



Современные методы коррекции и профилактики печеночной недостаточности

П.О. Иноземцев, к.фарм.н., Л.И. Федорова, к.б.н., С.А. Лепехова, д.б.н.

Адрес для переписки: Павел Олегович Иноземцев, p.inozemcev@rambler.ru

Для цитирования: Иноземцев П.О., Федорова Л.И., Лепехова С.А. Современные методы коррекции и профилактики печеночной недостаточности // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 46–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-46-51

В статье рассматриваются современные методы лечения пациентов с хронической и острой печеночной недостаточностью. Трансплантация печени остается единственным эффективным методом в случае тяжелой формы печеночной недостаточности, однако его применение ограничено дефицитом донорских органов. В литературе особое внимание уделяется развитию клеточных технологий. Вместе с тем в силу недостаточного уровня их развития клеточная терапия заболеваний печени не может быть внедрена в широкую медицинскую практику. Кроме того, проводимые исследования носят экспериментальный характер или выполняются в малочисленных когортах пациентов. Проанализирована роль фактора роста гепатоцитов как перспективное направление в создании препаратов для коррекции и профилактики печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, гепатопротектор, фактор роста гепатоцитов, гепатоцит

Введение

Последние годы в мире отмечается неуклонный рост числа пациентов с заболеваниями печени, в большинстве случаев сопровождающимися развитием печеночной недостаточности. Алгоритм лечения данной патологии предусматривает использование не только лекарственных средств, но и радикальных методов, в частности трансплантации печени.

Для лечения пациентов с печеночной недостаточностью применяют лекарственные препараты различных групп, что обусловлено этио-

логией заболевания. Но в любой схеме лечения печеночной недостаточности всегда присутствуют лекарственные средства из группы гепатопротекторов [1–3]. Одновременно с лекарственной терапией могут применяться методы экстракорпоральной поддержки печени [4, 5] для продления жизни пациента, находящегося в листе ожидания на пересадку органа.

Несмотря на постоянно пополняющийся ассортимент препаратов, используемых в качестве гепатопротекторов, единого определения гепатопротектора до сих пор не

сформулировано. Дело в том, что четкие критерии и требования, на основании которых препарат можно отнести к данной группе лекарственных средств, отсутствуют.

По мнению академика М.Д. Машковского [6], гепатопротекторы призваны повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливать ее обезвреживающую функцию, стимулируя активность ее ферментных систем (в том числе цитохрома Р-450 и других микросомальных ферментов), и способствовать восстановлению функций печени при различных повреждениях (включая алкогольную интоксикацию).

В учебнике по клинической фармакологии академика В.Г. Кукеса [7] под гепатопротекторами понимаются лекарственные средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов и усиливающие их детоксицирующие функции.

Академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин [8] гепатопротекторами называет вещества из различных фармакотерапевтических групп, препятствующие разрушению клеточных мембран и стимулирующие регенерацию гепатоцитов.

Профессором И.Б. Михайловым [9] дано наиболее полное определение данного термина: гепатопротекто-

ры – это лекарственные средства с преимущественным влиянием на печеночные клетки. Действие таких препаратов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к воздействию патогенных факторов, нормализацию активности и стимуляцию процессов репаративной регенерации в печени. В более простом варианте это препараты, защищающие печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов и/или ускоряющие ее регенерацию.

Классификация гепатопротекторов

Единой и общепринятой классификации гепатопротекторов не существует. Условно их можно разделить на две категории в зависимости от природы происхождения (химического состава) и механизма действия. Пример классификации гепатопротекторов по природе происхождения – вариант И.И. Дегтяревой в модификации Н.В. Хомяк (2008 г.).

1. Препараты растительного происхождения биофлавоноидной структуры.
 - 1.1. Препараты на основе расторопши пятнистой:
 - а) монокомпонентные;
 - б) комбинированные.
 - 1.2. Препараты артишока.
 - 1.3. Другие комплексные средства.
 2. Препараты эссенциальных фосфолипидов.
 - 2.1. Препараты растительного происхождения.
 - 2.2. Препараты животного происхождения.
 3. Препараты аминокислот.
 - 3.1. Донаторы тиоловых соединений (метионин).
 - 3.2. Препараты других аминокислот (орнитин, глутаргин).
 4. Препараты желчных кислот.
 5. Синтетические средства (тиотриазолин).
 6. Препараты разных групп (например, витамины).
 7. Препараты с опосредованным гепатопротекторным эффектом (лактолоза).
 8. Гомеопатические средства.
- С фармакологической точки зрения наиболее удобно деление

гепатотропных препаратов на группы в зависимости от механизма действия [10].

