

О РОЛИ СИНУСОИДАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ И КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В ОБЕСПЕЧЕНИИ РЕГЕНЕРАТОРНОЙ СТРАТЕГИИ ЗДОРОВОЙ И ПОВРЕЖДЕННОЙ ПЕЧЕНИ

Людуп А.В., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю.

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

Синусоидальные клетки при всех видах регенерации печени (физиологической, репаративной, фиброзирующей) играют ведущую роль, вектор которой зависит от резервов адаптации этих клеток, прежде всего КИ, к воздействию стрессорных повреждающих факторов. Показано, что при репаративной регенерации печени восполнение пула гепатоцитов происходит не только путем митотического деления гепатоцитов, но и путем их образования из регионарных стволовых клеток – овальных клеток, клеток Ито и мигрирующих клеток костного мозга. Фиброзирующая регенерация печени наступает в результате ингибирования стволовых функций клеток Ито и стволовых клеток костного мозга.

Ключевые слова: регенерация печени, клетки Ито, клетки костного мозга

ROLE OF LIVER SINUSOIDAL CELLS AND BONE MARROW CELLS IN REALIZATION OF REGENERATIVE STRATEGY OF NORMAL AND DAMAGED LIVER

Lyundup A.V., Onishchenko N.A., Krashennnikov M.E., Shagidulin M.Y.

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

Sinusoidal cells play the key role at all kinds of liver regeneration (physiological, reparative, fibrogenetic), which vector depends on adaptative reserves of these cells (first of all Ito cells) stressful damaging factors affect. It was demonstrated that under reparative liver regeneration the recovery of hepatocytes pool originates not only from mitosis, but from regional stem cells – oval cells, Ito cells and from migrating bone marrow cells. Fibrogenetic liver regeneration occurs as a result of inhibiting stem cell function of Ito cells and bone marrow cells.

Key words: liver regeneration, Ito cells, bone marrow cells

Известно, что в регенерации нормальной и патологически измененной печени принимают участие все ее структурные компоненты: гепатоциты (более 60% клеточной популяции), синусоидальные клетки (около 35% всех клеток), а также клетки соединительной ткани (фибробласты, тучные клетки) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), на долю которых приходится остальная часть массы этого органа (1–5%) [4].

Синусоидальные клетки (СК) представлены 4 основными разновидностями клеток, имеющих мезенхимальное происхождение: клетки Купфера (КК) или фиксированные макрофаги, которые составляют 20–25% от всей популяции синусоидаль-

ных клеток; эндотелиоциты, которые составляют 50–60% и выстилают печеночные синусоиды; перисинусоидальные клетки – клетки Ито (звездчатые клетки), которые являются предшественниками фибробластов, располагаются в пространстве Диссе и на их долю приходится 5–15% [26] всех СК. К эндотелию фиксированы ямочные клетки (Pit-cells), т. е. трансформированные лимфоциты-киллеры (5%), непосредственно контактирующие с гепатоцитами. В составе пула СК обнаруживается также 20–25% лейкоцитов [11]. Все указанные типы клеток постоянно взаимодействуют между собой и с гепатоцитами при посредничестве ЭЦМ, составляя единую структурно-функциональную систему, ко-

Статья поступила в редакцию 20.10.09 г.

Контакты: Людуп Алексей Валерьевич. **Тел.:** (926)561-26-93, **e-mail:** gma.tulkas@gmail.com

торая обеспечивает гомеостаз печеночного ацинуса и подчинена выполнению сложных специализированных функций гепатоцитов [7].

В свою очередь адекватность функции печени и ее клеток в организме регулируется с помощью функциональных систем, и прежде всего с участием мигрирующих клеток системы крови и иммунной системы [5]. Эти мигрирующие клетки, в том числе клетки костного мозга, будучи производными мезенхимы, как и СК, путем продукции регуляторных пептидов – цитокинов (интерлейкины, кейлоны, хемокины, ростовые факторы и др.), а также путем контактного взаимодействия способны регулировать экспрессию рецепторов различных клеток печени, в том числе СК, и оптимизировать в ней процессы регенерации.

Однако различия в кооперативном взаимодействии отдельных структурных компонентов печени в условиях физиологической, репаративной и фиброзирующей регенерации, в частности когда нарушено восприятие гепатоцитов регуляторных сигналов из-за снижения функции возможностей СК и торможения миграции в очаги повреждения печени стволовых клеток костного мозга, требуют отдельного рассмотрения механизмов регуляции восстановительных процессов в этом органе в норме и при патологии.

