

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕТИНОЛА И РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С НЕИНВАЗИВНЫМИ МАРКЕРАМИ ФИБРОЗА (PDGF-BB, TGF- β 1) ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

И. А. Кондратович, В. М. Цыркунов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Введение. Перисинусоидальные липоциты (HSC) и обмен ретинола (R) играют большую роль в развитии фиброза печени.

Цель исследования – установить взаимосвязь содержания R и ретинол-связывающего белка 4 типа (PCB4) с неинвазивными маркерами фиброза у пациентов с хроническими поражениями печени.

Материал и методы. Объектом исследования стали 129 взрослых пациентов с хроническими диффузными поражениями печени, которые были разделены на 2 группы: хронический гепатит – 104 пациента, цирроз печени – 25 пациентов. Дополнительно у 48 пациентов проведена более детальная дифференциация по стадиям фиброза печени. У пациентов определяли содержание в крови R, PCB4, тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) и трансформирующего ростового фактора β 1 (TGF- β 1).

Результаты. Установлены различия в содержании R и PCB4 у пациентов с разными стадиями фиброза печени, найдены наиболее информативные показатели и коэффициенты для дифференциальной диагностики стадий фиброза. Высокое содержание R и TGF- β 1 в крови свидетельствует о трансформации HSC в миофибробласты, усиленном синтезе профиброгенных факторов, включая TGF- β 1, и о прогрессировании фиброза печени.

Выводы. Лабораторный мониторинг уровней R, PCB4 и TGF- β 1, коэффициентов PCB4/R и PDGF-BB/R служит дополнительным тестом диагностики фиброза печени при хронических поражениях печени.

Ключевые слова: фиброз печени, перисинусоидальные липоциты, ретинол, ретинол-связывающий белок.

RETINOL AND RETINOL-BINDING PROTEIN CORRELATION WITH NON-INVASIVE FIBROSIS MARKERS (PDGF-BB, GF-B1) IN CHRONIC LIVER DISEASES

I. A. Kondratovich, V. M. Tsyrukunov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Perisinusoidal lipocytes (HSC) and retinol (R) metabolism play an important role in liver fibrosis.

Objective. To estimate R and retinol-binding protein type 4 (RBP4) correlation with non-invasive fibrosis markers in patients with chronic liver diseases.

Material and methods. The subjects of the study were 129 adult patients with chronic diffuse liver diseases, who were divided into 2 groups: those with chronic hepatitis - 104 patients, and those with liver cirrhosis - 25 patients. In addition, 48 patients were further subdivided according to liver fibrosis stages. Blood levels of R, RBP4, platelet growth factor BB, and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) were determined in the patients.

Results. Differences in R and RBP4 content were established in the patients with different stages of liver fibrosis, the most informative values and coefficients for liver fibrosis staging were found. High blood levels of retinol and TGF- β 1 are indicative of transformation of HSC into myofibroblasts, increased synthesis of profibrogenic factors, including TGF- β 1, and the progression of liver fibrosis.

Conclusions. Laboratory monitoring of R, RBP4 and TGF- β 1 levels as well as of RBP4/R and PDGF-BB/R coefficients is an additional test for the diagnosis of liver fibrosis in chronic liver diseases.

Keywords: liver fibrosis, perisinusoidal lipocytes, retinol, retinol-binding protein.

Автор, ответственный за переписку:

Кондратович Ирина Анатольевна, Гродненский государственный медицинский университет,
e-mail: iriskak22@mail.ru

Corresponding author:

Kondratovich Irina, Grodno State Medical University, e-mail:
iriskak22@mail.ru

Для цитирования:

Кондратович, И. А. Взаимосвязь ретинола и ретинол-связывающего белка с неинвазивными маркерами фиброза (PDGF-BB, TGF- β 1) при хронических поражениях печени / И. А. Кондратович, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. 2022. Т. 6, № 1. С. 32-37. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-32-37>

For citation:

Kondratovich IA, Tsyrukunov VM. Retinol and retinol-binding protein correlation with non-invasive fibrosis markers (Pdgf-Bb, Tgf-1) in chronic liver diseases. Hepatology and Gastroenterology. 2022;6(1):32-37. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2022-6-1-32-37>

Введение

Витамин А (ВА), или ретинол (Р), – незаменимый жирорастворимый витамин, который не синтезируется в организме человека, и для поддержания его физиологического уровня здоровому человеку необходимо ежедневно потреблять ~ 700-900 мкг ВА с пищей [1, 2]. Как антиинфекционный витамин Р играет значительную роль в программах зрения, размножения, роста, развития, иммунитета и обмена веществ [3].