Согласно экспериментальным данным, препараты, применяемые в качестве гепатопротекторов, обладают противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим эффектами и препятствуют прогрессированию фиброза печени.

Несмотря на большой ассортимент и широкое применение гепатопротекторов, актуальным остается вопрос их эффективности и безопасности. Данные клинической эффективности многих гепатопротекторов при различных состояниях противоречивы, использование этих препаратов ставится под сомнение [3, 8, 11, 12]. Основные причины – низкий уровень доказательности, невысокий уровень проведения самих исследований, отсутствие «стандартных образцов» исследуемых препаратов, а также отсутствие единой общепринятой методики или единых показателей, оценив которые можно с уверенностью сказать, эффективен препарат в качестве гепатопротектора или нет. Выводы ряда исследователей противоречивы.

Не следует забывать и о том, что при тяжелых поражениях печени лекарственные препараты малоэффективны. В такой ситуации единственным способом сохранить пациенту жизнь остается пересадка печени.

Трансплантация печени – единственное эффективное решение при терминальной стадии заболевания печени и острой печеночной недостаточности, а также единственный клинически доказанный метод с долгосрочным прогнозом. В 1988 г. впервые была проведена трансплантация печени с разделением, которая позволила пересадить одну донорскую печень двум пациентам. Но даже применение сплит-трансплантации при заборе донорских органов от умерших доноров не позволяет в полной мере провести пересадку всем нуждающимся [13]. Широкое применение трансплантации печени ограничивается нехваткой

донорских органов, сложностями в подборе донора и проведении операции [14, 15].

Во избежание осложнений в ходе операции используется трансплантация гепатоцитов – альтернатива пересадке печени. При проведении операции для уменьшения реакции отторжения органа хирурги стремились уменьшить объем пересаживаемой ткани. Сначала добились терапевтического эффекта пересадкой доли печени, а затем и 10–15% объема органа [16]. Пересадку малых сегментов печени используют для временного поддержания больного до подбора донорской печени [17].

Концепция лечения печеночной недостаточности методом трансплантации гепатоцитов выдвигалась еще в 1967 г. [18]. Одно из первых экспериментальных исследований было проведено в 1976 г. на гипербилирубинемической крысе Ганна [19].

Трансплантация гепатоцитов для лечения нарушений функций печени у человека была впервые описана в 1992 г. М. Мито и соавт. [20]. Они трансплантировали в селезенку аутологичные гепатоциты десяти пациентам с циррозом печени или хроническим гепатитом.

Одним из факторов, препятствующих применению внутривенной или внутриселезеночной инъекции гепатоцитов, является недостаточное количество жизнеспособных клеток, которые могут быть введены без осложнений [21].

Считается, что для нормального физиологического функционирования печени необходимо не менее 20% нормальной массы гепатоцитов. К сожалению, реально можно трансплантировать менее 5% естественной массы печени, что обусловлено сложностями их выделения и культивацией [22].

Независимо от места введения изолированные донорские гепатоциты сохраняют жизнеспособность в течение короткого промежутка времени из-за отсутствия оптимальных условий для их прикрепления и неоваскуляции. Для устранения недостатков инъекционного метода введения гепатоцитов, а также с целью повышения выживаемости



гепатоцитов их стали наносить на биологически совместимые матрицы [23, 24].

Для улучшения терапевтического эффекта в структуру матрикса помимо культуры клеток гепатоцитов вводят биологические факторы, стимулирующие клеточный рост, пролиферацию и дифференцировку клеток [24, 25], или используют культуру стволовых клеток [26, 27]. Другим направлением клеточной технологии является создание биоискусственной печени. Но пока данные системы проходят клинические испытания [28] или выполняются преимущественно на животных в рамках научных исследований [29–31].

