевания [89]. При сокультивировании HLA-Dg-CD8-Тлф с аутологичными нейтрофилами также наступало снижение активации их маркеров: выявлялась повреждённая фагоцитарная активность, а также сниженная способность продуцировать TNFα в условиях применения бактериального продукта – липополисахарида. Эти наблюдения подтверждают результаты более ранних исследований

[91], в которых показано, что нейтрофилы у больных с циррозом хронически активированы, но функционально истощены. Это проявлялось высоким уровнем продукции ими кислородных радикалов в покое, сниженным хемотаксисом и сниженной киллерной активностью. Установлено, что CD4⁺ Т-лф, продуцирующие IL17 (Th17), вместе с NKT-клетками также вовлечены в процесс фиброобразования печени; однако их участие в фиброгенезе зависело от цитокинового профиля. Показано, что продукция IL17, IL4 и IL13 способна активировать профиброгенные свойства клеток, в то время как секреция IFNγ, TNFα и IL22 – антифиброгенные. Регуляторные Т-лф (Treg) – CD4⁺CD25⁺ [FOX P3] в близком окружении с aHSCs через секрецию IL10 также могут проявлять антифиброгенные свойства, но не на стадии развития цирроза [41]. В исследовании М. Márquez и соавт. [92] описаны интенсивные нарушения Т-клеточных компартментов в иммунной системе у больных с циррозом. Указывается, что высокая антигенная нагрузка, как следствие повышенной ТБ, выявляемая повышенным уровнем липополисахарид-связанного белка (LBP), вносит вклад в пролонгированную активацию и последующее истощение функции Т-лф. Так у больных с циррозом наблюдалось значительное снижение общего количества Т-лф (CD3⁺ клеток) в периферической крови и значительное повышение отношения активированных CD4⁺Ткл к стареющим CD8⁺Ткл (CD8CD45RO⁺CD57 клеткам) и отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Содержание Treg лф (CD4⁺CD25⁺ [FOX P3]) также было повышенным при циррозе и коррелировало с уровнем LBP. Сниженная регуляция ко-стимуляторных молекул Тлф, таких как CD28, была также отмечена при прогрессирующем циррозе. Представленные сведения позволяют заключить, что при циррозе дисфункции В и Т- лимфоцитов после длительной и избыточной активации участвуют в формировании истощения и супрессии иммунитета наряду с клетками врождённого иммунитета. В результате повышается чувствительность организма к бактериальным инфекциям и септическим осложнениям, у Т-лф утрачивается роль переносчиков восстановительных регенерационных сигналов клеткам печени [5], а в печени активизируются процессы заместительного морфогенеза, усиливается цирроз; в организме нарастают признаки полиорганной недостаточности [93]. Длительная супрессия функций иммунных клеток крови сопровождается активацией в них механизмов программируемой гибели, в которые вовлекается и костный мозг, являющийся в организме центральным органом имму-

ногенеза, а также индуктором и регулятором восстановительного морфогенеза клеток паренхиматозных органов, в том числе печени [4, 6].

3. Дисфункция клеток и структурных компонентов ниш костного мозга при прогрессирующем циррозе печени