Синусоидальные клетки как регуляторы пролиферативной активности гепатоцитов при физиологической регенерации печени

Все 4 типа СК, будучи компонентами стенки печеночного синусоида (микрососуда), с помощью длинных цитоплазматических выростов обеспечивают непосредственный контакт примыкающих печеночных балок с гепатоцитами и с другими синусоидами. В отличие от капилляров других органов выстилка синусоида эндотелием, образующим вместе с гепатоцитами пространство Диссе, не имеет типичной плотной базальной мембраны; это пространство заполнено мукополисахаридным веществом, которое продуцируют и в которое погружены СК.

Мукополисахаридный субэндотелиальный ЭЦМ и представляет собой тот особый вид базальной мембраны, с которой контактируют СК и гепатоциты.

Субэндотелиальный ЭЦМ состоит из различных комбинаций макромолекул 3 групп веществ [43]: коллагенов, не образующих фибриллы, главным образом коллагенов 4, 6, 14-го типов; гликопротеинов (фибронектин, ламинин, гиалуриновая кислота, теснацин, нидоген, мирозин, энтактин и др.) и протеогликанов (гепаран, дерматан сульфата, хондроитин сульфата, пергликан, дистрогликан, синдикан, бигликан, декорин и др.) [24].

Субэндотелиальный ЭЦМ, находящийся в пространстве Диссе, регулирует функцию гепатоцитов и СК, изменяя экспрессию специфических генов в этих клетках (например гена альбумина в гепатоцитах), а также количество и порозность синусоидальных фенестраций путем ремоделирования структуры матрикса энергией слабых связей белковых молекул [10]. Ремоделирование ЭЦМ регулируется рецептор-опосредованными механизмами передачи информации с участием молекул адгезии, интегринов, дистрогликанов, тирозинкиназных рецепторов, синдеканов и др. при выполнении специфических и гомеостаз-регулирующих функций СК и самих гепатоцитов [50].

Исследования последних лет придают особое значение гетерогенности мезенхимальной популяции клеток печени, среди которых обнаружена экспрессия нейтральных [20], ангиогенных [22], контрактильных маркеров [41], а также маркеров костно-мозгового происхождения [24]. Важнейшей гомеостаз-регулирующей функцией СК при физиологической регенерации печени (после частичной гепатэктомии) следует, очевидно, считать поддержание в базальной мембране синусоидов вязкодисперсного состояния коллагенов (повышение коллагенолитической активности ткани печени и снижение суммарного содержания в ней коллагеновых белков) для обеспечения ускоренного взаимодействия всех клеток синусоида и растормаживания митотических потенциалов гепатоцитов. Так, в опытах с 30% гепатэктомией у крыс было показано, что уже в течение первых суток активизация процессов пролиферации гепатоцитов в здоровой ткани печени сопровождается не только увеличением количества КК и миграцией их предшественников из костного мозга, но и увеличением более чем в 2 раза коллагенолитической активности ткани печени ($p < 0,01$), а также уменьшением на 42% содержания в ней коллагеновых белков ($p < 0,05$) [3, 37].

Полагают, однако, что влияние СК на пролиферацию гепатоцитов не столько прямое, сколько опосредованное, ибо, участвуя в образовании и рассасывании (ремоделировании) основного вещества и волокнистых структур ЭЦМ, а также выполняя специфические регуляторные функции (синтез про- и противовоспалительных цитокинов [6], факторов роста, в том числе фактора роста гепатоцитов [36], индукция рецептор-опосредованных взаимодействий в ЭЦМ) [48]), эти клетки формируют микроокружение гепатоцитов, адекватное для пролиферации и выполнения функций этих клеток [12].

Было показано, что КК поддерживают адекватное микроокружение для гепатоцитов за счет ранней активации в них лизосомальных гидролаз, а также активации рецептора N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы, который, как полагают, может

выполнять роль посредника в пиноцитозе некоторых гликопротеинов ЭЦМ; показано также, что КК локально секретируют коллагеназу 4-го типа, а также другие матриксные металлопротеиназы (ММП): ММП-1, ММП-13, желатиназы и стромолизин, участвуя таким образом в ремоделировании ЭЦМ и микроокружения гепатоцитов при восстановительной регенерации печени [30].

Синусоидальные эндотелиальные клетки также активно участвуют в ремоделировании ЭЦМ – очищают кровь от различных патогенных факторов, в том числе от разрушенного коллагена, а также участвуют в деградации мукополисахаридов, так как эндотелиальные клетки содержат высокую активность арилсульфатазы [12]. Кроме того, эндотелиальные клетки сами продуцируют нефибриллярный коллаген 4-го типа и протеогликаны – структурные компоненты нормального внеклеточного матрикса [48].

