

МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ И РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Шевченко О.П.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Обзор посвящен анализу литературы по мобилизации CD34/CD45-позитивных клеток костного мозга в периферическую кровь после повреждения печени. В статье обсуждаются данные работ по изучению механизма мобилизации стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь, роль этих клеток в восстановлении поврежденной печени, а также результаты клинических исследований эффекта мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов после трансплантации и резекции печени. В последние годы публикуются данные, свидетельствующие о возможности участия стволовых клеток костного мозга в восстановлении ткани и функций печени после ее повреждения. Одним из доказательств такого предположения является эффект мобилизации клеток костного мозга в периферическую кровь после повреждения печени, который наблюдали как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях. Однако до настоящего времени на этот счет нет единого мнения, так как в ряде исследований не удавалось обнаружить мобилизацию стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь после трансплантации или резекции печени у пациентов. В обзоре суммированы последние публикации по данному спорному вопросу.

Ключевые слова: мобилизация стволовых клеток, стволовые клетки костного мозга, CD34/CD45-позитивные клетки, трансплантация печени, резекция печени.

MOBILIZATION OF STEM CELLS AFTER LIVER TRANSPLANTATION AND RESECTION

Kurabekova R.M., Tsurulnikova O.M., Shevchenko O.P.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

The review article analyses the published literature for mobilization of CD34/CD45 positive bone marrow cells into peripheral blood after liver injury. Recent investigations of mechanism of bone marrow stem cells mobilization into peripheral blood, role of the stem cells in recovery of injured liver and clinical studies of hematopoietic stem cells mobilization after liver transplantation and resection are discussed in the review. Recently some studies have demonstrated that bone marrow stem cells can participate in recovery of liver tissue and functions after its injury. Mobilization of bone marrow stem cells into peripheral blood after liver injury is one of the possible evidence of such participation. The mobilization of bone marrow stem cells was shown in experimental models and in clinical investigations. However the issue is still controversial as there are publications which failed to find mobilization of bone marrow stem cells into peripheral blood after liver transplantation or resection in patients. In this review we investigate and summarize recent research of the topic.

Key words: mobilization of stem cells, bone marrow stem cells, CD34/CD45 positive cells, liver transplantation, liver resection.

Трансплантация печени является единственным эффективным методом лечения ряда тяжелых заболеваний печени различного генеза, таких как острая печеночная недостаточность, цирроз печени, атрезия желчевыводящих путей, а также ряд метаболических

заболеваний печени. Несмотря на значительный клинический опыт трансплантации печени, накопленный к настоящему времени, процессы восстановления донорской печени в организме реципиента мало исследованы и требуют более глубокого понимания.

Статья поступила в редакцию 12.11.10 г.

Контакты: Курабекова Ривада Мусабековна, научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии. Тел. (499) 190-53-41, e-mail: kourabr@yandex.ru

Принято считать, что восстановление поврежденной печени происходит за счет резидентных клеток, т. е. собственно клеток печени, однако недавние исследования, проведенные у пациентов с трансплантированной печенью, показали возможность включения клеток реципиента в структуру донорской печени [3]. Эти работы послужили стимулом к исследованию вклада непеченочных клеток в ее восстановление [2, 10]. Наиболее вероятным источником таких клеток является костный мозг, клетки которого способны мобилизоваться в периферическую кровь после повреждения различных органов, таких как печень или сердце [8, 13, 16, 24, 27, 37]. Результаты исследований последних лет позволяют предполагать, что стволовые клетки костного мозга могут участвовать в восстановлении поврежденных негемопоэтических тканей. Однако в ряде работ не удавалось обнаружить эффекта мобилизации клеток костного мозга в кровотоки в ответ на повреждение печени. Кроме того, остается неясным, от каких клинических параметров зависит мобилизация клеток костного мозга (если даже таковая имеет место) и какова ее роль в восстановлении ткани и функций печени.

В настоящем обзоре анализируются данные литературы об эффекте мобилизации стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь при трансплантации, резекции и циррозе печени.

Механизм мобилизации стволовых клеток костного мозга

Под мобилизацией понимают увеличение числа гемопоэтических стволовых клеток (ГСК)/клеток-предшественниц костного мозга в периферической крови под действием различных стимулирующих факторов. Роль сигналов к мобилизации могут выполнять естественные биологические регуляторы (цитокины), а также продукты внешнего воздействия, например, лекарственные препараты при химиотерапии. Сам по себе выход ГСК из костного мозга является физиологическим процессом, при этом циркулирующие в кровяном русле клетки могут вновь вернуться в костный мозг. Биологическое значение выхода (рекрутинга) и возвращения (хоуминга) ГСК связывают с защитой (например, от токсических повреждений) и поддержанием постоянного числа ГСК в костном мозге (гомеостатический механизм) [1, 6, 25].

