

<https://doi.org/10.21518/ms2026-421>

Обзорная статья / Review article

Нарушения обмена железа при фиброзе печени и молекулярная терапия пептидами стандартизированного гидролизата плаценты человека

О.А. Громова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.comИ.Ю. Торшин, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@ccas.ru

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

Резюме

Введение. Фиброз печени существенно утяжеляется на фоне перегрузки железом.

Цель. Провести систематический компьютерный анализ имеющихся публикаций по взаимосвязи фиброза печени с нарушениями обмена железа.

Материалы и методы. В PubMed найдены 3 835 публикаций по взаимосвязи фиброза с нарушениями обмена железа (запрос “liver fibrosis AND (iron OR ferroptosis)”). Анализ данной выборки статей осуществлялся при использовании методов топологического и метрического анализа больших данных научной школы Ю.И. Журавлева.

Результаты. Систематизированы молекулярные механизмы формирования фиброза печени и участие в них ионов двух- и трехвалентного железа. Перманентное, хроническое повреждение печени вследствие провокационных, токсических и иных воздействий приводит к непрерывной стимуляции механизма заживления печени, при котором избыточные количества звездчатых клеток печени остаются постоянно активированными. Активированные звездчатые клетки печени становятся основным источником и мишенью фиброгенного фактора TGFβ, который значительно увеличивает пролиферацию и дедифференциацию звездчатых клеток печени в миофибробласты, продуцирующие избыток отложений «грубого» коллагена. Нарушения гомеостаза железа способствуют гиперактивации звездчатых клеток печени, повышая экспрессию генов коллагенов в звездчатых клетках печени и увеличивая экспрессию фактора TGFβ.

Выводы. Проведенный анализ позволил сформулировать перспективные патофизиологические подходы к медикаментозному лечению фиброза печени на фоне перегрузки железом, включая (а) желчегонную терапию, (б) торможение апоптоза гепатоцитов, (в) активацию ростовых факторов (витамин D3, пептидные факторы) и (г) использование фармакологически стандартизированных гидролизатов плаценты человека.

Ключевые слова: фиброз печени, обмен железа, пептиды, ферроптоз, гемосидероз, гепсидин, звездчатые клетки печени, TGFβ, гидролизаты плаценты человека

Благодарности. Исследование проведено в рамках текущего финансирования Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук.

Для цитирования: Громова ОА, Торшин ИЮ. Нарушения обмена железа при фиброзе печени и молекулярная терапия пептидами стандартизированного гидролизата плаценты человека. *Медицинский совет*. 2026;20(15):54–67. <https://doi.org/10.21518/ms2026-421>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron metabolism disorders in liver fibrosis and molecular therapy with standardized human placenta hydrolysate peptides

Olga A. Gromova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.comIvan Yu. Torshin, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, tiy135@ccas.ru

Federal Research Center “Informatics and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract

Introduction. Liver fibrosis is significantly exacerbated by iron overload.

Aim. To conduct a systematic computer-based analysis of existing publications regarding the relationship between liver fibrosis and iron metabolism disorders.

Materials and methods. A total of 3,835 publications concerning the link between fibrosis and iron metabolism disorders were identified in PubMed (using the query “liver fibrosis AND (iron OR ferroptosis)”). This set of articles was analyzed using topological and metric big data analysis methods developed by the scientific school of Yu.I. Zhuravlev.

Results. The molecular mechanisms underlying liver fibrosis development and the involvement of ferrous (Fe²⁺) and ferric (Fe³⁺) ions therein were systematized. Persistent, chronic liver injury resulting from pro-inflammatory, toxic, and other insults

leads to continuous stimulation of the liver repair mechanism, causing excessive numbers of hepatic stellate cells (HSCs) to remain permanently activated. Activated HSCs become both the primary source and the target of the fibrogenic factor TGF- β ; this factor significantly drives HSC proliferation and dedifferentiation into myofibroblasts, which produce excessive deposits of “coarse” collagen. Disruptions in iron homeostasis contribute to the hyperactivation of hepatic stellate cells (HSCs), thereby upregulating collagen gene expression and increasing TGF β expression in these cells.

Conclusion. The analysis enabled the formulation of promising pathophysiological approaches to the pharmacological treatment of liver fibrosis associated with iron overload, including (a) choleretic therapy, (b) inhibition of hepatocyte apoptosis, (c) activation of growth factors (vitamin D3, peptide factors), and (d) the use of pharmacologically standardized human placenta hydrolysates.

Keywords: liver fibrosis, iron metabolism, peptides, ferroptosis, hemosiderosis, hepcidin, hepatic stellate cells, TGF β , human placenta hydrolysates

Acknowledgment. The study was conducted within the framework of the current funding of the Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences.

For citation: Gromova OA, Torshin IYu. Iron metabolism disorders in liver fibrosis and molecular therapy with standardized human placenta hydrolysate peptides. *Meditinskii Sovet*. 2026;20(15):54–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-421>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброз печени характеризуется чрезмерным отложением компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), нарушающих нормальную функцию печени. Фиброз – патологическая стадия ряда многих хронических заболеваний, затрагивающих состояние печени (алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусные гепатиты, диабет, наследственный гемохроматоз и др.). Стадии формирования фиброза печени по шкале METAVIR включают:

- F0 (Отсутствие фиброза): Нормальная, здоровая ткань печени без признаков рубцевания.
- F1 (Слабый фиброз): Начальное портальное разрастание волокон соединительной ткани без формирования перегородок (септ).
- F2 (Умеренный фиброз): Появление единичных фиброзных септ при сохранении основной функции органа.
- F3 (Выраженный фиброз): Формирование множественных соединительных перегородок (мостовидный фиброз), заметно нарушающих кровотоки.
- F4 (Цирроз печени): Тяжелая, необратимая стадия, на которой здоровая паренхима замещена рубцовой тканью, а функции органа грубо нарушены. Напомним, что при циррозе печени отмечается нарушение нормальной архитектуры печени с образованием узлов. При компенсированном циррозе печени нарушения функции органа может не наблюдаться, а заболевание может протекать бессимптомно.

Помимо фиброза, при различной хронической патологии печени часто наблюдается перегрузка железом тканей печени, наблюдаемая как феномен «запертого железа», или гемосидероза (отложение «неперевариваемых» нанодисперсных оксидов железа в различных тканях). Например, сочетание *метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП)* с перегрузкой печени железом достаточно типично (10–30% пациентов с МАЗБП) и трудно поддается лечению [1]. Другой пример: повышение содержания железа в печени при *вирусном гепатите* является следствием нарушения гомеостаза железа в печени вследствие секвестрации железа гепатоцитами для ограничения доступа к вирусным патогенам и подавления

репликации вирусов. Примерно у 30–40% пациентов с хроническим гепатитом С наблюдается повышенный уровень сывороточного железа, насыщения трансферрина и ферритина [2]. У пациентов с избытком железа наблюдается более быстрое прогрессирование фиброза печени [3].

Ятрогенная перегрузка железом может возникать в результате употребления *per os* неорганических форм железа (сульфаты, гидроксиды и др.) вследствие частых внутривенных инъекций железа (например, при гемодиализе) или массивных переливаний крови. Избыток железа оседает в гепатоцитах, звездчатых клетках и в клетках Купфера, тем самым стимулируя развитие вторичного гемосидероза и фиброза печени.

При перегрузке железом клеток печени развивается гемосидероз, существенноотягощающий течение МАЗБП. Усиливается ферроптоз гепатоцитов (апоптоз, вызванный перегрузкой железом), что ускоряет трансформацию начальных форм МАЗБП в фибротические формы [1]. Гемосидероз связан с образованием активных форм кислорода (АФК) и активирует профибротические сигнальные каскады не только в паренхиме печени, но и в непаренхимальных клетках (клетки Купфера, звездчатые клетки печени (ЗКП), звездчатые макрофаги, ямчатые клетки и др.) [3].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа публикаций в рецензируемых научных журналах, в которых были описаны результаты фундаментальных и клинических исследований патофизиологии фиброза в связи с нарушениями обмена железа (более 3 800 публикаций в PubMed). Анализ данной выборки статей осуществлялся при использовании методов топологического и метрического анализа больших данных научного подхода Ю.И. Журавлева [4].

Цель – провести систематический компьютерный анализ имеющихся публикаций по взаимосвязи фиброза печени с нарушениями обмена железа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Запрос “liver fibrosis” в базе данных PubMed привел к нахождению 195 447 текстов публикаций, из которых публикации по теме взаимосвязи фиброза

с нарушениями обмена железа составили 3 835 текстов (запрос "liver fibrosis AND (iron OR ferroptosis)"). В качестве контрольной выборки публикаций были использованы 3 835 из 1,468,686 публикаций, найденных по запросу "(Humans [MeSH Terms] AND (Male [MeSH Terms] OR Female [MeSH Terms]) AND Middle Aged [MeSH Terms] AND (Retrospective Studies [MeSH Terms] OR Risk Factors [MeSH Terms] OR Prospective Studies [MeSH Terms] OR Disease Progression [MeSH Terms])) OR (Animals [MeSH Terms] AND Aged [MeSH Terms] AND (Mice [MeSH Terms] OR Rats [MeSH Terms]))". Данный запрос был составлен из терминов, которые наиболее часто встречались в публикациях по теме, но не имели отношения к фиброзу печени или к нарушениям обмена железа. Сравнение двух выборок публикаций («по теме» и «контрольных») проводилось методом метрического анализа данных, неоднократно описанного ранее [4–6].

Вкратце системы машинного обучения оперируют с множествами прецедентов, представляющих собой материал обучения таких алгоритмов. Отдельный прецедент или объект (отдельное предложение, абстракт или полная научная публикация) состоит из признакового описания (т. е. слов и словосочетаний текста) и информации о принадлежности этого объекта к тому или иному классу объектов (например, класс K_1 – «тексты по теме», класс K_2 – «тексты в контрольной выборке» и др.). Такие классы принадлежности объектов (текстов), естественно, задаются экспертом.