Печень представляет собой центральный орган, обеспечивающий Р периферические ткани при недостаточном потреблении его с пищей. До 80% запасов Р в организме человека содержится в липидных включениях перисинусоидальных липоцитов (HSC) [4, 5].

В физиологических условиях HSC, находясь в состоянии покоя, играют ключевую роль в синтезе внеклеточного матрикса и регуляции регенерации печени [5]. Это строго контролируемый процесс, в котором поддерживаются сбалансированные уровни Р в крови [6].

При повреждении печени происходит активация HSC, приводящая к усиленной пролиферации, уменьшению количества липидных включений и повышенному синтезу ECM. Переход HSC из фенотипа, хранящего Р, в «активированные» или «миофибробластические» клетки, продуцирующие большое количество коллагена I типа и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β1), запускают прогрессирование фиброза печени (ФП) [7].

Таким образом, активация HSC – одно из ключевых событий при развитии ФП [8]. Установлено, что низкий уровень Р в печени, обусловленный нарушением его метаболизма под действием гепатотоксинов, служит фактором риска развития ФП [5].

Второй «игрок» в обмене Р в организме человека – ретинол-связывающий, или транспортный, белок плазмы (РСБ4), являющийся переносчиком транс-Р с молекулярной массой 21 кДа. РСБ4 в основном синтезируется в печени и продуцируется жировой тканью, циркулируя в связанном виде с более крупным белком, транстиретином (ТТР), который, увеличивая молекулярную массу РСБ4, предотвращает его элиминацию путем клубочковой фильтрации [9]. Содержание РСБ4 коррелирует с многочисленными заболеваниями и метаболическим синдромом, включая резистентность к инсулину при диабете 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и дегенерацию желтого пятна [10].

Поскольку РСБ4 синтезируется исключительно гепатоцитами, а не HSC, неизвестно, как Р переносится из HSC в гепатоциты. Долгое время считалось, что РСБ4 абсолютно необходим для доставки Р в ткани, но недавние исследования показали, что полный дефицит РСБ4 не являет-

ся смертельным. В дополнение к РСБ4 Р также обнаруживается в кровотоке в связи с липопротеинами и в виде ретиноевой кислоты, связанной с альбумином [4].

РСБ4 обладает защитной функцией в случаях поступления в организм высоких доз Р, что проявляется в предохранении тканей от токсического, в частности мембранолитического, воздействия витамина [11]. Печень служит не только основным депо Р, но и главным местом синтеза РСБ4 [12]. Концентрация РСБ4 в плазме крови в нормальных условиях коррелирует с обеспеченностью организма Р. Дефицит транспортных белков для Р, развивающийся при белковой недостаточности, нарушает мобилизацию Р из депо и транспорт его к органам-мишеням [13]. Полагаем, что при хронических диффузных поражениях печени будет происходить нарушение утилизации имеющихся запасов Р в связи с изменением структурно-функциональных характеристик основных «держателей» Р – HSC [14].

В последние годы установлено, что при хронических поражениях печени вследствие активации и трансформации HSC в миофибробласты происходит усиленный синтез разных белков и цитокинов, включая тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) и TGF-β1, которые признаны серологическими маркерами ФП [15, 16].

Один из первых и наиболее изученных маркеров – PDGF-BB, рецепторы к которому расположены в сосудистой стенке на фибробластах и клетках гладкой мускулатуры, пролиферацию которых он стимулирует (самый сильный митоген), увеличивая продукцию составляющих компонентов соединительной ткани (гликозаминогликанов, коллагена и других) [17].

Цель исследования – установить взаимосвязь содержания Р и РСБ4 с неинвазивными маркерами фиброза (PDGF-BB, TGF-β1) у пациентов с хроническими поражениями печени.

