

# ПАТОГЕНЕЗА НА ЧЕРНОДРОБНАТА ФИБРОЗА



## Резюме

**г-р Росен Михайлов,**  
**г-р Диляна Стоева,**  
**г-р Б. Пенчева**  
СМДЛ „РАМУС“ ООД

В световен мащаб чернодробната фиброза показва тенденция за увеличение. Основните причини за това са алкохолизъм, хронични вирусни инфекции В и С, неалкохолно затлъстяване на черния дроб и др. От рисковите фактори по-голямо значение имат полът и възрастта. Развитието на чернодробната фиброза става с участието на различни видове клетки (звездовидни, миофибробласти, Купферови клетки, Th2-клетки, неутрофили, макрофаги и др.), белтъчни компоненти (еластин, хиалуронова киселина, протеогликани, фибронектин и др.) и цитокини (TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, BFGF и др.). Независимо от патологичния агент фиброгенезата започва с активирането на звездовидните клетки и тяхната трансформация до миофибробласти, способни да синтезират и секретират главно колаген I, II и III. На увеличението на екстрацелуларната матрица, организмът се противопоставя с ремоделиране и фибринолиза, със синтез на матрични металопротеинази (MMP 1-13). За продължаване на фиброгенезата

различни клетки синтезират тъканни инхибитори на металопротеиназите (TIMP-1 и TIMP-2). Новият подход за третиране на ЧФ се основава на разкриването на клетъчните и молекулните механизми на патогенезата на чернодробната фиброза.

## Общи данни

Чернодробната фиброза (ЧФ) е начален етап на заместване на чернодробната тъкан със съединителна. Това е процес на дезорганизирана архитектура на черния дроб, придружена от анатомични и функционални промени. При първоначалното увеличение на съотношението съединителна тъкан към чернодробната клетъчна тъкан, лобуларните структури са непокътнати. Новообразуваните колагенови фибри са нежни, податливи на разграждане. При прогресия на патологичния процес колагеновите фибри стават по-дебели и твърди, неподатливи на разграждане. Лобуларната структура на черния дроб се нарушава. Честотата на чернодробната фиброза

**Ключови думи:**  
чернодробна фиброза, чернодробни звездовидни клетки, миофибробласти, екстрацелуларна матрица, фиброгенеза, фибринолиза, цитокини, матрични металопротеинази, тъканни инхибитори на металопротеинази





показва непрекъсната тенденция за увеличение в целия свят<sup>[1-3]</sup>. Тя се развива в резултат на хронично чернодробно увреждане от алкохол, хроничен вирусен хепатит В и С, безалкохолно затлъстяване на черния дроб (NAFLD), аутоимунни, паразитни и метаболитни заболявания и по-рядко от токсини, лекарства (Methotrexate, Tolbutamide), болест на Wilson, фруктоземия, галактоземия, хемохроматоза, болест на Gaucher, ехинококоза, първичен склерозиращ хепатит, портална венозна тромбоза, механична обструкция, излагане на индустриални химикали, включително почистващи разтвори, аерозолни бои, разреждатели за боя и групи<sup>[1-3]</sup>. Фиброзата е динамичен и прогресиращ процес. Хистологично развитието ѝ се класифицира в отделни етапи:

- F0 – липса на фиброза.
- F1 – едва набелязана фиброза в порталната област.
- F2 – умерена фиброза между портални области, но без унищожаване на лобуларната структура.
- F3 – тежка фиброза с фиброкистозни мостове между портални зони, между порталните райони и вените в центъра.
- F4 – цироза.

Цирозата в началото е компенсирана, може да е клинически асимптоматична. С прогреса на фиброгенезата цирозата стига до декомпенсация и поява на чернодробни усложнения: портална хипертония, асцит, иктер, чернодробна енцефалопатия и първичен хепатоцелуларен карцином<sup>[1,3,4]</sup>. Между 6-41% от мъжете, приемащи алкохол над 40-50 г/дн., и жените, приемащи алкохол над 20-30 г/дн., след 10-15 г. развиват фиброза<sup>[1,2]</sup>. В Европа консумацията на алкохол се увеличава, особено сред жените. Смъртността в западните страни е в пряка зависимост от аб-

