

В.А. Туманский, А.С. Тугушев, Ю.А. Шебеко

Цирроз печени: пути прогрессии и возможности репаративной регенерации

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: цирроз печени, классификация, прогрессия, репаративная регенерация.

На основании анализа литературных данных, патогистологических, гистохимических и иммуногистохимических исследований биоптатов печени 126 больных циррозом печени представлены основные пути прогрессии цирроза печени, а также возможные источники репаративной регенерации печени и клеточной кооперации при этом заболевании.

Цирроз печінки: шляхи прогресії і можливості репаративної регенерації

В.О. Туманський, А.С. Тугушев, Ю.О. Шебеко

На підставі аналізу літературних даних, патогістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних досліджень печінкових біоптатів 126 хворих на цирроз печінки представлено основні шляхи прогресії циррозу печінки, а також можливі джерела репаративної регенерації і клітинної кооперації при цьому захворюванні.

Ключові слова: цирроз печінки, класифікація, прогресія, репаративна регенерація.

Патологія. – 2009. – Т.6., №3. – С. 17-25

Cirrhosis of the liver: ways of progression and possibilities of reparative regeneration

V.A. Tumanskiy, A.S. Tugushev, Yu.A. Shebeko

The main ways of liver cirrhosis progression, possibilities of reparative regeneration in liver and liver cells' interactions have been performed on the basis of literature review, pathohistological, histochemical and immunohistochemical investigation of liver biopsies of 126 patients with liver cirrhosis.

Key words: liver cirrhosis, classification, progression, reparative regeneration.

Pathologia. 2009; 6(3): 17-25

Цирроз печени входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, частота смерти больных от цирроза печени в мире колеблется от 1 до 11%. По прогнозу в США с 2010 по 2019 год от этого заболевания может умереть 165 900 больных [77]. Среди хронических заболеваний печени у взрослых, предшествующих циррозу, доминирует алкогольный гепатит, хронические вирусные гепатиты С и В, а также неалкогольный стеатоз печени. У детей цирроз печени наиболее часто развивается в исходе аномалий желчных протоков (75,6%), α 1-антитрипсиновой недостаточности (63,6%), аутоиммунного гепатита (56,9%), хронического гепатита D (57,4%), болезни Вильсона 45,6% [3]. Примерно у 30% больных цирроз печени первые 15 лет протекает бессимптомно и диагностируется в терминальной стадии, наиболее неблагоприятным является алкогольный цирроз печени [4]. Если клинико-лабораторные признаки декомпенсации цирроза печени давно и четко определены, то морфологическим аспектам прогрессии цирроза печени посвящены единичные исследования, пока также четко не обозначены возможности полноценной репаративной регенерации печени у больных циррозом.

Цель исследования: на основании собственных и литературных данных выделить морфогенетические пути прогрессии цирроза печени и возможности репаративной регенерации у больных циррозом.

Материал и методы исследования. Проведено патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов и

лапароскопических биоптатов печени 126 пациентов в возрасте от 30 до 71 года, больных циррозом печени, развившемся на фоне хронического вирусного гепатита С (36 больных), хронического вирусного гепатита В (25 больных), хронического вирусного гепатита В+С (25 больных), алкогольного стеатогепатита (15 больных), неалкогольного стеатогепатоза (15 больных), идиопатический цирроз печени диагностирован у 10 больных. При обращении в хирургическую клинику осложнения портальной гипертензии манифестировали у 35 больных, симптомы печеночноклеточной недостаточности и портальной гипертензии – у 31 больного циррозом печени.

Для патоморфологического исследования столбики ткани печени фиксировали в 10% забуференном формалине, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трехцветным методом Массона и методом Ван Гизон. Непрямым иммунопероксидазным методом с системой визуализации DAKO EnVision (Дания) определяли активированные звездчатые клетки и миофибробласты печени с использованием антител к α -изоформе гладкомышечного актина (α -SMA, DAKO Дания), коллаген I и IV типа идентифицировали с помощью антител к коллагену I и IV типа (DAKO, Дания), интенсивность пролиферации клеток печени определяли с использованием антител к молекулам PSNA и Ki 67 (DAKO Дания).

Полученные результаты и их обсуждение. Цирроз печени, анатомически описанный в 1761 году Морганьи и обозначенный Лаэннеком в 1826 году как «цирроз» из-за желто-рыжевато-коричневого цвета печени, только в

1930 году определен Рессле как процесс паренхиматозного перерождения, регенерации и рубцевания печени. На международном Конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе [67] в 1994 году подтверждена морфологическая классификация цирроза печени, ранее принятая Всемирной ассоциацией гепатологов (Акапулько, 1974) и ВОЗ (1978), в соответствии с которой выделяется мелкоузловой или микронодулярный цирроз печени (диаметр узлов от 1 до 3 мм), крупноузловой или макронодулярный цирроз печени (диаметр узлов более 3 мм), неполный септальный цирроз печени и смешанный цирроз (с узлами различных размеров) [12]. Эта распространенная в настоящее время классификация включает не только морфологическое, но и этиологическое подразделение циррозов печени, а степень активности цирроза печени рекомендовано определять по уровню в крови АЛТ и других ферментов, а также по морфологическим изменениям печени [67]. Кроме этого, для оценки прогноза осложнений цирроза применяется бальная оценка функций печени по Чайльд-Пью [55].

В последние 30 лет, по мере изучения прогрессии фиброза при хронических заболеваниях печени и отличий тяжелого фиброза F3 от цирроза, изменились представления о сущности цирроза печени. Выдвинуто 5 морфогенетических критериев цирроза печени: гибель гепатоцитов, не компенсируемая восстановительными процессами; диффузное разрастание соединительной ткани; различная степень узловой регенерации печени с образованием псевдодолек; утрата и метапластическая перестройка печеночных долек; а также дезинтеграция внутрипеченочной портальной и артериальной системы гемомикроциркуляции.