Гемопоэтические стволовые клетки расположены в высокоорганизованных трехмерных нишах костного мозга. Внутрикостные ниши локализованы на эндосте костного мозга, где остеобласты являются основными регуляторами таких

функций ГСК, как пролиферация и покой. Значительная часть ГСК тесно связана с синусоидальными эндотелиальными клетками и готова к поступлению в периферическую кровь и дифференцировке [1]. Однако ниши в костном мозге заняты стволовыми клетками не постоянно: имеет место выход этих клеток в кровотоки, их миграция, возвращение на место и приживание вновь в костном мозге, что является частью механизма физиологического развития и смерти клеток. Увеличение выхода лейкоцитов (включая ГСК) из костного мозга наблюдается при воспалении, обеспечивая таким образом защитный ответ иммунной системы организма. Аналогичные процессы мобилизации ГСК и клеток иммунной системы в кровотоки происходят и в ответ на повреждение различных тканей, включая и сам костный мозг. Таким образом, клетки костного мозга поступают в периферическую кровь в ответ на сигналы стресса, исходящие из гемопоэтических и негемопоэтических тканей при повреждении или воспалении [1].

Индуцированные стрессом сигналы активируют нейтрофилы и остеокласты, которые, в свою очередь, вызывают освобождение связанного с мембраной фактора стволовых клеток, пролиферацию ГСК, активацию и/или деградацию молекул клеточной адгезии, таких как интегрин VLA-4 и P/E селектины. Основную роль в мобилизации стволовых клеток играют: инактивация хемокина фактора стромальных клеток-1 (ФСК-1), интерлейкин-8 (ИЛ-8), увеличение протеолитической активности лейкоцитарной эластазы, катепсина G, протеиназы 3, CD26 и матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9, которые разрушают связь между ФСК-1 и его рецептором CXCR4, приводя к освобождению ГСК в кровотоки [20, 22].

В процессе мобилизации ГСК в кровотоки также участвуют экстрацеллюлярные нуклеотидтрифосфаты (в частности, АТФ и УТФ), которые поступают главным образом из активированных лимфоцитов, макрофагов и тромбоцитов, а также из клеток в состоянии некроза или апоптоза. Их концентрация резко увеличивается в процессе воспаления *in vivo*: они действуют как молекулы предупреждения об опасности и активно участвуют в воспалительном ответе. Было показано, что эти медиаторы воспаления могут индуцировать паракринный или аутокринный путь передачи сигналов и в кооперации с другими хемокинами, такими, например, как ФСК-1, активировать и привлекать ГСК в костный мозг [30]. Эти молекулы воспалительного процесса могут также участвовать в движении стволовых клеток в различные органы и ткани, так как экспрессия ФСК-1 увеличивается не только в микроокружении костного мозга, но и в других органах

после повреждения ткани, привлекая, таким образом, ГСК, участвующие, как полагают, в тканевой регенерации [24, 26].

Способность стволовых клеток костного мозга выходить в кровоток в ответ на сигналы стресса и воспаления служит основанием для предположения, что мобилизованные стволовые клетки костного мозга могут участвовать в восстановлении поврежденных негемопоэтических тканей, однако сам факт такого участия не может считаться вполне доказанным и также является предметом исследования.

Роль стволовых клеток костного мозга в восстановлении печени

Недавние исследования у пациентов с трансплантированной печенью показали возможность включения клеток костного мозга реципиента в структуру донорской печени [3]. В пользу этого предположения могут также свидетельствовать данные об обнаружении явления дифференцировки циркулирующих в кровотоке стволовых клеток в зрелые гепатоциты [21]. Эти работы послужили стимулом для новых исследований вклада клеток костного мозга во вторичное заселение печени и их участия в регенерации печени после повреждения или частичной гепатэктомии [2, 10]. Исследования в этой области сильно продвинулись благодаря получению адекватной экспериментальной модели – трансгенных мышей с зеленым флуоресцентным белком (GFP, green fluorescent protein). GFP-положительная модель позволяет исследователям обнаруживать пересаженные или мобилизованные клетки без использования сложных молекулярно-биологических методов. Так, на модели мышей дикого типа, которым предварительно пересадили костный мозг GFP-положительного трансгенного животного, было показано, что после резекции 70% ткани печени в оставшейся части обнаруживаются GFP-положительные клетки костного мозга. Большинство этих клеток представляли собой эндотелиальные клетки синусоидов [11, 12]. Также с использованием GFP-положительной модели трансгенной мыши было продемонстрировано, что аутологичные клетки костного мозга могут быть эффективны при терапии печеночной недостаточности, вызванной длительным повреждением печени четыреххлористым углеродом [34]. Аналогичные результаты были получены и на модели цирроза печени [31, 35]. Кроме того, опыты на крысах по регенерации печени после частичной гепатэктомии показали возможность включения клеток костного мозга в печеночную ткань [7, 19].

