

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЦЕНТР НАУЧНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА  
«НАУКА И ПРОСВЕЩЕНИЕ»



# НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ:

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ:

МОНОГРАФИЯ

ПЕНЗА  
МЦНС «НАУКА И ПРОСВЕЩЕНИЕ»  
2025

УДК 001.1  
ББК 60  
Н76

**Р е ц е н з е н т ы:**

**Колесников Геннадий Николаевич** – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой  
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

**Удут Владимир Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,  
заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии,  
молекулярной и клинической фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

**Авторский коллектив**

Алаева Н.Н., Аменицкий А.В., Аменицкий Д.А., Богданов К.А. Бородин А.Н., Валова В.Н.,  
Доссо Л., Дустов Ж.А., Еникеева Э.Р., Заикина Э.И., Кучкаров Ж.Ж., Мирзоева И.Э., Нефёдов П.В.,  
Нефёдова Л.В., Нуридинов Х., Пластигин А.Е., Раджабова М.М., Родина Н.С., Рухович И.В.,  
Ховрин П.П.

**Н76**

**НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ,  
ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ: монография / Под общ. ред. Г. Ю. Гуляева — Пенза:  
МЦНС «Наука и Просвещение». — 2025. — 220 с.**

ISBN 978-5-00236-806-8

В монографии представлены теоретические подходы и концепции, аналитические обзоры, практические решения в конкретных сферах науки и общества.

Издание может быть интересно российским и зарубежным ученым, руководителям и служащим государственного аппарата, руководителям и специалистам учреждений и хозяйственных организаций, педагогам, аспирантам и студентам высших учебных заведений.

Ответственность за аутентичность и точность цитат, имен, названий и иных сведений, а также за соблюдение законодательства об интеллектуальной собственности несут авторы публикуемых материалов.

УДК 001.1  
ББК 60

© МЦНС «Наука и Просвещение» (ИП Гуляев Г. Ю.), 2025  
© Коллектив авторов, 2025

ISBN 978-5-00236-806-8

УДК 611

# ГЛАВА 5. ЗВЁЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ, ИХ ФЕНОТИП И СВОЙСТВА (ОБЗОР)

**Заикина Эльвира Ильдаровна**к.м.н., старший преподаватель  
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»**Научный руководитель: Киясов Андрей Павлович**

д.м.н., профессор

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

**Аннотация:** звёздчатые клетки печени (ЗКП) – одни из самых малоизученных клеток печени. На протяжении более 100 лет были описаны их свойства и функции, что нашло отражение в многочисленных названиях этой популяции непаренхиматозных клеток печени: липоциты печени, жиронакапливающие клетки печени, перисинусоидальные клетки печени, витамин-А-накапливающие клетки, клетки Ито. Несмотря на большую историю изучения, вопросов, касающихся фенотипа, свойств и значения этих клеток в развитии и регенерации печени намного больше, чем ответов. Поскольку гипотеза о ЗКП как её стволовых/прогениторных клетках находит всё больше подтверждений в исследованиях, возникает закономерный вопрос о возможности трансплантации этих клеток для восстановления печени при лечении её заболеваний различной этиологии. В настоящем обзоре рассмотрены современные данные о фенотипе и свойствах ЗКП, их изменения под влиянием различных факторов, а также перспективы применения данных клеток для генно-клеточной терапии заболеваний печени.

**Ключевые слова:** печень, звёздчатые клетки печени, факторы роста, дифференцировка, регенерация.

## HEPATIC STELLAR CELLS: PHENOTYPE AND PROPERTIES (REVIEW)

**Zaikina Elvira Ildarovna***Scientific adviser: Kiyasov Andrey Pavlovich*

**Abstract:** Hepatic stellate cells (HSCs) are one of the least studied types of liver cells. For over a century, the properties and functions of these cells have been described, leading to numerous names for this population of non-parenchymal liver cells: liver lipocytes, fat-storing liver cells, perisinusoidal liver cells, vitamin A-storing cells, and Ito cells. Despite the extensive history of research, there remain far more questions regarding the phenotype, properties, and significance of these cells in liver development and regeneration than there are answers. As the hypothesis of HSCs as hepatic stem/progenitor cells gains increasing support, the potential for HSC transplantation to restore liver function in the treatment of diverse hepatic pathologies becomes a compelling area of inquiry. This review examines current data on the phenotype and properties of HSCs, their changes under the influence of various factors, as well as the prospects for their application in gene-cell therapy for liver

diseases.