Стойкие изменения гемомикроциркуляции в печени, микроскопически проявляющиеся феноменом капилляризации внутридольковых синусоидов, избыточным артерио-капиллярным ангиогенезом, отсутствием синусоидального ремоделирования в печеночноклеточных регенераторных узлах, а также атрофией печеночных долек из-за редукции портального кровотока – основные отличия цирроза от тяжелого фиброза печени и критические критерии сформировавшегося цирроза [47,53,56]. **Феномен коллагенизации (капилляризации) синусоидов печени**, описанный в 1963 году [64] и характеризующийся утратой эндотелиальными клетками дольковых синусов типичной фенестрации с образованием в пространствах Диссе организованной базальной мембраны, обусловлен главным образом фиброгенной активностью новых поколений перисинусоидальных звездчатых клеток Ито. Определенный вклад вносят также эндотелиальные клетки синусоидов, секретирующие компоненты организованных базальных мембран, включая коллаген IV типа, ламинин, энактин и перлекан [75]. **Капиллярно-артериальный неангиогенез**, являющийся необходимым условием завершения любого репаративного процесса, при циррозе печени способствует избыточному развитию в фиброзных септах артериально-капиллярной сети и прогрессии

фиброза печени [24,36]. На основании хирургического опыта сформировалась доктрина о том, что прогрессия цирроза связана с уменьшением притока портальной крови и компенсаторной капилляризацией ткани печени [1,9]. После экспериментальной перевязки или эмболизации ветвей воротной вены депортализованные доли подвергаются атрофии, а в долях с усиленным притоком портальной крови отмечается выраженное новообразование печеночной ткани [28]. При морфологическом исследовании в прослойках соединительной ткани вокруг псевдодолек печени обычно выявляются веточки печеночной артерии, не сопровождаемые ветвями воротной вены [10]. Механизмы несбалансированного артериально-портального неангиогенеза при циррозе печени интенсивно изучаются в последние годы. **Отсутствие при циррозе синусоидального ремоделирования** в печеночноклеточных регенераторных узлах остается наименее изученным феноменом. При микроскопии в печеночноклеточных гиперпластических узлах цирротически измененной печени определяется обильная артерио-капиллярная сосудистая сеть при отсутствии вен портальной системы [66]. При нормальном синусоидальном ремоделировании после резекции печени, под влиянием индукторов ангиогенеза синусоидальный эндотелий и звездчатые клетки Ито мигрируют в регенераторные печеночноклеточные узлы, обеспечивая ресинтез внеклеточного матрикса и формирование новых синусоидальных ответвлений [41], а эндотелий синусоидов каким-то образом предупреждает фиброгенную активацию звездчатых клеток Ито [19].

С учетом полученных в последние годы данных цирроз представляет собой не столько вышшую F4 стадию фиброза печени, сколько качественно новый этап прогрессии хронического заболевания печени, на котором тяжелые морфологические изменения в органе предопределяют развитие характерных осложнений. Всеми гепатологами поддерживается клинкоморфологическая доктрина о том, что снижение числа гепатоцитов при циррозе печени приводит к желтухе, отекам, гипокоагуляции крови, анемии и нарушениям метаболизма; фиброз и перестройка сосудистой системы – к портальной гипертензии со спленомегалией, асцитом, варикозным расширением вен пищевода, кардии и геморроидальных вен.

Декомпенсация и прогрессия цирроза печени. С учетом суммы баллов по клинко-лабораторным параметрам, определяемым по Чайльд-Пью [55] (см. таблицу), цирроз печени разделяют на 3 класса: сумма баллов 5-6 соответствует классу А (компенсированный цирроз), сумма баллов 7-9 соответствует классу В (субкомпенсированный цирроз), а сумма баллов 10-15 соответствует классу С (декомпенсированный цирроз).

Декомпенсация цирроза возникает из-за нарастающего повреждения гепатоцитов и прогрессирующей портальной гипертензии, при этом возникают наиболее тяжелые **осложнения, угрожающие жизни больного**: печеночная кома и энцефалопатия, печеночно-почечная

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Умеренный	Значительно выраженный
Энцефалопатия	Нет	Легкая	Тяжелая
Билирубин, мкмоль/л	<35	35 — 50	>50
Альбумин, г%	>3,5	2,8 — 3,5	<2,8
Протромбиновое время, кратность увеличения	1 — 3	4 — 6	>6
Питание	Хорошее	Среднее	Сниженное

недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и кардии, тромбоз воротной вены, асцит-перитонит.

Данные о морфологических изменениях в печени при прогрессии цирроза очень малочисленны. Пятый Панаме-риканский конгресс гастроэнтерологов (Гавана, 1956 г.) рекомендовал оценивать прогрессию цирроза печени по данным повторных пункционных биопсий как рецидив мостовидных или ступенчатых некрозов печени.

Проведенные нами патоморфологические исследования гепатобиоптатов 126 больных циррозом печени, из которых у 52,4% клинически диагностирован декомпенсированный цирроз, позволили выделить 4 морфогенетических пути прогрессии цирроза печени: активация иммунодеструктивной активности в цирротически измененной печени; ишемический некроз и инфаркт долек и псевдодоек; коллапс долек печени; активация апоптоза и селективного некроза гепатоцитов в дольках и псевдодольках печени; прогрессия фиброза вокруг гепатоцитов в дольках и псевдодольках печени.

Активация иммунодеструктивной активности в печени наиболее выражена при циррозах, обусловленных хроническими вирусными гепатитами С, В или их сочетанием. Главным микроскопическим проявлением иммунодеструктивной активации является увеличение количества и протяженности иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» и «мостовидных некрозов», а также увеличение числа очагов иммуноклеточного киллинга гепатоцитов в дольках и псевдодольках печени. В редких случаях можно наблюдать субтотальную инфильтрацию иммуноцитами псевдодоек с сохранением в них одиночных гепатоцитов (рис. 1, цв.вкладка 1). Проведенные нами исследования показали, что в иммунном уничтожении гепатоцитов в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» в основном участвуют CD8+Т-лимфоциты и CD68+макрофаги, а во внутридольковых очагах иммуноклеточного киллинга гепатоцитов доминируют CD8+Т-лимфоциты, присутствуют НКТ-клетки (pit-клетки, содержащие в цитоплазме перфорин и гранзим) и CD68+макрофаги (клетки Купфера) [6, 7]. Иммунные клетки индуцируют апоптоз гепатоцитов посредством лигандов к рецепторам смерти (TNF α , CD95, TRAIL, TGF- β) и путем освобождения цитотоксическими CD8+Т-лимфоцитами перфорина, поступающего в клетку по трансмембранным каналам и способствующего проникновению гранзима В [25]. НКТ-клетки

печени (pit-клетки), экспрессирующие перфорин, гранзим, γ -интерферон, α -туморонекротический фактор и рецепторы для взаимодействия с Т-лимфоцитами в комплексе белков главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) I-II класса, вызывают перфорин/гранзим-опосредованный апоптоз инфицированных вирусом гепатоцитов [43]. Клетки Купфера печени, составляющие 30% перисинусоидальных клеток, секретируя интерлейкины 12 и 18, индуцируют перфорин/гранзимовую активность pit-клеток [52].