Материал и методы

Исследования проводились на клинических базах УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» и УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно». Объектом исследования стали 129 взрослых пациентов с хроническими диффузными поражениями печени вирусной (HCV), алкогольной и сочетанной этиологии, которые с учетом характера поражения печени были разделены на 2 группы: хронический гепатит (ХГ) – 104 пациента, цирроз печени (ЦП) – 25 пациентов. Дополнительно у 48 пациентов проведена более детальная дифференциация по стадиям ФП (F): 1-я группа (F1) – 15 пациентов, 2-я (FII) – 10 пациентов, 3-я (FIII) – 13 пациентов и 4-я (FIV) – 10 пациентов с фиброзом/циррозом печени. Пациенты с хронической HCV-инфекцией противовирусной

терапии до обследования и в процессе его проведения не получали. Госпитализация была обусловлена ухудшением клинико-лабораторных показателей. Признаков печёночной и другой органной недостаточности у пациентов не было.

Вирусная этиология поражения печени доказана наличием маркеров HCV-инфекции (ИФА, ПЦР). Алкогольная этиология установлена на основании анамнестических, эпидемиологических, объективных и лабораторных исследований. Стадии ФП установлены по результатам УЗИ, биопсии печени, эластометрии/фибросканирования [18]. Контрольная группа была представлена 15 здоровыми донорами того же возраста и пола, которые на момент обследования и в анамнезе не имели указаний на патологию печени.

Содержание Р в сыворотке крови определяли по методу S. L. Taylor [19], основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта (при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм) на спектрофлуориметре CM 2203 «Солар». В контрольную пробу вместо исследуемого материала вносили 0,3 мл бидистиллированной воды, в стандартную – 0,3 мл рабочего раствора, приготовленного из стандарта ретинола («Sigma»). Концентрацию R в плазме выражали в мкмоль/л. Контрольные показатели R в сыворотке крови здоровых лиц составили 1,22 мкмоль/л.

Определение сывороточного уровня РСБ4 и PDGF-BB проведено методом ИФА (тест-системы Fine Test, Китай), концентрации TGF- β 1 – методом ИФА (тест-система DRG Instruments GmbH, Германия) в соответствии с инструкциями к наборам реагентов. Концентрацию TGF- β 1 и РСБ4 в сыворотке крови выражали в нг/мл, PDGF-BB – в пг/мл. Исследование выполнено в НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Важно отметить, что исследование всех приведенных лабораторных показателей, характеризующих обмен Р, проведено у одних и тех же пациентов одновременно.

Обработка результатов проводилась методами ва-

риационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

На основании исследования содержания Р и РСБ4 (табл. 1), входящего в состав комплекса, осуществляющего транспорт Р в крови, установлено достоверное различие в содержании Р у пациентов с ЦП, выражающееся в более высоком его уровне по сравнению с контролем и с аналогичным показателем у пациентов с ХГ ($p < 0,05$).

По нашему мнению, установленный факт существенного различия в группах пациентов с ХГ и ЦП объясняется наличием активной дегрануляции HSC и поступлением в кровь максимального количества свободного Р на стадии ЦП, а также нарушением всасывания, транспортировки и накопления Р в печени в условиях продвинутых стадий ФП/ЦП, для которых морфологическим признаком является трансформация HSC в миофибробласты, не способные кумулировать большое количество Р. В пользу последнего свидетельствуют самые низкие показатели РСБ4 у пациентов с ЦП ($p < 0,05$) и отсутствие различий в его содержании в группе контроля и у пациентов с ХГ, у которых сохраняется переходный фенотип HSC ($p > 0,05$).

Представленное выше заключение подтверждено исследованием зависимости концентрации Р и РСБ4 от стадий ФП (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, средний уровень Р у пациентов с FI, FII и FIII не различался в данных группах и при их сравнении с контролем ($p > 0,05$). Существенное различие в виде повышения показателя Р в 3 раза (по сравнению с другими пациентами и с контролем) установлено при FIV – ЦП ($p < 0,05$).

