УДК 616.36−004−065:612.119.014

А.С. Тугушев[1], А.Ю. Петренко[2], В.В. Избицкий[1]

Стволовые клетки и цирроз печени

[1]Запорожский государственный медицинский университет,

[2]Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков.

Ключевые слова: *цирроз печени, регенерация, стволовая клетка, регуляция стволовой клетки.*

Показано значение стволовых клеток печени в физиологической и патологической регенерации, роль клеточной кооперации, нейроэндокринной, иммунной систем, артериального и воротного печеночного кровотока в регуляции «ниши» стволовой клетки.

Стволові клітини та цироз печінки

А.С. Тугушев, А.Ю. Петренко, В.В. Ізбицький

Показане значення стовбурових клітин печінки у фізіологічній та патологічній регенерації, роль клітинної кооперації, нейроендокринної, імунної систем, артеріального й воротного печінкового кровотоку в регуляції «ніші» стовбурової клітини.

Ключові слова: *цироз печінки, регенерація, стовбурова клітка, регуляція стовбурової клітки.*

Патологія. – 2010. – Т.7., №1. – С. 4-7

Stem cells and liver cirrhosis

A.S.Tugushev, A.Yu.Petrenko, V.V. Izbizkij

Significance of liver stem cells in physiological and pathological regeneration, a role of cellular cooperation, nervous, endocrine, immune systems, arterial and portal hepatic blood flow in regulation of “niche” of stem cells is shown.

Key words: *liver cirrhosis, regeneration, stem cells, regulation of stem cell.*

Pathologia. 2010; 7(1): 4-7

В последние годы значительно возрос интерес к клеточной трансплантации у больных циррозом печени (ЦП). Однако вопросы использования клеточной терапии при циррозе печени далеки от своего разрешения. Требуются дальнейшие исследования по совершенствованию технологии трансплантации клеток, выбору клеточного материала, разработке более точных критериев эффективности клеточной терапии [12,14,34,43,60,61]. Альтернативой использованию эмбриональных клеток многие считают собственные стволовые клетки взрослого организма, которые сохраняются у человека на протяжении всей жизни. Последователи этой теории утверждают, что такие клетки могут выполнять те же функции, что и клетки эмбрионов [28]. При этом необходимо учитывать, что как эмбриональные, так и собственные стволовые клетки должны дифференцироваться в функциональные гепатоциты с восстановлением исходной гистоморфологической структуры печени и последовательность этого процесса не происходит одинаково в физиологических условиях, при экспериментальных исследованиях и при клинической патологии, от чего возможен различный конечный результат клеточной терапии [3,15,17]. Неизученными являются судьба стволовой клетки при гепатитах, циррозе печени и раке [28,60]. С этих позиций перспективным направлением регенерационной терапии может стать изучение механизмов регуляции собственных стволовых клеток, обеспечивающих их адекватное поведение при восстановлении поврежденных тканей [25].

Стволовые клетки печени. Считается, что стволовыми клетками взрослой печени являются бипотентные овальные клетки. Некоторые авторы к стволовым клеткам относят также перидуктальные клетки и перибиллиарные гепатоциты [11,39,46,51,63]. Молекулярные маркеры стволовых клеток были обнаружены в звездчатых клетках (клетках Ито) печени (у крыс). Предполагается роль звездчатых клеток в качестве непосредственных прогенеторных клеток для гепатоцитов через транзиторную мезенхимальную фазу, так же как и возможность развития самих звездчатых клеток из стволовых гепатоцитов [36,49,50]. Синусоидальные клетки представляют собой независимую клеточную популяцию. В каждом из типов синусоидальных клеток описаны митозы, т.е. каждый из них содержит собственную пролиферирующую группу клеток [9,10,12,50]. Новые данные говорят, что и дифференцированные (резидентные) гепатоциты, могут функционировать как стволовые, указывая на удивительную степень фенотипической пластичности клеток печени, способных трансдифференцироваться друг в друга [24,36].

То есть печень имеет не единственный источник и местонахождение клетки-предшественника, а мультиногоуровневую систему стволовых клеток. In situ (во взрослой печени) популяция стволовых клеток находится в покоящемся (статическом) состоянии с низкой скоростью самообновления. Незначительная пролиферация является физиологическим (жизненным) компонентом, при этом происходит асимметричное деление стволовой клетки, одна из которых остается таковой, а другая дифференцируется в зрелый тип клетки со специализированными функциями [23,29,39,46,57].

