

**Муравикова Екатерина Андреевна**

лаборант-исследователь

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных  
проблем биозкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

**Антонова Елена Ивановна**

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных  
проблем биозкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский  
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

**Омарова Дина Ирмековна**

студентка

ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет»

г. Омск, Омская область

DOI 10.31483/r-102497

## **ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ПЕЧЕНИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Аннотация:* в статье рассматриваются морфологические критерии оценки структурно-функциональной единицы печени, особенности кровоснабжения, цитотипы, включая стволовый потенциал, а также цитокоммуникативные корреляты в системе функционирования печеночного ацинуса в норме и в условия репаративной регенерации.

*Ключевые слова:* цитотипы печени, гепатоциты, звездчатые клетки Ито, клетки Купфера, Pit-клетки, овальные клетки, прогениторные клетки, малые гепатоциты, цитокоммуникации, печеночный ацинус.

Сложность структуры, полифункциональность, быстрота вовлечения печени в деструктивные и репаративные процессы – все это определяет неослабевающий интерес исследователей к проблемам ее регенерации: источники, в том числе и стволовый потенциал, масштабы, механизмы [5; 6; 9; 10; 14; 22; 40; 46; 56; 58]. Ежегодно в мире умирает около 2 млн человек с диагностированными заболеваниями печени. В России смертность, ассоциированная с гепатологическими заболеваниями, занимает ведущие позиции в структуре гастроэнтерологической смертности [14; 18; 24]. Заболевания печени полиэтиологичны [6; 12; 37; 56]. При хронических патологиях и интоксикациях наблюдаются деструкция паренхимы и перестройки сосудистого русла, вследствие чего нарушается равновесие процессов образования и деградации внеклеточного матрикса, межклеточных коммуникации стромальных и паренхимальных цитотипов, что негативно сказывается на регенерации печени в целом [2; 14; 18; 21; 24; 46; 58].

Печень функционирует как «периферийный интегратор» энергетической потребности организма. Печени принадлежит центральное место в белковом, углеводном, пигментном обмене веществ, в связывании и детоксикации токсических веществ эндо- и экзогенного происхождения [16; 52], инактивации гормонов, биогенных аминов [16], лекарственных препаратов [16; 56], синтезе гликогена [16], белков плазмы крови [16], острой фазы воспаления [19; 20; 60] и альфа-фетопротеина (*AFP* – *alpha-fetoprotein*), желчи [5, 16], метаболизме железа [20; 51], накоплении витаминов [19], обмене холестерина, регуляции звеньев межклеточного обмена, поддержании гомеостаза целого организма, катаболизме нуклеопротеинов, синтезе гликопротеинов [19; 25; 73], обмене нейтральных жиров, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина [19; 20; 51; 82], гидролизе триглицеридов [16; 19; 60; 72]. В эмбриональный период – это орган кроветворения [1; 17; 71]. Регуляция углеводного обмена осуществляется через корковые управляющие взаимодействия, далее через гипоталамус, благодаря усилению секреции в кровь адреналина и норадреналина, стимулирующих гликогенолиз [25]. Установлено, что *PDK1* (*pyruvate dehydrogenase kinase 1*) играет

важную роль в регулировании гомеостаза глюкозы и управлении регулируемых инсулином генов, дефицит *PDK1*-пути играет одну важную роль в развитие диабета при заболеваниях печени [4; 76].

Гистотопография печени и вопрос о том, что следует считать конечной структурно-функциональной единицей печени, издавна привлекал внимание морфологов и физиологов. Так в 1833 году F. Kiernan ввёл понятие о классической дольке печени как основе её архитектоники [6; 43]. Классическая долька имеет призматическую форму, на поперечных срезах имеет вид гексагона, в вершинах которого расположены порталные тракты, в центре – центральная вена (рис. 1). В 1906 году F. Mail была разработана концепция о порталной дольке, основанная на экзокринной функции печени [6; 52]. Портальная долька треугольной формы, образована сегментами трех соседних классических долек, окружающих пентаду (артериола, венула, лимфатический сосуд, желчный проток и нервное окончание). В центре лежит порталный тракт, в углах – центральные вены. Каждый из порталных трактов «обслуживает» три дольки, между которыми он проходит (рис. 1). Следующая структурно-метаболическая единица – ацинус – имеет форму ромба, вершины которого образованы центральными венами соседних печеночных долек и смежными порталными зонами; располагается на территории двух соседних классических долек (рис. 1).

Представления об ацинарном строении печени были выдвинуты и обоснованы на основании многолетних исследований [62; 63] канадским физиологом A. Rapraort (1954–1979). В основу положена особенность кровообращения печени в сопряженности с метаболическими зонами на микроорганном уровне. Орган снабжается кровью из воротной вены и печеночной артерии [73; 75]. Артериальные и венозные сосуды из области ворот печени распространяются по междольковой соединительной ткани и соединительнотканной капсуле в виде артерий и вен малого калибра, формируя артериолы, вены и венулы, на периферии порталного тракта печеночные артериолы и терминальная венула впадают непосредственно в синусоиды, которые обеспечивают циркуляцию крови

в ацинусе. Кровь из синусоидных капилляров собирается в центральную вену, которая обеспечивает отток крови из ацинуса (рис. 1).

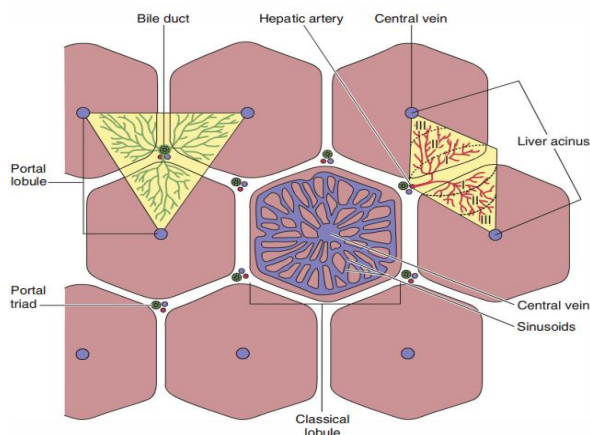


Рис. 1. Схематичное изображение структурно-функциональных единиц по F. Kiernan (классическая долька), F. Mail (портальная долька) и A. Rappaport (печеночный ацинус) [45]

Микрососудистое русло печени имеет ряд регуляторных приспособлений, обеспечивающих изменение кровотока в зависимости от состояния органа и организма в целом. Кровоток в пределах печеночного ацинуса от ветвей портальной вены и печеночной артерии к центральной вене формирует микроциркуляторные зоны [3]. В связи с этим рассматриваются молекулярные механизмы функционального зонирования гепатоцитов в различных микроциркуляторных зонах печеночного ацинуса (рис. 1). Так, гепатоциты I зоны (перипортальная, афферентная или пролиферативная) характеризуется более выраженным аэробным метаболизмом, так как они омываются кровью с наибольшим порционным содержанием  $O_2$  и питательных веществ, гормонов. Гепатоциты перипортальной зоны первыми отвечают на регенераторные стимулы и исполняют роль своеобразной «камбиальной» зоны печеночного ацинуса [75]. Гепатоциты II зоны (центрилобулярная или промежуточная) преимущественно осуществляют биотрансформацию эндогенных и экзогенных ксенобиотиков. Перивенулярная III зона ацинуса (эфферентная или функциональная) характеризуется преобладанием анаэробных процессов метаболизма вследствие низкого содержания  $O_2$  в поступающей к гепатоцитам этой зоны крови. Зональная гетерогенность мо-

жет модифицироваться в зависимости от функционального состояния гепатоцитов.