Таблица 1. – Содержание Р (мкмоль/л) и РСБ4 (нг/мл) у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени

Table 1. – Retinol ($\mu\text{mol/L}$) and retinol-binding protein type 4 (ng/mL) in patients with chronic hepatitis and cirrhosis

Показатель	Контроль (n=15) Me (Q1; Q3)	ХГ (n=104) Me (Q1; Q3)	ЦП (n=25) Me (Q1; Q3)
Ретинол	1,17 (1,01; 1,38)*	1,33 (1,0; 1,83)*	2,38 (1,85; 3,36)
РСБ4	29,08 (21,47; 40,96)*	29,22 (25,45; 35,23)*	21,42 (18,22; 27,08)

Примечание – * – достоверное различие с ЦП ($p < 0,05$)

Таблица 2. – Содержание Р (мкмоль/л) и РСБ4 (нг/мл) у пациентов с разными стадиями фиброза печени (F)

Table 2. – Retinol ($\mu\text{mol/L}$) and retinol-binding protein type 4 (ng/mL) in patients with different stages of liver fibrosis (F)

Показатель	Контроль (n=8) Me (Q1; Q3)	FI (n=15) Me (Q1; Q3)	FII (n=10) Me (Q1; Q3)	FIII (n=13) Me (Q1; Q3)	FIV (n=10) Me (Q1; Q3)
Р	1,21 (1,07; 1,5)*	1,31 (0,95; 1,61)*	1,03 (0,91; 1,54)*	1,24 (0,90; 1,83)*	3,28 (2,43; 4,36)**
РСБ4	28,00 (27,04; 32,06)*	27,26 (21,34; 30,69)	26,68 (26,32; 33,13)	24,51 (22,90; 28,33)**	23,35 (18,38; 26,53)**

Примечание – * – достоверное различие с FIV ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с контрольной группой ($p < 0,05$)

Содержание РСБ4 у пациентов с F1 и FII существенно не отличалось ($p>0,05$) от нормы, хотя и была тенденция к более низким показателям белка. Показатели РСБ4 в группе FIII были ниже, чем в двух предыдущих группах и достоверно отличались от контроля ($p<0,05$), а самый низкий средний уровень РСБ4 (21,98 нг/мл) зафиксирован у пациентов с FIV, что также отличало его от нормы ($p<0,05$).

Таким образом, первая закономерность, выявленная у пациентов с F1-FII, – это сохранение функционирования транспортирующих Р белков в плазме крови, позволяющих обеспечить организм витамином, вероятно, за счет высвобождения из других депо (внепечёночное происхождение). Вторая закономерность в работе системы Р-РСБ – переход данной системы с физиологического (компенсаторного) на патологический уровень, начиная со стадии FIII, когда в условиях прогрессирования ФП и резкого нарушения биосинтеза в печени комплекса РСБ4/TTR происходит снижение уровня данных показателей в крови, что согласуется с известными данными [20].

Установление взаимосвязи содержания Р с неинвазивными маркерами ФП (TGF- β 1, PDGF-BB) стало следующей задачей исследования.

Одной из особенностей в результатах исследования содержания TGF- β 1 стали стабильные

показатели данного цитокина у пациентов всех 4 групп с разными стадиями ФП, которые не различались между собой ($p>0,05$), но были выше данных в контрольной группе ($p<0,05$). Высокое содержание TGF- β 1 в крови у пациентов с хроническими диффузными поражениями печени свидетельствовало об активации HSC, смене покоящегося типа на переходный и активный фенотип (трансформация в миофибробласты) с усиленным синтезом TGF- β 1 (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, во всех исследуемых группах содержание второго изученного маркера ФП (PDGF-BB) было приблизительно одинаковым ($p>0,05$).

Представляло интерес установить степень диагностической информативности исследуемых показателей на разных стадиях ФП. С этой целью проведен ROC-анализ между группами пациентов с разными стадиями ФП и контролем. Анализ выполнен по всем исследуемым показателям, а также их соотношениям между собой (коэффициентам), наиболее информативные из которых представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, приведенные показатели и коэффициенты имели неодинаковое диагностическое значение при дифференцировании разных стадий ФП. Показатель Р оказался наиболее значимым маркером разграничения FIV от

Таблица 3. – Содержание TGF- β 1 (нг/мл) и PDGF-BB (пг/мл) у пациентов с разными стадиями фиброза печени (F)

Table 3. – Content of TGF- β 1 (ng/mL) and PDGF-BB (pg/mL) in patients with different stages of liver fibrosis (F)