После того как методами топологической теории анализа данных получены признаковые описания объектов и определены соответствующие классы K_1/K_2 , исследуется разрешимость поставленной задачи классификации текстов. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т. е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска результативных исследований условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\forall_{Pr} (A^1, K^1), (A^2, K^2) \left(\bigvee_{\alpha=1}^{|Pr|} p_{\alpha}: p_{\alpha}(A^1, P) = p_{\alpha}(A^2, P) \right) \Rightarrow K^1 = K^2, (1)$$

где Pr – множество всех текстовых прецедентов; $N = |Pr|$ – число текстов во множестве прецедентов, $(A^1, K^1), (A^2, K^2)$ – произвольные прецеденты из множества Pr . В прецеденте (A, K) множество A обозначает признаковое описание (например, набор слов или словосочетаний из всех текстов во множестве Pr); K – класс, к которому принадлежит прецедент (K_1 или K_2); P – множество всех значений признаков, найденных в прецедентах из Pr ; $p_{\alpha}(A, P)$ – значение α -го бинарного признака из множества P в прецеденте (A, K) такое, что $p_{\alpha}(A, P) = 1$, когда ключевое слово содержится в прецеденте A и $p_{\alpha}(A, P) = 0$ в противном случае.

Для эффективного установления выполнимости условия (1) вводится некоторый функционал $D_{инф}(\alpha)$, позволяющий оценить информативность α -го признака относительно классов K_1/K_2 [7]. Тогда множество всех значений признаков P можно линейно упорядочить в соответствии со значением оценки информативности (т. е. по убыванию значений $D_{инф}$). После упорядочения множества P большим значению $D_{инф}(\alpha)$ соответствуют меньшие значения ранга информативности α , так что условие (1) записывается как

критерий разрешимости на упорядоченном множестве признаков:

$$\forall_{Pr} (i, j, i \neq j): A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \exists p_{\alpha}, \alpha \rightarrow \min: p_{\alpha}(A^i) > p_{\alpha}(A^j), (2)$$

где $K_0 \subset P$ – минимальное по размеру множество признаков, на котором выполнено условие (2).

В качестве $D_{инф}$ был применен один из D -функционалов [8–12], отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся «часто» в выборке K_1 (например, десятки раз) и «достаточно редко» (единицы) – в выборке K_2 ; (б) термины, встречающиеся «очень часто» (сотни и тысячи раз), должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся «редко» (единицы), в выборке K_1 характеризуются наименьшей информативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «адъювантная терапия»).

Значения $D_{инф}$ для различных ключевых слов вычислялись следующим образом. Пусть α -й термин встречается в n_1^{α} абстрактах выборки K_1 и в n_2^{α} абстрактах выборки K_2 , размеры выборок K_1 и K_2 – N_1 и N_2 абстрактов соответственно, а частоты встречаемости термина – $v_1^{\alpha} = n_1^{\alpha} / (N_1 + N_2)$ и $v_2^{\alpha} = n_2^{\alpha} / (N_1 + N_2)$. Требованиям (а, б, в, г) вполне отвечает D -функционал вида (3):

$$D_{инф} = \gamma_{\alpha} \cdot (n_1^{\alpha} - \varepsilon_2 \cdot n_2^{\alpha} / D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, \varepsilon_2)), (3)$$

где γ_{α} – смысловая релевантность α -го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов, $\varepsilon_0 = N_1 / (N_1 + N_2)$ – отношение размеров выборок K_1 и K_2 , D_1^{α} – кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще α -й термин встречается в K_1 , чем в K_2 . Например, $D_1^{\alpha} = 1,0$ соответствует тому, что α -й термин встречается только среди абстрактов выборки K_1 и ни разу – в K_2 :

$$D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, v_2^{\alpha}) = \begin{cases} v_1^{\alpha} \leq v_2^{\alpha} : 0 \\ v_1^{\alpha} > v_2^{\alpha} : (v_1^{\alpha} - v_2^{\alpha}) / (1 - v_2^{\alpha}) \end{cases} \quad (3')$$

Некоторые признаки могут быть избыточны, т. к. встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «лекарственная терапия»), семантически связанных терминах или являются синонимами и др. Поэтому при анализе условия (2) важно принимать во внимание парные взаимодействия терминов. Для произвольного класса K «расстояние» между i -м и j -м терминами оценивалось как $g(i, j) = |T_i \Delta T_j| / |T_i \cup T_j|$, где $T_i = \{A \in K : p_i(A) = 1\}$, $T_j = \{A \in K : p_j(A) = 1\}$. С использованием метрики $g(i, j)$ проводится кластеризация терминов, так что в условии (2) будут фигурировать уже не отдельные слова/термины, а кластера терминов, установленные методом анализа метрических сгущений. Этот же метод позволяет удалять повторные публикации. Вычисление условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода классификации текстов. Условие (2) позволяет вычислить множество $K_0 \subset P$, т. е. отобрать наиболее информативные признаки, гарантирующие разрешимость задачи классификации. Далее, с применением методов порождения синтетических

признаков и прогнозирования числовых переменных, использующих алгоритмы логических правил, ранжирования, нейронных сетей и регрессионных подходов, над множеством признаков K_0 строятся алгоритмы, позволяющие различать тексты классов K_1/K_2 .

Все ключевые слова сортировали по эмпирическим функционалам информативности Рудакова – Торшина в контексте комбинаторной теории разрешимости [6]. Затем проводили комбинаторное тестирование условия разрешимости и из списка терминов выделяли только термины с наибольшей информативностью, которые принципиально необходимы для выполнимости данного условия. В результате систематического анализа литературы определены наиболее информативные биомедицинские термины, отличающие тексты исследований по теме («фармакология аллоферона») от публикаций в контроле («фармакология»). На основании полученного списка терминов осуществляли дальнейший поиск и отбор источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

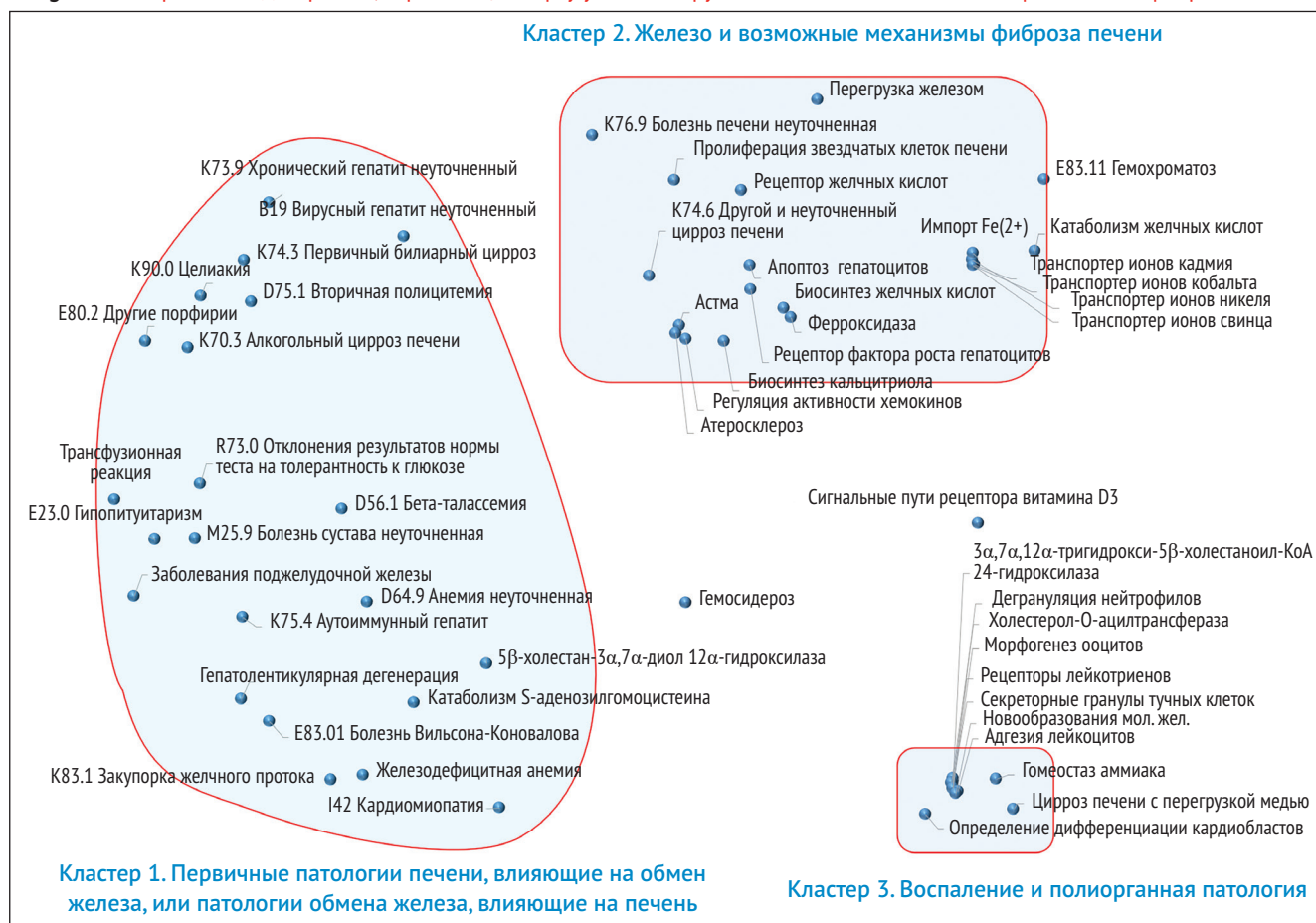
В результате проведения анализа литературы были выделены 49 информативных биомедицинских терминов, наиболее эффективно отличающих публикации по участию нарушений обмена железа в патофизиологии фиброза печени от случайных публикаций в контроле. Аннотация полученных

терминов посредством референсных таблиц SNAP [5] позволила рубрицировать тексты исследований по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology). Экспертный анализ полученного списка рубрик GO позволил выделить 32 наиболее информативные рубрики и построить соответствующую терминологическую карту (рис. 1). На рис. 1. приведены диагнозы по МКБ-10 и молекулярно-биологические процессы, рубрицированные по международной номенклатуре Gene Ontology. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление пары соответствующих терминов в текстах публикаций).

Метрический анализ карты на рис. 1 позволил выделить три основные группы (кластера) терминов: кластер 1 «Первичные патологии печени, влияющие на обмен железа, или патологии обмена железа, влияющие на печень», кластер 2 «Железо и возможные механизмы фиброза печени» и кластер 3 «Воспаление и полиорганная патология».

