

© О.І. Дельцова, С.Б. Геращенко, Г.Б. Кулинич, 2012

УДК 616.36 + 576.3/7

О.І. ДЕЛЬЦОВА, С.Б. ГЕРАЩЕНКО, Г.Б. КУЛИНИЧ

Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології, Івано-Франківськ

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ І РЕГЕНЕРАЦІЯ ПЕЧІНКИ

Науковий огляд присвячений стовбуровим клітинам печінки дорослих людей. В огляді літератури представлені дані про локалізацію стовбурових клітин у печінці, їх стовбурових нішах. Обговорюються питання можливостей використання внутрішньопечінкових і позапечінкових стовбурових клітин та клітин попередниць у регенерації печінки в дорослих людей при лікуванні хвороб печінки в клініці. Висловлюється думка дослідників щодо позитивних і негативних наслідків трансплантації стовбурових клітин.

Ключові слова: печінка, стовбурові клітини дорослих, регенерація

Печінка є найбільшою залозою, яка виконує метаболічні, екзо- та ендокринні функції, серед яких вироблення жовчі, метаболізм складових живлення організму, детоксикація, регуляція рівня глюкози завдяки накопиченню глікогену і контроль гомеостазу організму через секрецію факторів згортання і білків крові. Відомо, що гепатоцити, які забезпечують ці функції, складають понад 70% маси печінки. Гепатоцити разом з епітеліоцитами жовчних проток (холангіоцитами) походять з ембріональної ендодерми, тоді як клітини строми, навколосинусоїдні жиронакопичувальні клітини (зірчасті клітини, клітини Іто), зірчасті макрофагоцити (клітини Купфера) і ендотеліоцити синусоїдів печінки мають мезодермальне походження. Н.Liu et al. [11] вважають, що первинні гепатоцити є похідними ендодерми, плюрипотентними і не відрізняються від ембріональних стовбурових клітин із точки зору морфології колоній, можливостей росту, експресії транскрипційних плюрипотенційно-пов'язаних факторів і поверхневих маркерів та потенціалу диференціації в тілі ембріона. В ембріональному розвитку печінки досліджуються процеси прямої диференціації печінкових ембріональних стовбурових клітин та індукції плюрипотентних клітин у гепатоцитоподібні клітини [23].

У зв'язку з потребою клітинної терапії в останній час швидкими темпами розвиваються і вдосконалюються технології для індукції в плюрипотентних чи ембріональних стовбурових клітинах їхньої диференціації в гепатоцити. У майбутньому плюрипотентна пластичність стовбурових клітин відкриє широкі клінічні перспективи в лікуванні пошкоджених і дегенеруючих тканин. У гепатології надії покладають на печінкові стовбурові клітини, які можуть бути використані для генної терапії, клітинної трансплантації, біологічної "штучної" печінки (системи для заміщення функцій ураженої печінки з використанням ізольованих гепатоцитів), шляхів тестування в токсикологічних дослідженнях [20]. Останнім часом усе частіше повідомляється про позитивні результати клітинної терапії в тварин на моделях захворювань печі-

нки і прогнозується їх застосування в людини [16, 33, 41].

Нині ідентифіковані клітини з потенційними властивостями стовбурових у стравоході, шлунку, кишці, печінці, підшлунковій залозі, що вселяє надії на їх використання у відновній медицині і лікуванні хвороб органів травлення [37]. У гастроентерології і гепатології зроблені перші спроби пристосувати фундаментальні дослідження стовбурових клітин у нові лікувальні стратегії для терапії різних патологічних станів – запальних захворювань кишки, цукрового діабету, целіакії, гострої чи хронічної гепатопатії [35].

Печінка дорослих тварин і людини має чудові регенераторні можливості і відновлюється, навіть, після видалення 70% її маси [7, 30]. Повне відновлення втраченої тканини печінки відбувається протягом одного року і супроводжується проліферацією зрілих гепатоцитів, диференціацією овальних (клітин-попередниць із можливостями диференціації в гепатоцити та епітеліоцити жовчних проток) і синусоїдних клітин.