солютната консумация на етанол на глава от населението. Във Франция и Испания всяка година 30/100 000 души умират от алкохолизъм<sup>[2,4,5]</sup>. Последните две десетилетия в западните страни има стабилизация, а в Източна Европа увеличение на алкохолизма<sup>[5]</sup>. Злоупотребата с алкохол води до алкохолна чернодробна болест (ALD), чийто хистологични етапи преминават последователно през чернодробна стеатоза, хроничен хепатит с чернодробна фиброза и последваща цироза. Стеатоза на черния дроб се развива в около 90% от алкохолиците, а фиброза или цироза средно при 37%<sup>[2,4,5]</sup>. Над 170 млн. или около 3% от населението на света в момента са заразени с вируса на хепатит С (HCV)<sup>[1,5-8]</sup>. Около 700 000-1.4 млн. души в САЩ страдат от хроничен хепатит В. Около 786 000 души по света умират от хепатит В всяка година<sup>[2,8,9,10]</sup>. Непрекъснатата тенденция от увеличение на затлъстяването, особено в западните страни, е причина за неалкохолното мастно чернодробно заболяване (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease), при което около 20% от пациентите развиват фиброза<sup>[2,6,9]</sup>. Хистологичният спектър на NAFLD варира от проста стеатоза, неалкохолна стеатохепатит (NASH) до фиброза и цироза<sup>[11]</sup>. Разпространението на NAFLD се увеличава значително в зависимост от етническата принадлежност и варира от 24% в черните до 33% в бели и 45% в испаноговорящите според едно скорошно проучване от САЩ<sup>[2]</sup>. Процентът на смъртност на пациентите с NAFLD в общността е по-висока от тази на общата популация в САЩ и Швеция<sup>[2,4]</sup>. Публикуваните данни показват, че хроничният хепатит В засяга 0.5-0.7%, хепатит С 0.13-3.26% и NAFLD 2-44% от европейската популация<sup>[3]</sup>. Ранното доказване на чернодробната фиброза е много важно, защото фиброзата и началната фаза на цирозата може да е обратим процес. Без терапия фибро-

зата прогресира до цироза, портална хипертония, чернодробна недостатъчност и рак на черния дроб. Цирозата и рактът на черния дроб в момента са сред десетте най-чести причини за смърт в световен мащаб<sup>[2,5-7]</sup>. Основните рискови фактори са пол (мъжете боледуват по-често от жените), възраст (най-често след 50 год.), увреждана имунна система (имуносупресивни лекарства след трансплантация, HIV), инсулинова резистентност и др.<sup>[2,5,9,10]</sup>.

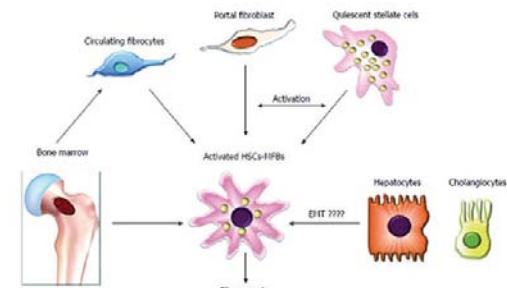
## Патогенеза

Последните години се разкриват нови механизми за развитието и прогресията на ЧФ, които са надежда за благоприятно третиране. развитието на ЧФ е сложен процес, при който решаваща роля играят некрозата, апоптозата, възпалението, фиброгенезата и фибринолизата. Наблюдава се повишено образуване на екстрацелуларна матрица (ECM), която може да се увеличи 5-6 пъти спрямо нормата<sup>[13-15]</sup>. Нормално ECM се състои от макромолекули, които включват колаген (видове I, III, IV, V и VI), неколагенови гликопротеини, ламинин, фибронектин и протеоглигани. По време на развитието на фиброза тази матрица постепенно се обогатява на интерстициални колагени, особено колаген I и III. Нагруват се извънклетъчни матрични компоненти в черния дроб в резултат на дисбаланс в тяхното производство, отлагане и разграждане. Има значителни постижения към по-добро разбиране на сложната клетъчна и молекулярна мрежа, съпътстваща ЧФ<sup>[13,15,16]</sup>. Последните данни показват, че прекратяването на фиброгенните процеси и възстановяването на дефицитни фибринолитични пътеки може да позволи възстановяването на напреднала фиброза и дори цироза. За появата и развитието на ЧФ значение имат различни клетъчни видове, протеинови