Очевидно, что термины кластера 1 относятся, во-первых, к описанию патофизиологических процессов в печени, приводящих к нарушениям обмена железа, и, во-вторых, к воздействию нарушений обмена железа на патофизиологию фиброза печени. Собственно

- **Рисунок 1.** Метрическая диаграмма, отражающая карту участия нарушений обмена железа в патофизиологии фиброза печени.
 ● **Figure 1.** Метрическая диаграмма, отражающая карту участия нарушений обмена железа в патофизиологии фиброза печени.



фиброгенные патологии печени (B19 Вирусный гепатит неуточненный, K70.3 Алкогольный цирроз печени, K73.9 Хронический гепатит неуточненный, K74.3 Первичный билиарный цирроз, K75.4 Аутоиммунный гепатит, K83.1 Закупорка желчного протока), стимулируя гибель гепатоцитов и сосудистого русла печени, приводят к гибели эритроцитов и, как результат, к неконтролируемому отложению железа (гемосидерозу или «стазу» железа).

Заболевания, связанные в первую очередь именно с *перегрузкой железом* (D56.1 Бета-талассемия, D75.1 Вторичная полицитемия, E80.2 Другие порфирии, E83.01 Болезнь Вильсона – Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация), трансфузионные реакции), стимулируя гемосидероз, провоцируют воспаление и профибротические процессы. Гемосидероз, как это парадоксально бы не звучало, может наблюдаться и в *патологиях, связанных с недостаточностью железа* (железодефицитная анемия, D64.9 Анемия неуточненная, K90.0 Целиакия), вследствие нарушений распределения железа по тканям. Гемосидероз ассоциирован не только с фиброзом печени, но и характеризуется ярко выраженным *полиорганным компонентом* (I42 Кардиомиопатия, M25.9 Болезнь сустава неуточненная, E23.0 Гипопитуитаризм, заболевания поджелудочной железы, R73.0 Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе, GO:0019510 Катаболизм S-аденозилгомоцистеина, GO:0033779 5β-холестан-3α,7α-диол-12α-гидроксилаза).

Информативные термины, составляющие кластер 2 и связывающие процессы перегрузки железом с патофизиологией фиброза печени, включают (1) *молекулярные процессы, связанные с перегрузкой транспорта железа и других тяжелых металлов* (GO:0015086 Транспортёр ионов кадмия, GO:0015087 Транспортёр ионов кобальта, GO:0015094 Транспортёр ионов свинца, GO:0035444 Транспортёр ионов никеля, GO:0070627 Импорт Fe(2+), E83.11 Гемохроматоз); (2) *взаимопревращения двух- и трехвалентного железа* (GO:0004322 Ферроксидаса); (3) *гомеостаз желчных кислот* (GO:0006699 Биосинтез желчных кислот, GO:0030573 Катаболизм желчных кислот, GO:0038181 Рецептор желчных кислот); (4) *ростовые факторы печени* (GO:0036378 Биосинтез кальцитриола, GO:0048012 Рецептор фактора роста гепатоцитов) и, собственно, (5) *профибротические и провоспалительные процессы* (GO:0097284 Апоптоз гепатоцитов, GO:1904899 Пролиферация звездчатых клеток печени, GO:1900136 Регуляция активности хемокинов, атеросклероз и др.). Эти процессы систематизированы ниже более детально.

Термины в кластере 3 специфически указывают на *молекулярные механизмы воспаления* (GO:0031774 Рецепторы лейкотриенов, GO:0033364 Секреторные гранулы тучных клеток, GO:0033791 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холестаноил-CoA 24-гидроксилаза, GO:0034736 Холестерол-О-ацилтрансфераза, GO:0043315 Дегрануляция нейтрофилов, GO:1903039 Адгезия лейкоцитов) и связанные с ними *патологические полиорганные изменения* (GO:0042685 Определение дифференциации кардиобластов, GO:0048601 Морфогенез ооцитов, GO:0097272 Гомеостаз аммиака, новообразования, цирроз печени с перегрузкой медью),

сопровожающие фибротические процессы в печени, протекающие на фоне нарушений гомеостаза железа.

Вне трех описанных кластеров на метрической диаграмме на *рис. 1* представлены всего два термина: гемосидероз (неконтролируемое патологическое отложение нерастворимых форм железа в тканях) и сигнальные пути рецептора витамина D3 (термин GO:0070562).

Таким образом, в результате проведенного анализа были выделены наиболее информативные молекулярно-биологические термины, систематически характеризующие важнейшие аспекты взаимосвязи нарушений гомеостаза железа с фибротическими процессами в печени. Для дальнейшего рассмотрения представляется целесообразным остановиться на (1) фиброзе печени в контексте полиорганных поражений, связанных с перегрузкой железом; (2) молекулярных механизмах формирования фиброза печени; (3) участии железа в патофизиологии фиброза печени; (4) взаимодействии двух- и трехвалентного железа и связи с перегрузкой железом; (5) подходах к медикаментозному лечению фиброза с перегрузкой железом.

Фиброз печени в контексте полиорганных поражений, связанных с перегрузкой железом

Как было отмечено выше, в терминологическом кластере 1 на *рис. 1* термины, описывающие различные фиброгенные патологии печени, тесно взаимосвязаны, с одной стороны, с перегрузкой железом и, с другой стороны, с терминами, характеризующими полиорганную патологию (кардиомиопатия, гипопитуитаризм, толерантность к глюкозе, поражение поджелудочной железы и др.). Рассмотрим более подробно несколько таких случаев (используя информативные термины, приведенные на *рис. 1*), каждый из которых характеризуется уникальным набором причинно-следственных взаимосвязей фиброза печени с накоплением избытка железа.

Сочетание фиброза печени, накопления железа и *анемии неуточненной* (D64.9 по МКБ-10) указывает на сложный клинический синдром, связанный с тем, что при фиброзе и хроническом воспалении в печени вырабатывается гормон гепсидин. Он запирает железо в клетках-хранилищах (в печени и макрофагах), так что железо не поступает в костный мозг для создания эритроцитов, из-за чего и развивается анемия.

Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) указывает на избыточное накопление железа, при котором перегрузка организма железом одновременно разрушает и ткань печени, вызывая фиброз, и клетки гипофиза, провоцируя развитие гипопитуитаризма (код по МКБ-10 E23.0). Реже встречается обратная ситуация – изначальный тяжелый гипопитуитаризм (например, с дефицитом гормона роста) приводит к метаболическим нарушениям и к неалкогольному стеатогепатиту, который со временем может сопровождаться гемосидерозом и фиброзом печени, формируемым при участии АФК в звездчатых клетках печени.

Сочетание фиброза печени, гемосидероза и *закупорки желчного протока* (МКБ-10 K83.1) – комплексная клиническая картина острой механической блокировки оттока желчи на фоне хронического повреждения печеночной

ткани. В данном случае фиброз стимулируется сразу с двух сторон: изнутри его провоцирует гемосидероз и воспаление, а со стороны желчных протоков – хронический застой желчи (т. н. билиарный фиброз). Развивающийся фиброз со временем деформирует структуру печени, что может еще сильнее сдавливать внутрипеченочные желчные протоки, замыкая порочный патофизиологический круг [3].

Новообразования молочной железы при дисфункции печени стимулируются тем, что печень перестает расщеплять и выводить избыток эстрогенов из организма. Именно поэтому при фиброзе печени происходит задержка и возрастание концентрации эстрогенов в крови, а гиперэстрогения – ключевой фактор стимуляции новообразований молочной железы. Свободное железо запускает окислительный стресс, повреждая клеточную ДНК (что также повышает риск канцерогенеза) [3].

Накопление железа и фиброз печени также связаны с патологиями других органов:

■ Тяжесть *бронхиальной астмы* может усугубляться на фоне перегрузки железом вследствие усиления провоспалительных процессов в бронхах.

■ Фиброз печени при *бета-талассемии* (код МКБ-10: D56.1) развивается из-за вторичного гемосидероза (особенно на фоне регулярных переливаний крови).

■ Накопление железа в миокарде нарушает структуру и функцию сердечной мышцы, что соответствует вторичным *кардиомиопатиям*.

■ Накопление избытка железа в организме поражает *поджелудочную железу* вследствие гемосидероза и воспаления, приводя к инсулинорезистентности и т. н. «бронзовому диабету» (т. е. диабету в сочетании с гемохроматозом).

Общие молекулярные механизмы формирования фиброза печени

Следует отметить, что процесс фиброгенеза в печени – нормальная реакция регенерации ткани после тех или иных повреждений. Этот процесс осуществляется посредством сложной сети взаимосвязанных и регулируемых сигнальных взаимодействий между паренхимальными клетками (гепатоцитами) и непаренхимальными клетками. К последним относятся звездчатые клетки печени, эндотелиальные клетки печеночных синусоидов, клетки Купфера, эпителиальные клетки желчных протоков, лимфоциты и макрофаги, ассоциированные с печенью, а также инфильтрирующие иммунные клетки. Острое повреждение печени различного генеза (механическое, ишемическое, токсическое и др.) естественным образом стимулирует непаренхимальные клетки к секреции ряда профиброгенных цитокинов, включая трансформирующий фактор роста бета (TGFβ) [6]. Этот процесс стимулирует неактивированные ЗКП к дифференцировке в миофибробластоподобные клетки для производства различных компонентов ВКМ (проколлаген-1 α-1, альфа-актин гладких мышц α-SMA, фибронектин, ламинин, эластин, мезенхимальные белки виментин и десмин, протеогликаны и др.), необходимых для восстановления ткани. После прекращения воздействия профиброгенных стимулов, необходимых для репарации тканей печени, избыток вновь синтезированного ВКМ

разрушается матриксными металлопротеиназами. Излишение в количестве активированные ЗКП либо подвергаются апоптозу, либо возвращаются к своему исходному «покоящемуся» фенотипу, тем самым завершая этот хорошо регулируемый и обратимый процесс репарации тканей [13].

Данный фиброгенный механизм восстановления паренхимы печени хорошо работает, когда повреждения органа носят преходящий, разовый характер. Однако длительное повреждение печени (например, вследствие хронического воспаления, инфекции, окислительного стресса, хронической ишемии и др.) приводит к непрерывной стимуляции этого механизма репарации тканей. В результате избыточные количества ЗКП остаются постоянно активированными и становятся основным источником и мишенью действия TGFβ, что поддерживает дифференциацию ЗКП в миофибробласты, продуцирующие ВКМ [3]. Регуляторные процессы игнорируются, что приводит к чрезмерному отложению ВКМ, которое может достигать 8-кратного превышения нормы [14], что и является основой патофизиологии фиброза печени (рис. 2). На рис. 2 показаны взаимодействия между гепатоцитами, клетками Купфера и звездчатыми клетками печени, которые иницируют и стимулируют прогрессирование фиброза. В состав группы профиброгенных и провоспалительных медиаторов входят лиганд хемокина с C-C-мотивом-5, макрофагальные воспалительные белки-1 и -2, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, фактор некроза опухоли-альфа, трансформирующие факторы роста альфа и бета, фактор роста тромбоцитов, интерлейкин ИЛ-1β, ИЛ-6, индуцибельная синтаза оксида азота и белковые аддукты малонового диальдегида и 4-гидроксинафтола.