Ишемический некроз и инфаркт сохранившихся долек и псевдодоек печени, возникающий из-за тромбоза микрососудов, становится важным фактором прогрессии цирроза печени [20, 73]. Ишемические центрлобулярные некрозы сохранившихся долек и инфаркты псевдодоек при циррозе печени явно видны при световой микроскопии (рис. 2, цв.вкладка 1) и не требуют дополнительных методов визуализации.

Коллапс долек при циррозе печени развивается вследствие апоптотической гибели гепатоцитов после уменьшения притока к ним портальной крови. Для его микроскопического выявления необходимо элективное окрашивание эластических волокон в печени. Вследствие гибели гепатоцитов вначале наблюдается сближение эластических волокон в дольках печени, при вовлечении множества долек печени наблюдается сближение портальных трактов. Такой механизм подтвержден экспериментальными исследованиями: при острой окклюзии одной из ветвей воротной вены в соответствующей доле печени развивается атрофия из-за убыли гепатоцитов с сохранением желчных протоков и соединительной ткани [28].

Активация апоптоза и селективного некроза гепатоцитов в дольках и псевдодольках печени обусловлена прогрессией заболеваний, вызвавших цирроз, или нарастающими нарушениями гемомикроциркуляции из-за коллагенизации синусоидов печени и внутрипеченочного шунтирования крови. **При нарастании шунтирования крови** из-за неоангиогенеза в удлиняющихся фиброзных септах и склерозированных «мостовидных некрозах» растет количество своеобразных капиллярных шунтов между ветвями печеночной артерии и воротной вены [34], а также шунтов между ветвями печеночной артерии и воротной вены – с афферентной стороны и центрлобулярными венулами и выносящими венами печени – с эфферентной стороны

[30]. Значительная часть гепатоцитов лишается должной гемоперфузии, активируется их ишемический некроз и апоптоз. Ишемический некроз и апоптоз гепатоцитов также прогрессирует при возрастании коллагенизации синусоидов [50], ведущей к ухудшению синусоидальной проницаемости и гемоперфузии гепатоцитов [70]. **При прогрессии хронического вирусного гепатита В, С или В+С** нарастает апоптоз и кариоцитолитический процесс гепатоцитов в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» на периферии долек печени и в очагах иммуноклеточного киллинга в дольках и псевдодольках печени [6,7,25]. **При прогрессии алкогольного гепатита** под воздействием этанола нарастает стеатоз гепатоцитов и повреждения митохондрий инициируют апоптоз гепатоцитов. Высокий уровень липополисахаридов в портальной крови больных активирует макрофаги Купфера к освобождению реактивных форм кислорода и α -туморонекротического фактора, который, наряду с нейтрофильной инфильтрацией печени, стимулирует продукцию свободных радикалов в гепатоцитах, вызывая их апоптоз [76]. **При неалкогольном стеатозе** нарастает продукция свободных радикалов и активируется перекисное окисление липидов, образующиеся при этом малоновый альдегид и 4-гидроксиноненал вызывают необратимый стеатоз и гибель гепатоцитов [2]. При микроскопии в цирротически измененной печени обнаруживается значительный крупнокапельный стеатоз и разрушение оставшихся в небольшом числе гепатоцитов, разделенных расширенными прослойками соединительной ткани (рис. 3, цв. вкладка 1).

Прогрессия перипортального фиброза в дольках и псевдодольках печени, по нашим данным, может быть основой прогрессии цирроза печени. Обнаруживаемые при микроскопии биоптатов печени морфологические изменения вначале заключаются в развитии вокруг групп или одиночных гепатоцитов тонких прослоек коллагеновых волокон (рис. 4), в дальнейшем значительные прослойки соединительной ткани изолируют гепатоциты (рис. 5, цв. вкладка 1), инициируя их апоптоз или кариоцитолитический процесс.

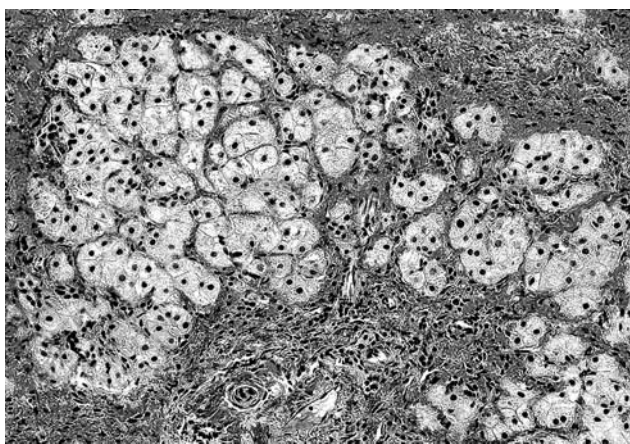


Рис. 4. Прослойки коллагеновых волокон вокруг гепатоцитов в псевдодольке при циррозе печени. Окраска Ван Гизон. Ув. 600.