**Key words:** liver, hepatic stellate cells, growth factors, differentiation, regeneration.

Хронические заболевания печени различной этиологии – чрезвычайно актуальная проблема современной медицины. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении, до настоящего времени около 30 % населения Земли страдают болезнями печени и желчевыводящих путей. Многие годы смертность от заболеваний печени входит в первую десятку среди всех причин смерти и лидирует по этому показателю в гастроэнтерологии. К примеру, по данным ВОЗ за 2022 год только в мире от вирусных гепатитов ежегодно умирает около 1,3 миллиона человек, что соответствует 35000 случаям смерти в день [1]. К сожалению, существующие методы терапии заболеваний печени, несмотря на определённые успехи, остаются недостаточно эффективными, что приводит к высокой частоте развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе данных заболеваний. В таком случае единственным методом лечения становится трансплантация печени. Несмотря на тенденцию к увеличению количества операций по пересадке печени в мире, превышающее 34500 в год, нуждаемость в этом виде лечения, а именно число пациентов, находящихся в «листе ожидания» оказывается в разы больше (по данным ВОЗ за 2021 г.), что связано, в первую очередь, с дефицитом донорской печени, а также высокой стоимостью трансплантации и необходимостью последующей длительной иммуносупрессивной терапии. Поэтому очевидна необходимость поиска иных подходов к терапии данной группы заболеваний. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных путей решения этой проблемы является разработка принципиально новых методов лечения, основанных на применении методов генной и клеточной терапии с использованием стволовых клеток.

Поскольку гипотеза о звёздчатых клетках как стволовых/прогениторных клетках печени находит всё больше подтверждений в исследованиях различных учёных [2, 3], возникает закономерный вопрос о возможности трансплантации этих клеток для восстановления печени после её повреждений различной природы.

Звёздчатые клетки печени (ЗКП) являются самым загадочным клеточным типом печени. Впервые они были описаны Карлом фон Купфером в 1876 году, названы им «*sternzellen*» (пер. с нем. – звёздчатые клетки) и ошибочно отнесены к макрофагам. Позднее имя Купфера получили истинные осёдлые макрофаги печени. В последующие годы регулярно появлялись описания клеток, похожих на Купферовские «звёздчатые клетки», причём им присваивались различные названия: интерстициальные клетки (Сузуки), перисинусоидальные клетки печени, липоциты, перициты печени (Циммерман), витамин-А-накапливающие клетки. В 1951 году профессор Тосио Ито (Toshio Ito) обнаружил в перисинусоидальном пространстве печени человека некие клетки, содержащие вкрапления жира, которые он назвал «*shibo-chozo saibo*» — жирозапасающие клетки.

Позже, в 1971 году Кендзиро Вакэ доказал идентичность «*Sternzellen*» Купфера и жирозапасающих клеток Ито, а также подтвердил их способность к накоплению витамина А. Огромное количество работ, посвящённых исследованию ЗКП, и большое число названий этих клеток неизбежно приводили учёных к путанице. Поэтому в 1996 году был утверждён единый общепринятый термин – звёздчатые клетки печени.

Известно, что ЗКП располагаются в субэндотелиальном пространстве Диссе в непосредственном контакте с гепатоцитами. ЗКП составляют примерно одну треть непаренхиматозной популяции клеток и около 15% от общего числа клеток в печени. В ряде работ описано, что в печени человека преобладают ЗКП, расположенные перицентрально, в то время как в печени свиньи больше перипортально расположенных ЗКП.

С чем это связано, и в чём функциональное значение этих различий между видами пока остаётся неясным. Кроме того, несмотря на более чем 140-летнюю историю изучения ЗКП вопросов, касающихся их фенотипа и функций, остается намного больше, чем ответов.

На сегодняшний день известно, что ЗКП играют ведущую роль в регуляции гомеостаза ретиноидов. Есть данные, что в физиологических условиях около 50-80% всех ретиноидов организма депонируется в печени, из которых 80-90% находится в ЗКП. Однако, в одном из недавних исследований сообщалось о существовании ЗКП, которые не содержат витамин А [4], что указывает на гетерогенный фенотип этих клеток. Известно, что при культивировании ЗКП *in vitro*, а также при повреждении печени они переходят в активированное состояние и теряют витамин А, однако, биологическая роль ретиноидов в регуляции этого процесса по-прежнему остаётся загадкой.

Благодаря появлению новых методов молекулярной биологии, а также разработке методик по выделению и культивированию ЗКП стало возможным изучать фенотип ЗКП *in vitro* и на экспериментальных моделях животных *in vivo*.