Рядом авторов поднимался вопрос о целесообразности трансплантации целых клеток гепатоцитов. Существует мнение, что положительный эффект клеточной трансплантации обусловлен продуцированием клетками биологически активных веществ [32]. Имеются данные о наличии в трансплантате регуляторных компонентов, с помощью которых в поврежденном органе происходит активация собственных эндогенных механизмов регуляции восстановительных процессов [33].

HGF – фактор роста гепатоцитов

В 1980-х гг. методом культивирования зрелых гепатоцитов был выявлен фактор роста гепатоцитов (HGF – hepatocyte growth factor) в виде белка, структурно и функционально отличающегося от других факторов роста. В 1991 г. фактор рассеяния, цитотоксический фактор опухоли и трехмерный эпителиальный морфоген были идентифицированы как HGF, а Мет-тирозинкиназа – как рецептор для HGF [34].

HGF (фактор рассеяния, или расцеивающий фактор) представляет собой цитокин HGF/SF (scatter factor). HGF относится к группе белков – факторов роста, которые регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, подвижность, адгезию и апоптоз клеток-мишеней. Они играют решающую роль в формировании

и поддержании архитектуры тканей в эмбриональном развитии и гомеостазе тканей взрослых. HGF является мощным митогеном или фактором подвижности в различных клетках [35] и участвует в регенерации печени [36]. Фактор роста гепатоцитов продуцируют культивируемые клетки мезенхимального происхождения: фибробласты, сосудистый эндотелий (активированный в результате повреждения печени), гладкомышечные клетки сосудистой стенки, макрофаги, активированные Т-лимфоциты [37], непаренхиматозные клетки печени, клетки селезенки [38, 39].

Фактор роста гепатоцитов, состоящий из 697 или 692 аминокислот, представляет собой гетеродимерную молекулу, в структуру которой входит тяжелая цепь альфа (с молекулярной массой 69 кДа) и легкая – бета (34 кДа). Между цепями существует дисульфидная связь, что подтверждено при использовании электрофореза с полиакриламидным гелем в присутствии додецилсульфата натрия [40, 41]. Известно, что HGF синтезируется в виде латентной формы, состоящей из 728 аминокислот с молекулярной массой 87–92 кДа, включая сигнальную последовательность альфа- и бета-цепей. После расщепления сигнального пептида из первой 31 аминокислоты одноцепочечный HGF расщепляется между Arg494 и Val495, что связано с превращением биологически неактивного про-HGF в активный HGF [40, 42, 43]. Доказано, что одноцепочечная молекула HGF неактивна в отношении пролиферации гепатоцитов, в то время как двухцепочечная HGF активна даже в присутствии ингибиторов. Мутировавшая молекула HGF, у которой Arg494 заменен глицином, устойчива к протеолитическому расщеплению и неактивна [44, 45]. HGF в неповрежденной ткани существует в виде неактивной формы. Он активируется исключительно в поврежденных тканях за счет протеолитической обработки и тем самым вносит вклад в процесс регенерации и восстановления тканей [46]. Активность HGF в поврежденной ткани обусловлена наличием фер-

мента регулирующего действия фактора роста гепатоцитов. Из сыворотки крови человека была выделена новая сериновая протеаза массой 34 кДа, активирующая HGF *in vitro*. Она была названа HGFA [47]. HGFA продуцируется в паренхиматозных клетках печени и ведет себя как белок острой фазы [48]. HGFA активна в сыворотке, но неактивна в плазме. Активация HGFA происходит с помощью тромбина и калликреина плазмы (KLKB1) [49]. HGFA циркулирует в кровотоке как неактивный предшественник и активируется в ответ на повреждение ткани, вероятно, в сочетании с активацией системы свертывания крови. Иммуноблоттинговый анализ HGFA из нормальных и поврежденных тканей показал, что HGFA активируется исключительно в поврежденных тканях [50]. При повреждении ткани происходит активация каскада свертывания крови, что приводит к превращению протромбина в тромбин, индуцирующий активацию HGF через HGFA. Как следствие – рост/миграция эндотелиальных клеток и восстановление ткани. HGF не обладает активностью, связанной с гемостазом-тромбозом, воспалением и дополнительными функциями эндотелиальных клеток.