Известно, что основными продуцентами избытка волокон и молекул внеклеточного матрикса при циррозе печени являются новые поколения активированных звездчатых клеток Ито, фибробластов портальных трактов, миофибробластов костномозгового происхождения, которые активируются $\beta 1$ трансформирующим фактором роста, ангиотензином II и лептином [14]. Перивенулярные миофибробласты, портальные фибробласты, эндотелий синусоидов и билиарный эпителий также принимают участие в синтезе матриксных протеинов [14], коллагенпродуцирующую функцию миофибробластов через toll-подобные рецепторы усиливают звездчатые макрофаги Купфера [38]. Продукцию компонентов внеклеточного матрикса при циррозе печени стимулирует множество профиброгенных молекул (эндотелин-1, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, интерлейкины -1,-4,-6, лептин, тромбоцитарный фактор роста, α и $\beta 1$ трансформирующие факторы роста) и снижают антифиброгенные цитокины (гепатоцитарный фактор роста, γ -интерферон, интерлейкин-10, α -туморонекротический фактор). Фиброгенез при циррозе печени характеризуется накоплением коллагена I, III и IV типа, а также преобладанием экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ над активностью матриксных металлопротеиназ, вызывающих деградацию внеклеточного матрикса [38]. Активированные перисинусоидальные звездчатые клетки фиброгенного типа экспрессируют α -гладкомышечный актин (α -SMA) (рис. 5, цв. вкладка 2), молекулы клеточной адгезии и миогенные маркеры (с-myb, миоцит-усиливающий фактор-2) [29]. В синтетической фазе перисинусоидальные звездчатые клетки Ито экспрессируют комплемент-активируемую протеазу P100 и ингибирующий протеазу альфа(2)-макроглобулин, тогда как миофибробласты экспрессируют интерлейкин 6-кодирующий мессенджер РНК и внеклеточный матриксный белок фибулин-2 [39].

При циррозе печени формируется порочный круг, в котором погибающие гепатоциты, поврежденный эпителий желчевыводящих протоков, иммунциты и фиброгенные клетки стимулируют друг друга [44]. Поврежденные гепатоциты активируют секрецию иммунцитами провоспалительных медиаторов, привлекающих из сосудистого русла моноциты и лейкоциты, а также цитокинов, стимулирующих фиброгенные клетки печени [33]. Апоптоз гепатоцитов, некоторые белки вируса гепатита С, макрофаги, лимфоциты и полиморфноядерные лейкоциты стимулируют фиброгенную активность звездчатых клеток Ито и миофибробластов печени [15,16,17]. Активированные звездчатые клетки печени в свою очередь секреторируют воспалительные хемокины и стимулируют пролиферацию лимфоцитов [71]. Накопление во внеклеточном матриксе коллагена IV типа, фибриногена и активатора плазминогена типа урокиназы активируют латентный трансформирующий фактор роста $\beta 1$ и фиброгенную активность клеток Ито [31]. Накапливающиеся молекулы внеклеточного

матрикса и фибриллярные коллагены, связываясь с дискоидными доменами DDR2-рецепторов и с интегринами перисинусоидальных звездчатых клеток Ито также стимулируют их пролиферацию и миграцию по образовавшимся базальным мембранам [49].

Кроме этого обнаружено, что под влиянием различных факторов роста печень при циррозе инфильтрируется костномозговыми CD34⁺CD38⁻ гемопоэзными стволовыми клетками, которые способны дифференцироваться в фиброгенные звездчатые клетки Ито и в миофибробласты [26]. В то время как одни исследователи отрицают циркулирующие в крови фиброциты (производные костно-мозговых стволовых клеток) в качестве источников фиброгенных клеток печени, другие авторы, наоборот, настаивают на поступлении в поврежденную печень из крови фиброцитов с фенотипом (коллаген I+/CD11b+/CD13+/CD34+/CD45RO+/ГКГСП класса+/CD86+) и их последующей дифференцировке в фибробласты печени [11]. Дальнейшую прогрессию фиброза при циррозе печени может стимулировать β трансформирующий фактор роста путем эпителиально-мезенхимальной трансформации эпителия билиарных протоков и гепатоцитов – в миофибробласты [32]. Маркером трансформации печеночных клеток является экспрессия трансформированными гепатоцитами фибробласт-специфического протеина-1 (также известного как протени S100 A4), коллаген-специфического шаперона HSP47, маркирующего продолжающийся синтез коллагена, а также маркера миофибробластов α -SMA [75]. Многими исследователями показано, что возрастание уровня трансформирующего фактора роста- β в культуре ткани гепатоцитов вызывает приобретение ими α -SMA-миофибробластной морфологии и экспрессию коллагена I типа. В биопсиях печени больных хроническими заболеваниями печени в билиарном эпителии обнаружена ко-экспрессия маркеров эпителиальных цитокератинов и фибробласт-специфического протеина-1, коллаген-специфического шаперона HSP47 и виментина, взаимосвязанная с ядерной локализацией сигнальных молекул Smad2 и Smad3 β -трансформирующего фактора роста [62].

Активность, регрессия цирроза и возможности репаративной регенерации печени. На основании выраженности иммуно-воспалительных реакций в печени, определяемых по лабораторным показателям крови или по биопсии печени, все циррозы делят на активные и неактивные. В 2009 году в интерактивном обзоре по патологии печени E. Orfei [51] опубликовал морфологические критерии активности цирроза, определяемые по следующим градациям: неактивный цирроз (нет воспаления и повреждения собственных пластинок долек вдоль фиброзных септ), слабая активность (слабое воспаление, сегментарная эрозия собственных пластинок долек вдоль фиброзных септ), умеренная активность (умеренное воспаление в септах и умеренное повреждение собственных пластинок долек вдоль фиброзных септ), значительно выраженная активность (выражен-

ное воспаление, обширное повреждение собственных пластинок долек, ступенчатые некрозы и повреждения паренхимы – в том числе некрозы и холестазы, дисплазия гепатоцитов, злокачественная трансформация).