В настоящее время золотым стандартом для идентификации ЗКП у крыс считается выявление в них белка промежуточных филаментов цитоскелета – десмина. В то же время для ЗКП человека надёжного специфичного маркёра до сих пор не найдено. Другими, менее специфичными маркёрами этих клеток являются кислый глиальный фибрillярный протеин (Glial fibrillary acidic protein, GFAP), сосудистая молекула клеточной адгезии (Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) и нестин.

Как уже было отмечено, для фенотипа ЗКП в покое характерно наличие цитоплазматических крупных липидных капель, содержащих витамин А [2, 5]. Под воздействием внешних неблагоприятных факторов, при повреждении печени, а также к концу первой недели культивирования в стандартных условиях, происходит активация ЗКП, которая проявляется не только в потере ими витамина А, но и в усилении экспрессии десмина, пролиферации ЗКП и их трансдифференцировке в миофибробласты [3, 5]. В то же время, самым надёжным маркёром активации ЗКП является экспрессия маркёра  $\alpha$ -ГМА [2], который от-

существует в других резидентных клетках нормальной или поврежденной печени, за исключением гладких мышечных клеток (ГМК) крупных сосудов. В ряде работ по изучению хронического повреждения с помощью двойного иммуногистохимического окрашивания в синусоидах печени были выявлены клетки, одновременно экспрессирующие а-ГМА и десмин. Исходя из этого было выдвинуто предположение, что ЗКП (при хроническом повреждении печени) последовательно дифференцируются из покоящихся клеток с фенотипом десмин(+)/а-ГМА (-) в активированные десмин(+)/а-ГМА(+), а затем в миофибробласты с фенотипом десмин(-)/а-ГМА(+). Также установлено, что активированные ЗКП отличаются от миофибробластов сократительной активностью, содержанием витаминов, а также ответом на цитокины, особенно на TGF- $\beta$ . Более того, как уже отмечалось, ЗКП способны экспрессировать кислый глиальный фибриллярный белок (GFAP) и VCAM-1, которые практически отсутствуют в миофибробластах. Интересным является тот факт, что ЗКП могут расти на различных типах матриксов, которые, в свою очередь, способны регулировать процесс их активации и различные направления дифференцировки. При культивировании ЗКП на коллагеновом матриксе I типа они оказываются более фиброгенными при воздействии TGF- $\beta$  по сравнению с культивированием на коллагеновом матриксе IV типа. Также ещё более удивительным является то, что при культивировании ЗКП на геле, обогащенным ламиином, имитирующем эффект базальной мембранны, ЗКП сохраняют фенотип покоя. Кроме того, было показано, что покоящийся фенотип ЗКП можно поддерживать также при культивировании в суспензии на неадгезивном пластике [6].

Известно, что ЗКП способны синтезировать компоненты межклеточного матрикса в здоровой печени: коллагены I, III, IV, V, VI, ламинин, фибронектин, тенасцин и целый ряд протеогликанов. Кроме того, при повреждении печени, активированные ЗКП также продуцируют значительное количество межклеточного вещества, в частности коллаген I типа. Именно поэтому многие исследователи считают ЗКП главными «виновниками» развития фиброза и цирроза печени. Однако, на сегодняшний день данная гипотеза подвергается сомнению и нуждается в тщательной проверке, поскольку активированные ЗКП вырабатывают также MMP9 и другие металлопротеиназы, которые обладают протеолитической активностью и расщепляют белки внеклеточного матрикса. Таким образом, по-видимому, можно говорить о том, что ЗКП могут участвовать в ремоделировании внеклеточного матрикса в ходе регенерации печени, обеспечивая соединительнотканный каркас для регенерации паренхиматозных клеток печени, и не являются основными инициаторами развития фиброза печени.

До сих пор нерешённым является вопрос происхождения ЗКП. Так, в фенотипе ЗКП *in vitro* во время формирования ими монослоя были выявлены цитокератины (ЦК) 18 и 19 – эпителиальные маркёры, характерные для гепатобластов [7]. Кроме того, экспрессия ЦК 8, 18 и 19 была показана в ЗКП человека и крысы в раннем пренатальном периоде. Исходя из этого было высказано предположение, что ЗКП имеют эпителиальное происхождение, и единый предше-

ственник с гепатобластами. Известно, что ЗКП экспрессируют мезенхимные маркеры виментин, десмин, а-ГМА, что свидетельствует о мезенхимном происхождении этих клеток. В то же время, в ЗКП были найдены молекулы адгезии нервных клеток (N-CAM), нестин, GFAP, синаптофизин, нейротрофины и рецепторы к ним фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), что говорит о возможности их нейроэктодермального происхождения. Более того, в литературе встречается описание феномена мезенхимально-эпителиальной трансдифференцировки (МЭТ) ЗКП при культивировании ЗКП *in vitro* [3]. Эти факты, несомненно, свидетельствуют о значительной фенотипической пластичности ЗКП, а также их возможности служить источником развития гепатоцитов.