Стволовые клетки и цирроз печени. В здоровой печени стимулы микроокружения, необходимые для активации стволовых клеток, отсутствуют или имеют

© А.С. Тугушев, А.Ю. Петренко, В.В. Избицкий, 2010

низкий уровень [34,41,51,63]. При остром повреждении или утрате части паренхимы регенерация печени происходит за счет дифференцированных гепатоцитов, которые показывают практически безграничную способность к размножению [5,17,36,58]. Возможно участие в физиологической регенерации и стволовых клеток, способных дифференцироваться как в гепато-, так и холангиоциты [28,30,31]. При этом формирование новых печеночных долек обеспечивается согласованным ветвлением центральной вены, желчных протоков, ветвей воротной вены и печеночной артерии, вследствие чего восстановленная часть имеет ту же структуру, что и нормальная печень [4]. Однако при наиболее распространенных заболеваниях печени регенераторный потенциал дифференцированных и стволовых клеток печени для восстановления нормальной цитоархитектоники органа не используется [14,17,46].

Если резекцию печени сочетать с агентами, блокирующими пролиферацию дифференцированных гепатоцитов (дипин, 2−ацетиламинофторид, d−галактозамин, цитостатики), происходит активация стволовых клеток печени. Регенерация начинается с появления фокальных очагов роста, состоящих из мелких новообразованных гепатоцитов. Затем происходит слияние очагов автономного роста, которые сохраняют черты атипичности дольковой структуры и хода сосудов [12,16]. Стволовые клетки при этом действуют как амплификационный компартмент для генерации «новых» гепатоцитов в «новых» условиях регенерации с формированием «новой» структуры печени [16,51,61,63].

Лишь в ***цирротической печени*** по периферии регенерационных (псевдо) узлов была найдена мРНК фактора роста гепатоцитов (HGF), трансформирующего фактора роста (TGF), эпидермального фактора роста (EGF) и других, наличие которых характерно для эмбриональной печени [12]. При этом степень активности стволовых клеток коррелирует с выраженностью фиброза и узловой трансформации, а также со сниженной пролиферацией дифференцированных гепатоцитов [34,46,51]. Пролиферация стволовых клеток была очевидна при гепатоцеллюлярной карциноме на фоне цирроза печени [27,59,62]. Одна из теорий канцерогенеза предполагает, что недостаток в факторах дифференциации (в частности, прерывание сигнального пути для TGF−β) приводит к развитию ГЦК через нарушение процессов клеточной дифференцировки печеночных стволовых клеток [20,46]. При этом массивная пролиферация и дифференцировка стволовых клеток в гепатоциты в течение длительного времени может происходить параллельно с интенсивной пролиферацией предсуществующих исходных (дифференцированных) гепатоцитов. Два регенераторных режима не являются полностью взаимоисключающими [27,28,47,62].

«Ниша» стволовой клетки. Для поддержания специфических характеристик стволовой клетки необходимо соответствующее микроокружение, так называемая *ниша стволовой клетки*, представленная гепато− и холангиоцитами, синусоидальными (эндотелиоциты, звездчатые клетки печени, клетки Купфера) и иммунными клетками (лейкоциты, лимфоциты), базальной мембраной и внеклеточным матриксом, все вместе составляющими «микроэкологию» печени. В пределах ниши обеспечиваются условия, необходимые для поддержания фенотипа стволовых клеток, самообновления и дальнейшего их развития [25,28,34,50,52].

В зависимости от местоположения различных клеток, составляющих нишу стволовой клетки, состояние их активности, природы и тяжести повреждения, они могут оказывать различное влияние на компартмент стволовых клеток. В результате судьба прогенеторных клеток печени может быть различный [4,30,37,42,58].

Пролиферация и дифференцирование гепатоцитов в значительной степени определяется состоянием *внеклеточного (экстрацеллюлярного, соединительнотканного) матрикса* (ВКМ). При регенерации за счет стволовых клеток ВКМ обеспечивает их интеграцию, рост и дифференцировку в пространственно−временном соотношении [8,45,55]. Вектор миграции стволовых клеток совпадает с траекторией распространения соединительной ткани от перипортальной области до печеночных вен [32,57]. К 7 дню после экспериментального повреждения печени в местах, где определялось накопление цитокератин−19 положительных клеток (прогенеторные клетки печени) количество экстрацеллюлярного матрикса в 10 раз превышало контрольные группы, после чего накопление клеток и ВКМ шло параллельно. Кроме того, синтез ВКМ начинался до появления стволовых (регенерирующих) клеток [8,40].