Після часткової гепатектомії в експерименті і в людини печінка швидко регенерує. У першу чергу, має місце компенсаторна гіперплазія гепатоцитів. Відомо, що гепатоцити, які знаходяться в G₀ періоді клітинного циклу і функціонують до смерті, можуть повернутися в клітинний цикл [12] і вступати в мітоз. Регенерація печінки має визначені фази: 1) ініціації, яка регулюється цитокінами (IL-6, TNF-α), 2) експансії – збільшення популяції гепатоцитів (під впливом фактора росту гепатоцитів і трансформуючого фактора росту альфа); 3) кінцевої (термінальної) – збільшення клітинної маси, проліферація клітин (регулюється трансформуючим фактором росту бета і активінами). Вищезгадані процеси морфогенезу спрямовані на виконання ремоделюючого відгуку, результатом якого є реконструкція васкуляризованої печінкової часточки [50].

Головні непаренхіматозні клітини печінки (зірчасті макрофаги, ендотеліоцити синусоїдів, клітини Іто) беруть участь у проліферації гепатоцитів після гепатектомії. Вони мають як позитивний, так

і негативний вплив на проліферацію гепатоцитів, завдяки їх забезпеченню резервним екстрацелюлярним фактором росту гепатоцитів, який активується після пошкодження. Це відбувається на ранніх стадіях через швидкий синтез ДНК у гепатоцитах, синтез TNF- α і IL-6, а пізніше – утворення факторів, які стримують синтез ДНК у гепатоцитах (IL-1, TGF- β) та ініціюють реконструкцію і реформацію білків матриксу [28, 25].

Роль клітин Купфера в регенерації печінки довели S.Meijer et al. [22], які спостерігали в досліді на щурах із пошкодженими клітинами Купфера розбалансованість експресії цитокінів, що привела до затримки регенерації печінки після часткової гепатектомії. Клітини Купфера стимулюють регенерацію печінки шляхом розширення експресії фактора росту гепатоцитів завдяки посередництву TNF- α -незалежного механізму [45]. При хронічних захворюваннях печінки спостерігається активація зірчастих клітин (клітин Іто), яка корелює з проліферацією клітин-попередниць гепатоцитів при їх регенерації [14, 49].

Важливим питанням є вивчення процесів, що регулюють регенерацію печінки. У першу чергу, це фактор росту гепатоцитів, який є потенційним мітогеном для різних клітин. Він впливає на овальні клітини *in vitro* через активацію Р3К/АКТ – сигнального шляху [15]. Важливу роль у регенерації печінки відіграють також епідермальний фактор росту, трансформуючий фактор росту альфа, IL-6, TNF- α , інсулін, норепінефрин та інші [30, 2]. Водночас, дексаметазон пригнічує індукцію і експансію овальних клітин, але не впливає на проліферацію клітин жовчних проток [4]. Нейропептиди бомбезин і нейротензин справляють дію на овальні клітини, гепатоцити і холангіоцити таким чином: а) проліферація овальних клітин зменшується; б) проліферація гепатоцитів збільшується зі зменшенням апоптозу і в) проліферація холангіоцитів зменшується, а їх апоптоз збільшується [1].

Однак можливості відновлення печінки при її численних хворобах обмежені втратою життєздатності гепатоцитів і виникнення печінкової недостатності. Клітини-попередниці гепатоцитів присутні в здоровій печінці і активуються при її захворюваннях, коли регенераційні властивості зрілих гепатоцитів і/чи холангіоцитів погіршуються [44]. Найкращим методом лікування на сьогоднішній день є трансплантація печінки, імплантація ізольованих гепатоцитів або використання біологічної “штучної” печінки, які призводять до відновлення функцій органа. Але існують проблеми донорства і труднощі в культивативі зрілих гепатоцитів, що серйозно обмежує застосування цих способів лікування. Тканина печінки, яка розвивається зі стовбурових клітин, має можливості необмеженого джерела матеріалу для трансплантації. Дослідники працюють над питаннями регенерації гепатоцитів від стовбурових клітин дорослих осіб, плодів і ембріонів [24].