В последнее время появляется всё больше данных, позволяющих рассматривать ЗКП в качестве основного кандидата на роль региональной стволовой клетки печени или популяции прогениторных клеток. Прежде всего, это обусловлено экспрессией ЗКП маркёров стволовых клеток CD133, Bcl-2, C-kit [2, 8], а также способностью синтезировать важные цитокины и факторы роста, такие как фактор стволовых клеток SCF [8], фактор роста гепатоцитов HGF [9], эпидермальный фактор роста EGF [10], мезенхимальный морфогенный протеин эпиморфин [11], кислый FGF [12], эритропоэтин [13], плейотрофин [14], нейротрофин [15], необходимые для поддержания и регулирования стволового компартмента. Помимо этого, появляются всё новые доказательства того, что ЗКП играют значительную роль в формировании печени и являются важнейшим участником восстановления паренхимы в ходе регенерации печени [16].

Всё больше исследований подтверждает роль звёздчатых клеток печени как стволовых/прогениторных клеток [2, 3]. Это открывает перспективы использования этих клеток для трансплантации и восстановления повреждённой печени. Основная проблема заключается в том, что задача направленной дифференцировки ЗКП остается до сих пор нерешённой. И открытым остаётся вопрос: будут ли трансплантированные клетки дифференцироваться в гепатоциты, или основным направлением их дифференцировки станет трансформация в миофибробласти?

В ряде работ показано, что активированные ЗКП могут дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки *in vitro* и способствовать регенерации печени *in vivo* [17]. В то же время, другим исследователям в проведённых ими экспериментах не удалось продемонстрировать дифференцировку ЗКП в эпителиальные клетки в процессе регенерации печени у мышей. В недавних работах нашей лаборатории была показана способность ЗКП приобретать морфологию и фенотипические характеристики гепатоцитоподобных клеток при культивировании с добавлением факторов роста HGF, FGF4 [5], однако, участие в регенерации печени таких клеток не изучалось.

Таким образом, на сегодняшний день, сведения о способности ЗКП дифференцироваться в гепатоцитарном направлении немногочисленны и противоречивы, что диктует необходимость прицельного изучения данного вопроса.

При этом, закономерно возникают вопросы: каким образом можно наиболее эффективно индуцировать гепатоцитарную дифференцировку ЗКП? Можно ли для этого использовать методы генетической модификации (с помощью вирусных векторов)? Как будут вести себя модифицированные ЗКП при трансплантации и какую роль будут играть в процессе регенерации печени при её повреждении? Будут ли они способствовать развитию фиброза, или же обеспечат полноценную регенерацию печени и редукцию фиброза? А также, что немаловажно: как метод генетической модификации повлияет на фенотип самих ЗКП *in vitro* и *in vivo*? Детальное изучение фенотипа нативных и генетически модифицированных ЗКП при культивировании *in vitro* и на экспериментальных моделях повреждения при трансплантации ЗКП *in vivo* позволят прояснить накопившиеся противоречия.

Известно, что ЗКП продуцируют различные факторы роста, которые являются митогенами для клеток печени и играют важную роль в ходе онтогенеза печени, а также в процессе печёночного этапа гемопоэза [5]. Наиболее изученными из них являются фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte Growth Factor, HGF) [9], фактор роста фибробластов 4 (Fibroblast Growth Factor 4, FGF4) [18], фактор стволовых клеток (Stem Cell Factor, SCF) [8], эпидермальный фактор роста (Epidermal Growth Factor, EGF) [10]. На сегодняшний день известно, что факторы роста HGF и FGF4 являются ключевыми для дифференцировки клеток-предшественниц в эпителиальные клетки – гепатоциты и холангиоциты в процессе эмбриогенеза печени [5]. В печени данные факторы вырабатывают ЗКП в ходе онтогенеза и в процессе регенерации органа. В ряде исследований было показано, что FGF4 необходим на начальной стадии энтодермального преобразования и играет важную роль в спецификации энтодермы, он может инициировать пролиферацию мезодермальных и энтодермальных клеток, а также способствовать развитию печени плода.