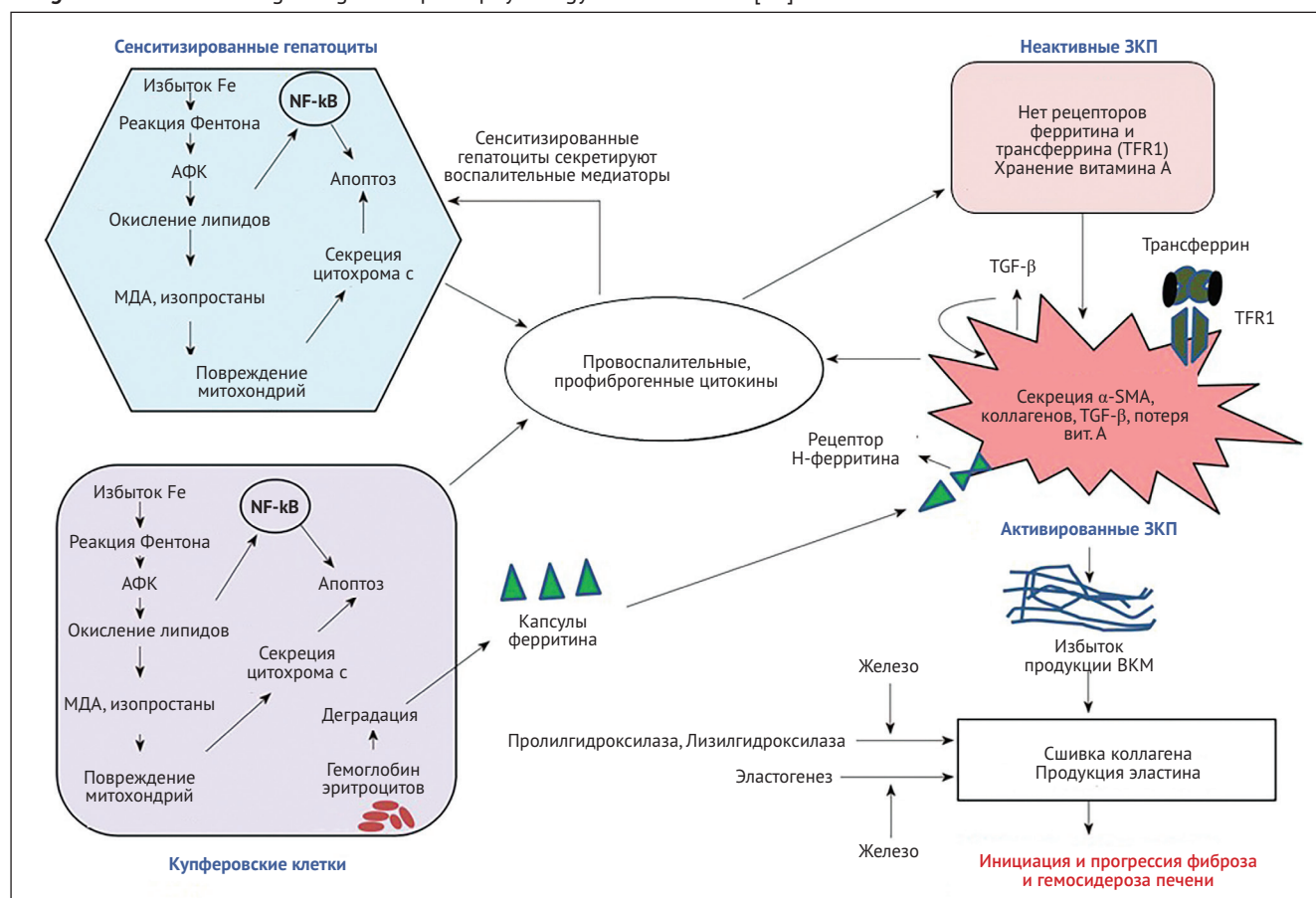
Участие железа в патофизиологии фиброза печени

Накопление железа преимущественно происходит в гепатоцитах и в клетках Купфера. Гепатоциты составляют большую часть массы печени, поэтому гепатоциты, нагруженные железом, существенно влияют на инициацию и прогрессирование фиброза [15]. Перегрузка железом является патофизиологическим фактором, непосредственно стимулирующим профибротические тенденции в ткани печени. Фактически аномальное распределение железа стимулирует липогенез и фиброз печени через описанную выше ось «гепатоциты – ЗКП» [7].

Перегрузка гепатоцитов ионами двух- или трехвалентного железа вызывает окислительный стресс и повреждение самих гепатоцитов и соседних клеток, также приводя к фиброгенной активации ЗКП. Избыток железа и трансферрин активируют сигнальные пути TGFβ и экспрессию маркеров фиброза, включая упоминаемый выше α-гладкомышечный актин α-SMA [3]. На фоне метаболической дисфункции (МАЖБП, избыток глюкозы/инсулинорезистентность и др.) гепатоциты секретируют железосодержащие внеклеточные везикулы, которые, захватываясь ЗКП, перегружают их железом и, соответственно, их активируют. Ферроптоз гепатоцитов также способствует воспалению и прогрессированию фиброза именно вследствие усиленного высвобождения железа при гибели клеток [8].

МАЖБП и стеатогепатит характеризуются одновременным дефицитом железа в гепатоцитах и перегрузкой

- **Рисунок 2.** Межклеточные сигналы в патофизиологии фиброза печени [14]
- **Figure 2.** Intercellular signaling in the pathophysiology of liver fibrosis [14]

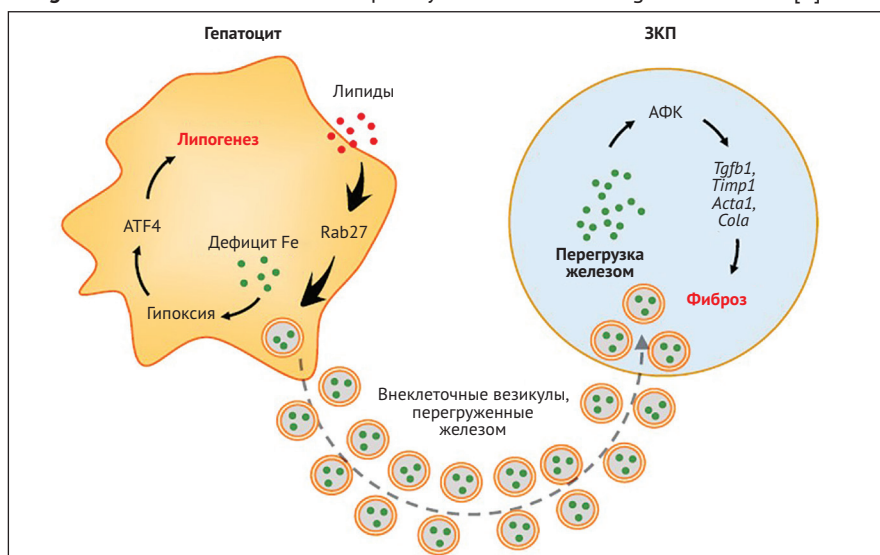


Примечание: HNE – гидроксиненаль; ЗКП – звездчатая клетка печени; МДА – малоновый диальдегид; NF-κB – ядерный фактор каппа В; RBC – эритроциты; ROS – активные формы кислорода; TFR1 – рецептор трансферрина 1; αSMA – альфа-актин гладких мышц; ECM – внеклеточный матрикс; TGFβ – трансформирующие факторы роста бета.

железом ЗКП. Дефицит железа усиливает липогенез в гепатоцитах и резистентность к инсулину через сигнальный каскад HIF2-ATF4. Повышенная секреция железосодержащих внеклеточных везикул гепатоцитов (которые обычно удаляются клетками Купфера) объясняет дефицит железа в гепатоцитах и перегрузку железом ЗКП в печени при МАЖБП/НАСГ (рис. 3). Напротив, экспериментально стимулированное блокирование секреции внеклеточных везикул гепатоцитами восстанавливает гомеостаз железа в печени, что сопровождается снижением степени стеатоза и фиброза печени [9].

Перегрузка железом усугубляет хронический характер фибротических повреждений печени. Физиологически нормальное содержание железа в печени обычно не превышает 35 мкмоль/г сухого веса [10]. Когда же содержание железа в печени превышает 60 мкмоль/г, функциональность ЗКП нарушается. Содержание железа выше 250 мкмоль/г соответствует циррозу печени [11]. Железо повышает экспрессию генов

- **Рисунок 3.** Взаимодействия между гепатоцитами и звездчатыми клетками печени при перегрузке железом [9]
- **Figure 3.** Interactions between hepatocytes and HSCs during iron overload [9]



коллагена в ЗКП и увеличивает экспрессию TGFβ [12]. Установлена корреляция между содержанием железа и активацией ЗКП у людей, что приводит к увеличению экспрессии α-SMA и к отложению коллагена у пациентов с гемохроматозом [16].

Как показано на *рис. 2*, функционирование ЗКП опосредуется сетью сигналов между другими непаренхимальными клетками и гепатоцитами, активность которых существенно нарушена при перегрузке железом. В отличие от ЗКП, перегрузка железом клеток Купфера вызывает секрецию провоспалительных цитокинов, TGF β [17] и других факторов, повышающих чувствительность гепатоцитов к воздействию провоспалительных цитокинов [18].