Раніше S.S. Thorgeirsson [48], узагальнюючи дані щодо присутності в печінці, як в інших тканинах і органах, клітин із властивостями стовбурових, представив докази того, що вони відрізняються від класичних систем стовбурових клітин і їхня активація зростає після втрати маси печінки. Загалом стовбурові клітини печінки діляться на основі їх походження і функціональних властивостей на 2 види: перший – це ембріональні стовбурові клітини, які походять зі внутрішньої клітинної маси бластоцисти, тоді як другі – є стовбуровими клітинами в дорослих [39]. Водночас морфологічно клітини-попередниці клітин печінки схожі і не відрізняються в різних видів тварин і людини – у собак, котів, мишей, щурів [43].

Якщо використати модель пошкодження печінки і одночасного блокування проліферації гепатоцитів, то спостерігається мобілізація печінкових клітин-попередниць, до яких відносять і овальні клітини [34]. Овальні клітини є незрілими епітеліоцитами, які розташовуються в найменших розгалуженнях біліарного дерева в печінці людини. Вони наявні в печінці при її захворюваннях. Овальні клітини здатні до активації і напрямку їх подальшої диференціації корелює з важкістю пошкодження і типом ураженої зрілої клітини (гепатоцит чи епітеліоцит жовчної протоки). Вони здатні диференціюватися в гепатоцити і епітеліоцити вивідних проток, тобто є біпотенційними. Ці клітини з двома напрямками подальшого розвитку беруть початок від фетальних гепатобластів, які залишаються недиференційованими в ніші стовбурових клітин усередині проток [38].

Із метою вивчення потенціалу проліферації та диференціації L. Song et al. [36] виділили стовбурові і клітини-попередниці з печінки дорослих мишей і культивували їх *in vitro*. Було встановлено, що через одну добу в гепатоцитах виявлена позитивна реакція специфічних маркерів альбуміну гепатоцитів, яка активувалася на 2-3-ю добу і ці клітини зберігали життєздатність протягом 60 діб. Із 5-ої доби всі клітини колонії експресували маркер печінкових стовбурових клітин (альфа-протеїн). До 13-15-ої доби окремі клітини втратили можливість поділу і диференціювалися в клітини з великою за об'ємом цитоплазмою, двома ядрами і морфологічно були подібні до зрілих гепатоцитів. На 30-у добу в колоніях з'являлись окремі великі клітини, які експресували цитокератин-19 (маркер епітеліоцитів жовчних проток). Таким чином, підтверджено, що ізольовані з печінки мишей клітини, які мають назву клітин-попередниць зрілої печінки дорослих, є клітинами з високим рівнем проліферативної активності і біпотенціальні щодо шляхів диференціації.

При визначенні фенотипової приналежності клітин-попередниць під час їхнього розвитку розрізняють низку маркерів для гепатоцитів і холангіоцитів. Так, у популяції овальних клітин печінки після часткової гепатектомії в цитоплазмі виявили

активатори плазміногену і плазміну [31], в епітеліоцитах біліарного типу ідентифікували аквапорин-1 та бета-4-інтегрин, який характерний для зрілих епітеліальних клітин жовчовивідних проток [17]. Найновіші дані стосуються виявлення в гепатоцитах, що диференціюються, Musachi1-RNA-зшивного білка, тоді як у зрілих гепатоцитах він відсутній [6].