В свою очередь, HGF индуцирует дифференцировку гепатоцитов, прекративших активную пролиферацию [19], активирует синтез ДНК при их повреждении, кроме того, он необходим для нормального развития эпителиальных клеток печени – их выживания, пролиферации и миграции [20].

В связи с этим, большинство работ по индукции гепатоцитарной дифференцировки стволовых/прогениторных клеток посвящено изучению действия FGF4 и HGF как ключевых факторов роста печени.

Впервые фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte Growth Factor, HGF) был обнаружен Nakamura и соавт. в 1984 в крови крыс, перенесших операцию частичной гепатэктомии (70 %). Благодаря тому, что данный фактор стимулировал синтез ДНК и пролиферацию гепатоцитов взрослых крыс в первичной культуре, он был назван ими фактором роста гепатоцитов, или гепатотропин. Позже выяснили, что рассеивающий фактор (Scatter Factor), впервые полученный из эмбриональных фибробластов человека (MRC5), и описанный Higashio и соавт. цитотоксический фактор опухоли (tumor cytotoxic factor, TCF), вырабатываемый фибробластами лёгких человека (IMR90), абсолютно идентичны

HGF по аминокислотному составу. Этот факт говорит о том, что помимо митогенного действия на гепатоциты у HGF имеются и другие эффекты [20]. HGF стимулирует морфогенез, пролиферацию некоторых типов эпителиоцитов, клеток сосудистого эндотелия и меланоцитов. Кроме этого, HGF вовлечён во многие этапы патогенеза и процессы развития заболеваний, во время которых он стимулирует репликацию ДНК, подавление опухолевого роста, пролиферацию, выживание и подвижность клеток. Многогранные биологические действия HGF, опосредованы через с-Met тирозин-киназный трансмембранный receptor [21]. Интересно, что HGF человека гомологичен кошачьему, мышенному, крьсиному (93,2–93,3 %) и свиному фактору роста гепатоцитов. HGF продуцируют стромальные клетки [21], а в печени источником данного фактора являются ЗК-PSchirmacher1992, Maher1993, Ramadori1992, Lee2005. Действие HGF направлено на гепатоциты – он усиливает в них синтез альбумина и метаболизм липидов, а при повреждении печени активирует синтез ДНК гепатоцитов [20]. Кроме того, HGF является медиатором эпителиально-мезенхимального взаимодействия [21], а также способствует поддержанию жизнеспособности эпителиальных клеток печени, их пролиферации и подвижности.

В экспериментах на мышах было показано, что дефект данного фактора роста и/или его рецептора C-met приводит к гипоплазии печени и нарушению структуры паренхимы вследствие подавления пролиферации гепатобластов, усиления апоптоза и недостаточной клеточной адгезии [22]. На модели острого повреждения печени, было установлено, что уровень HGF возрастает уже через 3-6 часов после частичной гепатэктомии (ЧГ), и сохраняется стабильно высоким в течение суток, достигая 20-ти кратного увеличения концентрации в плазме крови [9, 23], что стимулирует миграцию прогениторных клеток в печень. При помощи метода Нозерн blot (Northern blot) было установлено, что после ЧГ уровень мРНК HGF увеличивается также в отдаленных интактных органах, таких как лёгкие, почки и селезёнка [23]. Этот факт говорит о том, что HGF, вырабатываемый в данных органах, попадает в кровь, достигает печени и также вносит вклад в процесс её регенерации. В работе Ishiki Y. и соавт. было показано, что при внутривенном введении рекомбинантного человеческого HGF (rh-HGF) мышам, перенёсшим ЧГ, происходит активация пролиферации гепатоцитов, в то время как введение анти-HGF IgG даёт противоположный эффект [24]. Интересным является тот факт, что HGF накапливается преимущественно именно в поврежденных органах, вероятно, в интактных органах не происходит активация рецептора с-Met из-за отсутствия необходимости в восстановлении тканей, хотя молекулярная основа этого явления остается неясной [21]. В исследованиях Fang и соавт. было показано, что HGF вырабатывается в больших количествах синусоидальными клетками на ранней стадии алкогольного гепатита, но его экспрессия снижается вблизи фиброзных областей [25]. Кроме того, были получены доказательства того, что HGF может приводить к обратному развитию цирротических изменений, которые были вызваны диметилнитрозамином у крыс. В данном эксперименте дополнительное введение HGF приво-

дило к расщеплению внеклеточного матрикса и восстановлению гепатоцитов, что, в результате, уменьшило летальные исходы у животных [26]. Также антифибротическое свойство HGF было продемонстрировано и на других экспериментальных моделях цирроза [26].