Подчеркнем, что сигнальный путь TGF β является ключевым каскадом, опосредующим фиброз, поэтому его роль в регуляции экспрессии профиброгенных генов изучена особенно детально [19]. Примечательно, что сам фактор TGF β отличается высокой степенью структурной схожести с костными морфогенетическими белками (англ. bone morphogenic protein, BMP), индуцирующими гепсидин [20] – главный регулятор гомеостаза железа. Молекулы BMP6 связываются с комплексом рецепторов (рецепторы серин-треонинкиназы типа II и типа I) и индуцируют фосфорилирование белков типа SMAD (в переводе на русский «малые материнские белки против декапентаплегика»). Фосфорилированные белки SMAD различных типов связываются с белками типа SMAD4, образуя гетеродимеры. В различных типах клеток комплексы «SMAD-SMAD4» перемещаются в клеточное ядро, модулируя транскрипцию генов. Важно отметить, что комплексы «SMAD2/3-SMAD4» участвуют в формировании фиброза, а комплексы «SMAD1/5/8-SMAD4» необходимы для железозависимой индукции гепсидина [21]. Напомним, что гепсидин блокирует белок ферропортин, задерживая железо внутри клеток и не давая ему свободно поступать в кровь в виде ионов, и также уменьшает всасывание железа из пищи в кишечнике, когда запасов в организме достаточно.

Поскольку избыток железа в печени индуцирует как TGF β , так и BMP6 [22], была исследована связь между индуцированным TGF β путем фиброза и индуцированной BMP индукцией гепсидина [23]. Показана значимость SMAD4 в индукции гепсидина железом, TGF β и BMP6, тогда как ингибирование SMAD4 подавляло реакцию на гепсидин, тем самым подчеркивая взаимосвязь между TGF β и синтезом гепсидина (см. *рис. 4*, где показаны общие сигнальные компоненты пути TGF β (связанного с фиброзом) и пути BMP (связан с гомеостазом железа) найдены в ЗКП и в гепатоцитах. Продемонстрирована TGF β -индуцированная экспрессия гепсидина в макрофагах человека

Активированные гепатоциты экспрессируют рецептор для тяжелой цепи H-ферритина и, всасывая ферритиновые гранулы, через сигнальные пути PKC ζ и p44/p42-MAP-киназы активируют провоспалительный фактор NF- κ B, также увеличивая экспрессию провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-1 β [24]. Таким образом, ферритин и его рецептор способствуют провоспалительным и профиброгенным эффектам.

Не менее важным молекулярно-клеточным механизмом взаимосвязи перегрузки железом с фиброзом печени является *ферроптоз* – *железозависимая форма апоптоза гепатоцитов*, характеризующаяся окислительным стрессом в клетках (ферроптоз обычно сопровождается

дисфункцией фермента восстановления липидов – глутатионпероксидазы 4). Избыточный ферроптоз тесно связан не только с фиброзом печени, но и с острой почечной недостаточностью, опухолями, ишемически-реперфузионным повреждением, нейродегенеративными заболеваниями. Ферроптоз является важным механизмом в патофизиологии фиброза печени посредством нарушения регуляции сигнальных путей метаболизма аминокислот, ферритинофагии, клеточной адгезии, сигнального каскада Keap1/Nrf2 и т. д. [25].

Взаимопревращение двух- и трехвалентного железа с перегрузкой железом

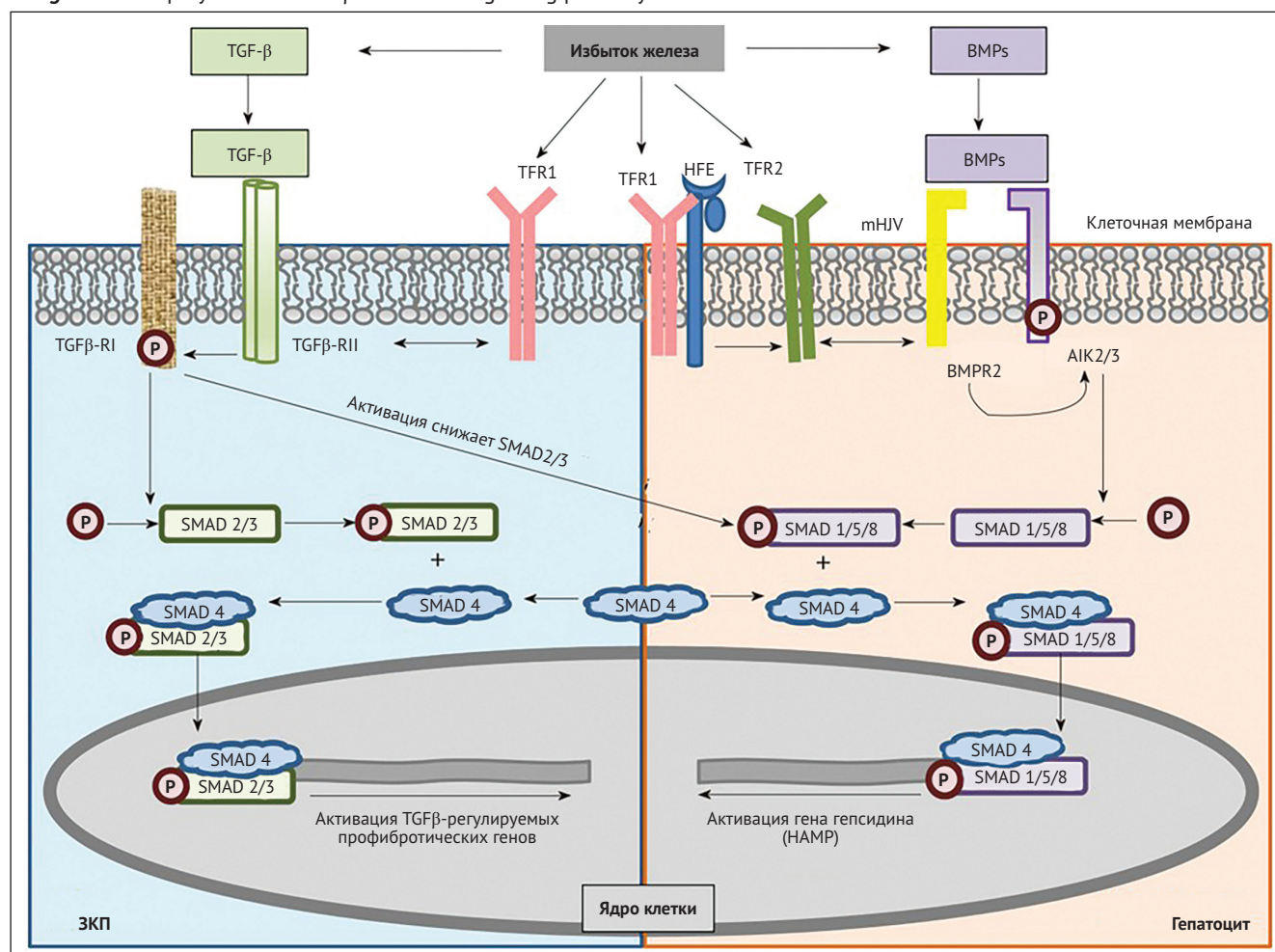
Термин «ферроксидаса» в кластере 2 на *рис. 1*, состоящем из терминов для описания взаимосвязи перегрузки железом с патофизиологией фиброза печени, обозначает фермент, окисляющий ионы Fe $^{2+}$ (двухвалентное железо) в трехвалентное железо (ионы Fe $^{3+}$). Ферроксидаса связывает окисление иона Fe $^{2+}$ на один электрон до иона Fe $^{3+}$ («одноэлектронное окисление») с полным восстановлением молекулы кислорода до двух молекул воды [26]. Наиболее типичные ферроксидазы сформированы внутри т. н. тяжелых цепей белка ферритина, который образует ферритиновую капсулу из 24 цепей, внутри которого и хранятся ионы железа.

В силу странного недоразумения ионы Fe $^{2+}$ почему-то называют «токсичной формой железа», а ионы Fe $^{3+}$ – «безопасной формой железа». Данное недоразумение весьма причудливо искажает фундаментальные факты, а именно то, что ион Fe $^{2+}$ содержит дополнительный электрон и может быть *восстановителем* (например, в реакциях с АФК), а ион Fe $^{3+}$ не содержит «отрываемых» электронов, т. е. при любых обстоятельствах является *окислителем*. На самом деле, «безопасность» Fe $^{3+}$ связана вовсе не со свойствами трехвалентного железа (достаточно токсичного самого по себе), а исключительно с тем, что в системах внутриклеточного хранения железа (прежде всего, в составе ферритина и церулоплазмينا) используются ионы именно трехвалентного, а не двухвалентного железа. Именно в контексте молекулярных систем внутриклеточного хранения ионов железа и можно считать, что ферроксидаса условно «обезвреживает» избыток железа, переводя его в контролируемую форму хранения внутри ферритиновых капсул (каждая из которых содержит более 4 000 ионов Fe $^{3+}$).

Предпочтение именно трехвалентного железа для хранения внутри ферритиновых капсул связано с фундаментальными отличиями в координационной химии двухвалентного и трехвалентного железа.

Во-первых, комплексы Fe $^{3+}$ более стабильны и термодинамически, и кинетически. Термодинамически ион Fe $^{3+}$ является более «жесткой» кислотой по Пирсону, т. е. сильнее поляризует молекулы воды в координационной сфере, что делает энергетически более выгодным формирование полиядерных гидроксокомплексов при pH более близких к нейтральным. В то же время комплексы Fe $^{2+}$ гидролизуются при значительно более высоких значениях pH. Кинетически комплексы Fe $^{2+}$ более лабильны, в них быстрее

- **Рисунок 4.** Взаимосвязь между сигнальными путями TGFβ и BMP6.
 ● **Figure 4.** Interplay between TGFβ and BMP6 signaling pathways.



Примечание: ALK – киназа, подобная рецептору активина; BMPR – рецептор костного морфогенетического белка; HFE – белок с высоким содержанием железа; ЗКП – звездчатые клетки печени; mHJV – мембранно-связанный белок гемоджуелина; P – фосфорилирование; TFR – рецептор трансферрина; TGFβ-R – рецептор трансформирующего фактора роста [22].
 Note: ALK – activin receptor-like kinase; BMPR – bone morphogenetic protein receptor; HFE – high iron (Fe) protein; HSC – hepatic stellate cells; mHJV – membrane-bound hemojuvelin; P – phosphorylation; TFR – transferrin receptor; TGFβ-R – transforming growth factor receptor [22].

происходит обмен лигандов, а комплексы Fe^{3+} , характеризующиеся более высокой плотностью заряда, прочнее удерживают лиганды и кинетически менее лабильны.