Клетки Ито (КИ) (звездчатые клетки) за счет своего расположения в субэндотелиальном пространстве, а также за счет своей пластичности и способности к трансдифференцировке (см. следующий раздел) способны к выполнению различных, порой взаимоисключающих функций, реализация которых, по-видимому, регулируется степенью их активации при воздействии стрессорных факторов. Функция КИ к настоящему времени оказалась достаточно изученной при стрессорном повреждении печени, при котором наступает гиперактивация КИ и стимулируется фиброгенез с отложением в пространстве Диссе фибриллярных коллагенов типа 1, 3, 5 и фибронектина, способствующих необратимости повреждения печени [10, 25]. Роль КИ в регуляции гомеостаза и митотической активности гепатоцитов не только до сих пор остается практически не изученной, но и никогда не была предметом углубленных исследований. Констатируется, что в культуре клеток печени коллаген, синтезируемый КИ, составляет 5% от общего количества синтезируемых ими белков; всего же клетки Ито продуцируют коллагена в 10 раз больше, чем гепатоциты [5]. Показано, что КИ синтезируют протеогликаны, являющиеся главными компонентами нормального внеклеточного матрикса печени, причем они вырабатывают его в 6 раз больше, чем гепатоциты [14].

Однако КИ участвуют в процессах обновления и ремоделирования внеклеточного матрикса не только путем синтеза матриксных белков, но и путем синтеза и секреции матриксных металлопротеиназ (коллагеназ), желатиназ, стромолизинов и их ингибиторов [15], которые регулируют в ЭЦМ баланс структурных белков за счет регуляции выраженности гидролиза (деградации) основных белков матрикса. Матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) входят в семейство цинкозависимых ферментов [16].

ММП синтезируются в КИ в виде неактивных проферментов, которые активируются при отщеплении пропептида, но ингибируются при взаимодействии с эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ – ТИМП-1 и ТИМП-2. КИ продуцируют 4 типа ММП мембранного типа, которые активируются под воздействием IL-1 β . Среди ММП особое значение придается ММП-9 – нейтральной матриксной металлопротеиназе, которая обладает активностью против коллагена 4-го типа, который входит в состав базальной мембраны, а также против частично денатурированных коллагенов 1-го и 5-го типов [25].

Повышение коллагеназной активности ткани регенерирующей здоровой печени после 30% ЧГЭ, очевидно, объясняется избирательной субстратной чувствительностью различных отделов ЭЦМ к различным ММП (ММП-1 чувствительна к интерстициальному коллагену 1-го типа и ММП-9 – к коллагену 4-го типа) и ТИМП (ТИМП-1 и ТИМП-2) [25], в результате чего происходит преимущественное усиление деградации коллагена базальных мембран, которое создает благоприятные условия для ускоренного выполнения регуляторных процессов в микроокружении гепатоцитов. Определяющая роль ММП в процессах предотвращения конверсии субэндотелиального матрикса низкой плотности в матрикс, богатый интерстициальным (фибриллярным) коллагеном, для сохранения адекватной динамики регуляторных процессов при восстановительной регенерации печени доказывается фактом возможности кооперативной и последовательной секреции ММП (коллагеназы, желатиназы, эластазы и других протеиназ), в особенности ММП-9 (коллагеназа 4-го типа), другими СК печени: КК, эндотелиоцитами, а также несколькими типами мезенхимальных клеток крови – полиморфноядерными лейкоцитами [25] и костного мозга [18], которые, как известно, являются активными участниками любых регенераторных процессов в организме.

Субэндотелиальный ЭЦМ низкой плотности, образуемый сбалансировано секретируемыми ММП и ТИМП в период физиологической регенерации, представляет собой адекватную среду для доставки регуляторных (информационных и индуктивных) сигналов всем клеткам печени, которые в виде спектра цитокинов (преимущественно ростовых факторов) сорбированы на ЭЦМ.

Восприятие цитокиновой сигнализации осуществляется клетками с помощью мембранных рецепторов, которые, как полагают, передают клеткам (от клетки клетке и внутрь клетки) информацию, закодированную в цитокинах в виде соответствующей последовательности аминокислот [8].

Таким образом, анализ функций СК по поддержанию адекватного микроокружения гепатоцитов

и их митотической (пролиферативной) активности убеждает в том, что важнейшим фактором их обеспечения является пролонгированное сохранение низкой плотности субэндотелиального ЭЦМ, которое создает благоприятные условия для скоростного выполнения регуляторных процессов и сохранения собственного биоритма митотической активности гепатоцитов [25].