Кроме действия *in vivo* HGF также является сильным митогеном для гепатоцитов *in vitro*. Хорошо известны эксперименты по добавлению HGF для индуцирования гепатоцитарной дифференцировки к культуре стволовых клеток, образовавших монослои и прекративших активную пролиферацию [19]. В ряде исследований японских учёных было показано, что предтрансплантационная дифференцировка МСК в гепатоциты при культивировании с HGF способствует регенерации печени после воздействия четырёххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>), что проявляется уменьшением уровня трансаминаз в крови и повышением количества сывороточного альбумина. Также они показали, что трансплантация преддифференцированных МСК снижает риск развития фиброза печени, который теоретически мог быть спровоцирован введением фракции стромальных клеток [27].

Таким образом, очевидно, что HGF является ключевым фактором, играющим важную роль в развитии печени, который также способствует её регенерации и восстановлению после повреждений.

Фактор роста фибробластов FGF4 представляет собой белок, который является членом семейства факторов роста фибробластов (FGF). Известно, что факторы роста семейства FGF (aFGF и bFGF) – многофункциональные белки: они являются митогенами для фибробластов, участвуют в различных биологических процессах, включая эмбриональное развитие, рост клеток и морфогенез. Кроме того, они играют важную роль в процессе восстановления/заживления тканей, поскольку обладают нейротрофическим и ангиогенным свойствами.

FGF4 считается одним из самых важных членов семейства FGF. Кроме того, что он является митогеном для фибробластов и эндотелиальных клеток, он также стимулирует пролиферацию различных клеток мезенхимного происхождения, включая гладкомышечные и клетки сосудистого эндотелия, и способствует развитию печени плода. Было описано, что факторы семейства FGF могут влиять на пролиферацию, миграцию и дифференцировку ЗКП. Известно, что FGF4 не экспрессируется в тканях взрослого организма в норме, но в период эмбриогенеза он необходим на начальной стадии энтодермального преобразования и играет решающую роль в спецификации энтодермы.

В эксперименте, проведенном Alaimo и соавт. было показано, что стволовые клетки крови человека при культивировании в среде с добавлением только HGF и FGF4 уже в течение 7 дней могут приобретать морфологию и фенотип гепатоцитов, а также синтезировать мочевину и накапливать гликоген [28]. В статье C. Lange и соавт. было описано, что FGF4 может самостоятельно инициировать процесс дифференцировки костномозговых МСК в гепатоцитоподобные клетки [29]. В то же время в ряде работ было показано, что МСК, полученные из разных источников (пуповинной крови человека, костного мозга

крысы), при культивировании в течение трёх недель в среде с добавлением дексаметазона, онкостатина М и факторов роста EGF, HGF, FGF1, FGF4 не только приобретают фенотип и морфологию гепатоцитов, но также начинают выполнять ряд характерных для них функций, а именно, секретировать альбумин, синтезировать мочевину и индуцировать цитохром p450 [30].

В работе Негера и соавт. описаны клетки, выделенные из здоровой печени взрослого человека, которые способны сохранять жизнеспособность в культуре спустя 2-3 недели после гибели гепатоцитов, и экспрессировать маркёры мезенхимальных стволовых клеток (CD29, CD73, CD44, CD90), виментин, нестин и α-ФП, а, в отдельных случаях, ЦК 8 и ЦК18 [31]. Авторы называют данные клетки стволовыми клетками печени (*human liver stem cell*) и отмечают, что после добавления к ним факторов роста HGF и FGF4 в них выявляются цитохром P450, альбумин и начало синтеза мочевины, что свидетельствует о дифференцировке данной популяции клеток в гепатоциты. При трансплантации данных клеток мышам с острым токсическим повреждением печени и тяжёлым комбинированным иммунодефицитом они способствовали её регенерации. Исходя из того, что описанная методика выделения полностью идентична методике выделения ЗКП по методу Сеглена [16], можно предположить, что описанные в данной работе «стволовые клетки печени» – это не что иное как звёздчатые клетки печени.

Тот факт, что у ЗКП имеются рецепторы к факторам роста HGF и FGF-4 говорит о том, что ЗКП являются не только продуцентами данных факторов роста, но и их мишенью. Это свидетельствует о возможности аутокринной регуляции дифференцировки ЗКП, что и было подтверждено в работе нашей лаборатории: при культивировании ЗКП в среде с добавлением факторов роста HGF и FGF4 они приобретали характерную для гепатоцитов морфологию и начинали экспрессировать маркёры, типичные для гепатобластов (α-ФП и ЦК18) [5].