Морфогенетическая функция является одним из фундаментальных свойств *иммунной системы*, осуществляющей контроль как количественного, так и качественного постоянства внутренней среды организма [1,7,13]. Экспериментально показано, что печень животных, заселенная предшественниками гепатоцитов, содержит мононуклеарные инфильтраты, состоящие преимущественно из CD^{4+} лимфоцитов. Блокирование последних перед клеточной трансплантацией тормозило пролиферацию пересаженных гепатобластов, что указывает на существенную роль CD^{4+} клеток и иммунной системы в целом в процессах регенерации [4,28,38,53].

К тому же сосудистое *микроциркуляторное русло,* формирующее определенное соотношение портального и артериального кровотока, обеспечивает оптимальные условия функционирования ниши стволовой клетки [34,41,46,63].

Развитие и прогрессирование ЦП связано с обеднением портального кровотока и усилением артериального вследствие капилляризации (ангиогенеза) печеночной паренхимы [2,6,19,52]. При фиброзе на месте мостовидных некрозов развиваются соединительнотканные септы с отсутствием сети синусоидов, вместо них выявляются многочисленные расширенные венозные стволы, по которым кровь непосредственно из системы воротной вены попадает в печеночные, лишая кровоснабжения

многие дольки, что приводит к дальнейшей ишемии гепатоцитов и возможной стимуляции стволовых клеток [12,18,22,33]. Снижение притока крови по системе воротной вены сопровождается усиленным артериальным притоком к печени, что приводит к узловой трансформации [26,44,56]. Кровоснабжение узлов исключительно артериальное [18,33,48,54]. Характерно, что практически все патологические процессы в печени с образованием узлов сопровождаются развитием артериальной капиллярной сети с усилением артериального кровотока. Ангиогенез, в данном случае, направлен на формирование артериальных сосудов в новых аваскулярных островках гепатоцитов, появляющихся в процессе патологической регенерации [21,35,40]. Добавочный артериальный ангиогенез предлагается в качестве одного из патогенетических механизмов канцерогенеза. Гистологический анализ гиперпластических тканей печени показал наличие обильной недавно сформированной сосудистой структуры [20,33]. То есть узловые заболевания печени имеют общие механизмы развития, главным из которых является гиперпластическая реакция на увеличенный печеночный артериальный кровоток при отсутствии ангиогенеза портального происхождения [18,35,48,56].

Таким образом, гепатоциты, синусоидальные клетки, иммуноциты, микросреда и стволовые клетки составляют структурное единство, которое управляется на основе гомеостатических взаимоотношений. Комбинация факторов роста, молекул внеклеточного матрикса и окружающих клеток, состояние печеночного кровотока обеспечивают условия, необходимые для поддержания фенотипа стволовых клеток, определяют реактивность прогенеторных клеток, скорость пролиферации и последовательность развивающихся стадий дифференцировки. Альтерация компонентов ниши стволовой клетки может кардинально изменить ход ее развития, что имеет место при циррозе печени. В этом аспекте идентификация собственных стволовых клеток печени, понимание роли ниши стволовой клетки, микрогемодинамических нарушений могут представить новые подходы в лечении заболеваний печени, обеспечивающих адекватное поведение клетки при восстановлении поврежденных тканей.

Литература:

1. *Бабаева А.Г.* Регенерация и система иммуногенеза / А.Г. Бабаева − М.: Медицина, 1985. – 254 с.
2. *Борисов А.Е.* «Хирургический ангиогенез» при портальной гипертензии и онкологических заболеваниях / А.Е. Борисов, В.А. Кащенко // Анналы хирургической гепатологии. − 2004. − Т. 9, № 1. − С. 25−30.
3. Трансплантация стволовых клеток больным с циррозом печени / А.Я. Величко, Н.Г. Колосов, В.И. Селедцов и др. // Аллергология и иммунология. − 2005. − Т. 6, № 2.− С. 162.
4. *Газизов И.М.* Изменение микроархитектоники печени и активация в ней стволовых клеток после частичной гепатэктиомии у крыс: автореферат дис. на соискание научной степени к. мед. н. / И.М. Газизов − Казань, 2009 − 19 с.
5. *Гарбузенко Д.В.* Механизмы регуляции регенерации печени / Д.В. Гарбузенко, Г.К. Попов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. − 2001. − № 1. − С. 21−24.
6. *Залесский В.Н.* Спиральная компьютерная томография диффузных поражений печеночной ткани: цирроз печени / В.Н. Залесский, М.Н. Жайворонок, О.Б. Дынник // Український медичний часопис. − 2006 (III/IV). − № 2 (52). − С. 50−57.
7. *Зиновьев А.С.* Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации / Зиновьев А.С., Кононов А.В. // Архив патологии. − 1997. − Т. 59, № 3. − С. 18−24.
8. *Кухарчук А.Л.* Теория стволовых пространств: механизмы старения и долголетия / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман // Трансплантология. − 2004. − Т. 5, № 1. − С. 16−33.
9. *Маянский Д.Н.* Клеточно−молекулярные механизмы формирования цирроза печени / Д.Н. Маянский, А.А. Зубахин // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. − 1998. − № 6. − С. 5−12.
10. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин, Ю.Щ. Шульпекова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. − 2005. − Т. 15, № 2. − С. 13−20.
11. Трансплантация стволовых клеток – перспективное направление терапии XXI века. 3. Стволовые клетки печени / А.Ю. Петренко, В.И. Грищенко, О.В. Оченашко и др. // Международный медицинский журнал. − 2003. − Т. 9, № 3. − С. 121−126.
12. *Репин В.С.* Медицинская клеточная биология / В.С. Репин, Г.Т. Сухих. − М.: Российская академия медицинских наук: БЭБиМ, 1998. − 200 с.
13. *Саркисов Д.С.* Очерки истории общей патологии / Д.С.Саркисов. − М.: Медицина, 1988. − 334 с.
14. Стволовые клетки. Биология и потенциальное клиническое использование / Н.Я. Спивак, Г.Т. Сухих, В.В. Малайцев и др. // Трансплантология. − 2005. − Т. 8, № 3.− С. 6−14.
15. Перспективы клеточной терапии при лечении больных хроническим гепатитом и циррозом печени / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, М.С. Кунафин и др. // Анналы хирургической гепатологии. − 2005. − Т.10, № 2.− С. 168−169.
16. *Урываева И.В.* Модель репопуляции печени, поврежденной дипином / И.В. Урываева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. − 1997. − Т. 124, № 10. − С. 364−368.
17. *Черных Е.Р.* Стволовые клетки в регенерации печени: новые подходы к лечению печеночной недостаточности / Е.Р. Черных, А.А. Останин, А.И. Пальцев // Гепатология. − 2004. − № 5. − С. 24−31.
18. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / [Шерлок Ш., Дули Дж.; пер. с англ.]; под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. − М.: ГЕОТАР−МЕД, 2002. − 864 с.
19. The value of microsurgery in liver research / M.-A. Aller, M. Mendez, M.-P. Nava et al. // Liver International. − 2009. − Vol. 29 (8). − P. 132−1140.
20. Hepatocellular cancer arises from loss of transforming growth factor beta signaling adaptor protein embryonic liver fodrin through abnormal angiogenesis / Baek Hye Jung, L.Ch. Sung, K. Krit et al. // Hepathology. − 2008. − Vol. 48 (4). − P. 1128−1137.
21. *Baluk P.* Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer / P. Baluk, H. Hashizume, D.M. McDonald // Curr Opin Genet Dev. − 2005. − Vol. 15. − P. 102−111.
22. *Bedossa P.* Liver biopsy: The best, not the gold standard / P. Bedossa, F. Carrat // J. Hepatology. − 2009. − Vol. 50 (1).− P. 1–3.
23. *Benayahu D.* Differentiation of bone marrow stroma−derived mesenchymal cells / D. Benayahu, U.D. Akavia, I. Shur // Curr Med Chem. − 2007. − Vol. 14.− P. 173.
24. *Choi P.Ch.* Epithelial−to−mesenchymal transitions in the liver / P.Ch. Choi, A.M. Diehl // Hepatology. − 2009. − Vol.50 (6). − P. 2007−2013.
25. *Daley W.P.* Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine / W.P. Daley, S.B. Peters, M. Larsen // *Journal of Cell Science. − 2008.* − Vol. 121. − P. 255−264.
26. *De Leve L.D.* Vascular disorders of the liver / L.D. De Leve,

D-Ch. Valla, G. Garcia-Tsao // Hepatology. − 2009. − Vol. 49 (5). − P. 1729–1764.
27. A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma / V.M.R. De Lima, C.P.M.S. Oliveira, V.A.F. Alves et al. // J Hepatology. − 2008. − Vol.49 (6). − P. 1055−1061.
28. The quest for liver progenitor cells: A practical point of view / L. Dollé, J. Best, J. Mei et al. // J Hepatology. − 2010. − Vol.52 (1) − P. 117−129.
29. *Dudas J.* Thy−1 is expressed in myofibroblasts but not found in hepatic stellate cells following liver injury J.Dudas, T. Mansuroglu, D. Batusic, G. Ramadori // Histochem Cell Biol. − 2009. − Vol. 131.−P. 115–127.
30. *Duncan A.W.* Stem cells and liver regeneration / A.W. Duncan, C. Dorrell, M. Grompe // Gastroenterology. − 2009. − Vol. 137. − P. 466–481.
31. *Erker L.* Signaling networks in hepatic oval cell activation / L. Erker, M. Grompe // Stem Cell Res. − 2007. − Vol. 1.− P. 90–102.
32. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T.G. Fellous, Sh. Islam, P. J. Tadrous et al. // Hepatology. − 2009. − Vol. 49 (5). − P. 1655–1663.
33. Angiogenesis in liver disease / M. Fernandez, D. Semela, J. Bruix et al. // J Hepatology. − 2009. − Vol. 50 (3)− P. 604−620.
34. New insights into liver stem cells / E. Gaudio, G. Carpino, V.Cardinale et al. // Digestive and Liver Disease. − 2009. − Vol. 41 (7). − P. 455−462.
35. Associated benign liver tumors in idiopathic granulomatous hepatitis: A case report / G.L. Grazi, V. Gaetano, E. Giorgio et al. // Hepatology Research. − 2007. − Vol. 37 (7).− P. 568–571.
36. *Greenbaum L.E.* The Role of Stem Cells in Liver Repair and Fibrosis / L.E. Greenbaum, R.G. Wells // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.− In Press, Accepted Manuscript, Available online, 13 November 2009.
37. Retinoic acid signalling induces the differentiation of mouse fetal liver-derived hepatic progenitor cells / J. Huang, Y. Bi, G.-H. Zhu et al. // Liver International. − 2009.− Vol. 29 (10). − P. 1569−1581.
38. The inflammatery response during drug−induced liver injury: toxicity versus regeneration / H. Jaeschke, C. Saito, M. Lebofsky et al. // 14th International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid Tromso, Norway, August 31 − September 4, 2008.
39. The hepatic stem cell niche: Identification by label−retaining cell assay / R. Kuwahara, A.V. Kofman, Ch.S. Landis et al. // Hepatology. − 2008. − Vol. 47 (6). − P. 1994 – 2002.
40. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: A new function for the liver−specific pericyte? / J.S. Lee, D. Semela, J. Iredale et al. // Hepatology. − 2007. − Vol. 45 (3). − P. 817–825.
41. *Lee T.K.W.* Liver cancer stem cells: implications for a new therapeutic target / T.K.W. Lee, A. Castilho, S. Ma, Ng I.Oi Lin. // Liver International. − 2009. − Vol. 29 (7).− P. 955–965.
42. Therapeutic potential and related signal pathway of adipose−derived stem cell transplantation for rat liver injury / L. Liang, T. Ma, W. Chen et al. // Hepatology Research. − 2009. − Vol. 39 (8). − P. 822−823.
43. Isolation and characterization of epithelial progenitor cells from human fetal liver / Liu Yi−Nan, J. Zhang, He Qi−Hua et al. // Hepatology Research. − 2008. − Vol. 38 (1).− P. 103–113.
44. Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities / Malamut Georgia, M. Ziol, F. Suarez et al. // J Hepatology. − 2008. − Vol. 48 (1).− P. 74–82.
45. *McClelland R.* Gradients in the liver's extracellular matrix chemistry from periportal to pericentral zones: influence on human hepatic progenitors / R. McClelland, E. Wauthier, J. Uronis, L.Reid // Tissue Eng Part A. − 2008. − Vol. 14. − P. 59–70.
46. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma / L. Mishra, T. Banker, J. Murray et al. // Hepatology. − 2009. − Vol. 49 (1). − P. 318–329.
47. *Nakamura T.* Liver development: lessons from knockout mice and mutant fish / T. Nakamura, H. Nishina // Hepatology Research. − 2009. − Vol. 39 (7). − P. 633–644.
48. *Rebouissou S.* Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular anoma / S. Rebouissou, P.Bioulac−Sage, J. Zucman−Rossi // Journal of Hepatology. − 2008. − Vol. 48 (1). − P. 163–170.
49. *Roskams T.* Relationships Among Stellate Cell Activation, Progenitor Cells, and Hepatic Regeneration / T. Roskams // Clinics in Liver Disease. − 2008. − Vol. 12 (4). − P. 853−860.
50. The niche of stellate cells within rat liver / I. Sawitza, C.Kordes, S. Reister et al. // Hepatology. − 2009. − Vol.50 (5). − P. 1617−1624.
51. Cross-species immunohistochemical investigation of the activation of the liver progenitor cell niche in different types of liver disease / B.A. Schotanus, S. G. A. M. Van den Ingh Ted, C. Penning Louis et al. // Liver International. − 2009. − Vol. 29 (8). − P. 1241−1252.
52. Role of epigenetics in liver−specific gene transcription, hepatocyte differentiation and stem cell reprogrammation / S.Snykers, T. Henkens, E. De Rop et al. // J Hepatology. − 2009. − Vol.51 (1) − P. 187−210.
53. Hepatic parenchymal replacement in mice by transplanted allogeneic hepatocytes is facilitated by bone marrow transplantation and mediated by CD4 cells / K.L Streetz, R. Doyonnas, D. Grimm et al. // Hepatology. − 2008. − Vol. 47 (2). − P. 706–718.
54. Case report of a focal nodular hyperplasia-like nodule present in cirrhotic liver / Sh. Takahashi, K. Miyanishi, K. Takada et al. // Hepatology Research. − 2008. − Vol. 38 (5). − P. 521–528.
55. *Theise N.D.* Gastrointestinal stem cells. III. Emergent themes of liver stem cell biology: niche, quiescence, self−renewal, and plasticity / N.D. Theise // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. − 2006. − Vol. 290. − P. 189–193.
56. Valla Dominique Charles. Thrombosis and Anticoagulation in Liver Disease / D. Ch. Valla // Hepatology. − 2008. − Vol.47 (4). − P. 1384–1393.
57. Relation between liver progenitor cell expansion and extracellular matrix deposition in a CDE−induced murine model of chronic liver injury / N.K.M. Van Hul, J. Abarca−Quinones, Ch. Sempoux et al. // Hepatology. − 2009. − Vol. 49 (5). − P. 1625–1635.
58. Disruption of the transcription factor recombination signal−binding protein−J (RBP−J) leads to veno−occlusive disease and interfered liver regeneration in mice / L. Wang, Ch.-M. Wang, L.-H. Hou et al. // Hepatology. − 2009. − Vol.49 (1). − P. 268–277.
59. Hepatic progenitor cells in liver cancers from Asian children / S.C. Ward, S.N. Thung, K.H. Lim et al. // Liver International. − 2010. − Vol. 30 (1). − P. 102−111.
60. Hepatocyte transplantation and drug−induced perturbations in liver cell compartments / Wu Yao−Ming, B. Joseph, E. Berishvili et al. // Hepatology. − 2008. − Vol. 47, Issue 1. − P. 279–287.
61. Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat live / M.I. Yovchev, P.N. Grozdanov, H. Zhou et al. // Hepatology. − 2008. − Vol. 47 (2).− P. 636–647.
62. Expression of liver−specific markers in naïve adipose−derived mesenchymal stem cells / R. Zemel, L. Bachmetov, D. Ad-El et al. // Liver International. − 2009. − Vol. 29 (9). − P. 1326−1337.
63. The stem cell niche of human livers: Symmetry between development and regeneration / L. Zhang, N. Theise, M. Chua et al. // Hepatology. − 2008. − Vol. 48 (5). − P. 1598–1607.

Сведения об авторах:
Тугушев А.С., к.мед.н., ассистент каф. факультетской хирургии ЗГМУ;
Петренко А.Ю., д.мед.н., профессор, зав. отделом криобиохимии. Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины.
Избицкий В.В., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии ЗГМУ.
Адрес для переписки: Тугушев Алий Саитович, 69035, Запорожье, ул. Седова, 3. Тел.: 061-289-07-22. E−mal: atug@optima.com.ua