Структура HGF/SF, видимо, схожа со структурой плазминогена (сходство аминокислот около 40%) и HGF-подобного белка [51, 52]. Сигнальный путь HGF – с-Met играет центральную роль как в процессе регенерации печени, так и при онкогенезе, особенно на инвазивной и метастатической стадиях.

Рецептор HGF/SF, обнаруженный в 1991 г. [53, 54], состоит из структурных доменов, включающих внеклеточные домены Sema, PSI и IPT, трансмембранный домен, внутриклеточную юкстамембрану и домен тирозинкиназы, кодируемый протоонкогеном с-Met. с-Met – рецептор клеточной поверхности состоит из внеклеточной альфа-цепи массой 50 кДа и охватывает мембрану бета-цепи массой 140 кДа. Рецептор синтезируется из одноцепочечного предшествен-

ника массой 170 кДа путем протеолитической обработки на участке потенциального расщепления (Lys303-Arg-Lys-Lys-Arg-Ser308) [55, 56].

Когда HGF связывается с-Met, Tyr-1234 и Tyr-1235 во внутриклеточном тирозинкиназном домене подвергаются аутофосфорилированию, что приводит к аутофосфорилированию Tyr-1349 и Tyr-1356 в С-терминальном сайте стыковки. Это облегчает рекрутирование внутриклеточных эффекторных молекул.

Установлено, что с-Met рецепторы присутствуют на гепатоцитах, эпителиальных клетках, тучных клетках, клетках пищевода, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, панкреатических эндокринных клетках, Т- и В-лимфоцитах.

В нормальных условиях HGF – с-Met может опосредовать эмбриогенез, регенерацию тканей, заживление ран и образование нервов и мышц, что контролируется супрессором опухоли p53. Однако как тип протоонкогена аномальная активация с-Met может провоцировать развитие и прогрессирование злокачественных новообразований – рака печени, легких, толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, яичников, предстательной железы и желудка, глиобластомы [57].

Установлено, что мутации гена с-Met, избыточная экспрессия и амплификация также происходят в различных опухолях, и эти события тесно связаны с aberrантной активацией сигнального пути HGF – с-Met [58].

Как показали результаты исследования, аномальная активация с-Met имеет решающее значение при устойчивости к таргетным препаратам, таким как ингибиторы тирозинкиназы и лекарственные средства, направленные против связанных сигнальных путей. Поскольку аномальная функция с-Met способна усугубить ситуацию, связанную с лечением опухоли, понимание роли активации с-Met в механизмах развития рака чрезвычайно важно [59].

В настоящее время не зарегистрировано препаратов, содержащих в качестве действующего вещества фактор роста гепатоцитов. Человеческий рекомбинантный HGF находится в стадии клинических испытаний [60–62]. 1 июня 2018 г. фактор роста гепатоцитов был зарегистрирован как исследовательский реагент в REPROCELL, Inc. Информация о препаратах, потенциально содержащих HGF в качестве одного из действующих веществ, весьма противоречива [63–65]. Однако в составе действующего вещества гидролизата плаценты человека фактор роста гепатоцитов не назван. Эта информация отсутствует как в Государственном реестре лекарственных средств, так и в инструкции к препарату. Некоторые препараты, нацеленные на с-Met-систему, находятся в стадии клинических испытаний и могут быть классифицированы как моноклональные антитела или низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, уже зарегистрированные в реестре лекарственных средств и применяе-

мые в клинической практике в качестве противоопухолевых.

Одной из перспективных лекарственных форм на основе HGF считается лиофилизированный лекарственный препарат, получаемый с помощью сублимационной сушки. Отличительная особенность данного метода в том, что высушивание происходит при переходе воды в газообразное состояние из твердого, минуя жидкую фазу [66]. Использование низкой температуры при сушке не вызывает денатурации белков, что позволяет максимально сохранить исходные качества и свойства субстрата. Препараты, получаемые таким методом, могут храниться длительный период времени. Метод широко распространен в фармацевтической промышленности и используется для получения лиофилизированных медицинских препаратов, чувствительных к повышенным температурам (антибиотики, ферменты, гормоны, витамины, препараты крови, противоопухолевые средства, органопрепараты и др.), в том числе препараты для лечения заболеваний печени.