С одной стороны, результаты приведенных исследований служат подтверждением представ-

лений о том, что клетки костного мозга могут быть ресурсом для восстановления поврежденной печени. Однако данные о степени включения клеток костного мозга в восстановление печени существенно различаются в работах разных авторов [10]. Так, например, в исследовании Moritoki и др. [28] на модели хронического холестаза у GFP-трансгенных мышей было продемонстрировано, что после трансплантации клеток костного мозга в печеночной паренхиме обнаруживались рассеянные GFP-положительные клетки, однако не удалось получить доказательств их дифференцировки в холангиоциты. В работе Tomiyama и др. [36] было показано, что вклад клеток, происходящих из неповрежденной непеченочной ткани, в регенерацию гепатоцитов пересаженной печени крысы является незначительным. После пересадки GFP-позитивным крысам печени нетрансгенных крыс было обнаружено, что в неповрежденной трансплантированной печени количество GFP-положительных гепатоцитов увеличивалось приблизительно на 5000 клеток в день, что составляло около 0,0048% клеток всей печени в неделю. При этом дополнительное повреждение пересаженной печени не вызывало увеличения процента GFP-положительных гепатоцитов в этой модели трансплантированной печени.

Таким образом, данные публикации показывают, что непеченочные клетки, в частности, клетки костного мозга, возможно, вносят некоторый вклад в заселение печени, однако роль и вклад этих клеток в восстановлении структуры и функций печени остаются неясными. Более того, предварительные клинические исследования показали, что трансплантация аутологичных CD34+ клеток костного мозга при лечении печеночной недостаточности оказывает незначительный эффект на уровень альбумина и билирубина [17].

Результаты клинических исследований мобилизации ГСК

Начиная с 2004 г. в научной литературе стали появляться сообщения об обнаружении стволовых клеток костного мозга в периферической крови пациентов после трансплантации или частичной резекции печени, а также пациентов, страдающих циррозом печени [8, 9, 14–16, 24, 27]. Основные результаты этих публикаций суммированы в таблице.

Следует отметить возможность корректного сравнения результатов различных исследований благодаря использованию современного стандартизированного метода определения клеток. Для определения ГСК в клинических условиях используют метод проточной цитометрии. Принцип ме-

Таблица

Результаты клинических исследований мобилизации клеток CD34+ и CD133+ при повреждении печени различного генеза

Автор, год	Диагноз / Операция	Кол-во пациентов	Заключение авторов
DeSivlestro et al., 2004 [8]	Злокачественные заболевания / Резекция печени	13	Повреждение печени вызывает мобилизацию ГСК
	Непеченочные заболевания / Абдоминальная операция	12	
	Здоровые	50	
Di Campli et al., 2005 [9]	Заболевания печени различной этиологии / Резекция печени	6	Не обнаружено статистически значимых изменений в количестве ГСК, но в целом значения выше у печеночных больных, чем в контроле; возможно, недостаточная выборка
	Острая и хроническая печеночная недостаточность / До операции	6	
	Холелитиаз / Операция	8	
	Здоровые	10	
Menegazzo et al., 2008 [27]	Доброкачественные заболевания / Резекция печени	7	Мобилизация ГСК при злокачественном заболевании менее выражена, чем при доброкачественном
	Злокачественные заболевания / Резекция печени	7	
Limoli et al., 2006 [24]	Терминальная стадия / Трансплантация печени	24	Трансплантация печени увеличивает мобилизацию СК КМ в 3–4 раза, что ассоциировано с увеличением цитокинов в крови, ишемия / реперфузия – наиболее эффективный стимул для мобилизации ГСК; не обнаружено корреляции с этиологией заболевания, схемой иммуносупрессии и отторжением
	Гепатоцеллюлярная карцинома / Резекция печени	13	
	Здоровые	12	
Gehling et al., 2010 [16]	Цирроз печени различной этиологии / До операции	72	Цирроз печени вызывает рекрутинг СК КМ, их количество коррелирует с возрастом пациента и концентрацией ФСК-1 в крови, но не зависит от времени суток и этиологии заболевания