Показатель	Контроль (n=8) Me (Q1; Q3)	F1 (n=15) Me (Q1; Q3)	FII (n=10) Me (Q1; Q3)	FIII (n=13) Me (Q1; Q3)	FIV (n=10) Me (Q1; Q3)
TGF- β 1	12,32 (11,02; 15,20)**	21,21 (18,78; 35,24)*	32,19 (18,78; 37,33)*	21,37 (18,10; 32,56)*	23,82 (13,88; 29,42)*
PDGF-BB	5,82 (5,42; 6,10)	6,10 (5,94; 6,17)**	6,15 (5,91; 6,49)	6,13 (5,93; 6,13)**	5,82 (5,68; 6,08)

Примечание – * – достоверное различие с контрольной группой ($p<0,05$); ** – достоверное различие с FIV ($p<0,05$)

Таблица 4. – Информативность показателей и коэффициентов в дифференциальной диагностике стадий фиброза печени (чувствительность/специфичность, %)

Table 4. – Indicators and coefficients informativity in differential diagnosis of liver fibrosis stages (sensitivity/specificity, %)

Группы	Показатели и коэффициенты				
	Р	РСБ4	TGF- β 1	РСБ4/Р	PDGF-BB/Р
F1-FII	40/100	80/46	70/73	50/87	70/60
F1-FIII	38/100	100/33	92/26	46/87	23/100
F1-FIV	90/100*	100/53	40/80	90/100	90/100
FII-FIII	69/70	61/80	69/70	46/90	62/70
FII-FIV	90/100*	70/80	100/40	90/90	90/100
FIII-FIV	90/85*	50/84	30/100	90/85	90/92
F1-K	100/33	100/46	75/93*	100/47*	100/33*
FII-K	87/60	87/60	100/70*	100/30*	100/50*
FIII-K	100/38	87/69*	75/100*	100/54*	100/31*
FIV-K	88/90*	75/100*	75/90*	100/90*	100/90*

Примечание – К – контроль; * – статистически значимые модели ($p<0,05$)

других стадий ФП и контроля; TGF- β 1, коэффициенты PCB4/P и PDGF-BB/P – подтверждения наличия фиброза вне зависимости от его стадии (F1-FIV). Однако их информативность была неодинаковой, что приведено в таблице 4.

Как известно, для практического врача более важно проведение дифференциации «продвинутых» стадий ФП (FIII-FIV). В наших исследованиях показатель Р оказался наиболее чувствительным и специфичным в разграничении FIII и FIV (рис. 1).

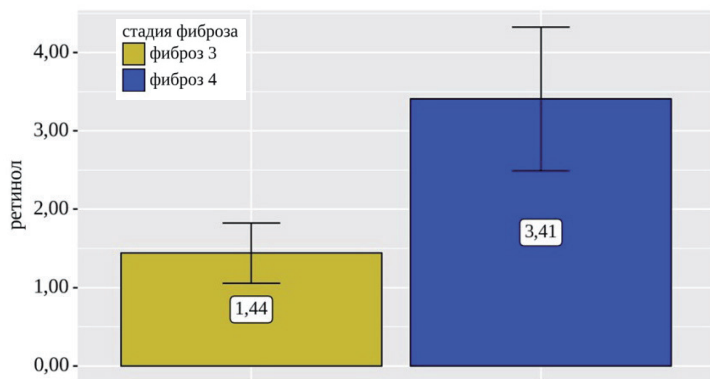


Рисунок 1. – Содержание ретинола при 3 и 4 стадиях фиброза печени (мкмоль/л)

Figure 1. – Retinol content in stages 3 and 4 of liver fibrosis ($\mu\text{mol/L}$)

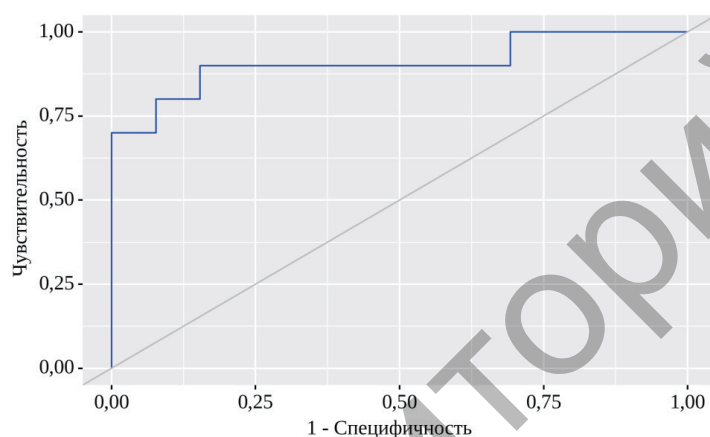


Рисунок 2. – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности 4 стадии фиброза от уровня ретинола