Заключение

Дальнейшее изучение фактора роста гепатоцитов позволит лучше понять механизмы восстановления печени. Создание препарата на основе фактора роста гепатоцитов считается перспективным направлением. Наличие HGF в ассортименте лекарственных препаратов обеспечит современную и качественную фармакотерапию заболевания. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
2. Аюшиева С.Ц. Основные группы гепатопротекторных препаратов // Сибирское медицинское обозрение. 2006. № 4 (41). С. 10–16.
3. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013.
4. Piechota M., Piechota A., Misztal M. et al. An evaluation of the usefulness of extracorporeal liver support techniques in patients with severe liver dysfunction // Arch. Med. Sci. 2019. Vol. 15. № 1. P. 99–112.
5. Alshamsi F, Alshammari K., Belley-Cote E. et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Intensive Care Med. 2019. [Epub ahead of print]
6. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2012.
7. Клиническая фармакология и фармакотерапия / под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
8. Ивашкин В.Т., Ивашкина Н.Ю., Баранская Е.К. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Руководство для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2011.



9. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых. Руководство для врачей М.: АСТ, 2005.
10. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов // ФАРМиндекс Практик. 2002. № 3. С. 34–42.
11. Плюснин С.В., Ивашкин К.В., Бобров А.Н. и др. Гепатопротекторы существуют или нет? // Вестник Медицинского стоматологического института. 2015. № 1. С. 21–27.
12. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения. Учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012.
13. Hackl C., Schmidt K.M., Süsal C. et al. Split liver transplantation: Current developments // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 47. P. 5312–5321.
14. Шумаков В.И. Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей (биологические и клинические аспекты) / под ред. Н.А. Онищенко. М.: Медицина, 2005.
15. Лукашик С.П., Карпов И.А. Острая печеночная недостаточность у взрослых: этиология, клинические проявления, методы коррекции // Архив внутренней медицины. 2017. № 3 (35). С. 171–180.
16. Готье С.В. Трансплантология XXI века: высокие технологии в медицине и инновации в биомедицинской науке // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 3. С. 10–32.
17. Tu C.F., Sato T., Hagihara M. et al. Expression of HLA-DP antigen on peripheral blood mononuclear cells of HLA-DP transgenic pigs // Transplant. Proc. 1998. Vol. 30. № 7. P. 3502–3503.
18. Eiseman B. Treatment of liver failure / ed. by A.E. Read. London: Butterworths, 1967.
19. Matas A.J., Sutherland D.E., Steffes M.W. et al. Hepatocellular transplantation for metabolic deficiencies: decrease of plasms bilirubin in Gunn rats // Science. 1976. Vol. 192. № 4242. P. 892–894.
20. Mito M., Kusano M., Kawaura Y. Hepatocyte transplantation in man // Transplant. Proc. 1992. Vol. 24. № 6. P. 3052–3053.
21. Caralt M. Present and future of regenerative medicine: liver transplantation // Transplant. Proc. 2015. Vol. 47. № 8. P. 2377–2379.
22. Iansante V., Mitry R.R., Filippi C. et al. Human hepatocyte transplantation for liver disease: current status and future perspectives // Pediatr. Res. 2018. Vol. 83. № 1–2. P. 232–240.
23. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной недостаточности) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 2. С. 78–89.