Навколо фетальних гепатоцитів, які вирощувались у культурі, імунохімічним методом виявлено високі рівні альбуміну і цитокератину 18 – фенотипових маркерів гепатоцитів та фібронектину, особливо при утворенні печінкових пластинок [9]. Сигнали, що поступають до стовбурових клітин печінки від білків екстрацелюлярного матриксу (ламнін, фібронектин), беруть участь у диференціації клітин і кооперують із сигналами від факторів росту [8].

Лікування стовбуровими клітинами має за мету усунути пошкоджені печінкові клітини і скоригувати розбалансованість регенерації/деградації екстрацелюлярного матриксу [42]. Для стовбурових клітин важливе значення має мікрооточення, так звана стовбурава ніша [10], яка відіграє визначальну роль у підтриманні і відновленні гомеостазу печінки [13]. У печінці ця ніша являє собою фізіологічну/анатомічну нішу, яка вміщає справжні стовбурові клітини або клітини-попередниці (або обидві) [46].

У мікрооточенні гепатоцитів спостерігаються різноманітні білки і активні речовини, які регулюють життєдіяльність печінки та її регенерацію, модулюють збереження архітекtonіки печінки на стадії диференціації. Навколо гепатоцитів після часткової гепатектомії ламініну визначається мало, тоді як у синусоїдах регенеруючої печінки він виявляється через 6 год, досягає максимуму через 24 год і зменшується до 6-ої доби. Зміни вмісту інших білків екстрацелюлярного матриксу (колаген I, III, IV і V типу) виявляються не раніше 24 год [3]. Якщо відтворити події після гепатоектомії, то слід зауважити, що завдяки проліферації гепатоцитів утворюються клітинні кластери, які містять 10-14 гепатоцитів. У них не виявляються синусоїди і структури екстрацелюлярного матриксу. Через 4 доби клітини Іто посилають тонкі відростки між гепатоцитами в кластері. «Інвазія» збігається з активацією генів у клітинах Іто, що кодуєть ланцюги ламініну. Пенетрація клітин Іто в кластери відбувається після фенестрації ендотеліоцитів і в такий спосіб відновлюються нормальні взаємини гепатоцитів із судинами. Як тільки встановлюється нормальний судинний малюнок, дія генів ламініну виключається. Звідси висновки про те, що секретовані ланцюги ламініну

можуть служити сигналом для васкуляризації кластерів фенестрованими синусоїдами [29].

Нині відомо, що існують дві популяції печінкових клітин-попередниць – внутрішньопечінкові (походять із біліарного дерева) і позапечінкові (стовбурові клітини червоного кісткового мозку), які підтримують постійність популяції клітин печінки [47]. Привертають увагу дослідження способів перетворення соматичних клітин на гепатоцити. Можливість утворення плюрипотентних стовбурових клітин із соматичних клітин складає основу для регенерації органів без використання імуносупресорів. Однак до цього часу не доведено, чи диференційовані з плюрипотентних клітини можуть ефективно усувати функціональну недостатність живого органа. Результати досліджень S. Espejel et al. [19] показали, що плюрипотентні стовбурові клітини забезпечують повноцінне швидке і стабільне клінічне відновлення печінки. Пересадка активованих плюрипотентних клітин є альтернативою трансплантації печінки і має перспективи автологічної терапії з виключенням імунної реакції і корекції генних дефектів [18].

Для цієї мети пропонують стовбурові клітини червоного кісткового мозку та мезенхімні клітини з жирової тканини [32, 40]. Гемопоетичні стовбурові клітини, які ізолюють із червоного кісткового мозку, можуть диференціюватися в клітини різних тканинних ліній і мають великий потенціал для клітинної терапії в регенеративній медицині. Z.C. Liu, T.M. Chang [26] створили мікрокапсули зі стовбуровими клітинами червоного кісткового мозку, вводили їх внутрішньоочеревинно при печінковій недостатності в щурів і спостерігали трансдиференціацію цих стовбурових клітин у гепатоцити. У дослідях *in vitro* автори виявили подовження тривалості життя і функціонування гепатоцитів. Виходячи з результатів експериментальних досліджень, зроблено новий крок і запропоновано хворим на цироз печінки трансплантацію клітин, які відновлюють популяцію пошкоджених гепатоцитів [21].