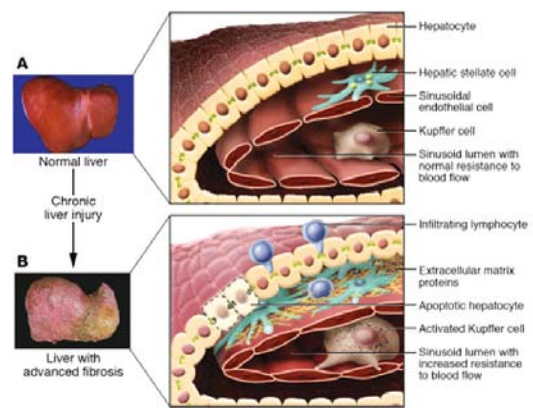
компоненти и цитокини. Много клетки увеличават броя си, променят структурата и функцията си. Едни се подлагат на некроза и апоптоза, други на пролиферация и „активиране“, трети увеличават синтеза и секрецията на различни компоненти, а четвърти се подлагат на трансформация за получаване на миофибробласти. Миофибробластите са основните ефектори на фиброзата. Те също участват в процесите на регенериране, възпаление, ангиогенеза и туморогенеза. Те обаче липсват в нормален черен дроб, но са основен източник на екстрацелуларна матрица и извънклетъчни матрични съставки в увреден черен дроб. Съчетават фенотипни характеристики на фибробласти, като например производството на ECM, с функции на контрактилност на клетките на гладката мускулатура поради синтез на актин и миозин. Миофибробластите произхождат главно от чернодробните звездовидни клетки (HSCs, hepatic stellate cells). Много други видове клетки, като портални фибробласти, прогениторни клетки, получени от костен мозък, портални холангиоцити и хепатоцити, могат също да се гедиференцират в миоласти и да допринесат за производството на колаген, но в по-малка степен (Фиг. 1).

При увреждане на черния дроб тези клетки влизат в сложно взаимодействие със съседните клетки<sup>[13,16,17]</sup>. Чернодробни звездовидни клетки, известни също като перисинусоидални клетки на Ito или липоцити, са перуцити, намерени в перисинусоидалното пространство на черния дроб или пространството на Disse. В покой представляват 5-8% от общия брой на чернодробни клетки. Те съхраняват вит. А, като ретиноиди, и синтезират глиален фибриларен кисел белтък. При нормално положение те са в латентно състояние. Порталните фиброцити са вретеновидни клетки от мезенхимен произход, които се подлагат на мио-

фибробластична диференциация, предимно при холестатични чернодробни увреждания<sup>[13,16,17]</sup>. Има най-малко две субпопулации от миофибробласти при хронично чернодробно увреждане: производни на HSC (HSC-MFS) и на порталните мезенхимни клетки. Част от чернодробните миофибробласти може да възникнат от костен мозък, получени от мезенхимни стволови клетки, които са мултипотентни стволови клетки, но те най-вероятно представляват популация, която е различна от фиброцитите от хемопоетичен произход. Всички тези клетъчни видове при увреждане на черния дроб от различни агенти претърпяват промени, свързани с пролиферация, абнормално натрупване и намалено ремоделиране на екстрацелуларна матрица. Те синтезират и секретират белтъчни компоненти, цитокини и растежни фактори и влизат в сложно взаимодействие със съседните клетки. Активирането на звездовидните клетки е централно събитие по време на фиброгенезата и молекулярните механизми на тази клетъчна промяна продължават да привличат все повече внимание. Започването на активирането на HSC се стимулира от разтворими фактори, като оксидантни стресови сигнали (междинни продукти на реактивен кислород), апоптозни телца, липополизахарид и паракринни стимули от съседните видове клетки, включително чернодробни макрофаги синусоидален ендотел и хепатоцити<sup>[15]</sup>. Трайното активиране на HSCs се характеризира със специфични фенотипни промени, включително пролиферация, контрактилитет, фиброгенеза, хемотаксис и възпалително сигнализиране. Активираните звездовидни клетки (респ. миофибробластите) имат много функции: синтез на фибриларни колагени, съкратителна активност, секреция на хемотоксични и вазоактивни фактори, миграционна активност и секреция на матрични металопротеинази (MMPs, matrix metalloproteinases) и тъканни инхибитори на металопро-