Таким образом, в настоящее время под структурно-функциональной единицей печени понимается печеночный ацинус как комплексная микросистема, которая включает в себя специализированные клетки органа и внеклеточные образования, которые ориентированы вокруг каждой микроциркуляторной единицы и имеют единую нейрогуморальную и иммунную регуляцию [25]. Морфофункциональные элементы имеют четко упорядоченную сосудистую микроархитектонику: резистентное звено (артериола, перикапиллярный сфинктер), обменное (капилляры), емкостное (венула, центральная вена и система лимфатических капилляров). Полиморфность сосудистой структуры служит основой мозаичности функционирования паренхимы, а микрососудистые модули обуславливают систему координат внутреннего пространства гистофизиологического региона, функциональную гетерогенность сосудов и соединительнотканых элементов.

Последние десятилетия богаты работами, которые посвящены изучению цитотипов печени позвоночных, их количественным и качественным изменениям в норме и при развитии патологических процессов [2; 16; 19; 20; 27; 37; 56; 82].

Печень образована на 80% паренхимой, представленной гепатоцитами (НС – hepatocyte), и на 6,5% стромальными элементами: звездчатыми клетками Ито (HSC – hepatic stellate cell), клетками Купфера (КС – Kupffer cells), эндотелиальными (LSEC – liver sinusoidal endothelial cells), Pit-клетками (NK – natural killer cells), внутрипеченочными лимфоцитами (IHL – широкоплазменные атипичные мононуклеары или реактивные лимфоциты), стволовыми клетками (*Stem cell*) [15; 19; 20; 39; 73]. Каждый тип клеток имеет определенную морфологию и функции, синтезирует медиаторы, которые активируют паракринный и аутокринный каскад межклеточных взаимодействий, который модифицируется в условиях репаративной регенерации и является основой восстановления структуры и функции печени в целом.

*Клетки Ито* (жирозапасяющие клетки печени, stellatные клетки, перисинусоидальные липоциты, звездчатые клетки Ито, миофибробластоподобные клетки, миофибробласты печени) составляют около 8–14% стромальных клеток печени, они происходят из малодифференцированных мезенхимальных клеток и перемещаются в субэндотелиальное пространство Диссе [13; 19; 33; 37; 64]. За счет целостности базальной мембраны, взаимодействий с экстрацеллюлярным матриксом (*ECM* – *extracellular matrix*) и отростков, охватывающих соседние синусоиды, заякориваются и теряют способность к миграции в пространстве Диссе в пределах ацинуса. Некоторые авторы отмечают сходство клеток Ито с перицитами мелких сосудов, в том числе, капилляров [64].

В условиях физиологической нормы клетки Ито обладают способностью депонировать генетически разнородный витамин *A-ретинол* [13; 19; 36; 37, 64], продуцировать коллаген I типа [13; 15; 19; 36; 50], регулировать синусоидальную микроциркуляцию [13; 36; 64], синтезировать разнообразные цитокины, в том числе ростовые факторы эпителиальных клеток и гепатоцитов [13; 19; 36; 64; 65]. В зависимости от функций морфологически отмечается множество липидных включений наряду с малым количеством обедненного митохондриями цитоплазматического матрикса. Подобно костномозговым мезенхимальным клеткам, клетки Ито печени не экспрессируют гемопоэтических маркеров, таких как *CD45* (*Cluster of Differentiation*), также они отрицательны по *CD34* и костимулирующим молекулам *HLA* (*human leukocyte antigen*) II класса: *CD80*, *CD86*, *CD134*, *CD252*. Иммунофенотип клеток Ито характеризуется экспрессией десмина, характерной для мезенхимальных клеток, молекул *HLA-G*, глиофибрилярного кислого протеина (*GFAP* – *Glial fibrillary acidic protein*) – маркера эндотелиальных клеток, *CD90* [19, 61], а также маркеров стволовых клеток: нестина, *CD105*, *рецептор нейтрофинов p75*, *c-kit*, *CD133* [65].

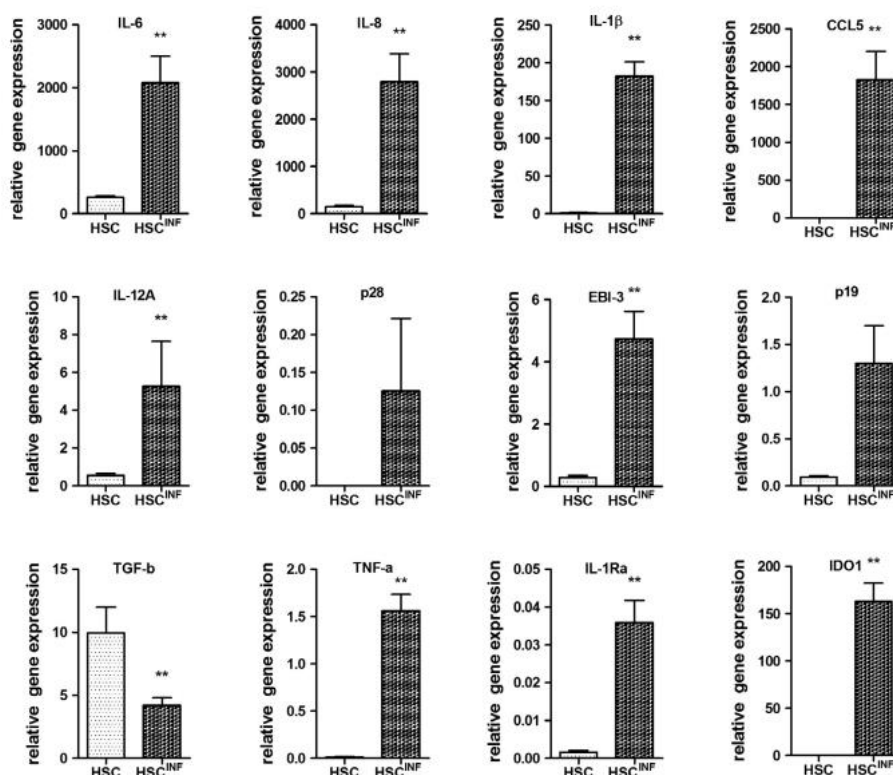


Fig. 1. Cytokine gene expression profile of HSCs. Inflammarily priming (HSC<sup>INF</sup>) or not of HSCs was performed overnight and then the cytokine mRNA expression was assessed by qPCR. Data are expressed as mean  $\pm$  SD from five independent donors. The statistical significance was determined using paired Wilcoxon test (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. control HSCs).

## Рис. 2. Профиль экспрессии генов цитокинов клетками Ито [54]

Установлено, что в эмбриональном развитии клетки мезенхимы и синусоидные клетки экспрессируют цитокератин (*CK – cytokeratin*) 18 и 19, а гепатобласты – десмин, это указывает на общность мезенхимальных и синусоидных клеток и возможности трансдифференцировки из одного цитотипа в другой [8; 41].