тогда основан на связывании определенных детерминант клеточных мембранных белков с соответствующими специфическими моноклональными антителами, конъюгированными с флуоресцентными красителями и с их последующей регистрацией в системе проточного цитометра. Для определения гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественниц в периферической крови используют стандартные наборы моноклональных антител против CD34 [32] или CD133 [5] в комбинации с CD45 [29] или другими маркерами ГСК. Принято считать, что данные кластеры дифференцировки (cluster of differentiation – CD) характеризуют гемопоэтические клетки-предшественницы, включая и мультипотентные стволовые клетки [4, 18, 33]. Такие клетки имеют моноцитарный фенотип, высокий потенциал к слиянию и способность к дифференцировке в различные клеточные линии всех трех эмбриональных слоев. В частности, показано, что кроме гемопоэтического потенциала данные клетки обладают способностью дифференцироваться *in vitro* в клетки с морфологией и фено-

типом, близкими к таковым нативных гепатоцитов [23, 38], что позволяет предполагать их участие в восстановлении печени *in vivo*.

В большинстве приведенных в таблице исследований было обнаружено достоверное увеличение выхода ГСК в периферическую кровь у пациентов после ортотопической трансплантации печени, а также после резекции печени, причем как у здоровых доноров печени, так и у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии. Контролем служили здоровые доноры до резекции и/или пациенты, перенесшие абдоминальные непеченочные хирургические вмешательства. Показано, что цирроз печени различной этиологии также вызывает мобилизацию клеток CD34+ и CD133+ в периферическую кровь [8, 14–16, 24, 27]. Однако не во всех исследованиях удавалось обнаружить достоверные изменения количества ГСК в периферической крови пациентов с различными заболеваниями печени. Так, в работе Di Campli и др. [9] не наблюдалось достоверного увеличения количества CD34+-клеток в периферической кро-

ви ни после резекции печени у пациентов с заболеваниями печени различной этиологии, ни у пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми донорами и пациентами после операции по поводу холелитиаза. Отсутствие статистически достоверной разницы может быть связано как с недостаточным количеством наблюдений (6–8 пациентов в группе), так и с клиническими условиями, недостаточными для мобилизации стволовых клеток костного мозга.

Данные о зависимости мобилизации клеток костного мозга от этиологии заболевания печени, полученные в разных исследованиях, также неоднозначны. Не было обнаружено достоверной разницы в количестве CD34+-клеток до и после резекции печени у пациентов со злокачественными заболеваниями печени в работе Menegazzo M. и др. [27]. Авторы считают, что удаление злокачественных опухолей печени приводит к значительно более слабой мобилизации, чем удаление доброкачественных новообразований, что может быть связано с участием в процессах мобилизации и злокачественного перерождения одних и тех же молекул, таких как матриксные металлопротеиназы, гепатитарный фактор роста и интерлейкин 8. В то же время в работе DeSivlestro и др. [8] показано достоверное увеличение мобилизации ГСК после резекции печени при злокачественных заболеваниях печени. В работе Gehling и др. [16] не обнаружено корреляции между количеством мобилизованных в кровь стволовых клеток CD133+ и типом заболевания печени, хотя было обследовано 72 пациента с циррозом печени разной этиологии, уровень ГСК у которых был в среднем выше, чем у здоровых доноров. Таким образом, к настоящему времени нельзя сделать определенного заключения о зависимости эффекта мобилизации ГСК от степени и типа повреждения печени.

В большинстве работ по изучению эффекта мобилизации клеток костного мозга в ответ на повреждение печени не удалось обнаружить связи количества ГСК с полом и возрастом пациентов, лишь в одной из работ была показана отрицательная корреляция мобилизации стволовых клеток костного мозга и возраста [16]. В исследованиях, проведенных у доноров стволовых клеток при трансплантации костного мозга, было показано, что на мобилизацию ГСК влияют возраст и концентрация цитокинов в крови [25].