Пролонгированное сохранение в печени адекватной плотности белков базальной мембраны поддерживается кооперативным взаимодействием нормально функционирующих СК, так как синтез и секреция матриксных металлопротеиназ – ММП, особенно ММП-9, а также ТИМП – относится к перечню регуляторных функций этих клеток (клетки Ито, клетки Купфера), поддерживаемых широким спектром клеточных, надклеточных, органных и системных факторов (гепатотропные, нейрогуморальные, иммунные) через рецепторно-опосредованные взаимодействия с ЭЦМ и гепатоцитов [5].

Синусоидальные клетки как источник восполнения популяции гепатоцитов при репаративной регенерации печени

В последние годы стали постепенно накапливаться данные, показывающие, что при некоторых видах токсического и хронического повреждения печени восполнение популяции гепатоцитов в печени происходит не путем пролиферации дифференцированных клеток, а за счет популирования и дифференцировки так называемых овальных клеток [13]. Эти клетки происходят из недифференцированных клеток каналов Геринга, и многие авторы считают их печеночными стволовыми прогениторными клетками [23].

Человеческие овальные клетки можно идентифицировать по поверхностному маркеру OV-6. Они также экспрессируют маркеры гепатоцитов (альбумин), эпителия желчных протоков (цитокератин-19), альфа-фетопротеин, маркеры гемопоэтических стволовых клеток (CD-34, SCF, SCFR, c-kit, тирозинкиназа и Thy-1), что позволило предположить их костномозговое происхождение [29].

В последние годы была показана возможность развития гепатоцитов из стволовой кроветворной клетки [39], т. е. из клеток мезенхимальной, а не эндодермальной природы. В частности, было показано, что способностью дифференцироваться в полноценные гепатоциты обладают гемопоэтические стволовые клетки, имеющие фенотип c-kit^{high} Thy^{low} Lin^{neg} Sca-1⁺, а также мультипотентные взрослые прогениторные клетки (МАРС) костного мозга [44].

В литературе обсуждается два альтернативных пути репопуляции гепатоцитов клетками костномозгового происхождения. Во-первых, некая субпопуляция клеток костного мозга (КМ) может выходить

в кровотоки, подвергаться хоумингу в печени и дифференцироваться в гепатоциты [9]. Эти клетки могут быть либо общими мультипотентными предшественниками гепатоцитов и клеток крови, либо специализированными эндодермальными прогениторными клетками. Во-вторых, костномозговые клетки могут сливаться с гепатоцитами, что создает иллюзию их дифференцировки в клетки печени [47]. Интереснейшей находкой стало выявление в печени в процессе раннего гистогенеза и при регенерации клеток, одновременно экспрессирующих маркеры мезенхимальных клеток (десмин) и маркеры цитоскелета эпителиальных (печеночных) клеток (цитокератины), а также СК, экспрессирующих только цитокератины, и гепатобластов, экспрессирующих десмин [1].

Наличие в гепатобластах и СК развивающейся печени маркера мезенхимальных клеток позволило выдвинуть гипотезу о том, что СК могут служить источником появления гепатоцитов в печени в процессе ее гистогенеза [31].

В литературе уже имеются данные, подтверждающие не только тесную связь пролиферации овальных клеток с пролиферацией синусоидальных клеток [38], но и данные о возможной дифференцировке клеток Ито в печеночный эпителий [21], которая была названа мезенхимально-эпителиальной трансформацией перисинусоидальных клеток [2].

Применяя маркер кроветворных стволовых клеток c-kit (CD-117) для выявления связи процессов регенерации печени со стволовыми потенциальными СК, А. Гумерова и соавторы (2007) показали, что c-kit-позитивные клетки выявляются на 2-е сутки токсического повреждения печени крысы (введение нитрата свинца) не только среди СК, но и среди гепатоцитов; было выдвинуто предположение, что при регенерации печени часть гепатоцитов может образовываться из кроветворных стволовых клеток. Однако более вероятным явилось предположение об участии кроветворных стволовых клеток КМ, прежде всего в восстановлении пула регионарных стволовых клеток печени, которыми, по мнению Suskind et al. (2004), являются синусоидальные КИ. Эта точка зрения соответствует результатам исследования других авторов. Была установлена возможность образования гепатоцитов из жировой ткани человека *in vitro* и *in vivo* [45], из мезенхимальных стволовых клеток [34], а также возможность образования овальных клеток и гепатоцитов из клеток КМ крысы и мыши [17, 33]. В работе Kordes et al. (2007) КИ были впервые названы стволовыми клетками печени, так как эти клетки экспрессируют один из маркеров кроветворных мезенхимальных стволовых клеток – CD-133.