При воздействии повреждающих факторов и провоспалительных цитокинов клетки Ито прекращают выступать в качестве депо ретинола и приобретают смешанный или переходный фенотип [19; 32; 36; 64]. В процессе активации уменьшается доля клеток в фазе  $G_0/G_1$ , увеличивается в  $G_2$ -фазе, клетки вытягиваются, наблюдается деградация липидных включений, в которой участвуют лизосомы, и гиперплазия комплекса Гольджи [19]. Клетки Ито начинают продуцировать потенциальные митогены для гепатоцитов: *HGF* (*hepatocyte growth factor*), *SCF* (*stem cell factor*), эпиморфин, плеiotрофин, а также *VCAM-1* (*Vascular cell adhesion molecule 1*) и *SDF-1 $\alpha$*  (*Stromal cell-derived factor-1 $\alpha$* ) – триггеры для миграции в печеночную ткань гемопоэтических стволовых и про-

гениторных клеток – активных участников ранней регенерации, ремоделируя *ECM*. *HSC* участвуют в образовании соединительнотканного каркаса для регенерации паренхимных клеток печени [15; 31; 42; 80]. При длительном воздействии на клетку таких факторов как *IL-1* (*interleukin-1*), *IL-6*, фактор некроза опухоли (*TNF-α – tumor necrosis factor α*), а также недоокисленных продуктов метаболизма, активных форм кислорода (*ROS – reactive oxygen species*), образующихся в результате разрушения гепатоцитов, и прочих факторов (*эндотелин, тромбоцитарноактивирующий фактор, активатор плазминогена, TGF-1 – tumor growth factor 1, ацетальдегид, FGF – fibroblast growth factors, MCP – monocyte chemoattractant protein*) клетки Ито приобретают фенотип миофибробластов, синтезирующих коллаген I, III и V типов [19; 24; 32; 54]. *TGF-β* и *TNF-α* обеспечивают выживание активизированных клеток Ито в поврежденной печени, *IL-6* выявляет ранний пролиферативный ответ, который предшествует фенотипическому преобразованию *HSC* в миофибробласты [19; 32; 37; 54].

При систематическом воздействии повреждающих агентов нарушается целостность структуры печени, выделяются провоспалительные молекулы адгезии (*ICAM-1 – inter-cellular adhesion molecule 1*), *ICAM-2*, *VEGF – vascular endothelial growth factor*, *M-CSF – macrophage colony-stimulating factor*, *MCP-1*), а также цитокины, стимулирующие выработку провоспалительных молекул (*TGF-β, PDGF, FGF, PAF, SCF, ET-1*), что провоцирует неконтролируемую работу клеток Ито и, как следствие, развитие фиброза [19; 37; 65].

Клетки Ито выявляют иммуногистохимически с применением моно- и поликлональных антител к десмину. Апоптоз клеток Ито совпадает с деструктивными изменениями в печени за счет увеличения соотношения белков *BAX/BCL-2*, фрагментации ДНК и активации каспазы (*CASP-3 – Critical Assessment of protein Structure Prediction-3*), обеспечивая клеточный гомеостаз – баланс между процессами гибели и пролиферации.

Воспалительный процесс индуцирует выработку провоспалительных (*IL-6, IL-8, CCL5, IL-1β, TNF-α, IL-12α, p28, EBI-3 – Epstein-Barr virus induced gene 3*,



*p19*), противовоспалительных (*IL-1Ra*, *IDO 1* – *indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase*) цитокинов, не характерных для неактивированных клеток Ито (рис. 2, 3). Вместе с тем некоторые исследования указывают на снижение синтеза *TGF-β* при активации клеток Ито [37, 54]. Возросшая экспрессия молекул адгезии *CD54* и *CD58* позволяет миофибробластам взаимодействовать с иммунными клетками и индуцировать сигналы костимуляции посредством экспрессии *CD40* и *CD252* [13; 54].

Помимо традиционного пути образования миофибробластов из клеток Ито существует еще несколько вариантов дифференцировки, имеющих различный иммунофенотип:

- из порталных мезенхимальных клеток *CD45*-, *CD34*- десмин+, *GFAP*+, *CD90*+

- из эпителиальных клеток и из мезенхимальных клеток, перешедших в эпителиальные *CD45*-, альбумин+ (гепатоцитов), *CD45*-, *CK19*+ (холангиоцитов), *Tia-2*+ (эндотелиальных клеток);

- из клеток костного мозга *CD45*+/-, коллаген 1 типа, *CD11b*+ *MHCII*+ (*major histocompatibility complex*) [19].

*Клетки Купфера* (клетки Бровича-Купфера, береговые клетки, синусоидные клетки, эндотелиальные звездчатые клетки), названные в честь патолога С. von Kupffer [35; 47], являются резидентными макрофагами печени и составляют около 20% стромальных клеток печени и 80–90% от всех тканевых макрофагов [20; 32; 39; 48; 49; 60]. Образуются из циркулирующих моноцитов, берущих начало от прогениторных клеток красного костного мозга [20; 60]. Отмечена также митотическая активность КС в печени, это позволяет рассматривать их как самореплицирующуюся популяцию клеток, наряду с происхождением от моноцитов крови [20; 49].

КС морфологически разнородны, что зависит от их положения в печеночном ацинусе. Приблизительно 43% КС занимают перипортальную зону ацинуса, 28% расположено в центрлобулярной зоне, 29% – в перивенулярной зоне. Перипортальные КС крупнее, они проявляют более высокую фагоцитарную и

лизосомальную активность. Зачастую они содержат фаголизосомы, хорошо развитый комплекс Гольджи и характеризуются более высокой экспрессией *TNF- $\alpha$* , *PGE2* (*Prostaglandin E2*), и *IL-1*. Также КС способны к амeboидному движению [20; 32; 49; 68].

Ряд публикаций также отмечает гетерогенность этого цитотипа не зависимо от положения в печеночном ацинусе: M1, M2. M1 – классически активированные макрофаги, экспрессирующие провоспалительные цитокины (*TNF- $\alpha$* , *IL-6*, *IL-12*, *iNOS* – *inducible nitric oxide synthase*), в то время как M2 являются альтернативно активированными макрофагами, экспрессирующими в большей степени противовоспалительные медиаторы, такие как *IL-1*, *IL-10* [20; 32; 49; 68]. В связи с этим КС являются источником модулирующих факторов при различных повреждениях печени, включая перевязку желчных протоков, острое алкогольное повреждение печени и индуцированный эндотоксином септический шок [39; 68].

Для идентификации КС применяется реакция на эндогенную пероксидазу, кислую фосфатазу и антитела *CD163L*, *CD68*, *Clec5A* (*C-type lectin domain family 5 member A*), *Clec4E*.

*DAMP* (*damage-associated molecular patterns*) и *PAMP* (*pathogen-associated molecular patterns*), такие как липополисахариды, комплементы *C3a* и *C5a*,  $\beta$ -глюканы и *HMGB1*, связываются со специфическими рецепторами мембраны и стимулируют активацию КС, что ведет к усилению синтеза *TNF- $\alpha$* , *IL-1*, *IL-6*, *IL-12*, *IL-18*, *IL-10*, и *IFN- $\gamma$*  (*Interferon gamma*), а также образованию *ROS*, *RNS* (*reactive nitrogen species*) и свободных радикалов. *TNF- $\alpha$*  и *IL-1 $\beta$*  запускают каскад воспалительных реакций, стимулируют миграцию *CD4+* лимфоцитов (Т-хелперы) в печень и последующую их активацию, выработку молекул адгезии LSEC, например, *ICAM-1* [20; 24; 32; 38; 48].