Прогрессирующая ХПН, переходящая в цирроз, а также сохраняющаяся токсемия и ТБ характеризуются не только глубокой дисфункцией клеток иммунной системы периферической крови (синдром CAID), но также дисфункцией всей системы клеток иммунитета, в том числе клеток костного мозга [94, 95]. Дисфункция клеток костного мозга проявляется структурными и функциональными нарушениями гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток, (о чём свидетельствует прогрессирующая дисфункция клеток врождённого и адаптивного иммунитета), а также нарушением их взаимодействия с компонентами ниш костного мозга (мезенхимальные/стромальные клетки, Шванновские клетки, нейрональные волокна и эндотелиальные клетки). Следствием развития этих нарушений в костном мозге становится устойчивая и тяжёлая дисрегуляция (торможение) процессов восстановительной регенерации клеток крови и иммунных клеток в центральном и периферических органах иммуногенеза (костный мозг, селезёнка и лимфоузлы), что проявляется цитопенией в периферической крови, гиперспленией и прогрессированием фиброза и цирроза печени [95]. Снижение регенераторного потенциала гемопоэтических и мезенхимальных стволовых/прогениторных клеток костного мозга при циррозе печени является также фактором ограниченной (слабо выраженной) эффективности активационного терапевтического воздействия на клетки костного мозга больного эндогенных и экзогенных факторов роста [96, 97], а также аутологичных клеток костного мозга при их трансплантации [98]. При прогрессирующем циррозе печени терапия аутологичными или аллогенными клетками костного мозга [(гемопоэтические стволовые/прогениторные клетки или мезенхимальные/стромальные клетки (МСК)] от здорового донора не всегда оказывалась эффективной и даже была способна усилить эффект повреждения и фибрирования печени [99], что, возможно, обусловлено более интенсивной активацией дифференцировки отдельных субпопуляций МСК в миофибробласты в профибротическом микроокружении [100]. Полагают [101], что при ХПН состояние хронической интоксикации, ТБ, измененного метаболизма (повышение продукции кислородных радикалов и нарушение энергетического обмена), а также прогрессирующего системного воспаления вызывает в организме при циррозе жёсткий стресс клеток костного мозга, который ведёт к истощению функции и гибели гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток и МСК в компартментах костного мозга из-за развивающегося воспалительного старения и деструкции компонентов их ниш [102]. С. Bihari и соавт. [95], используя иммуногистохимические методы, установили снижение количества CD34⁺ гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток в костном мозге у больных с циррозом по сравнению с контролем. Из-за широкого диапазона значений CD34⁺ гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток в биоптатах костного мозга этих больных было проведено дополнительное исследование состояния костного мозга в зависимости от MELD – тяжести состояния больных с циррозом (MELD – model of End-Stage Liver Disease). Оказалось, что у больных с значениями MELD < 15 – (т.е. слабая или средняя степень выраженности ХПН и цирроза) уровень CD34⁺ гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток в биоптатах костного мозга был, хоть и незначительно, но повышен по сравнению с контролем. С повышением тяжести состояния больных уровень CD34⁺ клеток костного мозга прогрессивно снижался, и снижение становилось достоверным при MELD > 15. У больных с циррозом и MELD > 15 отмечалось значительное снижение гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток: CD34⁺, CD117⁺, Thy-1⁺ клеток, а также клеток Lin⁻/CD34⁺/CD39⁻/CD90⁺ по сравнению с больными, где MELD < 15. В этом исследовании авторы отметили, что на ранних стадиях цирроза в отличие от поздней стадии в костном мозге усиливается пролиферация гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток и гемопоэз – как проявление ещё сохраняющихся компенсаторных резервов костного мозга на ранних стадиях цирроза. Поскольку состояние гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток костного мозга находится под регуляторным контролем компонентов местных периартериоларных ниш, было исследовано также состояние МСК с использованием анти-нестинных антител у больных с циррозом и в контрольной группе [95]. Было показано, что количество нестин⁺МСК в биоптатах у больных с циррозом становилось значительно ниже, чем в контроле, причём в отличие от CD34⁺ гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток снижение нестин⁺МСК у больных с циррозом наблюдалось даже на ранней стадии цирроза и было особенно значительным у больных, где MELD > 15. Компонентами ниш костного мозга являются также симпатические нервные

волокна и Шванновские клетки, которые обеспечивают сохранность структуры и функции нестин⁺МСК в костном мозге.

Иммуногистохимическое исследование шванновских клеток с помощью маркера S-100 и симпатических нервных волокон с помощью антиглиального фибриллярного кислого белка (GFAP) позволило установить значительное снижение в костном мозге и GFAP⁺ симпатических нервных волокон, и S-100⁺ шванновских клеток у больных с циррозом печени при значениях MELD < и >15. Можно предположить, что снижение нестин⁺МСК в нишах костного мозга обусловлено дегенерацией симпатических нервных волокон и шванновских клеток. Кроме того, снижение нестин⁺МСК может быть обусловлено дифференцировкой этих клеток в фибробласты. Установлено также [95], что у больных с циррозом печени в плазме крови из костного мозга определялись преимущественно повышенные уровни провоспалительных цитокинов и сниженные уровни гемопоэтических ростовых факторов. При MELD >15 было отмечено значительное увеличение содержания IL-6, моноцит – хемоаттрактантного белка-3 (MCP-3), TNF- α , IFN- γ , IL-1 β TGF- α и значительное снижение содержания онкостатина-моноцитов, а также стволовых клеточных факторов -SCF и SCDF-1 по сравнению с больными имеющими MELD <15. Ранее было показано, то хроническая и чрезмерная воспалительная цитокиновая сигнализация [103], особенно TNF- α и IFN γ , оказывает отрицательное воздействие на гемопоэтические стволовые/прогениторные клетки, вызывая их анергию и гибель. Известно также, что IL-1 β вносит вклад в повреждение симпатических нервных волокон и оказывает неблагоприятное воздействие на выживание МСК и шванновских клеток. Снижение ростовых факторов (SCF, SCDF-1) обусловлено снижением образования их в костном мозге, а также повышенным расходом их в условиях постоянно требуемой регенерационной поддержки повреждённой печени, что приводит к постепенному истощению функции всех клеток и деструкции компонентов ниш костного мозга [104]. Мультивариантный анализ, выполненный в работе [95], позволил установить, что содержание CD34⁺клеток в мазках клеток костного мозга менее 10 в поле зрения может служить достоверным предиктором развития сепсиса у больных с циррозом и что снижение CD34⁺ на 1 единицу повышает шанс развития сепсиса у этих больных на 16%. Повреждённый костный мозг у больных с прогрессирующим циррозом печени формирует низкие гематологические показатели, развитие анемии [105] и тром-

боцитопении, а также снижает регенерационный потенциал клеток всех тканей и органов при циррозе печени. На примере трансплантации печени [95] было показано, что при значениях CD34⁺<10 в мазках клеток костного мозга у реципиентов увеличивался срок госпитального периода; кроме того, в течение 6 мес наблюдения из 6 реципиентов печени у 2 развился сепсис (1 умер) и у 2 – острое отторжение; у 13 реципиентов с значениями CD34⁺>10 только у 1 развился острый криз отторжения и все выжили в течение 6 мес. В работе С.В. Готье и соавторов [106] также показано, что реципиенты с более низкими значениями CD34⁺ гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток в периферической крови перед трансплантацией печени имели больший шанс развития ранней дисфункции трансплантата, чем те у кого уровень этих клеток был выше. Из этой работы следует также, что предварительное измерение содержания CD34⁺ клеток в периферической крови больного может быть использовано для прогнозирования эффективности не только результатов трансплантации печени, но и результатов применения методов регенерационной терапии у пациентов с тяжёлым повреждением печени.

