

**Звездчатые клетки печени стимулируют
регенерацию печени крыс после частичной гепатэктомии
на фоне подавления пролиферации гепатоцитов**

Титова А.А.¹, Бурганова Г.Р.¹, Шарипова Э.И.^{1,2}, Певнев Г.О.^{1,2},
Мавликеев М.О.¹, Газизов И.М.^{1,2}, Галявиева А.Р.^{1,2}, Шафигуллина А.К.¹,
Калигин М.С.¹, Титова М.А.¹, Гумерова А.А.¹, Киясов А.П.¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет (Казань)

²Казанский государственный медицинский университет (Казань)

420008 Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

anjerika@list.ru тел. 89872287680

**Hepatic stellate cells stimulate liver regeneration after partial hepatectomy
under inhibition of hepatocyte proliferation**

Titova A.A.¹, Burganova G.R.¹, Sharipova E.I.^{1,2}, Pevnev G.O.^{1,2},
Mavlikeev M.O.¹, Gazizov I.M.^{1,2}, Galyavieva A. R.^{1,2}, Shafigullina A.K.¹,
Kaligin M.S.¹, Titova M.A.¹, Gumerova A.A.¹, Kiassov A.P.¹

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

²Kazan State Medical University, Kazan

18 Kremlyovskaya St., Kazan, 420008 Tatarstan, Russia

anjerika@list.ru tel. 89872287680

Реферат

Большинство фундаментальных исследований в области разработки методов регенеративной медицины для терапии заболеваний печени выполняется с использованием кроветворных и мезенхимальных стволовых клеток. Однако все большее значение приобретает необходимость поиска методов управления процессом регенерации путём стимуляции регионального стволового резерва, а также изучения возможности применения региональных стволовых клеток, в качестве которых все чаще рассматриваются звездчатые клетки печени. Однако

исследования влияния трансплантации этих клеток на течение процесса регенерации при повреждении печени единичны. Ранее мы установили возможность гепатоцитарной дифференцировки этих клеток после трансплантации крысам на модели частичной гепатэктомии. В данной работе проведено изучение регенерации печени крыс после трансплантации звёздчатых клеток животным, перенесшим частичную гепатэктомию с введением 2-ацетиламинофлуорена, блокирующего пролиферацию гепатоцитов. Результаты исследования подтвердили способность введённых клеток дифференцироваться в гепатоцитарном направлении и оказывать стимулирующее влияние на восстановление печени без угрозы ее фиброзирования после их трансплантации крысам, перенесшим частичную гепатэктомию и введение 2-ацетиламинофлуорена.

Ключевые слова: печень, регенерация, дифференцировка, стволовые клетки, звёздчатые клетки печени, трансплантация

Abstract

Most of the fundamental studies in the field of developing new methods for treating liver diseases in regenerative medicine are performed with haematopoietic and mesenchymal stem cells. At the same time more and more importance is gaining need for finding new approaches enabling stimulation of regional stem cell compartment and using regional stem cells which are possibly represented by hepatic stellate cells. But studies aimed at their transplantation are rare. Previously, we have established the possibility of these cells to differentiate into hepatocytes after transplantation to rats with partial hepatectomy. In our present research we studied liver regeneration after transplantation of hepatic stellate cells on partial hepatectomy with 2-acetylaminofluorene damage model in rats. 2-acetylaminofluorene blocks hepatocyte proliferation. Results of study confirmed that hepatic stellate cells have the ability to differentiate into hepatocyte and stimulate it's regeneration

without the threat of fibrosis after transplantation in rats with partial hepatectomy and administration of 2-acetylaminofluorene.