КС локально секретируют коллагеназу 4-го типа, а также другие матриксные металлопротеиназы (*MMP*): *MMP-1*, *MMP-13*, желатиназы и стромолизин, участвуя таким образом в ремоделировании ЕСМ и микроокружения гепатоцитов при восстановительной регенерации печени [15; 20].

КС контролируют подвижность, адгезию, жизнеспособность и цитотоксичность Pit-клеток, участвуют в фиброгенезе, различной кинетики в зависимости от зоны ацинуса. Синтезируемые ими простагландины  $E_2$ ,  $D_2$ ,  $F_{2a}$  вовлечены в регуляцию печеночного метаболизма липидов и глюкозы в условиях гипоксии, обеспечивает поддержание интактной архитектоники ацинуса, эритрофагоцитоз, синтез гепатоцитами билирубина [20; 28].

КС обладают способностью стимулировать пролиферативную активность гепатоцитов и угнетать апоптоз посредством  $TNF-\alpha$  и  $IL-6$  [28; 38; 48; 49].

Кроме того, КС экспрессируют цитотоксические молекулы: *TRAIL*, *Fas-лиганд*, *гранзим В*, *ROS*, *перфорин (PFR Perforin)*, участвующие в лизисе гепатоцитов. Из-за неспецифического действия молекул лизису подвергаются не только инфицированные, но и здоровые гепатоциты [20; 49].

Синтез *LTC4*, *LTD4* и *LTE4* происходит в КС, а заканчивается в гепатоцитах, паракринно влияя на эндотелиоциты. В результате активации молекулярными фрагментами *DAMP*, КС вырабатывают цитокины  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1$ , и  $IL-6$ , а также хемокины *CXCL 1–3*, *CXCL-8*, провоцирующие острую фазу воспаления [20].

Следует отметить и такую особенность действия отдельных медиаторов КС, таких как  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ , которые в низких концентрациях способны оказывать гепатопротекторное действие, и наоборот при повышении концентрации [28; 38; 49].

*Синусоидальные эндотелиальные клетки печени* являются одними из наиболее специализированных эндотелиальных клеток с высокой проницаемостью, которые взаимодействуют с клетками крови, с одной стороны, и с НС и HSC, с другой. LSEC также активно участвуют в ремоделировании ECM, утилизируют в крови ряд патогенных факторов, участвуют в деградации мукополисахаридов, так как эндотелиоциты содержат высокую активность арилсульфатазы. Кроме того, LSEC сами продуцируют нефибриллярный коллаген IV типа и протеогликаны – структурные компоненты нормального ECM [15; 36]. В условиях патологии LSEC, в частности в процессе капилляризации LSEC про-

являют сосудосуживающие, тромботические и провоспалительные свойства. При гипоксии и травмах из-за нарушения притока крови к печени LSEC округляются, отмечаются вакуоли в ядрах, в следствии снижения поступления *АТФ*. Кроме того, нагрузка на приток крови к печени приводит к снижению фактора транскрипции Круппеля 2 (*KLF2*) в LSEC и его генов-мишеней, включая эндотелиальную синтазу оксида азота (*eNOS*). Поскольку экспрессия *ICAM-1* и *Stabilin-1* в LSEC увеличивается во время воспаления, увеличивается и трансмиграция иммунных клеток в ткань печени. Экспрессия упомянутых молекул адгезии с помощью LSEC приводит к адгезии тромбоцитов, образованию сосудистых микротромбов и выработке тромбоцитами фактора активации тромбоцитов (*PAF*), который активирует нейтрофилы и увеличивает выработку *ROS* и повреждает ткани печени. Активированные синусоидальные эндотелиальные, в условиях хронического воспаления, клетки печени также экспрессируют хемокины *CXCL9–11* (лиганды *CXCR3*), которые привлекают NK-клетки, экспрессирующие *CXCR3*, хемокины *CCL3/MIP-1 $\alpha$*  и *CCL4/MIP-1 $\beta$*  для привлечения Т-клеток в печень [36; 48; 49].

При хроническом воспалении LSEC играют ключевую роль в возникновении и прогрессировании хронического заболевания печени посредством четырех процессов: образование синусовых капилляров, ангиогенез, ангиокринные сигналы и вазоконстрикция. Уменьшение оксида азота, продуцируемого *eNOS* за счет снижения активности *KLF2* и повышения активности *ROS*, приводит к активации HSC, которая связана с продукцией и отложением ECM, увеличением вазоконстрикторов, включая *TXA2* и *эндотелин-1*, и продуцированием провоспалительных цитокинов [36].

Предшественники LSEC экспрессируют эндотелиальные маркеры, такие как FLK1, CD31 и CD34. Зрелые LSEC характеризуются следующим иммунотипом: *Flk-1+ Stab2+ Lyve-1+ CD34- FcyRs+ fenestrae+* [44; 57].

LSEC обладают свойствами дендритных клеток, осуществляя экспрессию антигенов *MHC II*, костимулирующие молекулы *CD40*, *CD80*, *CD86* и *CD11c* способны эффективно стимулировать наивные Т-лимфоциты. В ходе исследо-

ваний установлено, что физиологические концентрации энтотоксинов, содержащихся в крови, дренированной из воротных вен в печень, могут индуцировать секрецию IL-10 из LSEC [13].

*Pit-клетки* (ямочные NK) были впервые описаны в 1976 году [78] – лимфоциты синусоидов печени на 60% состоят из Т-лимфоцитов с фенотипом *CD8*, характерным для цитотоксических Т-лимфоцитов, а 30% имеют фенотип *CD56*, то есть фенотип NK-клеток. На своей поверхности экспрессируют *CD56*, *CD3*.

NK-клетки человека можно разделить на две основные популяции; *CD56dim CD16bright CD3-* и *CD56high CD16dim CD3-*. Первые составляют примерно 90% периферической циркулирующей популяции NK-клеток. Они конститутивно продуцируют большое количество цитолитических гранул и способны спонтанно лизировать клетки-мишени в отсутствие предварительной сенсibilизации. Последние составляют оставшиеся 10% циркулирующих NK-клеток, которые слабо цитотоксичны и экспрессируют высокие уровни лектинов С-типа и рецепторов естественной цитотоксичности (NCRs) и низкие уровни иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIRs). NK-клетки *CD56dim* являются функционально и фенотипически зрелыми клетками.

Кроме вышеперечисленных популяций существует еще одна группа NK-клеток, не экспрессирующих *CD56*, выявляющаяся при хронических вирусных инфекциях. Они экспрессируют рецепторный профиль, аналогичный профилю NK-клеток *CD56low*, но слабо цитотоксичны и не секретируют цитокины.