Заключение

Проведенный анализ показал, что прогрессирующая дисфункция врождённого и адаптивного иммунитета играет определяющую роль в патогенезе хронического фиброзирующего повреждения печени, переходящего в цирроз. Возникновение и прогрессирование иммунной дисфункции является также следствием стрессорного повреждения и истощения функции клеток и структурных компонентов ниш костного мозга на воздействие – хронической интоксикации, ТБ, изменённого метаболизма и прогрессирующего системного воспаления, сопутствующих хронически прогрессирующему повреждению печени (**рисунок**). Уже на ранней стадии формирования процессов фиброирования клетки врождённого и адаптивного иммунитета становятся в разной степени выраженности длительно гиперактивированными и среди них появляются субпопуляции с профиброгенными иммуносупрессирующими свойствами (стадия субкомпенсации). По мере прогрессирования процессов фиброирования и цирроза печени в состоянии иммунных клеток нарастают признаки истощения их функций, развития цитокинового дисбаланса и выраженной иммуносупрессии (стадия декомпенсации). Иммуносупрессия как проявление прогрессирующей дисфункции иммунной системы – важнейшей регуляторной системы организма (наряду с нервной и гуморальной системами), на фоне ТБ

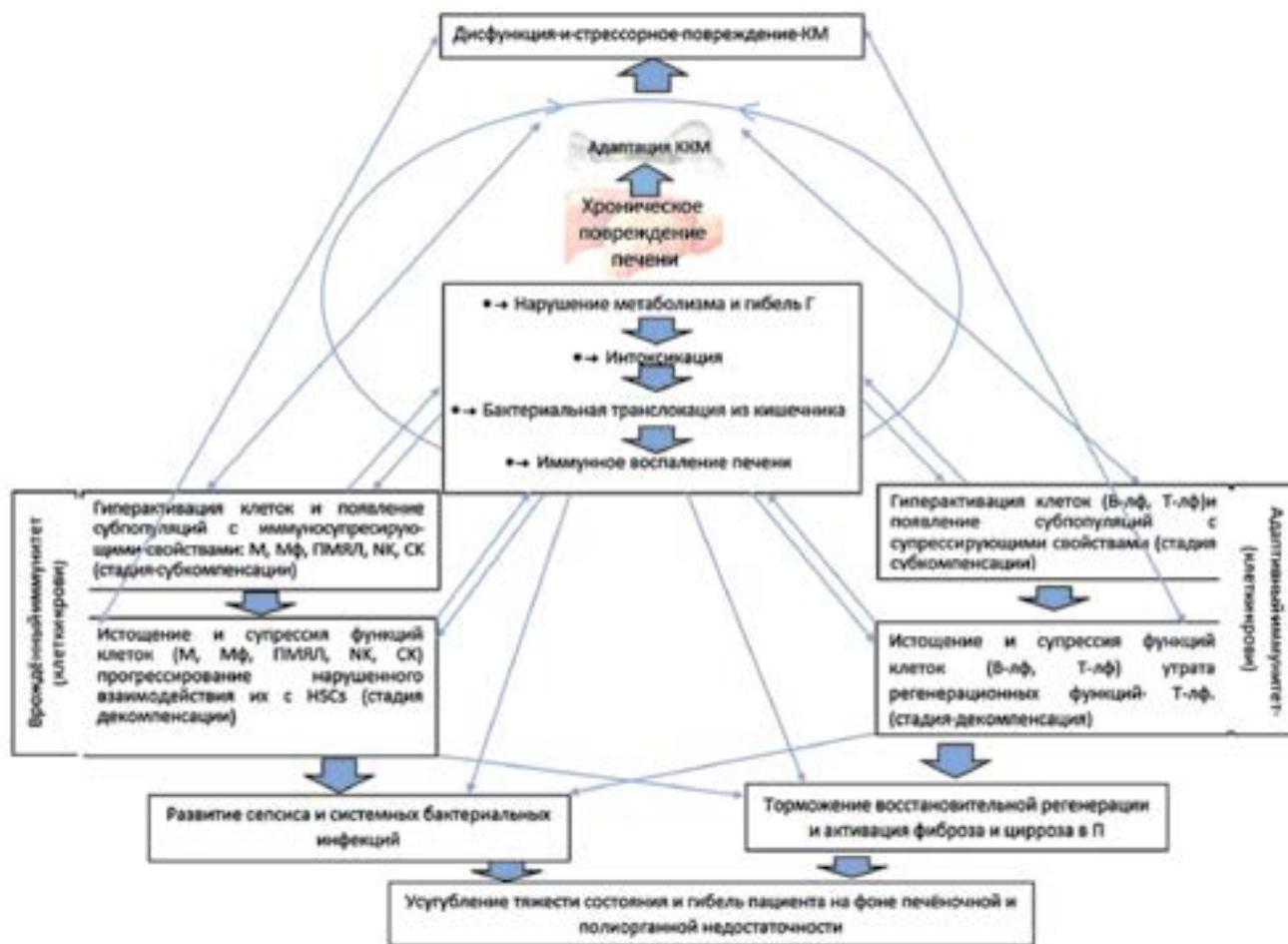


Схема патогенеза прогрессирующей иммунной дисфункции при хронических фиброзирующих заболеваниях печени (по данным современной литературы).