Во-вторых, общеизвестны существенные различия в координационных числах (КЧ) ионов Fe^{2+} и Fe^{3+} . Ионы Fe^{2+} характеризуются большим ионным радиусом (около 0,78 ангстрема) и могут образовывать комплексы и с КЧ = 6 (октаэдр), и с КЧ = 4 (тетраэдр) или КЧ = 5 (пирамида с квадратным основанием, или тригональная бипирамида). В случае ионов Fe^{3+} с большим зарядом и с меньшим ионным радиусом (0,65 ангстрема) последние, как было отмечено выше, более сильно притягивают лиганды и жестко удерживают только комплексы в конфигурации с КЧ = 6 (октаэдр). Практически «абсолютное» предпочтение октаэдрических комплексов для ионов Fe^{3+} гарантирует более единообразную и плотную упаковку водных комплексов этих ионов каждой ферритиновой гранулы. Иначе говоря, активность ферроксидазы способствует вследствие указанных соображений фундаментального характера формированию более плотной упаковки ионов железа Fe^{3+} в его внутриклеточных хранилищах (рис. 5).

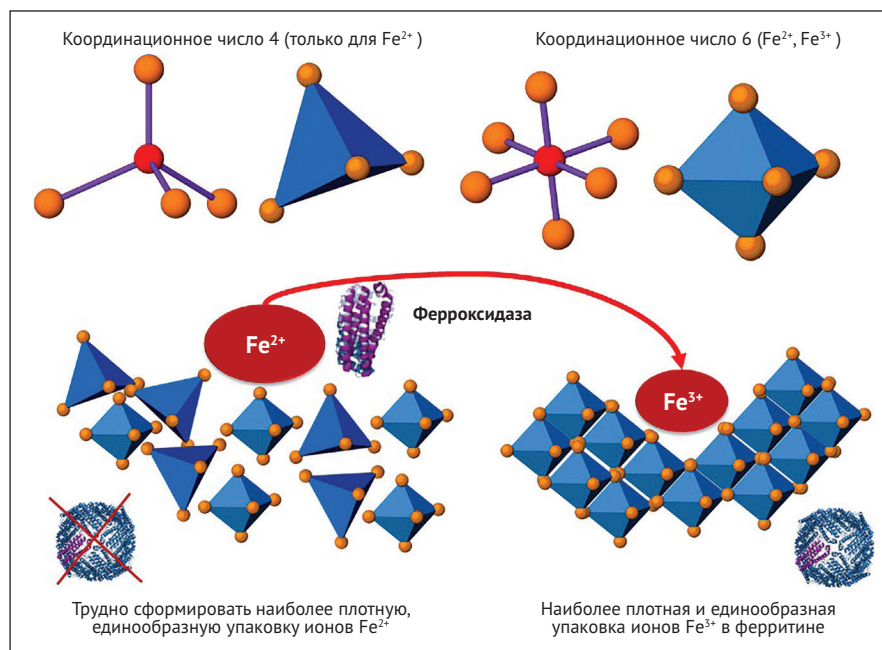
Таким образом, белки с ферроксидазной активностью (тяжелые цепи ферритина, сывороточный церулоплазмин и др.) защищают ткани от избытка свободного железа, способствуя их упаковке в белок-железо-гидроксильные гранулы, тем самым тормозя негативные эффекты перегрузки железом по цепи «перекисное окисление липидов – ферроптоз – активация звездчатых клеток – выработка коллагена – фиброз» [27].

О методах медикаментозного лечения фиброза с перегрузкой железом

Согласно актуальным клиническим рекомендациям Минздрава РФ (2024), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Российского общества гастроэнтерологов, а также международным стандартам (EASL/ADA), основой лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП/МАЗБП) является модификация образа жизни и коррекция метаболических факторов риска. Специализированных лекарств со 100%-ной доказанной эффективностью, полностью излечивающих НАЖБП, на данный момент нет, поэтому терапия носит комплексный характер [28].

● **Рисунок 5.** Фундаментальные различия в координационной химии ионов двух- и трехвалентного железа

● **Figure 5.** Fundamental differences in the coordination chemistry of divalent and trivalent iron ions



Изменение образа жизни – наиболее эффективный этап лечения, направленный на устранение стеатоза (жира в печени) и предотвращение его перехода в стеатогепатит (НАСГ) и фиброз. Рекомендуется плавное похудение (на 0,5–1 кг в неделю). Потеря 3–5% веса уменьшает стеатоз, а снижение массы тела на 7–10% и более необходимо для купирования воспаления (стеатогепатита) и уменьшения фиброза печени. Рекомендована средиземноморская диета, ограничивается калорийность рациона. Рекомендуется не менее 150–200 мин умеренной физической активности в неделю (например, быстрая ходьба, плавание, тренировки с сопротивлением). Рекомендуется полное исключение или жесткое ограничение спиртного для предупреждения сочетанного токсического поражения печени [28].

Медикаментозная терапия НАЖБП – назначается индивидуально, в зависимости от стадии болезни (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) и сопутствующих заболеваний. Используется гепатопротекторы и антиоксиданты, урсодезоксихолевая кислота, витамин Е (альфа-токоферол), адеметионин и эссенциальные фосфолипиды. Поскольку НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом, ожирением и диабетом, ключевое значение имеет фармакотерапия сопутствующих патологий: СД2, дислипидемии, в т. ч. с использованием микронутриентных препаратов (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты). При фармакотерапии собственно фиброза и назначается витамин Е, препараты урсодезоксихолевой кислоты, средства для контроля сопутствующих метаболических нарушений. При неэффективности консервативных методов у пациентов с выраженным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35\text{--}40 \text{ кг/м}^2$) рассматривается бариатрическая хирургия.

Избыток железа (например, при скрытом гемохроматозе или повышенном ферритине) усугубляет повреждение

и фиброз печени при НАЖБП. Прием препаратов железа при НАЖБП строго противопоказан, если нет подтвержденного железодефицита и анемии. Напротив, при высоком уровне железа/ферритина в ряде случаев рассматривается вопрос об ограничении поступления железа с пищей или проведении флеботомии (кроводач) по назначению врача [28].

В целом в настоящее время нет «золотого стандарта» для лечения фиброза печени, тем более на фоне перегрузки железом. В течение десятилетий проводились многочисленные исследования на животных моделях и клинические исследования, оценивавшие антифибротическую эффективность различных способов лечения. К сожалению, ни один из изученных способов до сих пор не лег в основу установленных протоколов для клинического применения.

Например, **флеботомия** широко используется для лечения гемохро-

матоза. Она не только удаляет избыток системного железа, но и запускает гемопоэз, который использует постоянное высокое всасывание железа для синтеза новых эритроцитов, тем самым контролируя патологию, вызванную избытком железа. **Хелатирование железа** рассматривалось для пациентов с гемохроматозом, которым нельзя было проводить флеботомию. Однако при применении хелатирования, как правило, возникает тяжелый дефицит железа и других микроэлементов. Таким образом, важность разработки новых методов лечения заболеваний, связанных с нарушениями обмена железа, совершенно очевидна [3].

Результаты настоящего систематического анализа указывают на несколько перспективных подходов к фармакотерапии фиброза печени, ассоциированного с перегрузкой железом: (1) желчонная терапия, (2) торможение апоптоза, (3) активация ростовых факторов (витамин D3, пептидные факторы), (4) использование фармакологически стандартизированных гидролизатов плаценты человека (СПГЧ).

Многие термины в кластере 2 и в других кластерах метрической диаграммы на рис. 1 указывают на важную роль нарушений оттока желчи при фиброзе печени и при перегрузке железом. Например, ферменты $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси-5 β -холестаноил-КоА 24-гидроксилаза и 5 β -холестан- $3\alpha,7\alpha$ -диол 12 α -гидроксилаза участвуют в биосинтезе желчных кислот в печени. Рецептор желчных кислот и сигнальный путь холецистокинина важны для реализации биологических эффектов желчных кислот через последовательность молекулярных сигналов, активируемых в результате связывания лигандов (той или иной желчной кислоты, холецистокинина) с одноименными рецепторами на поверхности гепатоцита.

Отметим, в частности, особую роль ферментов **холестерол-О-ацилтрансфераз** в фиброзе, отягощенном

перегрузкой железом. В геноме человека присутствует два гена, кодирующих ферменты холестерол-О-ацилтрансферазы, SOAT1 (экспрессируется во всех тканях организма, особенно в макрофагах, надпочечниках и почках, отвечает за поддержание внутриклеточного баланса холестерина и пенистых клеток при атеросклерозе) и SOAT2 (экспрессируется преимущественно в печени и тонком кишечнике, участвует в поглощении холестерина из пищи и сборке липопротеинов).

Взаимосвязь активности холестерол-О-ацилтрансфераз с обменом железа через окислительный стресс обусловлена тем, что избыток железа изменяет микроокружение эндоплазматического ретикулума клетки и подавляет активность ключевых ферментов липидного обмена (включая и данный фермент). Фермент стерол-О-ацилтрансфераза-2 (SOAT2) модулирует накопление внутриклеточного железа и процессы феррофагии (аутофагической деградации ферритина), влияя на повреждение различных типов клеток, включая гепатоциты и кардиомиоциты [29].

Тесная взаимосвязь фиброза с перегрузкой железом и с оттоком желчи позволяет предположить, что стимулирование выведения желчи может способствовать снижению перегрузки печени железом. Напомним, что желчеотделение – важнейший физиологический путь выведения избытка железа, меди и марганца из паренхимы печени. При застое желчи (холестазе) этот процесс блокируется, что усугубляет накопление токсичных металлов и эндотоксинов в гепатоцитах. Для нормализации оттока желчи требуется также нормализация двигательного, питьевого, пищевого режима пациента, а также проведение терапии, направленной на улучшение венозного дренирования, на снижение нутрипеченочного давления, снижение дилатации и атонии печеночных вен, профилактику формирования гепатомегалии. Улучшение оттока желчи улучшает метаболическую функцию печени, повышает чувствительность гепатоцитов к инсулину, благоприятно воздействует на баланс гепсидина, ферритина и трансферрина.

Вторым перспективным направлением фармакотерапии фиброза с перегрузкой железом является *ингибирование апоптоза гепатоцитов*. Избыток железа запускает апоптоз гепатоцитов через окислительный стресс, в т. ч. связанный с повреждениями митохондрий [30]. В частности, ионы двух- и трехвалентного железа вступают в реакцию с молекулами перекиси водорода, приводя к формированию АФК, истощают запасы глутатиона, вызывая повреждения ДНК и митохондриальную дисфункцию, сопровождающуюся нарушением баланса про/антиапоптотических белков (Bcl-2/Bad) и открытием «митохондриальных пор». Выброс цитохрома с через митохондриальные поры активирует каспазы, что приводит к классическому пути активации апоптоза митохондрий и гепатоцитов.