NK-клетки обладают противоопухолевым действием, которое может быть усилено секрецией *IFN-γ*, эндокринной функцией и за счет модификаторов биологической реакции. Гранулярные лимфоциты периферической крови в печени через две недели после повреждения под контролем КС трансформируются в NK. Действие ямочных клеток проявляется спонтанно без предварительной активации со стороны других клеток или биологически активных веществ. NK-клетки мигрируют в очаг воспаления, экспрессируя рецепторы хемокинов *CCR2* (*C-C chemokine receptor type 2*), *CCR5*, *CXCR3* (*C-X-C chemokine receptor*

*type 3*), *CX3CR1* и *S1PR* (*Sphingosine 1-phosphate receptors*). Клетки Купфера привлекают NK-клетки, экспрессирующие *CCR2* посредством секреции *CCL2/MCP-1*. При воспалении LSEC экспрессируют хемокины *CXCL9–11* (лиганды для *CXCR3*), что в свою очередь активирует NK-клетки на экспрессию *CXCR3*. *IFN-γ*, секретируемый NK-клетками, способствует активации Т-хелперов 1 порядка и усиливает регуляцию лигандов *CXCR3* на синусоидальной эндотелии печени человека. LSEC в свою очередь привлекают различные воспалительные клетки, экспрессирующие рецепторы хемокинов *CXCR3*.

Ингибирующие рецепторы NK-клеток включают иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров и *CD94/CD159*, которые распознают молекулы *MHC I* на клетках-мишенях и инактивируют функцию NK-клеток. Активирующие рецепторы включают *NKG2D* (*natural killer group 2D*) и *CD266*.

NK-клетки также могут быть вовлечены в печеночную толерантность. Сообщалось, что LPS-стимулированные клетки Купфера секретируют более высокие уровни иммуносупрессивного цитокина *IL-10*, что, в свою очередь, приводит к инактивации функции NK-клеток. NK-клетки могут также косвенно поддерживать толерантность печени через дендритные клетки, которые могут индуцировать толерогенные регуляторные Т-клетки в присутствии NK-клеток [49].

Общей схемой цитокоммуникации клеток печени можно представить в виде схемы (рис. 3).

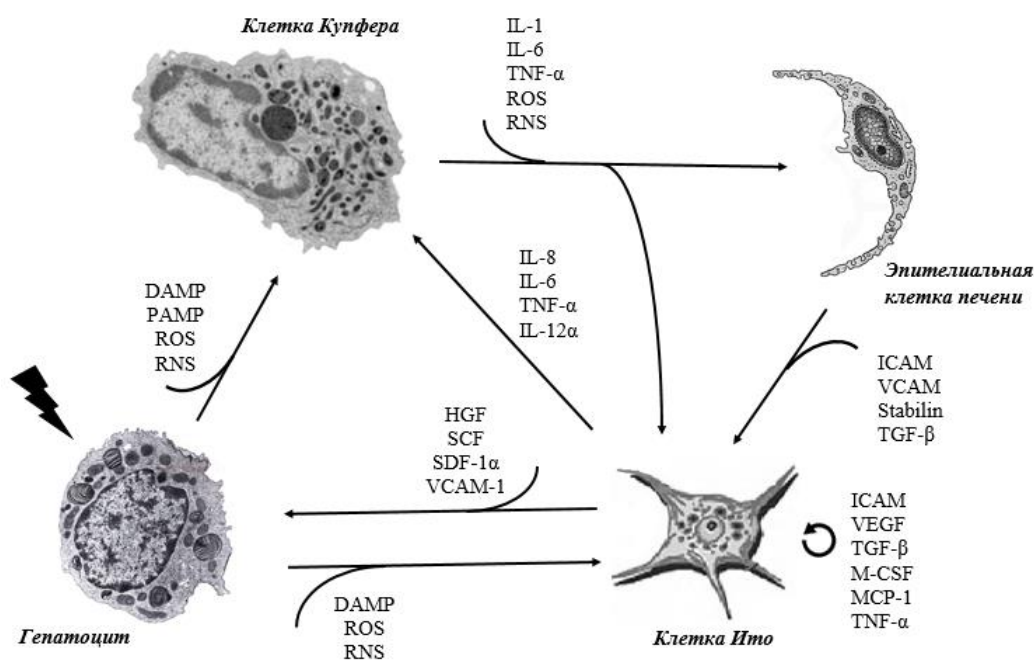


Рис. 3. Цитокоммуникации клеток печени:  $\rightarrow$  – паракринно,  $\circlearrowright$  – аутокринно.

(Е.А. Муравинова, Е.И. Антонова, 2022).

Центральным элементом структурно-функциональных единиц тканей и органов считается *стволовая клетка*, биологическая значимость которых по мнению Вейсмана, заключается в том, что стволовые клетки – это не только единицы организации ткани, ответственные за развитие и поддержание гомеостаза и регенерацию тканей и органов, но и единицы эволюции. Последние два десятилетия развития современной биологии и медицины по праву можно назвать прорывом в области изучения стволовых клеток печени [11; 74].

К настоящему времени хорошо изучены свойства стволовых клеток костного мозга, среди которых выделяют гемопоэтические (кроветворные) и мезенхимальные (стромальные), которые являются мультипотентными, поскольку служат источником различных типов клеток крови, а также печени.

Впервые вопрос о *стволовой клетке печени* был поднят в 1958 году J. Wilson и E. Leduc [77], которые изучали регенерацию печени мышей на фоне хронического повреждения метионином. Фенотипический профиль стволовых клеток включает в себя *эпителиальные молекулы клеточной адгезии* (EpCAM – *Epithelial cell adhesion molecule*), *нейральные молекулы клеточной адгезии* (NCAM – *Neural cell adhesion molecule*), *CD133*, *CXCR4*, *SOX9* (*SRY-Box*

*Transcription Factor 9*), *SOX17*, *CK7*, *CK8*, *CK18*, *CK19*, семейство белков, необходимых для передачи сигнала дифференцирования ткани, *внутриядерного белка теломеразы*, *клаудин3*, *MDR1*, слабую экспрессию *альбумина* и антигенов *MHC*.

*Прогениторные (овальные) клетки* (HPC, HOC) в печени крысы были открыты в середине 1980-х г.г. Evarts R.P [34], они являются бипотентными клетками, расположенными в каналах Геринга [15; 29; 43; 67; 75; 81]. HPC дают начало гепатоцитической и холангиоцитной линии в ответ на тяжелое повреждение печени и секрецию *морфогенетического костного белка 9 (BMP9 – bone morphogenetic protein)* клетками Ито из-за гибели большого количества гепатоцитов и/или отсутствия их пролиферации в связи с токсинами или канцерогенами [29, 75, 80, 81]. HPC проявляют «смешанный» фенотип – наряду с экспрессией *AFP*, *глутатион-Б-трансферазы-Р*, *фетальных форм альдолазы*, *пируваткиназы* и *лактатдегидрогеназы*, которые характерны для гепатобластов и фетальных гепатоцитов, они, как и зрелые гепатоциты, синтезируют *альбумин* [67, 75]. Кроме того, они экспрессируют *CK19*, *гепатоцитарный парафин 1 (HepPar1)*, *ядерный фактор гепатоцитов 4α (HNF4α – hepatocyte nuclear factor 4 alpha)* и *γ-глутамилтранспептидазу (GGT – gamma-glutamyl transferase)*, характерные для холангиоцитов [59; 75]. А также *CD34*, *SCF*, *CD117*, *c-kit* и *CD90*, характерные для гемопоэтических клеток, в связи с чем предполагается костномозговое происхождение овальных клеток [15; 29; 43; 75; 81]. Однако основным поверхностным маркером овальных клеток является OV-6 [7; 15]. В ответ на острые повреждения печени HPC экспрессируют *CD133*, *KRT8 (Keratin 8)*, *NCAM* [67], а также ингибируют выработку IL-33, что зачастую ведет к разрешению фиброза при хронических патологических состояниях [80].