Таким образом, HGF и FGF4 играют важную роль в поддержании гомеостаза и функционального восстановления печени, а также могут способствовать направленной дифференцировке клеток-предшественниц/ЗКП в гепатоцитарном направлении. Поэтому данные факторы роста являются перспективными для применения и разработки новых методов терапии заболеваний печени.

Создание генетически модифицированных клеток, экспрессирующих терапевтические гены, является одним из перспективных направлений, способных повысить эффективность генной и клеточной терапии. В связи с этим, становится актуальной разработка действенных и безопасных способов переноса генов в клетки-мишени. Так, на сегодняшний день для этих целей могут применяться как вирусные (биологические), так и невирусные (химические и физические) методы.

### Список источников

1. WHO sounds alarm on viral hepatitis infections claiming 3500 lives each day.  
– Geneva: New release, 2024
2. Гумерова А.А., Титова М.А., Киясов А.П. Экспрессия маркеров различ-

ных типов клеток печени на ранних этапах пренатального развития человека // Цитология. — 2007. — Т. 2. — С. 133–141.

3. Hepatocyte nuclear factor 4 induces a tendency of differentiation and activation of rat hepatic stellate cells / K. Liu, M-G. Guo, X-L. Lou et al. // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, no. 19. — P. 5856–5866.

4. Vitamin A-poor lipocytes: a novel desminnegative lipocyte subpopulation, which can be activated to myofibroblasts / G.A. Ramm, R.S. Britton, R. O'Neill et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 532–541.

5. Шафигуллина А.К. Влияние звёздчатых клеток печени на фенотип мезенхимных стволовых клеток крысы *in vitro*: Дисс. кандидата наук / Шафигуллина А.К.; «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — 2013.

6. Friedman S.L., Yamasaki G., Wong L. Modulation of transforming growth factor beta receptors of rat lipocytes during the hepatic wound healing response. Enhanced binding and reduced gene expression accompany cellular activation in culture and *in vivo* // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269. — P. 10551–10558.

7. Киясов А.П., Гумерова А.А., Титова М.А. Мезенхимально-эпителиальная трансформация клеток Ито *in vitro* // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2006. — № 3. — С. 150–154.

8. Expression of stem cell factor and its receptor, c-kit, during liver regeneration from putative stem cells in adult rat / K. Fujio, R. P. Evarts, Z. Hu et al. // Lab. Invest. — 1994. — Vol. 70. — P. 511–516.

9. HGF/hepatopoietin A is expressed in fat-storing cells from rat liver but not myofibroblast-like cells derived from fat-storing cells / P. Schir macher, A. Geerts, A. Pietrangelo et al. // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 5–11.

10. Activation of rat liver perisinusoidal lipocytes by transforming growth factors derived from myofibroblastlike cells. A potential mechanism of self-perpetuation in liver fibrogenesis / M. G. Bachem, D. Meyer, R. Melchior et al. // J. Clin. Invest. — 1992. — Vol. 89. — P. 19–27.

11. Epimorphin expression and stellate cell status in mouse liver injury / R. Yoshino, K. Miura, D. Segawa et al. // Hepatol. Res. — 2006. — Vol. 34, no. 4. — P. 238–249.

12. Houck K.A., Michalopoulos G.K. Altered responses of regenerating hepatocytes to norepinephrine and transforming growth factor type beta // J. Cell Physiol. — 1989. — Vol. 141. — P. 503–509.

13. Eckardt K.U. Erythropoietin production in liver and kidneys // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1996. — Vol. 5, no. 1. — P. 28–34.

14. Pleiotrophin/heparin-binding growth-associated molecule as a mitogen of rat hepatocytes and its role in regeneration and development of liver / K. Asahina, H. Sato, C. Yamasaki et al. // Am. J. Pathol. — 2002. — Vol. 160. — P. 2191–2205.

15. Regulation of hepatic stellate cell differentiation by the neurotrophin receptor p75NTR / M.A. Passino, R.A. Adams, S.L. Sikorski, K. Akassoglou // Science. — 2007. — Vol. 315. — P. 1853–1856.