Полученные данные позволяют предположить, что КИ как стволовые клетки печени способны сохранять свои онтогенетические функции и способ-

ствовать адекватной восстановительной регенерации печени, если при воздействии повреждающих факторов эти клетки, как и другие СК, сохранили не только свою жизнеспособность, но и свои регуляторные функции: способность воспринимать регуляторные сигналы, в том числе стволовых клеток КМ, а также поддерживать регуляторное взаимодействие со всеми клетками печени, синтезируя противовоспалительные цитокины, ростовые факторы, а также предотвращая конверсию субэндотелиального матрикса в матрикс, богатый фибриллярным коллагеном, что необходимо для растормаживания пролиферации гепатоцитов.

Ингибирование стволовых функций клеток Ито и клеток костного мозга как ведущие механизмы фиброзирующей регенерации печени

Среди факторов необратимого повреждения ткани печени выделяют местные и системные механизмы. В печени определенную роль играют следующие процессы.

А. Массовая гибель (некроз) гепатоцитов, которая нарушает химизм их микроокружения и вызывает стрессорную (повреждающую) активацию СК, и прежде всего КИ [35]. В результате КИ утрачивают пластические и регуляторные функции стволовых клеток и превращаются в зрелые фибробласты, которые не способны регулировать межклеточные взаимодействия и структуру ЭЦМ, вызывая дисбаланс функций клеток печени (потеря микроворсинок на гепатоцитах, капилляризация синусоидов, нарушение растормаживания митотических потенциалов гепатоцитов).

Б. Преобладание процессов синтеза фибриллярных матриксных коллагенов и относительная недостаточность синтеза (активности) матриксных протеиназ (коллагеназ) ведет к формированию фиброзной ткани, которое начинается в пространстве Диссе. В результате имеет место отложение коллагена 1, 3, 5-го типов и фибронектина, которые создают препятствия для нормального обмена веществ между кровью синусоидов, гепатоцитов и СК [10].

В. Развитие дискоординации биорегуляторных ритмов активности гепатоцитов и СК вследствие снижения массы гепатоцитов до критического уровня. В результате резко возрастает функциональная нагрузка на эти клетки и, соответственно, снижается и десинхронизируется их митотическая активность, а также возрастает апоптоз сохранившихся гепатоцитов [5, 19].

В развитии необратимости повреждения печени важную роль играет также ингибирование или повреждение клеток и органов других систем, участвующих в регуляции процессов регенерации, адаптации и компенсации в организме, в частнос-

ти иммунной системы. Установлено, что при развитии токсического гепатита у крыс, так же как и у больных циррозом печени, имеет место торможение миграции стволовых клеток КМ, угнетение всей системы мононуклеарных фагоцитов, а также атрофия центральных и периферических органов иммунной системы [5]. На этом фоне ингибируется восстановление регуляторных функций клеток печени, и прежде всего КИ, и это обстоятельство делает процесс фиброгенеза в печени необратимым.

Следует, однако, иметь в виду, что ингибирование регуляторных функций СК, в том числе КИ, зависит также от стадии (фазы) и степени выраженности их стрессорной активации патогеном, характер которых и предопределяет дальнейшее течение патологического процесса в печени.

В активации КИ выделяют 2 фазы: фазу инициации и фазу непрерывно поддерживаемой активации.

В первую фазу при паракринном воздействии происходит экспрессия генов и подготовка КИ к изменению фенотипа (начинается трансформация КИ из клеток-депо витамина А в фиброзирующие миофибробласты), в результате чего КИ становятся восприимчивыми к индукторам воспаления (провоспалительным цитокинам, продуктам перекисного окисления липидов мембран и др.) [25]. Во вторую фазу при паракринном и аутокринном воздействии активирующих стимулов в КИ «поддерживается» активированный фенотип, который характеризуется превращением КИ в миофибробласты, осуществляющие синтез фибриллярного коллагена.

Фаза инициации активации КИ наступает в результате активации процесса свободнорадикального окисления поврежденных клеток печени с поступлением во внеклеточное пространство продуктов перекисного окисления липидов, недоокисленных продуктов метаболизма, а также цитокинов и сигнальных молекул (окислительный стресс) [25]. В начальную фазу активации КИ усиленный синтез первичных медиаторов воспаления в этих зонах (IL-1, IL-6, TNF- α , интерфероны, молекулы адгезии ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, селектины и др.) поддерживается активированными КК, которые инициируют процесс локального воспаления и паракринно стимулируют КИ [48]. Одновременно, окислительный стресс стимулирует синусоидальные эндотелиальные клетки, которые, продуцируя фибронектин, также способствуют активации КИ. Кроме того, в этих условиях эндотелиальные клетки начинают участвовать в превращении латентных цитокинов в активные, в частности в превращении латентного TGF- β 1 в активную профиброгенную форму цитокина путем активации плазмина. Недавние исследования показали, что не только некроз гепатоцитов, но и их апоптоз может способствовать

фиброгенному ответу КИ, причем образующиеся апоптотические фрагменты гепатоцитов индуцируют фиброгенный ответ КИ как в культуре *in vitro*, так и в опытах на животных *in vivo* [19].

В фазу инициации процесс активации КИ может завершиться, но это происходит на фоне стимуляции образования в КИ противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-12, INF- γ), которые ингибируют воспалительную реакцию в зоне повреждения, в частности продукцию TNF- α макрофагами. [42]. В результате в КИ ингибируются процессы воспаления (либо эти клетки подвергаются апоптозу), и процессы фиброза в печени не развиваются.

Фаза непрерывно поддерживаемой самоактивации КИ характеризуется развитием в них фенотипических изменений, которые ведут к потере ретиноидов и превращению КИ в контрактильные клетки – миофибробласты. Эти клетки осуществляют усиленный синтез фибриллярного коллагена (фиброгенез), проявляют способность к хемотаксису, деградации ЭЦМ и пролиферации, что усугубляет цитокиновый дисбаланс в печени и становится фактором непрерывной активации КИ с развитием системной воспалительной реакции в организме.

Пролиферация КИ на этой фазе активации была подтверждена в экспериментальных работах с повреждением печени, когда была установлена активация множества митогенных факторов КИ, а также экспрессия их тирозин-киназных рецепторов [40]. Наиболее выраженная пролиферация КИ достигалась с участием таких митогенов, как PDGF, эндотелин-1 (ET-1), тромбин, FGF – фактор роста фибробластов, IGF – инсулиноподобный фактор роста и др. Однако, накопление КИ в зонах повреждения печени происходит не только за счет пролиферации этих клеток, но и за счет их направленной миграции в эти зоны путем хемотаксиса, при участии таких хемоаттрактантов, как PDGF и лейкоцитарный хемоаттрактант – MCP (моноцитарный хемотаксический протеин-1) [35].

Контрактильность КИ также является маркером их непрерывной активации в результате трансформации в миофибробласты. Главными стимулами для сокращения КИ являются такие цитокины, как эндотелин-1, аргинин-вазопрессин, адреномодулин и эйкозаноиды, экспрессия которых в КИ становится повышенной.

Важнейшим фиброгенным фактором при непрерывно поддерживаемой активации КИ выступает TGF- β 1, уровень которого в крови повышается как при экспериментальном фиброзе, так и при развитии фиброза печени у человека. Имеется множество источников избыточного образования TGF- β 1, среди которых наиболее важным считают аутокринную экспрессию КИ [28], которая наступает за счет транскрипционной стимуляции TGF- β 1, активации

латентного TGF- β 1, возросшей экспрессии рецепторов к TGF- β 1 и стимуляции сигнальных компонентов TGF- β 1 [49].

Показано, что фиброгенной активностью обладают и другие цитокины – такие как IL-1 β , TNF, а также липидные перекиси. Не менее важная роль в процессах фиброгенеза печени принадлежит количественным и качественным нарушениям продукции КИ металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов, в результате чего ЭЦМ превращается в матрикс, богатый интерстициальным (фибриллярным) коллагеном, нарушающим процессы восстановительной регенерации всех клеток ткани печени.

В фазу непрерывно поддерживаемой самоактивации КИ, прогрессирующего образования фиброгенных факторов и развития фиброза нарастающая гипоксия печеночной ткани становится фактором дополнительной избыточной экспрессии в СК провоспалительных молекул адгезии – ICAM-1, ICAM-2, VEGF, провоспалительных хемоаттрактантов – M-CSF, MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1) и CJNC (цитокин-обусловленный нейтрофильный хемоаттрактант) [35] и т. д., которые, в свою очередь, стимулируют образование провоспалительных цитокинов (TGF- β , PDGF, FGF, PAF, SCF, ET-1) и усиливают процессы фиброгенеза в печени, создавая условия для самоподдерживаемой индукции непрекращающейся активации КИ и процессов фиброгенеза [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные многочисленных исследований убеждают в том, что СК при всех видах регенерации печени (физиологической, репаративной и фиброзирующей) осуществляют индуцирующую и регулирующую роль, вектор которой в значительной мере зависит от резервов адаптации этих клеток, прежде всего КИ, к воздействию стрессорных повреждающих факторов. В последние годы установлено также, что при репаративной регенерации печени восполнение пула погибших гепатоцитов может происходить не только путем митотического деления их, но и путем образования из регионарных стволовых клеток печени – овальных клеток и КИ, а также из мигрирующих клеток КМ, которые восстанавливают или дублируют пул регионарных стволовых клеток.

Развитие фиброзирующей регенерации печени наступает в результате стрессорного повреждения СК, в особенности КИ, которые утрачивают свойства регионарных стволовых клеток и превращаются в миофибробласты, поддерживающие местную и системную провоспалительную реакцию и необратимость фиброгенеза в печени, на фоне угнетения функций клеток КМ.

Поскольку СК, как и клетки КМ, имеют мезенхимальное происхождение, а физиологическая и репаративная регенерация печени происходит при активном участии клеток КМ, то есть основание считать, что для предотвращения фиброзирующей регенерации печени и восполнения в ней дефицита гепатоцитов патогенетически оправданным может стать применение аутологических, обязательно культивированных, клеток КМ (гемопоэтических и стромальных) для индукции или возмещения регуляторных функций регионарных стволовых клеток печени [11].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гумерова А.А., Киясов А.П., Калигин М.С. и др. Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации печени // Клет. транспл. и ткан. инженерия. 2007. Т. 2. № 4. С. 39–46.
2. Киясов А.П., Гумерова А.А., Титова М.А. Овальные клетки – предполагаемые стволовые клетки печени или гепатобласты? // Клет. трансплантология и ткан. инженерия. 2006. Т. 2. № 4. С. 55–58.
3. Косых А.А., Бесараб И.Ю., Рощина Н.М. Роль соединительной ткани в репаративной регенерации нормальной и цирротически измененной печени // Регенерация, адаптация, гомеостаз / Под ред. Б.П. Солопаева. Горький, 1990. С. 21–30.
4. Маянский Д.Н. Роль стромы печени в патогенезе гепатитов // Вестник АМН СССР. 1988. № 5. С. 81–88.
5. Онищенко Н.А. Регуляция восстановительных процессов в печени в норме и при патологии // Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей / Под ред. В.И. Шумакова и Н.А. Онищенко. Москва: ВИНТИ, 1994. С. 76–141.
6. Плющ И.В., Цырендоржиев Д.Д., Зубахин А.А., Маянский Д.Н. Филогенная и гемопоэстимулирующая активности макрофагов печени и легких при регенерации печени // Бюлл. экспер. биол. и мед. 1996. № 11. С. 494–498.
7. Секамова С.М., Бекетова Т.П. Функциональная морфология печени / Ред. В.В. Серов, К.М. Лапиш. М.: Медицина, 1989. С. 8.
8. Чалисова Н.И., Князькин И.В., Кветной И.М. Нейроиммуноэндокринные механизмы действия пептидов и аминокислот в тканевых культурах. СПб.: Деан, 2005. 125 с.
9. Черных Е.Р., Останин А.А., Пальцев А.И. Стволовые клетки в регенерации печени: новые подходы к лечению печеночной недостаточности // Гепатология. 2004. № 5. С. 24–33.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
11. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций, монография. М.: Лавр, 2009.
12. Щеглев А.И., Мишнев О.Д. Структурно-метаболическая характеристика синусоидальных клеток печени // Успехи совр. биол. 1991. Т. 3. Вып. 1. С. 73–82.
13. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации печени // Патол. физиол. и экспер. терапия. 2008. № 1. С. 2–7.
14. Arenson D.M., Friedman S., Bissel M. Formation of extracellular matrix in normal rat liver: lipocytes as a major source of proteoglycan // Gastroenterology. 1998. Vol. 95. P. 441–447.
15. Arthur M.J., Friedman S.L., Roll F.J., Bissell D.M. Lipocytes from normal rat liver release a neutral metalloproteinase that degrades basement membrane (type IV) collagen // J. Clin. Invest. 1989. Vol. 84 (4). P. 1076–1085.
16. Arthur M.J. Degradation of matrix proteins in liver fibrosis // Pathol. Res. Pract. 1994. Vol. 190 (9–10). P. 825–833.
17. Baba S., Fujii H., Hirose T. et al. Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse // J. Hepatol. 2004. Vol. 40. P. 255–260.
18. Ben S., Li X., Xu F. et al. Treatment with anti-CC chemokine receptor 3 monoclonal antibody or dexamethasone inhibits the migration and differentiation of bone marrow CD34 progenitor cells in an allergic mouse model // Allergy. 2008. Vol. 63 (9). P. 1164–1176.
19. Canbay A., Taimr P., Torok N. et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic // Lab. Invest. 2003. Vol. 83. P. 655–663.
20. Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V. et al. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers // J. Hepatol. 2002. Vol. 36. P. 200–209.
21. Chagraoni J., Lepage-Noll A., Anjo A. et al. Fetal liver consists of cells in epithelial-to-mesenchymal transition // Blood, 2003. Vol. 101. P. 2973–2982.
22. Corpechot C., Barbu V., Wendum D. et al. Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis // Hepatology. 2002. Vol. 35. P. 1010–1021.
23. Fausto N. Hepatocyte differentiation and liver progenitor cells // Curr. Opin. Cell Biol. 1990. Vol. 2. P. 1036–1042.
24. Forbes S.J., Russo F.P., Rey V. et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis // Gastroenterology. 2004. Vol. 126. P. 955–963.
25. Friedman S., Rockey D., Montgomery B. Hepatic fibrosis 2006: Report of the third AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2006. Vol. 45–1. P. 242–249.
26. Gaça M.D., Pickering J.A., Arthur M.J., Benyon R.C. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor: a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis // J. Hepatol. 1999. Vol. 30 (5). P. 850–858.
27. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells // Semin. Liver. Dis. 2001. Vol. 21. P. 311–335.
28. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K., Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // Front Biosci. 2002. Vol. 17. P. d793–807.
29. Grompe M. The role of bone marrow stem cells in liver regeneration // Semin. Liver. Dis. 2003. Vol. 23 (4). P. 363–372.
30. Han Y.P., Zhou L., Wang J. et al. Essential role of matrix metalloproteinases in interleukin-1-induced myofibro-

- blastic activation of hepatic stellate cell in collagen // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. P. 4820–4828.
31. *Kiassov A.P., Van Euken P., Van Pelt J.F. et al.* Desmin expressing nonhematopoietic liver cells during rat liver development: an immunohistochemical and morphometric study // *Differentiation*. 1995. Vol. 59. P. 253–258.
 32. *Kordes C., Sawitzal J., Miller-Marbach A. et al.* CD34 hepatic stellate cells are progenitor cells // *Biochem., Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 352 (2). P. 410–417.
 33. *Krause D.S., Theise N.D., Collector M.J. et al.* Multiorgan, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell // *Cell*. 2001. Vol. 105. P. 369–377.
 34. *Lange C., Bruns H., Kluth D. et al.* Hepatocytic differentiation of mesenchymal stem cells in co-cultures with fetal liver cells // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (15). P. 2394–2397.
 35. *Marra F., Efsen E., Romanelli R.G. et al.* Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells // *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 466–478.
 36. *Masumoto A., Yamamoto N.* Cell Characterization of a hepatocyte growth factor derived from nonparenchymal liver cells // *Struct. Funct.* 1993. Vol. 18 (2). P. 87–94.
 37. *Michalopoulos G.K., DeFrances M.C.* Liver regeneration // *Science*. 1997. Vol. 276 (5309). P. 60–66.
 38. *Paku S., Schur J., Nagy P. et al.* Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver // *Am. J. Hepatol.* 2001. Vol. 158. P. 1313–1323.
 39. *Petersen B.E., Grossbard B., Hatch H. et al.* Mouse A-6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. P. 632–640.
 40. *Pinzani M.* PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells // *Front Biosci.* 2002. Vol. 7. P. d1720–1726.
 41. *Rockey D.C.* Vascular mediators in the injured liver // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. P. 4–12.
 42. *Safadi R., Ohta M., Alvarez C.E., Fiel M.I., Bansal M., Mehal W.Z., Friedman S.L.* Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127 (3). P. 870–882.
 43. *Schuppan D., Ruehl M., Somasundaram R., Hahn E.G.* Matrix as modulator of stellate cell and hepatic fibrogenesis // *Semin. Liver. Dis.* 2000. Vol. 21. P. 351–372.
 44. *Schwartz R.E., Reyes M., Koodie J. et al.* Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 1291–1302.
 45. *Seo M.J., Suh S.Y., Bae Y.C. et al.* Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo* // *Biochem., Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 328. P. 258–264.
 46. *Suskind D.L., Muench M.O.* Searching for common stem cells of the hepatic and hematopoietic systems in the human fetal liver: CD34+ cytokeratin 7/8+ cells express markers for stellate cells // *J. Hepatol.* 2004. Vol. 40. P. 261–268.
 47. *Terada N., Hamazaki T., Oka M. et al.* Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion // *Nature*. 2002. Vol. 416. P. 542–545.
 48. *Tsukamoto H.* Redox regulation of cytokine expression in Kupffer cells // *Antioxid Redox Signal.* 2002. Vol. 4. P. 741–748.
 49. *Wells R.G., Kruglov E., Dranoff J.A.* Autocrine release of TGF-beta by portal fibroblasts regulates cell growth // *FEBS Lett.* 2004. Vol. 559 (1–3). P. 107–110.
 50. *Yurchenco V.* Analysis of basement membrane self-assembly and cellular interactions with native and recombinant glycoproteins // *Methods Cell Biol.* 2002. Vol. 69. P. 111–144.