Figure 2. – ROC-curve characterizing dependence of stage 4 fibrosis probability on the level of retinol

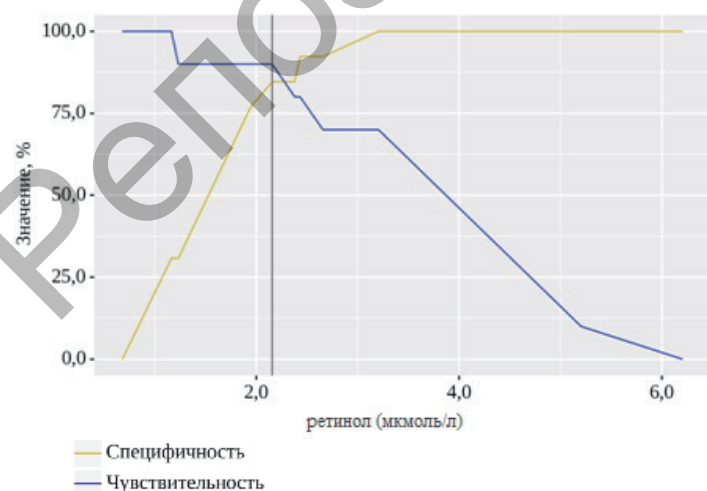


Рисунок 3. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ретинола

Figure 3. – Analysis of model sensitivity and specificity according to retinol thresholds

Для установления чувствительности и специфичности показателя Р при FIII и FIV был проведен ROC-анализ (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила $0,908 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,772-1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$) (рис. 3).

Пороговое значение ретинола в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,158. Наличие FIV прогнозировалось при значении Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составила 90 и 85%, соответственно.

Выводы

Увеличение содержания Р при одновременном снижении PCB4 в крови у пациентов на стадии FIV (цирроза печени) свидетельствует об уменьшении запасов депонированного Р в печени (HSC) и повышенной циркуляции его в свободном состоянии, вне связи с комплексом PCB4/TTR. Данный факт может быть использован для дифференциальной диагностики разных стадий фиброза/цирроза печени [8].

Повышенное содержание Р при поражении печени с низкой и средней выраженностью цитолитического компонента связано с активной дегрануляцией HSC и повышенным поступлением его в кровь, что является ответной реакцией на окислительный стресс, вызванный гепатотропными агентами. В пользу данного факта свидетельствует высокое содержание TGF- β 1 в крови, указывающее на активацию HSC, трансформацию их в миофибробласты и на усиленный синтез TGF- β 1.

Уровни Р в крови при хронических поражениях печени изменяются в зависимости от стадии ФП. На первых 3 стадиях ФП (F1-FIII) содержание Р в крови не изменяется за счет задействования компенсаторного механизма, поддерживающего уровень Р, выделяющегося из резервных депо [21].

Содержание PCB4 находится в прямой зависимости от выраженности ФП, что подтверждает нашу гипотезу

о взаимосвязи обеспеченности Р с функциональным состоянием печени. С другой стороны, результаты обосновывают решение задачи о показаниях для применения лекарственных форм Р в составе комплексной терапии ЦП.

Кроме того, лабораторный мониторинг уровней Р признан дополнительным тестом диагностики продвинутых стадий ФП при хронических поражениях печени.