16. Сравнение различных методов выделения, мечения и трансплантации

- звёздчатых клеток печени крысы / А.К. Шафигуллина, А.А. Трондин, Г.Р. Бурганова и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2013. — Т. 8, № 3.
17. Fate-Mapping evidence that hepatic stellate cells are epithelial progenitors in adult mouse livers. / L. Yang, Y Jung, A Omenetti et al. // Stem Cells. — 2008. — Vol. 26, no. 8. — P. 2104–2113.
18. Expression of acidic fibroblast growth factor in regenerating liver and during hepatic differentiation / E. R. Marsden, Z. Hu, K. Fujio et al. // Lab. Invest. — 1992. — Vol. 67, no. 4. — P. 427–433.
19. Development of a non-transformed human liver cell line with differentiated-hepatocyte and urea-synthetic functions: applicable for bioartificial liver / J. H. Yoon, H. V. Lee, J. S. Lee et al. // Int. J. Artif. Organs. — 1999. — Vol. 22, no. 11. — P. 769–777.
20. Human hepatocyte growth factor in plasma from patients with fulminant hepatic failure / E. Gohda, H. Tsubouchi, H. Nakayama et al. // Exp. Cell Res. — 1986. — Vol. 166. — P. 139–150.
21. Nakamura T., Mizuno S. The discovery of Hepatocyte Growth Factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine // Proc. Jpn. Acad. — 2010. — Vol. 86. — P. 588–610.
22. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud / F. Bladt, D. Riethmacher, S. Isenmann et al. // Nature. — 1995. — Vol. 376, no. 6543. — P. 768–771.
23. Possible endocrine control by hepatocyte growth factor of liver regeneration after partial hepatectomy / T. Kinoshita, S. Hirao, K. Matsumoto, Nakamura and T. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1991. — no. 17. — P. 330–335.
24. Anti-hepatocyte growth factor antibody inhibits hepatocyte proliferation during liver regeneration / A. W. Burr, K. Toole, C. Chapman et al. // J. Pathol. — 1998. — no. 185. — P. 298–302.
25. Hepatocyte proliferation as an indicator of outcome in acute alcoholic hepatitis / J. W. Fang, G. L. Bird, T. Nakamura et al. // Lancet. — 1994. — no. 343. — P. 820–823.
26. Hepatocyte growth factor suppresses the onset of liver cirrhosis and abrogates lethal hepatic dysfunction in rats / Y. Matsuda, K. Matsumoto, T. Ichida, Nakamuraand T. // J. Biochem. — 1995. — no. 118. — P. 643–649.
27. Therapeutic effect of transplanting HGF-treated bone marrow mesenchymal cells into CCl<sub>4</sub>-injured rats / S. Oyagi, M. Hirose, M. Kojima et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 44, no. 4. — P. 742–748.
28. Blood-Derived Stem Cells (BDSCs) Plasticity: *in vitro* Hepatic Differentiation / G. Alaimo, E. Cozzoli, G. Marfe et al. // Journal of Cellular Physiology. — 2013. — P. 1249–1254.
29. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells / C. Lange, P. Bassler, M. V. Lioznov et al. // World J Gastroenterol. — 2005. — Vol. 11, no. 29. — P. 4497–4504.
30. Fibroblast growth factor-4 and hepatocyte growth factor induce differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocytes / X. Q. Kang, W. J. Zang, L. J. Bao et al. // World J. Gastroenterol. — 2005. — Vol.

11, no. 47. — P. 7461–7465.

31. Isolation and Characterization of a Stem Cell Population from Adult Human Liver/ M.B.Herera, S.Bruno, S.Buttiglieri et al. // Stem Cells. – 2006. – Vol.24. – P.2840-2850.

*Авторский коллектив*

*Алаева Н.Н., Аменицкий А.В., Аменицкий Д.А., Богданов К.А. Бородин А.Н., Валова В.Н.,  
Доссо Л., Дустов Ж.А., Еникеева Э.Р., Заикина Э.И., Кучкаров Ж.Ж.,  
Мирзоева И.Э., Нефёдов П.В., Нефёдова Л.В., Нуридинов Х.,  
Пластинин А.Е., Раджабова М.М., Родина Н.С., Рухович И.В., Ховрин П.П.*



**НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ  
НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И  
ТЕХНОЛОГИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ,  
ДОСТИЖЕНИЯ И ИННОВАЦИИ**

**Монография**

Под общей редакцией

кандидата экономических наук Г. Ю. Гуляева

Подписано в печать 27.03.2025.

Формат 60×84 1/16. Усл. печ. л. 12,1

Тираж 500 экз.

МЦНС «Наука и Просвещение»  
440062, г. Пенза, Проспект Строителей д. 88, оф. 10  
[www.naukaip.ru](http://www.naukaip.ru)

ISBN 978-5-00236-806-8

A standard linear barcode representing the ISBN number 9785002368068. The barcode is oriented vertically and has a thick vertical line on the left side.

9 785002 368068 >