**Фигура 1:**  
Произход на чернодробните миофибробласти (по 13)<sup>[13]</sup>



**Фигура 2:**  
Промени в чернодробната архитектура при напреднала фиброза (по 1)<sup>[1]</sup>

теуназиуме (TIMPs, tissue inhibitors of metalloproteinases)<sup>[15,17-19]</sup>. Фиброзата е динамичен процес с увеличен синтез на колагенови фибри и натрупване на други матрични протеини, включително еластин, хиалуронова киселина, протеогликани и фибронектин. Този тип матрица активира латаргичните звездовидни клетки, което води до загуба на хепатоцитни микровласинки и изчезване на ендотелната фенестрация (Фиг. 1). Активирането на HSCs се отнася до превръщането им в пролиферативни, фиброгенни и контрактилни миофибробласти, които синтезират и секретират големи количества различни компоненти: колагенови макромолекули (главно колаген I, II и III) адхезивни гликопротеини (ламнин, фибронектин, ентактин, витронектин, тенаascin, остеонектин, еластин), протеогликани (хепарин, дерматан, хондроитин сулфати) и гли-

козаминогликани (хиалуронова киселина)<sup>[17-21]</sup>. Тези молекули служат не само като скелет за епителните чернодробни клетки, но също така имат специфични функции, съгласно модулната архитектура. Например фибронектинът участва в клетъчната диференциация и миграция, протеогликаните са свързващи протеини и са разположени в интерстициума или в клетъчната мембрана. Тези протеини променят взаимодействието клетка-матрикс. Има загуба на синусоидалната ендотелна фенестрация и промяна в хепатоцитите. Активирането е резултат на паракринна стимулация от всички съседни клетки, включително Купферови клетки, хепатоцити, левкоцити и макрофаги. След активиране на HSCs има намаляване експресията на адипогенни (липогенетични фактори). В същото време една сложна мрежа от аутокринни/паракринни фиброгенни сигнали насърчава трансдиференциацията на HSCs и другите клетки до миофибробластични фенотипове. Синтезираните и секретирани протеини от различните клетки имат важна роля във фиброгенезата. Най-мощните протеини са интегрините, които позволяват комуникация между ECM и цитоскелета. Има и натрупване на други матрични протеини, включително еластин, хиалуронат, протеогликани и фибронектин (*Fig. 2*).

Тази архитектурна промяна на ендотелните клетки също намалява транспорта на разтворените вещества от синусоида на хепатоцитите и допълнително допринасят за хепатоцитна дисфункция. Освен това натрупването на самата ECM провокира положителни пътеки за обратна връзка, която допълнително засилва фиброгенезата<sup>[20,21]</sup>. Изменението на ECM протеините влияе на клетъчното поведение чрез рецепторите на клетъчната мембрана. Определяне на взаимодействието на различни клетъчни

видове разкрива ефектите на цитокини върху тези клетки и характеризират на регулаторни механизми, които контролират генната експресия. За поддържане и регулиране на активирането на звездовидните клетки жизненоважна роля играят аутокринните цитокини: трансформиращ растежен фактор-бета (TGF- $\beta$ ), съединително-тъканен фактор на растежа (CTGF), тумор некрозис фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ), епидермален растежен фактор (EGF), инсулин-подобен растежен фактор (IGF) и други. Th2-клетките, Kupffer клетките и хепатоцитите освобождават и възпалителни цитокини, интерферон гама (INF- $\gamma$ ), интерлевкин-6 (IL-6)<sup>[1,22-24]</sup>. ECM може да засегне клетъчната функция и косвено чрез освобождаване на цитокини – много възпалителни цитокини играят ключова роля в регулирането на фиброгенезата (*Bataller u Brenner, 2005; Friedman, 2008*). След увреждане на черния дроб много видове клетки в черния дроб, включително Купферовите клетки, хепатоцитите, HSCs, естествените клетки убийци, лимфоцитите и гендритните клетки произвеждат провъзпалителни цитокини и хепатопротективни цитокини. Трансформираният растежен фактор- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) продължава да се счита за ключов фактор за растеж и стимулиране на фиброгенезата. Този цитокин може да управлява диференциацията на фибробластите до миофибробласти. Произвеждат го различни видове клетки. В допълнение към TGF- $\beta$ 1, различни цитокини и растежни фактори участват във фибробластната диференциация. Th2-клетките произвеждат цитокини IL-4 и IL-13, които участват също във фиброгенезата. Друг цитокин е тромбоцитен растежен фактор (PDGF), който е свързан с фиброгенезата. Организмът се стреми да намали фиброгенезата чрез разрушаване на матричните компоненти. Дори по време на прогресивна чернодробна фиброза има доказателства за наличието на потенциал за фибринолиза на матри-

цата. Последната може да бъде разрушена и намалена от редица ензимни семейства, но преди всичко от матричните металопроотеинази. Това са семейство от цинк и калций зависими ендонептидази, които са произведени от клетки на съединителната тъкан и възпалителните клетки. Експресия на MMP е доказана в спектъра на чернодробни клетки, които включва хепатоцити, чернодробни звездовидни клетки, Купферови клетки, неутрофили и чернодробни макрофаги. Различните клетъчни видове експресират различни MMP, от MMP-1 до MMP-13. Те имат спектър на действие срещу основните съставки на ECM включително фибрилари и нефибрилари колагени и еластин, ламинини и др.<sup>[22-24]</sup>. MMP се класифицират според ензимния субстрат на колагенази, желатинази, металоеластази, стромелизини и други.