В последние годы опубликованы многообещающие перспективы подавления цирроза антифибротическими лекарственными препаратами, потенциальной регрессии цирроза и активации регенерации печени путем перфузии полипотентных стволовых клеток. Регрессия цирроза печени неоднозначно трактуется патоморфологами и клиницистами, нередко понимающими регрессию как конверсию клинико-лабораторных параметров активного цирроза в неактивный, или реверсию декомпенсированного цирроза в компенсированный под влиянием медикаментозного или хирургического лечения [20]. Неоднократно публиковались сообщения о морфологической регрессии цирроза печени у экспериментальных животных, однако углубленный анализ результатов этих исследований показал, что в большинстве случаев отмечалась разной степени регрессия фиброза в циррозе, но не регрессия цирроза [20,21]. I.R.Wanless с сотр. [72] и другие патоморфологи [18,57], проанализировав регрессию цирроза печени у больных людей, пришли к выводу, что регрессия цирроза может заключаться в частичной резорбции фиброза и в конверсии цирротического компартмента в гиперрегенераторные узлы, а также в трансформации микронодулярного цирроза в макронодулярный и, возможно, в неполный септальный цирроз [65]. Однако только в двух работах [28,61] морфологически документирована конверсия микронодулярного в макронодулярный цирроз при снижении воспалительно-некротических изменений в печени, пока также не получены убедительные доказательства восстановления измененной ангиоархитектоники при циррозе печени у человека [20].

В многочисленных экспериментах и клинических исследованиях определен высокий репаративный потенциал печени после частичной гепатэктомии: в течение года после резекции двух третей печени восстанавливается ее масса и объем у больных [8,46,48]. Многие годы считалось, что после частичной гепатэктомии или острого некроза печени гепатоциты регенерируют путем внутриклеточной регенерации поврежденных клеток и митоза неповрежденных гепатоцитов [46], в части гепатоцитов развивается полиплоидия. Одновременно с делением гепатоцитов отмечалась пролиферация синусоидальных эндотелиальных клеток с формированием синусоидов, а также пролиферация эпителия желчных протоков с почкованием и новообразованием желчных протоков. Затем появились доказательства наличия в печени стволовых (овальных) клеток в терминальных дольковых желчных канальцах Геринга на периферии печеночных долек, которые соединяют желчевыводящие канальцы долек с желчными протоками портальных трактов [58]. Размножение овальных клеток и дифференцировка их новых поколений в гепатоциты отмечается при восстановлении печени после молниеносной печеночной недостаточ-

ности, при развитии рака печени, при хроническом вирусном гепатите и прогрессии цирроза печени.

При использовании иммуногистохимических маркеров клеточной пролиферации PCNA и Ki-67 нами установлена достаточно интенсивная пролиферация на периферии печеночных долек Ki-67-позитивных недифференцированных клеток, гепатоцитов, перисинусоидальных и фибробластоподобных клеток при септальном циррозе печени (рис. 7, 8, цв. вкладка 2), а также готовность вхождения в митоз значительного количества PCNA-позитивных гепатоцитов (рис. 9, цв. вкладка 2). Высокую пролиферативную активность клеток при циррозе печени подтверждают и другие исследователи: если в нормальной печени в состоянии митоза находится 0,1–0,01% клеток [5] и индекс экспрессии PCNA в клетках печени у больных с минимальными гистологическими проявлениями хронического вирусного гепатита сохраняется на уровне 0,1%, то у больных циррозом печени по данным компьютерной морфометрии этот индекс возрастает до 3,6% [22].

Стволовые (овальные), прогениторные и костномозговые стволовые клетки в печени у взрослых. Стволовые клетки печени взрослого человека и ребенка являются полипотентными самоподдерживающимися клетками, локализованными в канальцах Геринга, являющимися своеобразными нишами стволовых клеток [40]. Стволовые клетки печени не идентифицируются при рутинной гистологической окраске и выявляются по ко-экспрессии адгезивных молекул эпителиальных клеток (EPCAM) и нервных клеток (NCAM), а также цитокератина 19, они негативны по α -фетопротину и \pm экспрессируют альбумин. Стволовые клетки печени при делении формируют субпопуляцию полипотентных прогениторных клеток-предшественниц гепатобластов, которые экспрессируют комбинацию адгезивных молекул эпителиальных клеток (EPCAM), межклеточных адгезивных молекул (ICAM-1), цитокератин 19, альбумин и α -фетопротин. Эти клетки-предшественницы дают начало бипотентным гепатобластам, которые обнаруживаются рядом с нишами и составляют транзитный амплификационный компартмент для дальнейшего формирования коммитированных клеток-предшественниц гепатоцитов и коммитированных клеток-предшественниц билиарного эпителия [79]. Маркером зрелых гепатоцитов считается альфа-фетопротин и альбумин, маркером холангиоцитов являются цитокератины 19 и 7 [78]. Таким образом, прогениторными клетками являются стволовые клетки печени и гепатобласты, их активация колеблется в зависимости от генеза заболевания печени [59]. Установлено, что при повреждении печени средней интенсивности отмечается амплификация стволовых клеток печени, а при циррозе печени наблюдается амплификация гепатобластов [79]. При экспериментальном циррозе у крыс отмечается активация и размножение стволовых клеток печени [68].

Вторая популяция стволовых клеток с печеночным потенциалом локализована в костном мозге; эти костно-

мозговые стволовые клетки, мигрируя в печень, могут содействовать восстановлению популяции специализированных клеток поврежденной печени [27]. Восстановление популяции гепатоцитов из костномозговых стволовых клеток наиболее вероятно при миграции в печень костномозговых производных миеломоноцитарного ряда, в то время как циркулирующие фиброциты, происходящие из стволовых клеток костномозговой мезенхимы, возобновляют популяцию миофибробластов, синтезирующих волокнисто-молекулярный матрикс в печени [37]. В биопсийных исследованиях у реципиентов, которым трансплантировали костномозговые клетки или печень от доноров противоположного пола, в печени, по различиям полового хроматина, выявлена значительная популяция донорских миофибробластов костномозгового происхождения [27]. В фиброзно измененной печени мышей, которым трансплантировали костный мозг животных с гепатотоксичными повреждениями тиаоацетамидом и четыреххлористым углеродом, обнаружено ориентировочно 70% перисинусоидальных звездчатых клеток и миофибробластов костномозгового происхождения, продуцировавших коллаген I типа [61]. Выявлена еще одна популяция стволовых клеток костномозговой мезенхимы, не несущая маркеров гепатоцитов и холангиоцитов – так называемые костномозговые “нуль-клетки”, вялая миграция которых в печень допускается в физиологических условиях [69].