Исследование зависимости степени мобилизации клеток CD34+ и CD133+ от концентрации в крови таких цитокинов, как интерлейкин 6, фактор стволовых клеток, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ФСК-1, показало

наличие прямой связи между концентрацией этих цитокинов и количеством мобилизованных клеток костного мозга в периферической крови [24]. Предполагается, что повреждение печени при вирусных и аутоиммунных заболеваниях также вызывает увеличение выхода ФСК-1 в кровь [20].

В работе Lemoli и др. [24] была обнаружена положительная зависимость степени мобилизации клеток костного мозга и длительности холодовой ишемии донорской печени, которая отражает степень повреждения ткани печени. Однако не было выявлено корреляции количества ГСК в кровотоке с массой ткани печени, подвергнутой резекции, которая в ряде случаев достигала 50% массы всего органа.

Изучение взаимосвязи мобилизации ГСК с уровнем печеночных ферментов не показало наличия какой-либо корреляции между ними.

В целом приведенные данные указывают на возможность достоверного обнаружения эффекта мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь после трансплантации или резекции печени у пациентов с заболеванием печени различной этиологии. Степень мобилизации прямо зависит от времени ишемии и концентрации цитокинов в крови и обратно пропорциональна возрасту пациентов. Однако все еще остается неясным, как влияет мобилизация ГСК в периферическую кровь на функции печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на анализе приведенных исследований, можно заключить, что после трансплантации и резекции печени, а также при циррозе печени у пациентов наблюдается некоторое усиление мобилизации стволовых клеток костного мозга в периферическую кровь, ассоциированное с повышенным освобождением тканевых факторов и цитокинов из поврежденной ткани печени. Показано также, что мобилизованные стволовые клетки костного мозга обнаруживаются в ткани печени, но все еще остается неясным вклад этих клеток в восстановление структуры и функций печени после ее повреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams G.B., Scadden D.T. The hematopoietic stem cell in its place // *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7 (4). P. 333–337.
2. Alison M.R., Islam S., Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly // *J. Pathol.* 2009. Vol. 217 (2). P. 282–298.
3. Baccarani U., Donini A., Risaliti A. et al. Replacement of liver venous endothelium // *Lancet.* 2001. Vol. 357 (9274). P. 2137.