На думку A.W. Duncan et al. [5], дефініціями клітин, що забезпечують регенерацію печінки є: 1) клітини, відповідальні за нормальне відновлення тканини; 2) клітини, які індукують відновлення після часткової гепатектомії; 3) клітини-попередниці гепатоцитів; 4) клітини, які утворюють гепатоцитні і епітеліальні фенотипи *in vitro*; 5) клітини печінки, які можна трансплантувати.

І останнє, слід зазначити, що процеси проліферації і диференціації стовбурових клітин контролювати важко, тому виникає ризик їхньої зляканої трансформації і розвитку гепатоцелюлярної карциноми [38, 37, 27], що може обмежити їхнє клінічне застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bombesin and neurotensin exert antiproliferative effects on oval cells and augment the regenerative response of the cholestatic rat liver / S.F. Assimakopoulos, A.C. Tsamandas, C.D. Georgiou [et al.] // *Peptides*. — 2010. — Vol.31 (12). — P. 229—2303.
2. Cytokine-dependent activation of small hepatocyte-like progenitor cells in retrorsine-induced rat liver injury / D.H. Best, G.M. Butz, W.B. Coleman [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* — 2010. — Vol.88(1). — P. 7—14.

3. Concurrent changes in sinusoidal expression of laminin and affinity of hepatocytes to laminin during rat liver regeneration / S. Kato, K. Otsu, K. Ohtake [et al.] // *Exp. Cell Res.* — 1992. — Vol. 198(1). — P. 59—68.
4. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but not bile duct cells in rat liver / P. Nagy, A. Kiss, J. Schnur [et al.] // *Hepatology.* — 1998. — Vol.28 (2). — P. 423—429.
5. Duncan A.W. Stem cells and liver regeneration / A.W. Duncan, C. Dorrell, M. Grompe // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol.137 (2). — P. 466—481.
6. Expression of the RNA-binding protein Musashi1 in adult liver stem-like cells / E. Hattori, H.J. Shu, T. Saito [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2010. — Vol. 40(4). — P. 432—437.
7. Fausto N. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation / N. Fausto, J.S. Campbell // *Mech. Dev.* — 2003. — Vol.120 (1). — P. 117—130.
8. Fibronectin and laminin induce expression of islet cell markers in hepatic oval cells in culture / A.R.Leite, M.L. Correa-Giannella, M.L. Dagli [et al.] // *Cell Tissue Res.* — 2007. — Vol. 327(3). — P. 529—537.
9. Fibronectin regulates morphology, cell organization and gene expression of rat fetal hepatocytes in primary culture / A. Sanchez, A.M. Alvarez, R. Pagan [et al.] // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32(2). — P. 242—250.
10. Fuchs E. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche / E. Fuchs, T. Tumber, G. Guasch // *Cell.* — 2004. — Vol. 116(6). — P. 769—778.
11. Generation of endoderm-derived human induced pluripotent stem cells from primary hepatocytes / H. Liu, Z. Ye, Y. Kim [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51(5). — P. 1810—1819.
12. Gilgenkrantz H. Rodent models of liver repopulation / H. Gilgenkrantz // *Methods Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 640. — P.475—490.
13. Greenbaum L.E. The role of stem cells in liver repair and fibrosis / L.E. Greenbaum, R.G. Wells // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2011. — Vol.43(2). — P. 222—229.
14. Hepatic stellate cells' involment in progenitor-mediated liver regeneration / D.G. Pintilie, T.D. Shupe, S.H. Oh [et al.] // *Lab. Invest.* — 2010. — Vol.90(8). — P. 1199—1208.
15. Hepatocyte growth factor exerts a proliferative effect on oval cells through the PI3K/AKT signaling pathway / J. Okano, G. Shiota, K. Matsumoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 309(2). — P. 298—304.