В настоящее время идентифицировано более 40 регуляторных молекул, в различных сочетаниях продуцируемых поврежденными гепатоцитами, синусоидальными клетками, лимфоцитами и тромбоцитами, которые регулируют миграцию костномозговых стволовых клеток и пролиферацию прогениторных клеток в печени, а также дифференцировку из них гепатоцитов, холангиоцитов и перисинусоидальных клеток. Их далеко не полный перечень включает гепатоцитарный, эпидермальный, тромбоцитарный, сосудисто-эндотелиальный и инсулиноподобный факторы роста; α и β трансформирующие факторы роста; α и β факторы роста фибробластов; фактор стволовой клетки; гепатопоэтины; α и β опухоленекротические факторы; про- и противовоспалительные интерлейкины, гормоны, простагландины, альдегиды, оксид азота, эндотелин, активные формы кислорода, серотонин и др. [42, 69]. В экспериментальных исследованиях были установлены некоторые особенности репаративной регенерации: если регенеративная способность дифференцированных полиплоидных гепатоцитов исчерпана, то активируется либо популяция стволовых (овальных) клеток печени, либо популяции печеночных и костномозговых стволовых клеток [13, 78].

Заключение

Типичная для печени гемоперфузия и гемомикроциркуляция, структура и количественный состав внеклеточного матрикса являются необходимыми условиями нормальной фенотипической дифференцировки новообразующихся гепатоцитов, перисинусоидальных клеток и билиарного эпителия, а также основной возможностью

восстановления при репаративной регенерации дольковых и портальных микроструктур. Гепатоциты не продуцируют коллагенов, ламинина и β -тубулина, тогда как клетки холангиол синтезируют все компоненты их базальных мембран [46]. В образовании синусоидального молекулярного матрикса участвуют все клетки, образующие синусоиды; в то же время молекулярный матрикс пространств Диссе влияет на функцию гепатоцитов, изменяя экспрессию тканеспецифичных генов, а также количество синусоидальных фенестраций [10]. Прогениторные клетки-предшественницы основных специализированных клеток печени (гепатоцитов, синусоидального эндотелия, перисинусоидальных звездчатых клеток, билиарного эпителия) сохраняют при циррозе высокие потенции к пролиферации, но не формируют специализированных печеночных микроструктур. Неполноценность репаративной регенерации печени при циррозе обусловлена не столько недостаточностью пролиферирующих клеток, сколько отсутствием нормального, отличающегося в дольках и в портальных трактах внеклеточного молекулярно-волоконистого матрикса, который необходим для адресного распределения новообразующихся клеток и для регенерации специализированных портально-дольковых микроструктур. Важнейшая роль своевременного восстановления внеклеточного матрикса для полной регенерации специализированных печеночных микроструктур после частичной резекции печени была доказана в 90-е годы прошлого столетия [45,60]. Глубокие нарушения гемомикроархитектоники, структуры и состава внеклеточного волокнисто-молекулярного матрикса, а также гистоархитектоники долек при циррозе печени исключают гармоничные молекулярно-рецепторные взаимодействия между межклеточным матриксом и новообразованными дифференцирующимися клетками, между внутрисосудисто-синусоидальным потоком крови и сосудиисто-синусоидальным эндотелием. Предлагаемые для лечения цирроза печени воздействия определенными регуляторными цитокинами, факторами роста [32], антифиброгенными лекарственными препаратами [40], хирургическая коррекция печеночной гемодинамики [9], трансплантация в печень стволовых костномозговых или печеночных клеток [63,74], по данным литературы, дают кратковременный эффект или остаются безуспешными [35]. Начинать селективную корригирующую терапию нужно раньше – на этапе фиброза печени F2, когда еще не сформировались глубокие структурные нарушения гемомикроциркуляции и дольково-портального внеклеточного матрикса. Даже после трансплантации стволовых клеток на фиброгенное ремоделирование печени активно влияют не только регуляторные цитокины, но и костномозговые стволовые клетки реципиента, поэтому генотипические особенности цирротически измененной печени остаются предметом интенсивного изучения [74].

Литература

1. Борисов А.Е., Кащенко В.А. «Хирургический ангиогенез»

при портальной гипертензии и онкологических заболеваниях // *Анналы хирургической гепатологии*. -2004. -Т.9. -№1. -С.25-30.

2. Буверов А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* -2003. -№3. -С.2-7.

3. Каганов Б.С., Зайнудинов З.М., Строчкова Т.В. Цирроз печени у детей // *Вопросы практической педиатрии*. - 2008., Т.3. №2, с. 46-52.

4. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // *РМЖ*. - 2003. -Т.5., -№ 2., реф.37.

5. Сухих Г.Т., Штиль А.А. Трансплантация эмбриональных гепатоцитов: экспериментальное обоснование нового подхода к лечению недостаточности печени // *БЭБиМ*. -2002. -Т.134. -№12. -С.604-610.

6. Туманский В.А., Шебеко Ю.А. Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите: молекулярные механизмы и микроскопическая диагностика // *Патология*. - 2008. -Том 5. - №3. -С.29-33.

7. Туманский В.А., Шишкин М.А., Шебеко Ю.А. Иммуноклеточный киллинг: морфогенез и последствия для больных хроническим вирусным гепатитом // *Патология*. - 2008. -Том 5. - №3. -С.110-112.

8. Чикотеев С.П., Плеханов А.Н., Корнилов Н.Г. Современные взгляды на регенерацию печени // *Хирургия*. -2001. -№6. -С.59-62.

9. Шалимов А.А., Береснев А.В., Короткий В.Н. и др. Хирургическое лечение и профилактика осложнений цирроза печени. - К.:Здоров'я. -1988. -136 с.

10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Пер. с англ.; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. -М.: ГЕОТАР-МЕД. -2002. - 864 с.

11. Abe R., Donnelly S.C., Peng T. et al. Peripheral Blood Fibrocytes: Differentiation Pathway and Migration to Wound Sites // *J Immunology*. -2001, -Vol.166. -P.7556-7562.