Заметим, что классический апоптоз гепатоцитов отличается от ферроптоза – особого железозависимого типа апоптоза, который характеризуется массивным накоплением гидропероксидов липидов без фрагментации ДНК и активации каспаз (характерных для классического апоптоза) [30]. Ингибирование и классического апоптоза гепатоцитов, и их ферроптоза посредством гепатопротекторов

(урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, глицирризиновая кислота, силимарин экстракта расторопши, пептидные гидролизаты плаценты человека) положительно скажется на состоянии печени, т. к. увеличит число выживающих гепатоцитов (и снизит, соответственно, количество фибротической ткани, замещающей погибшие гепатоциты).

Выживание и регенерацию гепатоцитов можно повысить, используя *ростовые факторы*, в частности пептиды-миметики фактора роста гепатоцитов. В норме фактор роста гепатоцитов HGF и его рецептор защищают клетки печени, стимулируя их быструю регенерацию и действуя как противofiброзный фактор. При хроническом воспалении (в т. ч. связанным с перегрузкой гепатоцитов железом) эффекты HGF ослабляются, эндогенный регенераторный потенциал печени падает, фиброзное перерождение паренхимы ускоряется. Пептидные фрагменты HGF содержатся в стандартизированных гидролизатах плаценты человека (СППЧ), которые также содержат пептиды с противовоспалительным действием.

Важным ростовым фактором печени является витамин D3 (чему соответствует расположение термина «сигнальные пути рецептора витамина D3» в центре метрической диаграммы на *рис. 1*). Перегрузка железом вызывает токсическое повреждение печени и усиливает фиброгенез, в то время как кальцитриол (активный метаболит витамина D3) характеризуется противовоспалительным и антифибротическим действием. Избыток железа депонируется в клетках печени, провоцируя окислительный стресс, воспаление и активацию звездчатых клеток, которые формируют рубцовую ткань (фиброз), а компенсация недостаточности витамина D3 снижает провоспалительные и профибротические реакции [31].

Недостаточная экспрессия белка-транспортера витамина D3 (ген *VDBP*) усугубляет фиброз печени, нарушая гомеостаз железа посредством активации сигнального каскада YAP в образцах тканей от пациентов с фиброзом печени *in vitro* и в модели фиброза, индуцированного тетрафлуоруглеродом *in vivo* у мышей. Результаты показали, что и в фибротических образцах тканей человека, и у мышей с моделью фиброза отмечено достоверное снижение экспрессии гена *VDBP*. Инактивация гена *VDBP* усугубляла фиброз, перегрузку железом и активацию ферроптоза, сопровождающиеся нарушением регуляции сигнального пути Hippo-YAP. Повышение экспрессии *VDBP* в экспериментах *in vitro* обращало эти эффекты вспять, а применение ингибитора пути YAP (вертепорфин) в модели *in vivo* у мышей ослабляло фиброз печени, нормализовало гомеостаз железа и подавляло ферроптоз. Таким образом, основной белок-переносчик витамина D3 играет важную роль в поддержании баланса железа, ингибировании сигнального пути YAP и предотвращении ферроптоза при фиброгенезе [32]. Поэтому можно ожидать, что применение препаратов витамина D3 может быть использовано в терапии фибротических изменений печени.

Важно подчеркнуть перспективы комплексной терапии, включающей применение СППЧ, способствующих не только регенерации ткани печени, но и нормализации

гомеостаза железа [1]. СГПЧ применяется для коррекции хронической перегрузки организма железом (гемосидероза) и защиты органов-мишеней (печени, почек, головного мозга, сердца, кожи) от токсического воздействия избытка железа. В диетологической модели полиорганной патологии у крыс показано, что инъекции СГПЧ являются эффективным средством лечения животных с перегрузкой железом, профилируя формирование гемосидероза печени и почек [33].

Фундаментальные экспериментальные исследования подтверждают, что СГПЧ Лаеннек комплексно регулирует метаболизм железа посредством воздействия на определенные таргетные белки протеома человека. В составе препарата идентифицировано 19 биологически активных пептидов, которые регулируют уровень гепсидина (главного гормона гомеостаза железа), транспорт железа и снижают избыточный синтез ферритина (*таблица*) [34]. В эксперименте на модели полиорганной патологии терапия СГПЧ значительно уменьшает накопление гемосидерина в паренхиме печени и почек и также предотвращает его отложение в головном мозге. Препарат защищает клетки печени от оксидативного стресса и повреждений, вызванных избытком железа, снижая маркеры воспаления и уровень фермента АЛТ [35].

Таким образом, пептиды ГПЧ Лаеннек потенциально могут оказывать комплексное действие на патофизиологию фиброза печени вследствие перегрузки железом. Блокируя формирование гемосидероза (снижение экспрессии гепсидина, гемоувелина) и способствуя выведению уже

отложившегося гемосидерина, пептиды ГПЧ также снижают воспалительную нагрузку на ткани печени. Проявляя антиоксидантный эффект и нормализуя биосинтез ферритина, пептиды ГПЧ вносят важный вклад в снижение гиперактивации ЗКП – основного патофизиологического механизма формирования фиброза печени (*рис. 6*).

ВЫВОДЫ

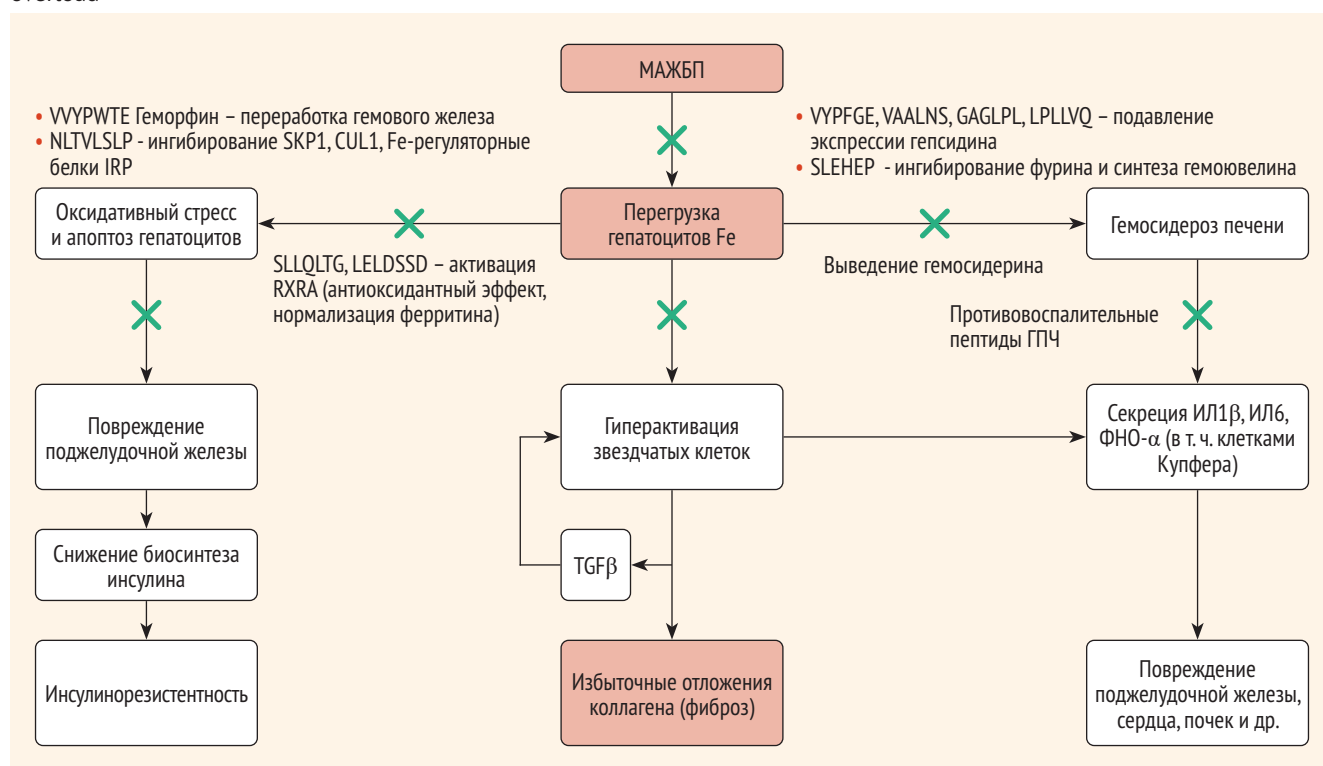
Цирроз печени – финальная стадия развития МАЖБП, а фибротические изменения печени представляют собой критический переход к циррозу. Своевременная терапия фиброза может успешно остановить прогрессирование МАЖБП. Фиброз печени существенно утяжеляется при нарушениях обмена железа (особенно на фоне перегрузки железом). В работе представлены результаты систематического анализа более 3 800 публикаций по взаимосвязи фиброза печени с нарушениями обмена железа. Хроническое воздействие нарушений диеты, провоспалительных и токсических факторов на печень непрерывно стимулирует механизмы заживления печени, вследствие чего избыточные количества звездчатых клеток печени остаются постоянно активированными. Под воздействием TGF β активированные ЗКП избыточно пролиферируют и дифференцируются в миофибробласты, продуцирующие избыток коллагеновых отложений. Перегрузка железом усугубляет все эти патофизиологические процессы, стимулируя гиперактивацию ЗКП, гиперэкспрессию генов коллагена в ЗКП и повышая экспрессию TGF β .