16. Human liver stem cells originate from the canals of Hering / N. De Alwis, G. Hudson, A.D. Burt [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50(3). — P. 992—993.
17. In vitro differentiation of WB-F344 rat liver epithelial cells into the biliary lineage / D. Couchie, N. Holic, M.N. Chobert [et al.] // *Differentiation.* — 2002. — Vol. 69(4-5). — P. 209—215.
18. Induced pluripotent stem cells: a new era for hepatology / S. Asgari, B. Pournasr, G.H. Salekdeh [et al.] // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 53(4). — P. 738—751.
19. Induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes have the functional and proliferative capabilities needed for liver regeneration in mice / S. Espejel, G.R. Roll, K.J. McLaughlin [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120(9). — P. 3120—3129.
20. Karp S.J. Clinical implications of advances in basic science of liver repair and regeneration / S.J. Karp // *Am. J. Transplant.* — 2009. — Vol. 9(9). — P. 1973—1980.
21. Kisseleva T. Recent advances in liver stem cell therapy / T. Kisseleva, E. Gigante, D.A. Brenner // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26(4). — P. 395—402.
22. Kupffer cell depletion by CI2MDP-liposomes alters hepatic cytokine expression and delays liver regeneration after partial hepatectomy / C. Meijer, M.J. Wiezer, A.M. Diehl [et al.] // *Liver.* — 2000. — Vol. 20(1). — P. 66—77.
23. Liver development, regeneration, and carcinogenesis / J.W.Kung, I.S. Currie, S.J. Forbes [et al.] // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2010. — Vol.98. — P. 44—48.
24. Lemaigre F.P. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies / F.P. Lemaigre // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol.137 (1). — P. 62—79.
25. Liu Q. Role of cytokines in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure / Q. Liu // *Blood Purif.* — 2009. — Vol.28 (4). — P. 331—341.
26. Liu Z.C. Artificial cell microencapsulated stem cells in regenerative medicine, tissue engineering and cell therapy / Z.C. Liu, T.M. Chang // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 670. — P. 68—79.
27. Lotowska J.M. Electron microscopic alterations in intermediate hepatocyte-like cells in children with chronic hepatitis B: the first report in pediatric patients / J.M. Lotowska, M.E. Sobaniec-Lotowska, D.M. Lebensztein // *Eur. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol.22 (6). — P. 741—747.
28. Malik R. The role of non-parenchymal cells in liver growth / R. Malik, C. Selden, H. Hodgson // *Semin. Cell Dev. Biol.* — 2002. — Vol.13(6). — P. 425—431.
29. Martinez-Hernandez A. The extracellular matrix in hepatic regeneration / A. Martinez-Hernandez, P.S.Amenta // *FASEB.* — 1995. — Vol.9 (14). — P. 1401—1410.
30. Michalopoulos G.K. Liver regeneration: Alternative epithelial pathways // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2011. — Vol.43(2). — P. 173—179.
31. Modulation of the plasminogen activator/plasmin system in rat liver regenerating by recruitment of oval cells / H.C. Bisgaard, E. Santoni-Rugiu, P. Nagy [et al.] // *Lab. Invest.* — 1998. — Vol.78(3). — P. 237—246.
32. Ochiya T. Commitment of stem cells into functional hepatocytes / T. Ochiya, Y. Yamamoto, A. Banas // *Differentiation.* — 2010. — Vol.79 (2). — P. 65—73.
33. Ogawa S. Potentials of regenerative medicine for liver disease / S. Ogawa, S. Miyagawa // *Surg. Today.* — 2009. — Vol.39(12). — P. 1019—1025.
34. Oval cell-mediated liver regeneration: Role of cytokines and growth factors / K.N.Lowes, E.J. Croager, J.K. Olinyk [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol.18(1). — P. 4—12.