4. *Cobbold S.* Human leukocyte differentiation antigens: monoclonal antibody computer databases as a tool for the future // *Mol Cell Probes.* 1987. Vol. 1 (1). P. 61–72.
5. *Corbeil D., Fargeas C.A., Huttner W.B.* Rat prominin, like its mouse and human orthologues, is a pentaspan membrane glycoprotein // *Biochem Biophys Res Commun.* 2001. Vol. 285 (4). P. 939–944.
6. *Cottler-Fox M.H., Lapidot T., Petit I. et al.* Stem cell mobilization // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2003. Vol. 419–437.
7. *Dahlke M.H., Popp F.C., Bahlmann F.H. et al.* Liver regeneration in a retrorsine / CCl4-induced acute liver failure model: do bone marrow-derived cells contribute? // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39 (3). P. 365–373.
8. *De Silvestro G., Vicarioto M., Donadel C. et al.* Mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells following liver resection surgery // *Hepatogastroenterology.* 2004. Vol. 51 (57). P. 805–810.
9. *Di Campli C., Piscaglia A.C., Giuliani F. et al.* No evidence of hematopoietic stem cell mobilization in patients submitted to hepatectomy or in patients with acute on chronic liver failure // *Transplant Proc.* 2005. Vol. 37 (6). P. 2563–2566.
10. *Eguchi S., Kanematsu T.* What is the real contribution of extrahepatic cells to liver regeneration? // *Surg Today.* 2009. Vol. 39 (1). P. 1–4.
11. *Ferry N., Hadchouel M.* Liver regeneration: with a little help from marrow // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36 (5). P. 695–697.
12. *Fujii H., Hirose T., Oe S. et al.* Contribution of bone marrow cells to liver regeneration after partial hepatectomy in mice // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 36 (5). P. 653–659.
13. *Gaia S., Cappia S., Smedile A. et al.* Epithelial microchimerism: consistent finding in human liver transplants // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2006. Vol. 21 (12). P. 1801–1806.
14. *Gaia S., Smedile A., Omede P. et al.* Feasibility and safety of G-CSF administration to induce bone marrow-derived cells mobilization in patients with end stage liver disease // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45 (1). P. 13–19.
15. *Gehling U.M., Willems M., Dandri M. et al.* Partial hepatectomy induces mobilization of a unique population of haematopoietic progenitor cells in human healthy liver donors // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43 (5). P. 845–853.
16. *Gehling U.M., Willems M., Schlagner K. et al.* Mobilization of hematopoietic progenitor cells in patients with liver cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16 (2). P. 217–224.
17. *Gordon M.Y., Levicar N., Pai M. et al.* Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (7). P. 1822–1830.
18. *Greaves M.F.* Request for leukaemic samples from twins // *Leukemia.* 1995. Vol. 9 (2). P. 362–363.
19. *Hunter Best D., Coleman W.B.* Cells of origin of small hepatocyte-like progenitor cells in the retrorsine model of rat liver injury and regeneration // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48 (2). P. 369–371.
20. *Kollet O., Shivtiel S., Chen Y.Q. et al.* HGF, SDF-1 and MMP-9 are involved in stress-induced human CD34+ stem cell recruitment to the liver // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112 (2). P. 160–169.
21. *Korbling M., Katz R.L., Khanna A. et al.* Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells // *Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346 (10). P. 738–746.
22. *Kucia M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z.* Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells // *Biol. Cell.* 2005. Vol. 97 (2). P. 133–146.
23. *Kuwana M., Okazaki Y., Kodama H. et al.* Human circulating CD14+ monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation // *J. Leukoc. Biol.* 2003. Vol. 74 (5). P. 833–845.
24. *Lemoli R.M., Catani L., Talarico S. et al.* Mobilization of Bone Marrow-Derived Hematopoietic and Endothelial Stem Cells After Orthotopic Liver Transplantation and Liver Resection // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (12). P. 2817–2825.
25. *Lemoli R.M., D'Addio A.* Hematopoietic stem cell mobilization // *Haematologica.* 2008. Vol. 93 (3). P. 321–324.
26. *Massa M., Rosti V., Ferrario M. et al.* Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction // *Blood.* 2005. Vol. 105 (1). P. 199–206.
27. *Menegazzo M., Bagatella P., Marson P. et al.* Reduced mobilisation of hematopoietic stem cells after hepatic resection for malignant liver disease // *Pathol. Oncol. Res.* 2008. Vol. 14 (4). P. 381–385.
28. *Moritoki Y., Ueno Y., Kanno N. et al.* Lack of evidence that bone marrow cells contribute to cholangiocyte repopulation during experimental cholestatic ductal hyperplasia // *Liver Int.* 2006. Vol. 26 (4). P. 457–466.
29. *Newman W., Targan S.R., Fast L.D.* Immunobiological and immunochemical aspects of the T-200 family of glycoproteins // *Mol Immunol.* 1984. Vol. 21 (11). P. 1113–1121.
30. *Rossi L., Manfredini R., Bertolini F. et al.* The extracellular nucleotide UTP is a potent inducer of hematopoietic stem cell migration // *Blood.* 2007. Vol. 109 (2). P. 533–542.
31. *Sakaida I., Terai S., Yamamoto N. et al.* Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice // *Hepatology.* 2004. Vol. 40 (6). P. 1304–1311.
32. *Sutherland D.R., Keating A.* The CD34 antigen: structure, biology and potential clinical applications // *J. Hematother.* 1992. Vol. 1 (2). P. 115–129.
33. *Sutherland D.R., Anderson L., Keeney M. et al.* The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering // *J. Hematother.* 1996. Vol. 5 (3). P. 213–226.
34. *Terai S., Sakaida I., Nishina H. et al.* Lesson from the GFP/CCl4 model-translational research project: the development of cell therapy using autologous bone marrow cells in patients with liver cirrhosis // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005. Vol. 12 (3). P. 203–207.
35. *Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al.* Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous

- bone marrow cell infusion therapy // *Stem Cells*. 2006. Vol. 24 (10). P. 2292–2298.
36. *Tomiyama K., Miyazaki M., Nukui M. et al.* Limited contribution of cells of intact extrahepatic tissue origin to hepatocyte regeneration in transplanted rat liver // *Transplantation*. 2007. Vol. 83 (5). P. 624–630.
37. *Wojakowski W., Tendera M., Kucia M. et al.* Mobilization of bone marrow-derived Oct-4+ SSEA-4+ very small embryonic-like stem cells in patients with acute myocardial infarction // *J. of the American College of Cardiology*. 2009. Vol. 53 (1). P. 1–9.
38. *Zhao Y., Glesne D., Huberman E.* A human peripheral blood monocyte-derived subset acts as pluripotent stem cells // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2003. Vol. 100 (5). P. 2426–2431.