Scheme of the pathogenesis of progressive immune dysfunction at chronic fibrosing liver diseases.

и системной эндотоксемии становится фактором, формирующим состояние повышенной восприимчивости организма бактериальных инфекций и септических состояний. Кроме того, иммуносупрессия становится фактором, препятствующим включению системных иммунных механизмов в регуляцию процессов восстановительной регенерации печени, и становится фактором активации в ней местных тканевых процессов – заместительной регенерации с прогрессирующим развитием фиброза и цирроза. Торможение восстановительной регенерации в печени наступает как результат ослабления или утраты регуляторной функции клеток адаптивного иммунитета, прежде всего, Т-лф, являющихся переносчиками регенерационных сигналов повреждённым паренхиматозным клеткам печени [107], а также как результат истощения функ-

ции всех клеток врождённого иммунитета и, прежде всего, НК, которые становятся неспособными осуществлять элиминацию из ткани печени – фиброгенный фенотип клеток – активированных HSCs.

Стадийность в динамике развития иммунного дисбаланса при формировании цирроза печени, характеризуемая различными маркерами врождённого и адаптивного иммунитета, а также количеством содержащихся в периферической крови CD34⁺ клеток костного мозга указывает на целесообразность использования этих показателей для оценки тяжести (обратимости) повреждения печени, а также для прогнозирования эффективности применяемой терапии в зависимости от стадии иммунной дисфункции и степени развития деструктивных процессов в костном мозге.

Литература

(п.п. 1–3; 8–99; 101–106 см. References)

4. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Зотиков Е.А. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. 2009; М., Изд-во РАМН.
5. Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль Т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов. *Успехи современной биологии*. 2015; 135(2): 189–202.
6. Бабаева А.Г., Тишевская Н.В., Геворкян Н.М. О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах. М.; 2016, Изд-во НИИ морфологии человека РАН.
7. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Влияние морфогенетической активности лимфоцитов на реактивность и резистентность организма. *Онтогенез*. 2018; 49(1): 54–66.
100. Арбатский М.С., Вигровский М.А., Басалова Н.А., Дьячкова У.Д., Григорьева О.А., Ефименко А.Ю. Выявление субпопуляций мезенхимальных стромальных клеток с различными ответами на профибротические стимулы с помощью анализа транскриптома отдельных клеток. Материалы V Национального конгресса по регенеративной медицине. Москва, 23–25 ноября 2022 г. *Гены и клетки*. 2022; 17(3): 34.
107. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Роль лимфоцитарных РНК в межклеточном информационном обмене и регуляции регенеративных процессов. *Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2016; 102(11): 1280–301.