● **Таблица.** Пептиды Лаеннека, ассоциированные с регулировкой гомеостаза железа, и соответствующие таргетные белки протеома человека

● **Table.** Laennec peptides associated with the regulation of iron homeostasis and corresponding target proteins of the human proteome

Пептид	Роль пептида	Таргетный белок протеома	Роль таргетного белка
PAGAPQV VCTNLG ALHAQY NEGLPV VTLDGG VTLDGG VTLDGGL	Хелатор ионов железа	Нет	Нет
WYPWTE WYPWT	Геморфин	Множественные рецепторы	Переработка гемового железа
NLTVLSLP	Ингибирование CUL1	Куллин-1	Регулирует распад железо-регуляторных белков IRP, синтез ферритина и трансферрина
VYPFGE VAALNS	Ингибирование синтеза растворимого HFE2	Гемоувелин (белок гемохроматоза-2)	Подавляет экспрессию гепсидина
SLQLTG LELDSSD	Активация рецептора RXRA	Рецептор ретиноидов RXR-альфа	Снижает окислительный стресс, регулирует синтез ферропортина и ферритина
GAGLPL LPLLVQ	Ингибирование FKBP1A	Пептидил-пролил цис-транс-изомераза FKBP1A (иммунофилин FKBP12)	Подавляет экспрессию гепсидина
NLTVLSLP	Ингибирование SKP1 и CUL1	CDK2-ассоциированный белок p19skp1	Регулирует деградацию железо-регуляторных белков IRP
MVGSWV	Ингибирование гамма-секретазы	Гамма-секретазы	Синтез белка-предшественника амилоида A4 (APP) при болезни Альцгеймера
SLEHEP	Ингибирование фурина	Фурин	Синтез растворимого гемоувелина

● **Рисунок 6.** Участие пептидов ГПЧ Лаеннек в профилактике и терапии фиброза печени на фоне перегрузки железом
 ● **Figure 6.** Participation of Laennec HPG peptides in the prevention and treatment of liver fibrosis against the background of iron overload



Проведенный анализ позволил сформулировать перспективные патофизиологические подходы к медикаментозному лечению фиброза с перегрузкой железом, включая (а) желчегонную терапию (которая также способствует преодолению инсулинорезистентности), (б) торможение апоптоза гепатоцитов (гепатопротекцию), (в) активацию

ростовых факторов (витамин D3, пептидные факторы) и (г) использование фармакологически стандартизированных гидролизатов плаценты человека.

Поступила / Received 28.08.2026
 Поступила после рецензирования / Revised 11.09.2026
 Принята в печать / Accepted 14.09.2026

Список литературы / References

1. Торшин ИЮ, Громова ОА, Богачева ТЕ. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(10):139–152. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-139-152>.
2. Torshin IYu, Gromova OA, Bogacheva TE. Systematic analysis of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and tissue iron overload: promising areas for the use of polypeptide therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(10):139–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-218-10-139-152>.
3. Georgopoulou U, Dimitriadis A, Foka P, Karamichali E, Mamlaki A. Hcpidin and the iron enigma in HCV infection. *Virulence*. 2014;5(4):465–476. <https://doi.org/10.4161/viru.28508>.
4. Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol*. 2019;25(5):521–538. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i5.521>.
5. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Ванчакова НР, Галустян АН, Кобалава ЖД и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен "fake news". *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):146–163. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021>.
6. Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Vanchakova NP, Galustyan AN, Kobalava ZD et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of "fake news". *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021>.
7. Торшин ИЮ, Громова ОА, Громов АН, Семенов ВА. Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии спирамицина. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2026;19(1):50–67. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.355>.
8. Torshin IYu, Gromova OA, Gromov AN, Semenov VA. Systematic computer analysis of fundamental and clinical studies on spiramycin pharmacology. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026;19(1):50–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.355>.
9. Громова ОА, Торшин ИЮ. Систематический компьютерный анализ фундаментальных и клинических исследований фармакологии аллоферона. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2026;19(1):92–108. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.367>.
10. Gromova OA, Torshin IYu. Computer-based systematic analysis of fundamental and clinical studies on the pharmacology of alloferon. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026;19(1):92–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.367>.
11. Arthur MJ. Iron overload and liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11(12):1124–1129. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1996.tb01840.x>.
12. Ramm GA, Ruddell RG. Hepatotoxicity of iron overload: mechanisms of iron-induced hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2005;25(4):433–449. <https://doi.org/10.1055/s-2005-923315>.
13. Gao H, Jin Z, Bandyopadhyay G, Wang G, Zhang D, Rocha KCE et al. Aberrant iron distribution via hepatocyte-stellate cell axis drives liver lipogenesis and fibrosis. *Cell Metab*. 2022;34(8):1201–1213. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.07.006>.
14. Pietrangelo A. Iron in NASH, chronic liver diseases and HCC: how much iron is too much? *J Hepatol*. 2009;50(2):249–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.11.011>.
15. Philippe MA, Ruddell RG, Ramm GA. Role of iron in hepatic fibrosis: one piece in the puzzle. *World J Gastroenterol*. 2007;13(35):4746–4754. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i35.4746>.
16. Houglum K, Bedossa P, Chojkier M. TGF-beta and collagen-alpha 1 (I) gene expression are increased in hepatic acinar zone 1 of rats with iron overload.

- Am J Physiol.* 1994;67(5):G908–G913. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1994.267.5.G908>.
13. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209–218. <https://doi.org/10.1172/JCI24282>.
 14. Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2008;12(4):759–768. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.07.008>.
 15. Wood MJ, Gadd VL, Powell LW, Ramm GA, Clouston AD. Ductular reaction in hereditary hemochromatosis: the link between hepatocyte senescence and fibrosis progression. *Hepatology.* 2014;59(3):848–857. <https://doi.org/10.1002/hep.26706>.
 16. Ramm GA, Crawford DH, Powell LW, Walker NI, Fletcher LM, Halliday JW. Hepatic stellate cell activation in genetic haemochromatosis. Lobular distribution, effect of increasing hepatic iron and response to phlebotomy. *J Hepatol.* 1997;26(3):584–592. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80424-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80424-2).
 17. Dooley S, ten Dijke P. TGF β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res.* 2012;347(1):245–256. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1246-y>.
 18. Houglum K, Ramm GA, Crawford DH, Witztum JL, Powell LW, Chojkier M. Excess iron induces hepatic oxidative stress and transforming growth factor β 1 in genetic hemochromatosis. *Hepatology.* 1997;26(3):605–610. <https://doi.org/10.1002/hep.510260311>.
 19. Ranganathan P, Agrawal A, Bhushan R, Chavalmane AK, Kalathur RK, Takahashi T, Kondaiah P. Expression profiling of genes regulated by TGF- β : differential regulation in normal and tumour cells. *BMC Genomics.* 2007;8:98. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-98>.
 20. Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic proteins as regulators of iron metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:77–94. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071813-105646>.
 21. Kautz L, Meynard D, Monnier A, Darnaud V, Bouvet R, Wang RH et al. Iron regulates phosphorylation of Smad1/5/8 and gene expression of Bmp6, Smad7, Id1, and Atoh8 in the mouse liver. *Blood.* 2008;112(4):1503–1509. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143354>.
 22. Corradini E, Meynard D, Wu Q, Chen S, Ventura P, Pietrangelo A, Babitt JL. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice. *Hepatology.* 2011;54(1):273–284. <https://doi.org/10.1002/hep.24359>.
 23. Wang RH, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zervas P et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab.* 2005;2(6):399–409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.10.010>.
 24. Mao Q, Xie Z, Wang X, Chen W, Ren M, Shang M et al. Clonorchis sinensis ferritin heavy chain triggers free radicals and mediates inflammation signaling in human hepatic stellate cells. *Parasitol Res.* 2015;114(2):659–670. <https://doi.org/10.1007/s00436-014-4230-0>.
 25. Pan Q, Luo Y, Xia Q, He K. Ferroptosis and Liver Fibrosis. *Int J Med Sci.* 2021;18(15):3361–3366. <https://doi.org/10.7150/ijms.62903>.
 26. Amadei M, Polticelli F, Musci G, Bonaccorsi di Patti MC. The Ferroxidase-Permease System for Transport of Iron Across Membranes: From Yeast to Humans. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):875. <https://doi.org/10.3390/ijms26030875>.
 27. Zhu W, Fu L, Cui Y, Tang Y, Liu K, Shi L et al. Ferroptosis in liver fibrosis and its potential intervention strategy. *Cell Biol Toxicol.* 2025;41(1):152. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10111-w>.
 28. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>.
 29. Deng J, Nong X, Yang G. N4-acetylcytidine-mediated SOAT1 upregulation aggravates heart failure by inducing NCOA4-dependent ferroautophagy and ferroptosis in cardiomyocytes. *Cell Mol Life Sci.* 2025;82(1):404. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05932-1>.
 30. Bhattacharyya S, Ghosh J, Sil PC. Iron induces hepatocytes death via MAPK activation and mitochondria-dependent apoptotic pathway: beneficial role of glycine. *Free Radic Res.* 2012;46(10):1296–1307. <https://doi.org/10.3109/10715762.2012.712690>.
 31. Гусев ЕИ, Захарова ИН (ред.). *Витамин D. Смена парадигмы.* 2-е изд., пер. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 736 с.
 32. Zheng Q, Tan Q, Wang D, Ma Y, Zhou Y, Chen Y et al. Deficiency of vitamin D-binding protein exacerbates liver fibrosis by disrupting iron homeostasis via the activation of YAP signaling. *Exp Cell Res.* 2025;452(2):114767. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2025.114767>.
 33. Богачева ТЕ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Демидов ВИ, Калачева АГ, Гаранин АА и др. Изучение эффективности гидролизата плаценты человека на новой модели метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с перегрузкой железом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2024;17(4):489–503. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.274>.
 34. Богачева ТЕ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Демидов ВИ, Калачева АГ, Гаранин АА et al. Study of the effect of human placenta hydrolysate in a new model of metabolic-associated fatty liver disease with iron overload. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2024;17(4):489–503. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.274>.
 35. Громова ОА, Торшин ИЮ, Максимов ВА, Чучалин АГ, Згода ВГ, Громов АН, Тихонова ОВ. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(4):68–80. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070>.
 36. Громова ОА, Торшин ИЮ, Максимов ВА, Чучалин АГ, Згода ВГ, Громов АН, Тихонова ОВ. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2020;13(4):413–425. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070>.
 37. Назаренко ОА, Громова ОА, Гришина ТР, Торшин ИЮ, Демидов ВИ, Томилова ИК и др. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2017;2(3):39–44. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/18/18>.
 38. Nazarenko OA, Gromova OA, Grishina TR, Torshin IY, Demidov VI, Tomilova IK et al. Correction by Laennec of chronic iron overload liver, kidneys and brain. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;2(3):39–44. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/jour/article/view/18/18>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; ogromova@frccsc.ru
Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; itorshin@frccsc.ru

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; ogromova@frccsc.ru
Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; itorshin@frccsc.ru