35. Pluripotent plasticity of stem cells and liver repopulation / L.Gennero, M.A. Ross, K. Sperber // *Cell Biochem. Funct.* — 2010. — Vol.28(3). — P. 178—189.
36. Proliferation and differentiation potential of mouse adult hepatic progenitor cells cultured in vitro / L. Song, H. Wang, X. Gao [et al.] // *Acta Biochem. Biophys. Sin (Shanghai)*. —2010. — Vol.42(2). — P. 122—28.
37. Quante M. Stem cells in gastroenterology and hepatology / M. Quante, T.C. Wang // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol.6(12). — P. 724—737.
38. Roskams T.A. Progenitor cells in diseased human liver / T.A. Roskams, L. Libbrecht, V.J. Desmet // *Semin. Liver Dis.* — 2003. — Vol.23(4). — P. 385—396.
39. Saxena A.K. Role of stem cell research in therapeutic purpose – a hope for new horizon in medical biotechnology // A.K. Saxena, D. Singh, J. Gupta // *J. Exp. Ther. Oncol.* — 2010. Vol. 8(3). — P. 223—233.
40. Schwartz R.E. Hepatic stem cells / R.E. Schwartz, C. Verfaillie // *Methods Mol. Biol.* — 2010. — Vol.640. — P. 167—179.
41. Stem cells and hepatic cirrhosis / Z. Cheng, L.Z. Qi, R. Zeng [et al.] // *Panminerva Med.* — 2010. — Vol.52 (2). — P. 149—165.
42. Stem cells for liver repopulation / A. Soto-Gutierrez, N. Navaro-Alvarez, H. Yagi [et al.] // *Curr. Opin. Organ Transplant.* — 2009. — Vol. 14(6). — P. 667—673.
43. The progenitor cell compartment in the feline liver: an (immuno) histochemical investigation / J. Ijzer, J.R. Kijes, L.C. Penning [et al.] // *Vet. Pathol.* — 2009. — Vol.46(4). — P. 614—621.
44. The quest for liver progenitor cells: a practical point of view / L. Dolle, J. Best, J. Mei [et al.] // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol.52 (1). — P. 117—129.
45. The role of Kupffer cells in liver regeneration / T. Takeishi, K. Hirano, T. Kobayashi [et al.] // *Arch. Histol. Cytol.* — 1999. — Vol.62(5). — P. 413—422.
46. Theise N.D. Liver stem cells / N.D. Theise // *Cytotechnology.* — 2003. —Vol. 41(2—3). — P. 139—144.
47. 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(2). — P. G189—193.
48. Thorgeirsson S.S. Hepatic stem cells in liver regeneration / S.S. Thorgeirsson // *FASEB J.* — 1996. — Vol.10. — P. 1249—1256.
49. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells / J.E. Tirnitz-Parker, C.S. Viebahn, A. Jakubowski [et al.] // *Hepatology.* — Vol.52 (1). — P. 291—302.
50. Zimmermann A. Regulation of liver regeneration / A. Zimmermann // *Nephrol. Dial Transplant.* — 2004. — Vol. 19, Suppl. 4. — P. 6—10.

O.I. DELTSOVA, S.B. GERASCHENKO, G.B. KULYNYCH

Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Histology, Cytology and Embryology, Ivano-Frankivsk
STEM CELLS AND REGENERATION OF HEPAR

Review is dedicate to the stem cells of liver in adults. In a review the information about localization of stem cells in a liver, them stem niches are given. The questions of possibilities of the use of intra- and extrahepatic stem cells and cells-progenitors for the regeneration of liver of adults, in treatment of illnesses of liver in a clinic are discussed. Opinion of researchers speaks out in relation to the positive and negative consequences of transplantation of stem cells.

Key words: liver, stem cells of adult, regeneration

Стаття надійшла до редакції: 26.10.2011 р.