*Малые гепатоциты* впервые описаны и выделены Mitaka Т. и соавторами из непаренхимной фракции печени крыс в 1995 г [53]. Показано, что малые гепатоциты экспрессируют типичные маркеры печеночных клеток-предшественников – *AFP*, *CK7*, *CK8* и *CK18*, что свидетельствует об их теоретической способности к бипотенциальной дифференцировке [75].



*Гемопоэтические стволовые клетки* (HrSC) могут быть отличимы от зрелых клеток крови по отсутствию у них линии специфичных маркеров и присутствию некоторых других поверхностных антигенов, таких, как *CD133*, *CD34*, *c-kit* и *Sca-1* (*Stem cells antigen-1*) [66; 79].

*Мезенхимальные стволовые клетки* (MSC) являются предшественниками всех клеток соединительной ткани. Вызвали большой интерес из-за перспектив их использования в регенеративной медицине и тканевой инженерии [30].

MSC экспрессируют маркеры мезенхимальных клеток *CD13*, *CD29*, *CD44*, *CD90* а также  $\alpha$ -*SMA*, *SDF-1 $\alpha$* , *CD49a*, *c-Met*. Не отмечена экспрессия *CD3*, *CD14* (специфичны для отдельных популяций лейкоцитов) *CD133*, *CXCR4*, *AFP*, *c-kit* [69, 70]. Будучи пересажены в печень иммунодефицитных мышей, MSC образуют мезенхимоподобные функциональные островки человеческой печеночной ткани, вырабатывающие человеческий *альбумин*, *преальбумин* и *AFP* [55; 70].

### **Список литературы**

1. Алакаева И.Б. Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него врожденных инфекций / И.Б. Алакаева, Н.В. Непокульчицкая, Г.А. Самсыгина, Т.А. Высоцкая // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, 2009. – №4 (87). – С. 122–125.
2. Антонова Е.И. Пути программируемой клеточной гибели гепатоцитов и соотношения цитотипов печени рыб и амфибий / Е.И. Антонова, Д.И. Омарова, О.З. Мкртчян, В.Е. Высокогорский, Л.В. Фоменко // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2016. – №4 (24). – С. 75–81.
3. Антонова Е.И. Реактивность и пластичность тканевых компонентов печени в сравнительном ряду позвоночных в норме и после гипертермии [Текст]: дис. ... проф. биол. наук: 03.00.25: защищена 18.12.2009: утв. 18.12.2009 / Е.И. Антонова. – Астрахань, 2009. – 219 с. – С. 202–213. 003481476
4. Бондарь И.А. Гипогликемический синдром при эпителиоидной гемангиоэндотелиоме печени, успешное лечение – трансплантация печени от живого

родственного донора / И.А. Бондарь, Л.И. Чесноченко, О.Ю. Шабельникова, И.А. Поршенников // Проблемы эндокринологии. – 2019. – №1 (65). – С. 50–56.

5. Газатова Н.Д. Особенности клеточного иммунитета и регенерации при алкогольном фиброзе печени / Н.Д. Газатова, К.А. Юрова, Д.В. Гаврилов, М.А. Вульф, В.В. Новицкий, Н.М. Тодосенко, Л.С. Литвинова // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18 (1). – С. 175–189.

6. Газизов И.М. Изменения микроструктуры печени после частичной гепатэктомии у крыс / И.М. Газизов, М.С. Калигин, Д.И. Андреева, Т.С. Йылмаз, А.А. Гумерова, А.П. Киясов // Гены и клетки. – 2013. – №3 (8). – С. 101–105.

7. Гумерова А.А. Могут ли перисинусоидальные клетки быть региональными стволовыми (прогениторными) клетками печени? / А.А. Гумерова, А.П. Киясов // Гены и клетки. – 2010. – №1 (5). – С. 33–40.

8. Гумерова А.А. Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации печени / А.А. Гумерова, А.П. Киясов, М.С. Калигин, И.М. Газизов, С.Р. Абдулхаком, Д.И. Андреева, М.А. Титова, Т.С. Сметанникова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – №4 (8). – С. 39–46.

9. Ельчанинов А.В. Регуляция пролиферации гепатоцитов после субтотальной резекции печени крыс / А.В. Ельчанинов, А.В. Макаров, И.Г. Воробьева, Е.Ю. Кананыхина, А.В. Лохонина, В.В. Глинкина, Г.Б. Большакова, Д.В. Гольдштейн, Т.Х. Фатхудинов // Гены и клетки. – 2018. – №4 (13). – С. 37–42.

10. Киясов А.П. Овальные клетки предполагаемые стволовые клетки печени или гепатобласты? / А.П. Киясов, А.А. Гумерова, М.А. Титова // Гены и клетки. – 2006. – №2 (4). – С. 55–58.

11. Кочетков А.И. Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени / А.И. Кочетков, Е.С. Акимова, О.Д. Остроумова // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №6. – С. 36–50.

12. Красовский В.С. Биомаркеры иммунного гомеостаза в печени / В.С. Красовский, А.К. Ажикова, Л.Г. Септюрова, Б.В. Фельдман, М.А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – №1 (15). – С. 73–84.
13. Лызигов А.Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии / А.Н. Лызигов, А.Г. Скуратов, Б.Б. Осипов // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №1 (43). – С. 4–9.
14. Могилевец Э.В. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени / Э.В. Могилевец, П.В. Гарелик, Н.И. Батвиников // Новости хирургии. – 2013. – №3 (21). – С. 103–109.
15. Онищенко Н.А. Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени / Н.А. Онищенко, А.В. Люндуп, Р.В. Деев, М.Ю. Шагидулин, М.Е. Крашенинников // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – №2 (6). – С. 78–92.
16. Рахмонов З.М. Морфофункциональные особенности клеток печени / З.М. Рахмонов, Х.Н. Рахмонова, У.У. Содиков, Ж.С. Фаттоев // Scientific progress. – 2021. – №2. – С. 74–77.
17. Семенова Н.Ю. Биология ниши гемопоэтических стволовых клеток / Н.Ю. Семенова, С.С. Бессмельцев, В.И. Ругаль // Клиническая онкогематология. – 2014. – №7 (4). – С. 501–510.
18. Цуканов В.В. Бремя цирроза печени в современном мире / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2021. – №4 (20). – С. 21–25.
19. Цыркунов В.М. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито / В.М. Цыркунов, В.П. Андреев, Р.И. Кравчук, И.А. Кондратович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №4 (14). – С. 90–99.
20. Цыркунов В.М. Клиническая цитология печени: клетки Купфера / В.М. Цыркунов, В.П. Андреев, Р.И. Кравчук, Н.И. Прокопчик // Журнал Гродненско-

го государственного медицинского университета. – 2017. – №4 (15). – С. 419–431.

21. Цыркунов В.М. Клиническая морфология печени: фиброз / В.М. Цыркунов, Н.И. Прокопчик, В.П. Андреев, Р.И. Кравчук, С.А. Черняк // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – №1. – С. 39–51.