12. Anthony P.P., Ishak K.G., Nayak N.C. et al. The morphology of cirrhosis: Working group sponsored by the World Health Organization // *J Clin Pathol*. -1978. -Vol.31. -P.395-414.

13. Austin T.W. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells / T.W. Austin, E. Lagasse // *Mech. Dev*. -2003. -Vol.120. -P.131-135.

14. Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis // *J Clin Invest*. -2005. -Vol.115. -№2. -P.209-218.

15. Bataller R., Paik Y.H., Lindquist J.N. et al. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells // *Gastroenterology*. -2004. -Vol. 126. -P.529-540.

16. Canbay A., Friedman S., Gores G.J. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis // *Hepatology*. -2004. -Vol.39. -P.273-278.

17. Casini A. et al. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide // *Hepatology*. -1997. -Vol.25. -P.361-367.

18. Chejfec G. Controversies in pathology. Is cirrhosis of the liver a reversible disease? // *Arch Pathol Lab Med*. -2000. -Vol.124. -P.1585-1586.

19. De Leve L.D., Wang X., Guo Y. et al. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence // *Hepatology*. -2008. -Vol.48. -№3. -P.920-930.

20. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth // *J Hepatol*. -2004. -Vol.40. -P.860-867.

21. Desmet V.J., Roskams T. Reversal of cirrhosis: Evidence based medicine? // *Gastroenterology*. -2003. -Vol.125. -P.629-630.

22. Donato M. F., Arosio E., Monti V. et al. Proliferating cell nuclear antigen assessed by a computer-assisted image analysis system in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis // *Digestive and Liver Disease*. -2002. -Vol.34, -Iss.3. -P.113-117.

23. Fauerholdt L., Schlichting P., Christensen E. et al. The Copenhagen study group for liver diseases. Conversion of

- micronodular cirrhosis into macronodular cirrhosis // *Hepatology*. -1983. -Vol.3. -P.928-931.
24. Fernandez M., Semela D., Bruix J. et al. Angiogenesis in liver disease // *J Hepatology*. -2009. -Vol.50. -№3. -P.604-620.
 25. Fischer R., Baumert T., Blum H.E. Hepatitis C virus infection and apoptosis // *World J Gastroenterol*. -2007. -Vol.13, -No.36. -P.4865-4872.
 26. Forbes S.J., Russo F.P., Rey V. et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis // *Gastroenterology*. -2004. -Vol.126. -№4. -P.955-963.
 27. Forbes S., Vig P., Poulsom R. et al. Hepatic stem cells // *J. Pathology*. -2002. -Vol.197. -Iss.4, -P.510-518.
 28. Furrer K., Tian Y., Pfammatter Th. et al. Selective portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver // *Hepatology*. -2008. -Vol.47. -№5. -P.1615-1623.
 29. Gabele E., Brenner D.A., Rippe R.A. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell // *Front. Biosci*. -2003. -Vol.8. -P.69-77.
 30. Gaudio E. et al. A scanning electron microscopic study of liver microcirculation disarrangement in experimental rat cirrhosis // *Hepatology*. -1993. -Vol.17. -P.477-485.
 31. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K. A. et al. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // *Front. Biosci*. -2002. -Vol.7. -P.793-807.
 32. Gressner O.A. et al. Evolving concepts of liver fibrogenesis provide new diagnostic and therapeutic options // *Comp Hepatology*. -2007. -Vol.6. -№7. -P.1476-1480.
 33. Higuchi H., Gores G.J. Mechanisms of liver injury: an overview // *Curr. Mol. Med*. -2003. -Vol.3. -P.483-490.
 34. Hirooka N. et al. Hepatic microcirculation of liver cirrhosis studied by corrosion cast/scanning electron microscope examination // *Pathology International*. -1986. -Vol.36. -Iss.3, -P. 375-387.
 35. Ismail M.H., Pinzani M. Reversal of liver fibrosis // *Saudi J Gastroenterol*. -2009. - Vol.15. -Iss.1. -P.72-79.
 36. Iwakiri Y., M.Grisham, V.Shah. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium // *Hepatology*. -2008.-Vol.47. -№5. -P.1754-1763.
 37. Kallis Y.N., Alison M.R., Forbes S.J. Bone marrow stem cells and liver disease // *Gut*. -2007. -Vol.56. -P.716-724.
 38. Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of Fibrogenesis // *Exp Biol and Medicine*. -2008. -Vol.233. -P.109-122.
 39. Knittel T. et al. Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential // *Gastroenterology*. -1999. -Vol.117. -P.1205-1221.
 40. Kuwahara R., Kofman A.V., Landis Ch.S. et al. The hepatic stem cell niche: Identification by label-retaining cell assay // *Hepatology*. -2008. -Vol.47. -№6. -P.1994-2002.
 41. Lee J.S., Semela D., Iredale J. et al. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: A new function for the liver-specific pericyte? // *Hepatology*. -2007. -Vol.45, -Iss.3. -P.817-825.
 42. Limaye P. B., Bowen W.C., Orr A.V. et al. Mechanisms of hepatocyte growth factor-mediated and epidermal growth factor-mediated signaling in transdifferentiation of rat hepatocytes to biliary epithelium // *Hepatology*. -2008. -Vol.47. -№5. - P.1702-1713.
 43. Luo D.Z., Vermijlen D., Ahishali B. et al. On the cell biology of pit cells, the liver-specific NK cells // *WJG*., -2000. -Vol.6. -№1. -P.1-11.
 44. Maher J.J. Interactions between hepatic stellate cells and the immune system // *Semin. Liver Dis*. -2001. -Vol.21. -P.417-426.
 45. Martinez-Hernandez A., Amenta P.S. The extracellular matrix in hepatic regeneration // *FASEB J*. -1995. -Vol.9/ -P.1401-1410.
 46. Michalopoulos G.K., De Frances M. Liver regeneration // *Adv Biochem Eng Biotechnol*. -2005. -Vol.93. -P.101-134.
 47. Millward-Sadler G.H. *Cirrhosis* // In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, editors. *Pathology of the liver*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone. - 1994. p. 397-424.
 48. Nagasue N., Yukaya H., Ogawa Y. et al. Human liver regeneration after major hepatic resection: a study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis // *Ann Surg*. -1987. -Vol.206. -P.30-39.
 49. Olaso E. et al. DDR2 receptor promotes MMP-2-mediated proliferation and invasion by hepatic stellate cells // *J. Clin. Invest*. -2001. -Vol.108. -P.1369-1378.
 50. Onori P., Morini S., Franchitto A. et al. Hepatic microvascular features in experimental cirrhosis: a structural and morphometrical study in CCL4-treated rats // *J Hepatol*. -2000. -Vol.33. -P.555-563.
 51. Orfei E. Liver cirrhosis // In: Review of pathology of the liver. - 2009. Ed. by Orfei E. Loyola University Stritch school of Medicine Chicago Illinois. USA. <http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/orfpath/pthtentnt.htm>
 52. Parker G.A., Picut C.A. Liver Immunobiology// *Toxicol Pathology*. -2005. -Vol.33. -P.52-62.
 53. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis // *Am J Pathol*. -1977. -Vol.87. -P.228-264.
 54. Popper H. What are the major types of hepatic cirrhosis? // In: Controversy in internal medicine. Ed.: Ingelfinger F., Relman A., Finland M. E. -Philadelphia, PA: WB Saunders. -1966. -P.233-243.
 55. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // *Br J Surg*. -1973. -Vol.60. -№8. -P.646-649.
 56. Rappaport A.M. et al. The scarring of the liver acini (cirrhosis). Tridimensional and microcirculatory considerations // *Virchows Arch [A]*. -1983. -Vol.402. -P.107-137.
 57. Ray M.B. Regression of cirrhosis. A timely topic // *Arch Pathol Lab Med*. -2000. -Vol.124. -P.1589-1590.
 58. Robbins S.L., Cotran R.S. *Pathologic Basis of Disease*. 7th Ed., (Ed.: Kumar V., Abbas A.K., Fausto N.) - Copiright Elsevir Inc. Thomson Press (India) Ltd., 2004. - 1525 p.
 59. Roskams T.A., Libbrecht L., Desmet V.J. Progenitor cells in diseased human liver // *Semin Liver Dis*. -2003. -Vol.23. -P.385-396.
 60. Rudolph K.L., Trautwein C., Kubicka S. et al. Differential regulation of extracellular matrix synthesis during liver regeneration after partial hepatectomy in rats // *Hepatology*. -1999. -Vol.30. -P.1159-1166.
 61. Russo F.P., Alison M.R., Bigger B.W. et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterology*. -2006. -Vol.130. -№6 -P.1807-1821.
 62. Rygiel K.A., Robertson H., Marshall H.L. et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease // *Lab Invest*. -2008. -Vol.88. -№2. -P.112-123.
 63. Sancho-Bru P., Najimi M., Caruso M. et al. Stem and progenitor cells for liver repopulation: can we standardise the process from bench to bedside? // *Gut*. -2009. -Vol.58. -P.594-603.
 64. Schaffner F., Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man // *Gastroenterology*. -1963. -Vol.44. -P.239-242.
 65. Sciort R., Staessen D., Van Damme B. et al. Incomplete septal cirrhosis: histopathological aspects // *Histopathology*. -1988. -Vol.13. -P.593-603.
 66. Takahashi Sh., Miyanishi K., Takada K. et al. Case report of a focal nodular hyperplasia-like nodule present in cirrhotic liver // *Hepatology Research*. -2008. -Vol. 38. -№5. -P.521-528.
 67. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: Summary of recommendations developed by an international working party, supported by the WGG, Los Angeles 1994 // *Am J Gastroenterol*. -1994. -Vol.89(suppl 8). -S177-S181.
 68. Tsamandas A.C., Antonacopoulou A., Kalogeropoulou Ch. et al. Oval cell proliferation in cirrhosis in rats. An experimental