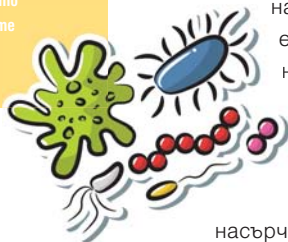
Отделните клетъчни вида експресират различни MMP, които показват активност към различни субстрати:

- MMP-1 (или интерстициалната колагеназа) се експресира от възпалителни клетки.
- MMP-2 (или желатиназа) се експресира от активирани звездовидни клетки.
- MMP-3 (или стромелизини) се експресират от възпалителните клетки и макрофаги.
- MMP-8 се експресират от неутрофили и макрофаги.
- MMP-9 се експресират от Купферовите клетки и възпалителните макрофаги.
- MMP-13 се експресират от звездовидни клетки и макрофаги.

MMP колагеназите (особено MMP-1) са в центъра на процеса на ремоделиране на фиброзната тъкан, тъй като те отцепват фибрилари колагени и правят желатина податлив на разграждане. MMP-2 е активна срещу желатина и в по-малка степен срещу колагена.

## ФАКТ

Човешките черва съдържат около 1 kg бактерии. В действителност има повече бактерии, растящи във и върху тялото ви, отколкото са човешките клетки.



MMP-3 са активни срещу колагени, ламинини и фибронектин. MMP-3 разгражда основната мембрана в началото на фиброгенезата. MMP-12 или металоеластазата е много активна срещу еластина. MMP се регулират в по-малка или по-голяма степен също от растежни фактори и цитокини, като TNF- $\alpha$ , PDGF, EGF, bFGF и IL1. Профиброгенните цитокини (като TGF $\beta$ 1) могат избирателно да засегнат MMP експресията чрез инхибиране експресията на интерстициалната колагеназа и да увеличи експресията на TIMP-1 и колаген<sup>[11,14,15,18,19]</sup>. Ако вредният агент продължава да действа, фиброгенезата се засилва и ремоделирането намалява. Важно значение за продължаване или засилване на фиброгенезата имат специфични протеини, които инхибират MMP. Това са тъканните инхибитори на металопротеиназите (TIMPs), особено TIMP-1 и TIMP-2. Това са семейство разтворими протеини, които се свързват нековалентно с MMP и инхибират ензимната им активност<sup>[18-21]</sup>. TIMP-1 и -2 се секретират в извънклетъчната среда. Действието на TIMP върху MMPs се осъществява чрез стабилизиране на проензим и инхибиране на активните ензимни центрове. TIMP-1 и TIMP-2 се синтезират от активирани звездовидни клетки. Експресията на TIMP-1 е тясно свързано с успоредно активиране на други маркери на активните HSC, като алфа гладкомускулен актин и колаген-I експресия. Тази тясна връзка на TIMP-1 с активирани звездовидни клетки означава, че серумните нива на TIMP-1 корелират сравнително тясно с фиброзната дейност и серумните нива на TIMP-1 вече са компонент на неинвазивни серумни маркери на фиброза. TIMP-2 се експресират също от звездовидните клетки, но се индуцират в по-малка степен, тъй като се експресират и в нормален черен дроб. Въпреки нековалентното свързване на TIMPs към активните MMP, връзката изглежда ефективно необратима или поне необратима при физиологич-

ни условия. TIMPs играят важна роля в предотвратяване на ремоделирането при хронично чернодробно увреждане. Смята се, че активирани HSCs са важен източник на TIMPs в увреден черен дроб. Степента на TIMP-1 експресията корелира със степента на фиброзната. При увеличено съотношение TIMP/MMP се насърчава фиброзната. Доказано е, че балансът между MMP-2/TIMP-2 е от решаващо значение за оборота на ECM28. Вероятно за фибринолизата имат принос и други MMP инхибиторни механизми. TIMPs също се регулират от цитокини и растежни фактори. Интересното е, че TGF $\beta$ 1, който потиска колагеназната активност, има отношение към регулирането на TIMP-1. Така хемостаза зависи от финия баланс между MMPs и TIMP. Освен това, тъй като TIMP-1 има също антиапоптични ефекти върху HSCs, те индуцират фиброгенеза чрез насърчаване фиброгенното клетъчно оцеляване. Различават се следните три етапа:

- **Предварителна възпалителна фаза** с активиране на HSC от загуващите хепатоцити.
- **Възпалителна фаза**, когато HSCs са допълнително стимулирани да се трансдиференцират до миофибробласти.
- **Следвъзпалителна фаза**, когато миофибробластите секретират стимулиращи цитокини и ECM компоненти (Фиг. 1).

Тези цитокини могат да стимулират и миофибробластите, и звездовидните клетки, при което се създава положителна обратна връзка, която увековечава процеса на фиброгенезата. Ангиогенезата е друг отговор на хронично чернодробно увреждане, което води до синусоидално ремоделиране<sup>[1,15,16]</sup>. Много мощни ангиогенни медиатори участват също в ремоделирането.

Диагностиката на ЧФ се основава на:

1. Чернодробна биопсия.
2. Изобразяващи техники и серумни неинвазивни биомаркери.

Новият подход за третиране на ЧФ се основава на разкриването на клетъчните и молекулните механизми на патогенезата на чернодробната фиброза. ■

#### Книгопис:

1. Batailler R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 115, 2005, N 2, 209–218.
2. Bellentani S. Epidemiology of NAFLD in Europe. 4-th European Young Hepatologists Workshop, June 10-12 2014 Capri, Modena, Italy.
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavjevic M et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatology, 58, 2013, N 3, 593–608.
4. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. Hepatology 51, 2010, N 1, 307–328.
5. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. World J Hepatol, 4, 2012, N 3, 81–90.
6. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. Hepatology, 53, 2011, N 6, 1874–1882.
7. Gordon SC, Lamerato LE, Rupp LB et al. Prevalence of Cirrhosis in Hepatitis C Patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHECS): A Retrospective and Prospective Observational Study. Am J Gastroent, 110, 2015, N 8, 1169–1177.
8. Göbel T, Erhardt A, Herwig M, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. J Med Virol, 83, 2011, N 6, 968–973.
9. World Health Organization. Media Centre: hepatitis B. July 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
10. World Health Organization, Hepatitis C, 26.03.2015.
11. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. World J Gastroenterol. 19, 2013, N 8, 1219–1229.
12. Marra F, Lotersztajn S. Pathophysiology of NASH: perspectives for a targeted treatment. Curr Pharm Des, 19, 2013, N 29, 5250–5269.
13. Elpek GO. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. World J Gastroenterol, 20, 2014, N 23, 7260–7276.
14. ROCKEY DC. Translating an Understanding of the Pathogenesis of Hepatic Fibrosis to Novel Therapies. CLIN GASTROENTER HEPATOL, 11, 2013, N 1, 224–231.
15. Xu R, Zhang Z, Wang F. Liver fibrosis: mechanisms of immune-mediated liver injury. Cellular & Molecular Immunology (2012) 9, doi:10.1038/cmi.2011.53; published online 12 December.
16. Gressner OA, Rizk MS, Kovalenko E et al. Changing the Pathogenetic Roadmap of Liver Fibrosis? J Gastroent Hepatol, 23, 2008, N 7, 1024–1035.
17. Friedman SL, Rlyon BA, Travis AC. Pathogenesis of hepatic fibrosis. UP TO DATE, Sep. 24, 2015.
18. Hemmann S, Graf J, Roderfeld M, et al. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis – a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. J Hepatol, 46, 2007, N 5, 955–975.
19. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. Dis Model Mech, 7, 2014, N 2, 193–203.
20. Hernandez-Gea V, Scott L, Friedman SL. Pathogenesis of Liver Fibrosis: mechanisms of disease. Ann Rev Pathol, 6, 2011, N 2, 425–456.
21. Wells RG. Cellular sources of extracellular matrix in hepatic fibrosis. Clin Liver Dis, 12, 2008, N 4, 759–768.
22. Kong X. Cytokines and STATs in Liver Fibrosis. National Center for Biotechnology Information, Apr 3, 2012.
23. Borthwick LA1, Wynn TA, Fisher AJ. Cytokine mediated tissue fibrosis. Biochim Biophys Acta, 1832, 2013 N 7, 1049–1060.
24. Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA), 1832, 2013, N 7, 876–883.