References

- Lo CS, Wahlqvist ML, Horie Y. Determination of retinoic acid and retinol at physiological concentration by HPLC in Caucasians and Japanese women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1996;5(3):173-174.
- Weber D, Grune T. The contribution of β -carotene to vitamin A supply of humans. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56(2):251-258. doi: 10.1002/mnfr.2011100230.
- Bar-El Dadon S, Reifen R. Vitamin A and the epigenome. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(11):2404-2411. doi:10.1080/10408398.2015.1060940.
- Blaner WS, Li Y, Brun PJ, Yuen JJ, Lee SA, Clugston RD. Vitamin A Absorption, Storage and Mobilization. *Subcell Biochem.* 2016;81:95-125. doi:10.1007/978-94-024-0945-1_4.
- Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis.* 2001;21(3):311-335. doi: 10.1055/s-2001-17550.
- Saeed A, Dullaart RPF, Schreuder TCMA, Blokzijl H, Faber KN. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients.* 2017;10(1):29. doi: 10.3390/nu10010029.
- Kawada N. The hepatic perisinusoidal stellate cell. *Histol Histopathol.* 1997;12(4):1069-1080.
- World Health Organization. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluation intervention programmes [Internet]. 1996. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NUT-96.10>
- Perduca M, Nicolis S, Mannucci B, Galliano M, Monaco HL. Human plasma retinol-binding protein (RBP4) is also a fatty acid-binding protein. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2018;1863(4):458-466. doi: 10.1016/j.bbailip.2018.01.010.
- Kim N, Priefer R. Retinol binding protein 4 antagonists and protein synthesis inhibitors: Potential for therapeutic development. *Eur J Med Chem.* 2021;226:113856. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113856.
- Rebrov VG, Gromova OA. Витамины, макро- и микроэлементы. Москва: GJeOTAR-Media; 2008. 960 p. (Russian).
- Chaves GV, Peres WA, Gonçalves JC, Ramalho A. Vitamin A and retinol-binding protein deficiency among chronic liver disease patients. *Nutrition.* 2015;31(5):664-8. doi: 10.1016/j.nut.2014.10.016.
- Mondloch S, Gannon BM, Davis CR, Chileshe J, Kaliwile C, Masi C, Rios-Avila L, Gregory JF, Tanumihardjo SA. High provitamin A carotenoid serum concentrations, elevated retinyl esters, and saturated retinol-binding protein in Zambian preschool children are consistent with the presence of high liver vitamin A stores. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):497-504. doi: 10.3945/ajcn.115.112383.
- Brandão DF, Ramalho LN, Ramalho FS, Zucoloto S, Martinelli Ade L, Silva Ode C. Liver cirrhosis and hepatic stellate cells. *Acta Cir Bras.* 2006;21(Suppl 1):54-57. doi: 10.1590/s0102-86502006000700013.
- Nepomnyashchikh GI, Tolokonskaya NP, Aidagulova SV, Nepomnyashchikh DL, Sakharova EG, Mezentseva GA, Savchenko YaE. Ultrastrukturnye reakcii kletochnyh populacij pecheni pri dejstvii RNK- i DNK-genomnyh virusov gepatita S+V [Ultrastructural reactions of liver cell populations induced by RNA-containing hepatitis C and DNA-containing hepatitis B viruses]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 1999;128(7):101-105. (Russian).
- Postnikova OA. Strukturnyj analiz vzaimodejstvij gepatocitov, jendotelocitov i zvezdchatyh kletok pecheni pri vibracionnom i virusnom vozdejstviih [master's thesis]. Novosibirsk; 2013. 46 p. (Russian).
- Kobold D, Grundmann A, Piscaglia F, Eisenbach C, Neubauer K, Steffgen J, Ramadori G, Knittel T. Expression of reelin in hepatic stellate cells and during hepatic tissue repair: a novel marker for the differentiation of HSC from other liver myofibroblasts. *J Hepatol.* 2002;36(5):607-13. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00050-8.
- Tsyrukunov VM, Krotkova EN, Abdinasir AA. Klinicheskaja interpretacija rezultatov fibro-, steatoskanirovanija pecheni pri hronicheskom gepatite C [Clinical interpretation of results of fibro-, heat-screening of liver in chronic hepatitis C]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2019;3(2):156-165. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-156-165>. (Russian).
- Taylor SL, Lamden MP, Tappel AL. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. *Lipids.* 1976;11(7):530-8. doi: 10.1007/BF02532898.
- Sharmanov TSh. Vitamin A i belkovoe pitanie. Moskva: Medicina; 1979. 230 p. (Russian).
- Acharya P, Chouhan K, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:671640. doi: 10.3389/fphar.2021.671640.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Кондратович Ирина Анатольевна, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: iriskak22@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7310-5204

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор, Гродненский государственный медицинский университет, e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

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

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Kondratovich Irina, Grodno State Medical University, e-mail: iriskak22@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7310-5204;

Tsyrukunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor, Grodno State Medical University, e-mail: tvm111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Поступила: 27.04.2022

Принята к печати: 29.04.2022

Received: 27.04.2022

Accepted: 29.04.2022