24. Кокорев О.В., Гюнтер С.В., Ходоренко В.Н., Дамбаев Г.Ц. Сочетанная трансплантация гепатоцитов с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга на клеточных носителях из пористопроницаемого никелида титана // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3. № 3. С. 195–203.
25. Uyama S., Kaufmann P.M., Kneser U. et al. Hepatocyte transplantation using biodegradable matrices in ascorbic acid-deficient rats: comparison with heterotopically transplanted liver grafts // Transplantation. 2001. Vol. 71. № 9. P. 1226–1231.
26. Al Mahtab M., Mf Akbar S., Begum M. et al. Stem cell therapy for cirrhosis of liver in Bangladesh: specific design compatible for developing country // Euroasian J. Hepatogastroenterol. 2018. Vol. 8. № 2. P. 121–125.
27. Nahar S., Nakashima Y., Miyagi-Shiohira C. et al. Cytokines in adipose-derived mesenchymal stem cells promote the healing of liver disease // World J. Stem Cells. 2018. Vol. 10. № 11. P. 146–159.
28. Lee S., Lee J.-H., Lee D.-H. et al. Phase 1/2a trial of a bioartificial liver support system (LifeLiver) for acute liver failure patients // Transplantation. 2018. Vol. 102. P. S123.
29. Li Y., Wu Q., Wang Y. et al. Novel spheroid reservoir bioartificial liver improves survival of nonhuman primates in a toxin-induced model of acute liver failure // Theranostics. 2018. Vol. 8. № 20. P. 5562–5574.
30. Minami T., Ishii T., Yasuchika K. et al. Novel hybrid three-dimensional artificial liver using human induced pluripotent stem cells and a rat decellularized liver scaffold // Regen. Ther. 2019. Vol. 10. P. 127–133.
31. Chen H.S., Joo D.J., Shaheen M. et al. Randomized trial of spheroid reservoir bioartificial liver in porcine model of posthepatectomy liver failure // Hepatology. 2019. Vol. 69. № 1. P. 329–342.
32. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. Т. 5. № 2. С. 38–46.
33. Бельков А.В. Живые изолированные клетки печени, их свойства и клиническое применение // Анестезиология и реаниматология. 1991. № 3. С. 75–77.
34. Nakamura T., Sakai K., Nakamura T., Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor // J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 26. Suppl. 1. P. 188–202.
35. Nakamura T., Nishizawa T., Hagiya M. et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor // Nature. 1989. Vol. 342. № 6248. P. 440–443.
36. Ленехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В. и др. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатели неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1. № 1 (107). С. 49–55.
37. Rubin J.S., Chan A.M., Bottaro D.P. et al. A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. № 2. P. 415–419.
38. Dai W., Sato S., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. II. Protective effects on cell membrane injury // J. Nippon Med. Sch. 2001. Vol. 68. № 2. P. 154–164.
39. Yuan R.H., Chen H.L., Chen H.L. et al. Attenuation of Kupffer cell function in acute on chronic liver injury enhanced engraftment of transplanted hepatocytes // World J. Surg. 2007. Vol. 31. № 6. P. 1270–1277.
40. Igawa T., Kanda S., Kanetake H. et al. Hepatocyte growth factor is a potent mitogen for cultured rabbit renal tubular epithelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. Vol. 174. № 2. P. 831–838.
41. Arias I.M., Wolkoff A.W., Boyer J.L. et al. The Liver: biology and pathobiology. Raven Press, Ltd. 1994.
42. Giordano S., Ponzetto C., Di Renzo M.F. et al. Tyrosine kinase receptor indistinguishable from the c-met protein // Nature. 1989. Vol. 339. № 6220. P. 155–156.
43. Michalopoulos G.K. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control // FASEB J. 1990. Vol. 3. № 4. P. 176–187.
44. Naka D., Ishii T., Yoshiyama Y. et al. Activation of hepatocyte growth factor by proteolytic conversion of a single chain