References

1. Chun-Liang Chen, Yu-Cheng-Lin. Autophagy dysregulation in metabolic associated fatty liver disease: a new therapeutic target. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, Sep. 2; 23(17): 10055. doi: 10.3390/ijms231710055
2. Sargenti K., Johansson A., Bertilsson S., Mattsby-Baltser I., Klintman D., Kalaitzakis E. Dysfunction of circulating polymorphonuclear leukocytes and monocytes in ambulatory cirrhotic predicts patient outcome. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61: 2294–302. doi: 10.1007/s10620-016-4132-3
3. Osna N.A., New-Aaron M., Dagur R.S., Thomes P., Simon L., Levitt D., et al. A review of alcohol – pathogen interactions: New insights into combined disease pathomechanisms. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2022, Mar; 46(3): 359–70. doi: 10.1111/acer.14777
4. Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Zotikov E.A. *The role of lymphocytes in the operational change in the tissue development program. 2009. [Rol' limfocitov v operativnom izmenenii programmy razvitiya tkaney]*. Moscow Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences. (In Russian)
5. Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M., Kozlova N.I. The role of T-lymphocytes in the hormonal regulation of morphogenetic processes. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2015; 135(2): 189–202. (In Russian)
6. Babaeva A.G., Tishevskaya N.V., Gevorkyan N.M. *On the morphogenetic properties of RNA in lymphoid and stem cells during recovery processes. [O morfogeneticheskikh svoystvakh RNK limfoidnykh i stvolovykh kletok pri vosstanovitel'nykh processakh]*. 2016 Moscow, Publishing House of the Research Institute of Human Morphology RAS. (In Russian)
7. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The influence of the morphogenetic activity of lymphocytes on the reactivity and resistance of the organism. *Ontogenез*. 2018; 49(1): 54–66. (In Russian)
8. Gual P., Gilgenkrantz H., Lotersztajn S. Autophagy in chronic liver diseases: the two faces of Janus. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017; 312: 263–73. doi: 10.1152/ajpcell.00295.2016
9. Xiaojin Wu, Xiude Fan, Tatsunori Miyata, Adam Kim, Christina K Cajigas-Du Ross, Semanti Ray, et al. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 2022 Oct 21. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435
10. Yoon Mee Yang, Ye Eun Cho, Seonghwan Hwang. Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammatory Liver Injury in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 11; 23(2): 774. doi: 10.3390/ijms23020774
11. Stephanie Jung, Sebastian Maximilian Altstetter, Ulrike Protzer. Innate immune recognition and modulation in hepatitis D virus infection. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(21): 2781–91. doi: 10.3748/wjg.v26.i21.2781
12. Yu Yang, Zheng-Kun Tu, Xing-Kai Liu, Ping Zhang. Mononuclear phagocyte system in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(44): 4962–73. doi: 10.3748/wjg.v24.i44.4962
13. Hui Peng, Zhigang Tian. NK cells in liver homeostasis and viral hepatitis. *Sci China Life Sci.* 2018 Dec; 61(12): 1477–85. doi: 10.1007/s11427-018-9407-2
14. Yang Gao, Narayan Nepal, Shi-Zhu Jin. Toll-like receptors and hepatitis C virus infection Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2021 Dec; 20(6): 521–9. doi: 10.1016/j.hbpd.2021.07.011
15. Ahmed El-Shamy, Andrea D Branch, Thomas D Schiano, Peter D Gorevic. The Complement System and C1q in Chronic Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia. *Front Immunol.* 2018 May 29; 9: 1001. doi: 10.3389/fimmu.2018.01001
16. Maryam Dadmanesh, Mohammad Mehdi Ranjbar, Khodayar Ghorban. Inflammasomes and their roles in the pathogenesis of viral hepatitis and their related complications: An updated systematic review *Immunol Lett.* 2019 Apr; 208: 11–18. doi: 10.1016/j.imlet.2019.03.001
17. Luci C., Bourinet M., Leclere P.S., Anty R., Gual P. Chronic inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020 Dec 14; 11: 597648. doi: 10.3389/fendo.2020.597648. e Collection
18. Luo X. Li H., Ma L., Zhou J., Guo X., Woo S.L., et al. Expression of STING is increased in liver tissue from patients with NAFLD and promotes macrophage-mediated hepatic inflammation and fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2018 Dec; 155(6): 1971–84.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.010
19. Tatsunori Miyata, Laura E Nagy. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Oct; 26(4): 618–25. doi: 10.3350/cmh.2020.0142 Epub 2020 Sep 21
20. Frietze K., Brown A.M., Das D., Franks R.G., Cunningham J.L., Hayward M., et al. Lipotoxicity reduces DDX58/Rig-1 expression and activity leading to impaired autophagy and cell death. *Autophagy*. 2022 Jan; 18(1): 142–60. doi: 10.1080/15548627.2021.1920818
21. Puneet Puri, Arun J Sanyal. The Intestinal Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2018 Feb; 22(1): 121–32. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.009
22. Cyriac Abby Philips, Philip Augustine, Karthik Ganesan, Shatakshi Ranade, Varun Chopra, Kunal Patil, et al. The role of gut microbiota in clinical complications, disease severity, and treatment response in severe alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2022 Feb; 41(1): 37–51. doi: 10.1007/s12664-021-01157-9
23. Bin Gao, Maleeha F Ahmad, Laura E Nagy, Hidekazu Tsukamoto. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2019 Feb; 70(2): 249–59. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.023

24. Sudeep Tanwar, Freya Rhodes, Ankur Srivastava, Paul M. Trembling, William M. Rosenberg. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 14; 26(2): 109–33. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.109
25. DeGaulle I Chigbu, Ronak Loonawat, Mohit Sehgal, Dip Patel, Pooja Jain. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* 2019 Apr 25; 8(4): 376. doi: 10.3390/cells8040376
26. Orlando de Souza Pires-Neto, Ednelza da Silva Graça Amoras, Maria Alice Freitas Queiroz, Sâmia Demachki, Simone Regina da Silva Conde, Ricardo Ishak. Hepatic TLR4, MBL and CRP gene expression levels are associated with chronic hepatitis C. *Infect Genet Evol.* 2020 Jun; 80: 104200. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104200
27. Tian-Yang Li, Yang Yang, Guo Zhou, Zheng-Kun Tu. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review World J Gastroenterol. 2019 Jul 21; 25(27): 3527–37. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3527
28. Daniel Sepulveda-Crespo, Salvador Resino, Isidoro Martinez. Strategies Targeting the Innate Immune Response for the Treatment of Hepatitis C Virus-Associated Liver Fibrosis Drugs. 2021 Mar; 81(4): 419–43. doi: 10.1007/s40265-020-01458-x
29. Mallat A., Lotersztajn S. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 5. Novel insights into liver fibrosis. //Am. J. Physiol Cell Physiol. 2013; 305: 789–99. Doi: 10.1152/ajpcell.00230.2013
30. Siqi Wang, Jing Li, Shengdi Wu, Lisha Cheng, Yue Shen, Wei Ma Type 3 innate lymphoid cell: a new player in liver fibrosis progression. *Clin Sci (Lond).* 2018 Dec 13; 132(24): 2565–82. doi: 10.1042/CS20180482 Print 2018 Dec 21.
31. Yang Zhang, Yuan Wu, Wenjuan Shen, Bingyu Wang, Xingxing Yuan. Crosstalk between NK cells and hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review). *Mol Med Rep.* 2022 Jun; 25(6): 208. doi: 10.3892/mmr.2022.12724
32. Daniel S Smyk, Athanasios Mavropoulos, Giorgina Mieli-Vergani, Diego Vergani, Marco Lenzi, Dimitrios P Bogdanos. The Role of Invariant NKT in Autoimmune Liver Disease: Can Vitamin D Act as an Immunomodulator? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun 26; 2018: 8197937. doi: 10.1155/2018/8197937 eCollection 2018
33. Sipeki N., Antal – Szalmas P., Lakatos P.L., Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14; 20(10): 2564–77. Doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2564
34. Mireia Casulleras, Ingrid W Zhang, Cristina López-Vicario, Joan Clària. Leukocytes, Systemic Inflammation and Immunopathology in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Cells.* 2020 Dec 8; 9(12): 2632. doi: 10.3390/cells9122632
35. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2014; 60: 197–209.
36. Tandon P., Garcia – Tsao G. Bacterial infections, sepsis and multi-organ failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008; 28: 26–42.
37. Duddempudi A.T. Immunology in alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2012; 16: 687–98.
38. Żeromski Jan, Kierepa Agata, Brzezicha Bartosz, Kowala-Piaskowska Arleta, Mozer-Lisewska Iwona. Pattern Recognition Receptors: Significance of Expression in the Liver Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2020 Sep 17; 68(5): 29. doi: 10.1007/s00005-020-00595-1
39. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J. Physiol.* 2012; 590: 447–58.
40. Testro A.G., Visvanathan K. Toll-like receptors and their role in gastrointestinal disease. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 943–54.
41. Yi H.S., Jeong W.I. Interaction of hepatic stellate cells with diverse types of immune cells: foe or friend? *J. Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 Suppl 1: 99–104.
42. Claria J. Natural killer cell recognition and killing of activated hepatic stellate cells. *Gut.* 2012; 61: 792–3.
43. Li L., Chen L., Hu L., Liu Y., Sun H.Y., Tang J., et al. Nuclear factor high- mobility group box 1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology.* 2011; 54: 1620–30.
44. Bellot P., Frances R., Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013; 33: 31–9.
45. Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 727–38.
46. Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer- Stranghoner A., Vidacek D., Siewert E. et al., Patients with acute on chronic liver failure display sepsis-like immune paralysis. *J. Hepatol.* 2005; 42: 195–201.
47. Oettl K, Birner-Gruenberger R, Spindelboeck W, Stueger HP, Dorn L, Stadlbauer V, et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J. Hepatol.* 2013; 59: 978–83.
48. Galbois A., Thabut D., Tazi K.A., Rudler M., Mohammadi M.S., Bonnefont- Rousselot D., et al., Ex vivo effects of high-density lipoprotein exposure on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in patients with severe cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49: 175–84.
49. Pimentel-Nunes P., Roncon-Albuquerque R., Dinis-Ribeiro M., Leite-Moreira A.F. Role of Toll-like receptor impairment in cirrhosis infection risk: are we making progress? *Liver Int.* 2011; 31: 140–1.
50. Testro A.G., Gow P.G., Angus P.W., Wongseelashote S., Skinner N., Markovska V., et al. Effects of antibiotics on expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 on mononuclear cells in patients with advanced cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010; 52: 199–205.
51. Zimmermann H.W., Seidler S., Nattermann J., Gassler N., Hellerbrand C., Zerneck A., et al., Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One.* 2010; e11049.
52. Tacke F. Functional role of intrahepatic monocyte subsets for the progression of liver inflammation and liver fibrosis in vivo. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012; 5 Suppl. 1: S27.
53. Liaskou E., Zimmermann H.W., Li K.K., Oo Y.H., Suresh S., Stamataki Z., et al. Monocyte subsets in human liver disease show distinct phenotypic and functional characteristics. *Hepatology.* 2013; 57: 385–98.
54. Seidler S., Zimmermann H.W., Weiskirchen R., Trautwein C., Tacke F. Elevated circulating soluble interleukin-2 receptor in patients with chronic liver diseases is associated with non-classical monocytes. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 38.
55. Leber B., Mayrhauser U., Rybczynski M., Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2009; 121: 732–44.
56. Antoniades C.G., Wendon J., Vergani D. Paralyzed monocytes in acute on chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2005; 42: 163–5.
57. Riva A., Mehta G. Regulation of Monocyte- Macrophage responses in Cirrhosis – Role of Innate Immune Programming and Checkpoint Receptors. *Front Immunol.* 2019 Feb 5; 10: 167. doi: 10.3389/fimmu.2019.00167 eCollection 2019
58. Yang Y., Ying G., Wu F., Chen Z. sTim-3 alleviates liver injury via regulation of the immunity microenvironment and autophagy. *Cell Death Discov.* 2020 Jul 22; 6: 62. DOI: 10.1038/s41420-020-00299-7 eCollection 2020

59. Kolios G., Valatas V., Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7413–20.
60. Möller H.J. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012; 72: 1–13.
61. Grønbaek H., Sandahl T.D., Mortensen C., Vilstrup H., Möller H.J., Möller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 173–180.
62. Rimola A., Soto R., Bory F., Arroyo V., Piera C., Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology*. 1984; 4: 53–8.
63. Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Wright G.A., Davies N.A., Jürgens G., Hallström S., et al. Role of Toll-like receptors 2, 4, and 9 in mediating neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 296: G15–G22.
64. Bruns T., Peter J., Hagel S., Herrmann A., Stallmach A. The augmented neutrophil respiratory burst in response to *Escherichia coli* is reduced in liver cirrhosis during infection. *Clin Exp Immunol*. 2011; 164: 346–56.
65. Kai Liu, Fu-Sheng Wang, Ruonan Xu. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jan; 18(1): 38–44. doi: 10.1038/s41423-020-00560-0 Epub 2020 Nov 6.
66. Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis*. 2000; 182: 526–33.
67. Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. Granulocyte colony-stimulating factor improves deficient in vitro neutrophil transendothelial migration in patients with advanced liver disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9: 433–9.
68. Kusaba N., Kumashiro R., Ogata H., Sata M., Tanikawa K. In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med*. 1998; 37: 11–7.
69. Kalambokis G., Tsianos E.V. Endotoxaemia in the pathogenesis of cytopenias in liver cirrhosis. Could oral antibiotics raise blood counts? *Med Hypotheses*. 2011; 76: 105–9.
70. Hui Peng, Zhigang Tian. NK cells in liver homeostasis and viral hepatitis. *Sci China Life Sci*. 2018 Dec; 61(12): 1477–85. doi: 10.1007/s11427-018-9407-2 Epub 2018 Nov 2.
71. Yang Zhang, Yuan Wu, Wenjuan Shen, Bingyu Wang, Xingxing Yuan. Crosstalk between NK cells and hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review). *Mol Med Rep*. 2022 Jun; 25(6): 208. doi: 10.3892/mmr.2022.12724 Epub 2022 May 4
72. Clària J. Natural killer cell recognition and killing of activated hepatic stellate cells. *Gut*. 2012; 61: 792–793.
73. Yi H.S., Jeong W.I. Interaction of hepatic stellate cells with diverse types of immune cells: foe or friend? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28 Suppl 1: 99–104.
74. Ahmed El-Shamy, Andrea D Branch, Thomas D Schiano, Peter D Gorevic. The Complement System and C1q in Chronic Hepatitis C Virus Infection and Mixed Cryoglobulinemia *Front Immunol*. 2018 May 29; 9: 1001. doi: 10.3389/fimmu.2018.01001 eCollection 2018.
75. Homann C., Varming K., Høgåsen K., Mollnes T.E., Graudal N., Thomsen A.C., et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut*. 1997; 40: 544–549.
76. Propst-Graham K.L., Preheim L.C., Vander Top E.A., Snitily M.U., Gentry-Nielsen M.J. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol*. 2007; 7: 94.
77. Altorjay I., Vitalis Z., Tornai I., Palatka K., Kacska S., Farkas G., et al. Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53: 484–91.
78. Doi H., Iyer T.K., Carpenter E., Li H., Chang K.M., Vonderheide R.H., Kaplan D.E. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012; 55: 709–19.
79. Carpenter E.L., Mick R., Rüter J., Vonderheide R.H. Activation of human B cells by the agonist CD40 antibody CP-870,893 and augmentation with simultaneous toll-like receptor 9 stimulation. *J Transl Med*. 2009; 7: 93.
80. Albillos A., de la Hera A., González M., Moya J.L., Calleja J.L., Monserrat J., et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003; 37: 208–17.
81. Such J., Francés R., Muñoz C., Zapater P., Casellas J.A., Cifuentes A., et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002; 36: 135–41.
82. Massonnet B., Delwail A., Ayrault J.M., Chagneau-Derode C., Lecron J.C., Silvain C. Increased immunoglobulin A in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158: 115–24.
83. Poeck H., Wagner M., Battiany J., Rothenfusser S., Wellisch D., Hornung V., et al. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. *Blood*. 2004; 103: 3058–64.
84. Nolan J.P., DeLissio M.G., Camara D.S., Feind D.M., Gagliardi N.C. IgA antibody to lipid A in alcoholic liver disease. *Lancet*. 1986; 1: 176–9.
85. Papp M., Sipeki N., Vitalis Z., Tornai T., Altorjay I., Tornai I., et al. High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013; 59: 457–66.
86. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12: 821–32.
87. De Maria N., Idilman R., Colantoni A., Van Thiel D.H. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2001; 8: 372–6.
88. Arguedas M.R., Johnson A., Eloubeidi M.A., Fallon A. Habtesion, et al. The Lipopolysaccharide-Sensing Caspase(s)-4/11 Are Activated in Cirrhosis and Are Causally Associated With Progression to Multi-Organ Injury *Front Cell Dev MB*. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology*. 2001; 34: 28–31.
89. Lebossé F., Gudd C, Tunc E. CD8+ t cells from patients with cirrhosis display a phenotype that may contribute to cirrhosis-associated immune dysfunction. *EbioMedicine*. (2019), doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.011
90. Liaskou E., Hirschfield GM Cirrhosis-associated immune dysfunction: Novel insights in impaired adaptive immunity. *EbioMedicine*. 2019 Dec; 50: 3–4. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.056 Epub 2019 Nov 11
91. Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis*. 2000; 182(2): 526–33.
92. Márquez M., Fernández-Gutiérrez C., Montes-de-Oca M., Blanco M.J., Brun F., Rodríguez-Ramos C., Girón-González J.A. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158: 219–29.