22. Черноусов А.Ф. Регенерация цирротической печени в эксперименте / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В. Карпова, Т.П. Некрасова // Медицинский вестник юга России. – 2014. – №2. – С. 38–43.

23. Чернух А.М. Феномен перераспределения крови в системе микроциркуляции печени / А.М. Чернух // Вест. АН. СССР. – 1976. – №6. – С. 74–84.

24. Шодиева Г.Р. Роль цитокинов у больных циррозом печени вирусной этиологии / Г.Р. Шодиева // Вестник науки и образования. – 2020. – №10–4 (88). – С. 104–106.

25. Штейн Г.И. О существовании субпопуляции гепатоцитов, синтезирующих гликоген с разными скоростями / Г.И. Штейн // Цитология. I съезд общества клеточной биологии. – 2003. – №9 (45). – С. 950.

26. Щеглев А.И. Структурно-метаболическая характеристика синусоидальных клеток печени / А.И. Щеглев, О.Д. Мишнев // Успехи современной биологии. – 1991. – №3 (1). – С. 73–82.

27. Элбакидзе Г.М. Механизмы протекторного действия активированных эндотоксином клеток Купфера на гепатоциты / Г.М. Элбакидзе // Актуальные вопросы физиологии. – 2012. – №5. – С. 48–54.

28. Элбакидзе Г.М. Внутриорганные и внутритканевые механизмы регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты / Г.М. Элбакидзе, А.Г. Меденцев // Актуальные вопросы физиологии. – 2013. – №2. – С. 50–55.

29. Addante A., González-Corralejo C., Roncero C., Lazcanoiturburu N., García-Sáez J., Herrera B., Sánchez A. BMP9 Promotes an Epithelial Phenotype and a Hepatocyte-like Gene Expression Profile in Adult Hepatic Progenitor Cells // Cells. – 2022. – №11(3). – P. 365.

30. Alhadlaq A., Mao J.J. Mesenchymal stem cells: isolation and therapeutics. // Stem cells and development. – 2004. – №13 (4). – P. 436–448.
31. Asahina K., Sato H., Yamasaki C., Kataoka M., Shiokawa M., Katayama S., Tateno C., Yoshizato K. Pleiotrophin/Heparin-Binding Growth-Associated Molecule as a Mitogen of Rat Hepatocytes and Its Role in Regeneration and Development of Liver // American Journal of Pathology. – 2002. – №6 (160). – P. 2191–2205.
32. Bonnardel J., T'Jonck W., Gaublomme D., Browaeys R., Scott C.L., Martens L., Vanneste B., De Prijck S., Nedospasov S.A., Kremer A., Van Hamme E., Borghgraef P., Toussaint W., De Bleser P., Mannaerts I., Beschin A., Van Grunsven L.A., Lambrecht B.N., Taghon T., Lippens S., Elewaut D., Saeys Y. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the Kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. // Immunity. – 2019. – №51. – P. 1–17.
33. De Minicis S., Seki E., Uchinami H., Kluwe J., Zhang Y., Brenner D.A., Schwabe R.F. Gene Expression Profiles During Hepatic Stellate Cell Activation in culture and In Vivo // Gastroenterology. – 2007. – №132 (5). – P. 1937–1946.
34. Evarts R.P., Nagy P., Marsden E., Thorgeirsson S.S. A precursor-product relationship exists between oval cells and hepatocytes in rat liver // Carcinogenesis, 1987. – №8 (11). – P. 1737–1740.
35. Gregory S. H., Wing E. J. Neutrophil-Kupffer-cell interaction in host defenses to systemic infections // Immunology Today, 1998. – №11 (19). – P. 507–510.
36. Hazrati A., Malekpour K., Soudi S., Hashemi S.M. Mesenchymal Stromal/Stem Cells and Their Extracellular Vesicles Application in Acute and Chronic Inflammatory Liver Diseases: Emphasizing on the Anti-Fibrotic and Immunomodulatory Mechanisms // Frontiers in immunology, 2022. – №13. – P. 865888.
37. Higashi T., Friedmana S. L., Hoshida Y., Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. // Advanced drug delivery reviews, 2017. – №121. – P. 27–42.
38. Ju C., Reilly T. P., Bourdi M., Radonovich M. F., Brady J. N., George J. W., Pohl L. R. Protective Role of Kupffer Cells in Acetaminophen-Induced Hepatic Injury in Mice // Chemical Research in Toxicology, 2002. – №15(12). – P. 1504–1513.

39. Kakinuma Y., Kimura T., Watanabe Y. Possible involvement of liver resident macrophages (Kupffer Cells) in the pathogenesis of both intrahepatic and extrahepatic inflammation // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017. – №2017. – P. 2896809.
40. Karaca G., Swiderska-Syn M., Xie G., Syn W.K., Krüger L., Machado M.V., Garman K., Choi S.S., Michelotti G.A., Burkly L.C., Ochoa B., Diehl A.M. TWEAK/Fn14 signaling is required for liver regeneration after partial hepatectomy in mice // *PLoS One*, 2014. – №9 (19). – P. 83987.
41. Kiassov A.P., Van Eyken P., Van Pelt J.F., Depla E., Fevery J. Desmet V.J., Yap S.H. Desmin expressing nonhematopoietic liver cells during rat liver development: an immunohistochemical and morphometric study // *Differentiation; research in biological diversity*, 1995. – №59. – P. 253–258.
42. Kiernan F. The anatomy and physiology of the liver // *Philosophical Transactions of The Royal Society in London (Biological Sciences)*, 1833. – №123. – C. 711–770.
43. Kordes C., Haussinger D. Hepatic stem cell niches // *The journal of clinical investigation*, 2013. – №123 (5). – P. 1874–1880.
44. Kouji Y., Kido T., Ito T., Oyama H., Chen S.-W., Katou Y., Shirahige K., Miyajima A. An In Vitro Human Liver Model by iPSC-Derived Parenchymal and Non-parenchymal Cells // *Stem cell reports*, 2017. – №9 (2). – P. 490–498.
45. Krause W.J., Cutts J.H. *Concise Textbook of Histology* // 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins. – 1986. – 331 p.
46. Kung J.W., Forbes S. J. Stem cells and liver repair // *Current Opinion in Biotechnology*, 2009. – №20 (5). – P. 568–74.
47. Kupffer C. Ueber die sogenannten Sternzellen der Säugethierleber // *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 1899. – №54. – P. 254–288.
48. Li P., He K., Li J., Liu Z., Gong J. The role of Kupffer cells in hepatic diseases // *Molecular Immunology*, 2019. – №85. – P. 222–229.