Key words: liver, regeneration, differentiation, stem cells, hepatic stellate cell, transplantation

ЛИТЕРАТУРА:

1. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver: I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch. Pathol. 1931; 12: 186-202.
2. Bucher N.R., Farmer S. Liver regeneration after partial hepatectomy: genes and metabolism. In: Strain A.J., Diehl A., editors. Liver growth and repair. London: Chapman and Hall, 1998; p. 3-27.
3. Газизов И.М., Калигин М.С., Андреева Д.И. и др. Изменения микроструктуры печени после частичной гепатэктомии у крыс. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013; VIII (3); 101-105.
4. Taub R: Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2004; 5: 836-47.
5. Martinez-Hernandez A., Amenta P.S. The hepatic extracellular matrix. II. Ontogenesis, regeneration and cirrhosis. Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol. 1993; 423; 77-84.
6. Solt D., Medline A., Farber E. Rapid emergence of carcinogen-induced hyperplastic lesions in a new model for the sequential analysis of liver carcinogenesis. 1977; 88: 595-609.
7. Sell S. Is there a liver stem cell? Cancer Res.-1990; 50: 3811-5.
8. Гумерова А.А., Киясов А.П. Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации печени. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007; 2(4): 39-46.
9. Урываева, И. В.; Цитрин, Е. Б.; Городецкий, С. И.; Цветкова, И. А.; Делоне, Г. В.; Гуляев, Д. В.; Хрущов, Н. Г. Фенотипические признаки стволовых

клеток – экспрессия мембранного транспортера *Vsrp1/Abcg2* и экспорт красителя Hoechst 33342 – у гепатоцитов при регенерации печени. Доклады академии наук. 2004; 398(3): 422-425.

10. Шафигуллина А.К., Трондин А.А., Бурганова Г.Р. и др. Сравнение различных методов выделения, мечения и трансплантации звёздчатых клеток печени крыс. КТТИ. 2013; 3: 147-151
11. Kordes C, Sawitza I, Müller-Marbach A, Ale-Agha N, Keitel V, Klonowski-Stumpe H, CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 52(2): 410-7.
12. Cui L., Shi Y., Zhou X. et al. A set of microRNAs mediate direct conversion of human umbilical cord lining-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes. *Cell Death Dis.* 2013 Nov 14; 4: 918.
13. Patil P.B., Joshi M., Kuna V.K. et al. CD271 identifies functional human hepatic stellate cells, which localize in peri-sinusoidal and portal areas in liver after partial hepatectomy. *Cytotherapy.* 2014 Jul; 16(7): 990-999.
14. Kaibori M., Adachi Y., Shimo T. et al. Stimulation of liver regeneration after hepatectomy in mice by injection of bone marrow mesenchymal stem cells via the portal vein. *Transplant Proc.* 2012; 44(4): 1107-9.
15. Khuu D.N., Nyabi O., Maerckx C. et al. Adult human liver mesenchymal stem/progenitor cells participate in mouse liver regeneration after hepatectomy. *Cell Transplant.* 2013; 22(8): 1369-80.
16. Seki T., Yokoyama Y., Nagasaki H. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes hepatic regeneration after hepatic ischemia-reperfusion and subsequent hepatectomy in rats. *J Surg Res.* 2012; 178(1): 63-70.
17. Devine S.M., Cobbs C., Jennings M. et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood.* 2003; 101(8): 2999-3001.
18. Campard D., Lysy P.A., Najimi M. et al. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology.* 2008; 134(3): 833-48.

19. Popp F.C., Slowik P., Eggenhofer E. et al. No contribution of multipotent mesenchymal stromal cells to liver regeneration in a rat model of prolonged hepatic injury. *Stem Cells*. 2007; 25(3): 639-45.
20. Petersen B.E., Bowen W.C., Patrene K.D. et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*. 1999; 284(5417): 1168-70.
21. Andreeva D., Gazizov I., Yilmaz T. et al. Differentiation of transfected human umbilical cord blood stem cells in the regenerating liver of rats. Abstracts of 45th annual meeting of the European association for the study of the liver. *J. of Hepatol.*, 2010; 52: 353-4.
22. Шафигуллина А.К., Гумерова А.А., Трондин А.А. и др. Трансплантированные звездчатые клетки печени участвуют в регенерации органа после частичной гепатэктомии без риска развития фиброза печени. *КТТИ*. 2012; 3: 169-72.
23. Газизов И.М., Калигин М.С., Андреева Д.И. и др. Изменения микроструктуры печени после частичной гепатэктомии у крыс. *КТТИ*. 2013; 3: 101-105.

Ссылка на полную версию статьи:

<http://elibrary.ru/item.asp?id=23568919>