93. Soffientini U., Beaton N., Baweja S., Weiss E., Bihari C Biol. 2021 Jul 15; 9: 668459. doi: 10.3389/fcell.2021.668459 eCollection 2021
94. Sheikh M.Y., Raoufi R., Atla P.R., Riaz M., Oberer C., Moffett M.J. Prevalence of cirrhosis in patients with thrombocytopenia who receive bone marrow biopsy. *Saudi J Gastroenterol.* 2012; 18: 257–62.
95. Bihari C., Anand L., Rooge S., Kumar D., Saxena P., Shubham S. Bone marrow stem cells and their niche components are adversely affected in advanced cirrhosis of the liver. *Hepatology.* 2016 October, 64(4): 1273–88. |DOI: 10.1002/hep.28754
96. Kedarisetty C.K., Anand L., Bhardwaj A., Bhadoria A.S., Kumar G., Vyas A.K., et al. Combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin improves outcomes of patients with decompensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2015; 148: 1362–70.
97. Bihari C., Baweja S., Shasthry S., M D., Negi P, Thangariyal S., et al. CEACAM-1 Induced CSF3-receptor Downregulation in Bone Marrow Associated With Refractory Neutropenia in Advanced Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Feb 28; 10(1): 53–62. doi: 10.14218/JCTH.2021.00331 Epub 2022 Jan 4.
98. Spahr L., Chalandon Y., Terraz S., Kindler V., Rubbia-Brandt L., Frossard J.L., et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013; 8: e53719.
99. Carvalho A.V., Quintannilha L.F., Dias N., et al. Bone marrow multipotent mesenchymal stem cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury. *Stem cells.* 2008; vol. 26: 1307–14.
100. Arbatsky M.S., Vigovsky M.A., Basalova N.A., Dyachkova U.D., Grigorieva O.A., Efimenko A.Yu. Identification of subpopulations of mesenchymal stromal cells with different responses to profibrotic stimuli using individual cell transcriptome analysis. Proceedings of the V National Congress on Regenerative Medicine. *Genes and cells.* 2022; 17(3): 14. (In Russian)
101. Lee P.C., Yang Y.Y., Huang C.S., Hsieh S.L., Lee K.C., Hsieh Y.C., et al. Concomitant inhibition of oxidative stress and angiogenesis by chronic hydrogen-rich saline and *N*-acetylcysteine treatments improves systemic, splanchnic and hepatic hemodynamics of cirrhotic rats. *Hepatol Res.* 2015; 45: 578–88.
102. Kumar D., Maheshwari D., Nautiyal N., Shubham S., Rooge S., Anand L., et al. Defects in energy metabolism are associated with functional exhaustion of bone marrow mesenchymal stem cells in cirrhosis. *Am J Stem Cells.* 2022 Feb 15; 11(1): 12–27. eCollection 2022.
103. Mirantes C., Passequé E., Pietras E.M. Pro-inflammatory cytokines: emerging players regulating HSC function in normal and diseased hematopoiesis. *Exp Cell Res.* 2014; 329: 248–54.
104. Gemery J.M., Forauer A.R., Silas A.M., Hoffer E.K. Hypersplenism in liver disease and SLE revisited: current evidence supports an active rather than passive process. *BMC Hematol.* 2016; 9: 3.
105. Varadarajan A., Lal D., Kapil R., Bihari C. Bone marrow dyspoiesis associated with severe refractory anaemia in liver cirrhosis. *Frontline Gastroenterol.* 2020 Feb 4; 12(1): 39–43. doi: 10.1136/flgastro-2019-101350 eCollection 2021
106. Gautier S.V., Shevchenko O.P., Tsirulnikova O.M., Kurabekova R.M., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., et al. The hematopoietic stem cell number in the peripheral blood of pediatric recipients correlates with the outcome after living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015; 19: 531–7.
107. Tishevskaya N.V., Babaeva A.G., Gevorkyan N.M. The role of lymphocytic RNA in intercellular information exchange and regulation of regenerative processes. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2016; 102(11): 1280–301. (In Russian)

Сведения об авторах:

Онищенко Н.А., доктор мед. наук, проф., гл. специалист отд-ния подготовки научных и медицинских кадров ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России;

Никольская А.О., канд. биол. наук, лаборант-исследователь, отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии, ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России;

Шагидулин М.Ю., доктор мед. наук, проф., зав. отделом экспериментальной трансплантологии и искусственных органов ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России; зав. учебной частью каф. трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).