49. Liaskou E., Wilson D.V., Oo Y H. Innate Immune Cells in Liver Inflammation // *Mediators of inflammation*, 2012. – №949157. – P. 21.
50. Liu X., Xu J., Rosenthal S., Zhang L., Cubbin R.M., Meshgin N., Shang L., Koyama Y., Ma H.Y., Sharma S., Heinz S., Glass C.K., Benner C., Brenner D.A., Kisseleva T. Identification of lineage-specific transcription factors that prevent activation of hepatic stellate cells and promote fibrosis resolution // *Gastroenterology*, 2020. – №158. – C. 1728–1744.
51. Luo X., Zhang W., He Z., Yang H., Gao J., Wu P. Ma Z.F. Dietary Vitamin C intake is associated with improved liver function and glucose metabolism in Chinese adults // *Frontiers in Nutrition*, 2022. – №8. – P. 779912.
52. Mail F.P. A study of the structural unit of the liver // *American Journal of Anatomy*, 1906. – №5. – C. 277–308.
53. Mitaka T., Kojima T., Mizuguchi T., Mochizuki Y. Growth and maturation of small hepatocytes isolated from adult rat liver // *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 1995. – №214. – P. 310–317.
54. Najar M., Fayyad-Kazan H., Faour W.H., Taghdouini A.E., Raicevic G., Najimi M., Tounougou M., van Grunsven L.A., Sokal E., Lagneaux L. Human hepatic stellate cells and inflammation: A regulated cytokine network balance // *Cytokine*, 2017. – №90. – P. 130–134.
55. Najimi M., Khuu D.N., Lysy P.A., Jazouli N., Abarca J., Sempoux C., Sokal E.M. Adult-derived human liver mesenchymal-like cells as a potential progenitor reservoir of hepatocytes? // *Cell Transplantation*, 2007. – №16 (7). – P. 717–28.
56. Nguyen N.T., Umbaugh D.S., SanchezGuerrero G., Ramachandran A., Jaeschke H. Kupffer cells regulate liver recovery through induction of chemokine receptor CXCR2 on hepatocytes after acetaminophen overdose in mice // *Archives of Toxicology*, 2022. – №96. – P. 305–320.
57. Nonaka H., Tanaka M., Suzuki K., Miyajima A. Development of murine hepatic sinusoidal endothelial cells characterized by the expression of hyaluronan receptors // *Developmental Dynamics*, 2007. – №236 (8). – P. 2258–2267.

58. Omori N., Omori M., Evarts R.P., Teramoto T., Miller M.J., Hoang T.N., Thorgeirsson S.S. Partial Cloning of Rat CD34 cDNA and Expression During Stem Cell-Dependent Liver Regeneration in the Adult Rat // *Hepatology*, 1997. – №3 (26). – P. 720–727.

59. Paku S., Dezso K., Kopper L., Nagy P. Immunohistochemical analysis of cytokeratin 7 expression in resting and proliferating biliary structures of rat liver // *Hepatology*. 2005. – №42 (4). – P. 863–870.

60. Racanelli V., Rehmann B. The Liver as an Immunological Organ // *Hepatology*, 2006. – №43. – P. S54-S62.

61. Raicevic G., Najar M., Najimi M., Taghdouini A.E., van Grunsven L.A., Sokal E., Toungouz M. Influence of inflammation on the immunological profile of adult-derived human liver mesenchymal stromal cells and stellate cells // *Cytherapy*, 2015. – №17. – P. 174–185.

62. Rappaport A. M. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus) // *The Anatomical Record*, 1958. – №130. – P. 673–689.

63. Rappaport A.M., Borowy A.J., Loughheed W.M. et al. Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit // *The Anatomical Record*, 1954. – №119. – C. 11–33.

64. Rockey D. C. Stellate Cells and Portal Hypertension // *Stellate Cells in Health and Disease*, 2015. – P. 125–144.

65. Roskams, T. Relationships among stellate cell activation, progenitor cells, and hepatic regeneration // *Clinics in Liver Disease*, 2008. – №12 (4). – P. 853–860.

66. Schwartz A.M., The In Vitro Differentiation of Human CD141+CLEC9A+ Dendritic Cells from Mobilized Peripheral Blood CD34+ Hematopoietic Stem Cells // *Current protocols*, 2022. – №2(4). – P. e410.

67. Spee B., Carpino G., Schotanus B. A., Katoonizadeh A., Borght S. V., Gaudio E., Roskams T. Characterisation of the liver progenitor cell niche in liver diseases: potential involvement of Wnt and Notch signalling // *Gut*, 2010. – №59 (2). – P. 247–257.



68. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis // *Journal of Hepatology*, 2014. – №60(5). – P. 1090–1096.
69. Tao X.R., Li W.L., Su J., Jin C.X., Wang X.M., Li J.X., Hu J.K., Xiang Z.H., Lau J.T., Hu Y.P. Clonal mesenchymal stem cells derived from human bone marrow can differentiate into hepatocyte-like cells in injured livers of SCID mice // *Journal of Cellular Biochemistry*, 2009. – №108 (3). – P. 693–704.
70. Tarnowski M., Koryciak-Komarska H., Czekaj P., Sebesta R., Czekaj T.M., Urbanek K., Likus W., Malinowska-Kolodziej I., Plewka D., Nowaczyk-Dura G., Wiaderkiewicz R., Sieron A.L. The comparison of multipotential for differentiation of progenitor mesenchymal-like stem cells obtained from livers of young and old rats // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2007. – №45 (3). – P. 245–54.
71. Tavian M., Péault B. Embryonic development of the human hematopoietic system // *The International journal of developmental biology*, 2005. – №49 (2–3). – P. 243–250.
72. Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver // *Current Biology*, 2017. – №27 (21). – P. R1147-R1151.
73. Tsutsui H., Nishiguchi S. Importance of Kupffer Cells in the Development of Acute Liver Injuries in Mice // *International Journal of Molecular Sciences*, 2014. – №15. – P. 7711–7730.
74. Yanger K., Zong Y., Maggs L., Shapira S., Maddipati R., Aiello-Couzo N., Thung S., Wells R., Greenbaum L., Stanger B. Robust cellular reprogramming occurs spontaneously during liver regeneration // *Genes and Development*, 2013. – №27 (7). – P. 719–724.
75. Vestentoft P.S. Development and molecular composition of the hepatic progenitor cell niche // *Danish medical journal*, 2013. – №60 (5). – P. B4640.
76. Wang W., Sun X., Hu T., Wang L., Dong S., Gu J., Chu Y., Wang X., Li Y., Ru Y., Cheng T., Yuan W. PDK1 regulates definitive HSCs via the FOXO pathway during murine fetal liver hematopoiesis // *Stem cell research*, 2018. – №30. – P. 192–200.

77. Wilson J.W., Leduc E.H. Role of cholangioles in restoration of the liver of the mouse after dietary injury // *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1958. – №76. – P. 441–449.

78. Wisse E., van't Noordende J.M., van der Meulen J., Daems T.W., The pit cell: description of a new type of cell occurring in rat liver sinusoids and peripheral blood // *Cell and Tissue Research*, 1976. – №4, – P. 423–435.

79. Wognum A.W., Eaves A.C., Thomas T.E. Identification and isolation of hematopoietic stem cells // *Archives of medical research*, 2003. – №34 (6). – P. 461–75.

80. Zhang B., Wu X., Li J., Ning A., Zhang B., Liu J., Song L., Yan C., Sun X., Zheng K., Wu Z. Hepatic progenitor cells promote the repair of schistosomiasis liver injury by inhibiting IL-33 secretion in mice // *Stem cell research and therapy*, 2021. – №12 (1). – P. 546.

81. Zhang L., Theise N, Chua M, Reid L.M. The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration // *Hepatology*, 2008. – №48 (5). – P. 1598–1607.

82. Zhang M., Serna-Salas S., Damba T., Borghesan M., Demaria M., Moshage H., Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives // *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021. – №199. – P. 111572.