- form to a heterodimer // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. № 28. P. 20114–20119.
45. Lokker N.A., Mark M.R., Luis E.A. et al. Structure-function analysis of hepatocyte growth factor: identification of variants that lack mitogenic activity yet retain high affinity receptor binding // *EMBO J.* 1992. Vol. 11. № 7. P. 2503–2510.
 46. Miyazawa K., Shimomura T., Naka D., Kitamura N. Proteolytic activation of hepatocyte growth factor in response to tissue injury // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. № 12. P. 8966–8970.
 47. Miyazawa K., Shimomura T., Kitamura A. et al. Molecular cloning and sequence analysis of the cDNA for a human serine protease responsible for activation of hepatocyte growth factor. Structural similarity of the protease precursor to blood coagulation factor XII // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. № 14. P. 10024–10028.
 48. Okajima A., Miyazawa K., Naitoh Y. et al. Induction of hepatocyte growth factor activator messenger RNA in the liver following tissue injury and acute inflammation // *Hepatology.* 1997. Vol. 25. № 1. P. 97–102.
 49. Shimomura T., Kondo J., Ochiai M. et al. Activation of the zymogen of hepatocyte growth factor activator by thrombin // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. № 30. P. 22927–22932.
 50. Miyazawa K., Shimomura T., Kitamura N. Activation of hepatocyte growth factor in the injured tissues is mediated by hepatocyte growth factor activator // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271. № 7. P. 3615–3618.
 51. Gherardi E., Sharpe M., Lane K. Properties and structure-function relationship of HGF/SF. Birkhauser Verlag Basel, 1993. P. 31–48.
 52. Miyazawa K. Hepatocyte growth factor activator (HGFA): a serine protease that links tissue injury to activation of hepatocyte growth factor // *FEBS J.* 2010. Vol. 277. № 10. P. 2208–2214.
 53. Bottaro D.P., Rubin J.S., Faletto D.L. et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product // *Science.* 1991. Vol. 251. № 4995. P. 802–804.
 54. Naldini L., Vigna E., Narsimhan R.P. et al. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET // *Oncogene.* 1991. Vol. 6. № 4. P. 501–504.
 55. Tam N.N., Chung S.S., Lee D.T., Wong Y.C. Aberrant expression of hepatocyte growth factor and its receptor, c-Met, during sex hormone-induced prostatic carcinogenesis in the Noble rat // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21. № 12. P. 2183–2191.
 56. Foveau B., Ancot F., Leroy C. et al. Down-regulation of the met receptor tyrosine kinase by presenilin-dependent regulated intramembrane proteolysis // *Mol. Biol. Cell.* 2009. Vol. 20. № 9. P. 2495–2507.
 57. Zhang Y., Xia M., Jin K. et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities // *Mol. Cancer.* 2018. Vol. 17. № 1. P. 45.
 58. Bahrami A., Shahidsales S., Khazaei M. et al. C-Met as a potential target for the treatment of gastrointestinal cancer: Current status and future perspectives // *J. Cell Physiol.* 2017. Vol. 232. № 10. P. 2657–2673.
 59. Caenepeel S., Cooke K., Wadsworth S. et al. MAPK pathway inhibition induces MET and GAB1 levels, priming BRAF mutant melanoma for rescue by hepatocyte growth factor // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 11. P. 17795–17809.
 60. Shigematsu H., Yasuda K., Iwai T. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia // *Gene Ther.* 2010. Vol. 17. № 9. P. 1152–1161.
 61. Ido A., Moriuchi A., Numata M. et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety // *J. Transl. Med.* 2011. Vol. 9. ID 55.
 62. Коритко А.А., Ефимов Д.Ю., Коротков С.В. и др. Роль гепатоцитарного фактора роста в регенерации и патогенезе осложнений после трансплантации печени // *Наука и инновации.* 2016. Т. 8. № 162. С. 40–42.
 63. Пальцев А.И., Ерёмкина А.А., Торгашов М.Н. Гепатозащитная роль гидролизата плаценты – Лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 11 (135). С. 94–99.
 64. Минушкин О.Н., Максимов В.А., Пальцев А.И. и др. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 12 (136). С. 75–77.
 65. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Максимов В.А. и др. Патология печени и место Лаеннека в лечении. Учебное пособие для врачей общей практики и гастроэнтерологов. М., 2017.
 66. Буянтян Н.Д., Степанова Э.Ф., Гладышев В.В. и др. Фармацевтическая технология. Т. 1. М.: МИА, 2019.

Modern Methods of Correction and Prevention of Liver Failure

P.O. Inozemtsev, PhD, L.I. Fyodorova, PhD, S.A. Lepekhova, MD, PhD

Irkutsk Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Contact person: Pavel O. Inozemcev, p.inozemcev@rambler.ru

The work is devoted to modern methods of treatment of patients suffering from chronic and acute liver failure. Liver transplantation remains the only effective method of treatment for patients with severe liver failure, but the shortage of donor organs has its limitations in the spread of this method. Much attention is paid to the development of cellular technologies in the literature, but the modern development of cell therapy of liver diseases does not allow to introduce this technology in a wide medical practice, and the studies are experimental or are carried out with the participation of small groups of patients. The role of hepatocyte growth factor as a promising direction for the creation of drugs for the correction and prevention of liver failure is considered separately.

Key words: liver failure, hepatoprotector, hepatocyte growth factor, hepatocyte

гастроэнтерология