- study // *Hepatology Research*. -2007. -Vol.37. -№9. -P.755-764.
69. *Van Poll D., Parekkadan B., Cheul H. Cho et al.* Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration *in vitro* and *in vivo* // *Hepatology*. -2008. -Vol. 47. -Iss.5. -P.1634-1643.
70. *Varin F., Huet P.M.* Hepatic microcirculation in the perfused cirrhotic rat liver // *J Clin Invest*. -1985. -Vol.76. -P.1904-1912.
71. *Vinas O. et al.* Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation // *Hepatology*. -2003. -Vol.38. -P.919-929.
72. *Wanless I.R., Nakashima E., Sherman M.* Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis // *Arch Pathol Lab Med*. -2000. -Vol.124. -P.1599-1607.
73. *Wanless I.R., Wong F., Blendis L.M. et al.* Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology*. -1995. -Vol.21. -P.1238-1247.
74. *Weiss T.S., Lichtenauer M., Kirchner S. et al.* Hepatic progenitor cells from adult human livers for cell transplantation // *Gut*. -2008. -Vol.57. -P.1129-1138.
75. *Wells R.G.* Cellular Sources of Extracellular Matrix in Hepatic Fibrosis // *Clin Liver Dis*. -2008. -Vol.12. -№4. -P.759-768.
76. *Wheeler M.D. et al.* The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease // *Free Radic. Biol. Med*. -2001. -Vol.31. -P.1544-1549.
77. *Wong J.B. et al.* Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States // *Am J Public Health*. -2000. -Vol.90, -№10. -P.1562-1569.
78. *Yovchev M.I., Grozdanov P.N., Hongchao Zhou et al.* Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver // *Hepatology*. -2008. -Vol.47. -№2. -P.636-647.
79. *Zhang L., Theise N., Chua M., Reidl L.M.* The Stem Cell Niche of Human Livers: Symmetry Between Development and Regeneration // *Hepatology*. -2008. -Vol.48. -P.1598-1607.

Сведения об авторах:

Туманский Валерий Алексеевич, д.мед.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека.

Тугушев Алий Саитович, к.мед.н., ассистент кафедры факультетской хирургии ЗГМУ.

Шебеко Юлия Александровна, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич, ЗГМУ, пр.Маяковского, 26, г. Запорожье, 69035, УКРАИНА. Тел.: (061) 233-50-93.

E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua