

УДК 616.36-092

## Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение

Д.В. Гарбузенко

*(Челябинская государственная медицинская академия)*

### Mechanisms of compensation of structure and function of the liver at its damage and their practical significance

D.V. Garbuzenko

**Цель обзора.** Описать компенсаторно-приспособительные процессы, регулирующие регенерацию печени после ее повреждения. Представить методы, направленные на стимуляцию регенерации печени при циррозе.

**Основные положения обзора.** Результаты научных исследований позволяют квалифицировать гепатоциты как унипотентную коммитированную популяцию стволовых клеток, способных поддерживать постоянство структуры и функции печени при повреждении любой этиологии. Факторы, продуцируемые как самой печенью, так и внепеченочными тканями, взаимодействуя между собой и со специфическими рецепторами клеточных мембран, регулируют этот компенсаторный механизм. С целью стимуляции регенерационных процессов при циррозе предложено несколько методов, среди которых наибольшее распространение получили использование рекомбинантных факторов роста, трансплантация фетальных гепатоцитов и стволовых клеток костного мозга, а также различные виды дозированного повреждения ткани печени.

**Заключение.** Знание механизмов компенсации структуры и функции печени имеет важное практическое значение для разработки способов коррекции различных патологических состояний. В частности, у больных циррозом применение методов воздействия на процессы регенерации целесообразно как для лечения самого заболевания и его осложнений, так и для подготовки к ортотопической трансплантации печени.

**Ключевые слова:** печень, функции печени, регенерация печени.

**The aim of review.** To describe the compensatory and adaptive processes regulating neogenesis of liver after its damage. To present the methods of stimulation of liver regeneration at cirrhosis.

**Original positions of the review.** Results of scientific studies allow to qualify hepatocytes as unipotent committed population of stem cells, capable to sustain constance of structure and function of liver at damage due to any cause. The factors, both intrahepatic and extrahepatic, interreacting among themselves and with specific receptors of cellular membranes, control this compensatory mechanism. Several methods to stimulate regenerative processes at liver cirrhosis were proposed including most widely applied use of recombinant growth factors, transplantation of fetal hepatocytes and bone marrow stem cells as well as various types of dosed damage of liver tissue.

**Conclusion.** Knowledge of mechanisms of compensation of structure and function of the liver has the important practical value for development of methods of treatment of various diseases. In particular, in patients with cirrhosis modulation of neogenesis processes is expedient both for treatment of disease and its complications, and for orthotopic liver transplantation lead-up.

**Key words:** liver, functions of liver, regeneration of the liver.

Известная феноменальная способность печени после повреждения любой этиологии регулировать свой рост и массу, а также поддерживать постоянство структуры и функции, связана с уникальными свойствами ее паренхиматозных клеток — гепатоцитов. Считается, что при отсутствии стимуляции роста гепатоциты в течение жизни делятся один или два раза. Однако после повреждения либо удаления фрагмента печени запускается последовательный механизм, основными компонентами которого являются пролиферация, дифференцировка и миграция клеток, а также реструктуризация стромы и ангиогенез [26]. Факторы, продуцируемые как самой печенью, так и внепеченочными тканями, взаимодействуя между собой и со специфическими рецепторами клеточных мембран, регулируют этот компенсаторный механизм (рис. 1) [24].

Способность дифференцированных клеток печени к самоподдержке на протяжении всей жизни организма позволяет квалифицировать гепатоциты как унипотентную коммитированную популяцию стволовых клеток. Вместе с тем доказано существование в печени и факультативных стволовых клеток, к которым относятся недифференцированные клетки, находящиеся в системе желчных протоков (клетки каналов Геринга). Их ближайшие потомки, овальные клетки, могут дать начало нескольким клеточным линиям, в том числе гепатоцитам и клеткам желчного эпителия [12]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* была показана возможность развития гепатоцитов и овальных клеток из стволовых клеток костного мозга, которые функционально являются мультипотентными, способными к самовоспроизведению при симметричном делении и дают начало клеткам-предшественникам при асимметричном делении, но это должным образом не было идентифицировано *in vivo* [30]. Если самообновление является уникальным свойством стволовых клеток, то клетки-предшественники, являющиеся их потомками, пролиферируют и дифференцируются в соматические популяции, но сами не сохраняются. Они могут иметь одноили мультилинейный потенциал, но способны только к кратковременной перестройке ткани [45].

Несмотря на то, что печень взрослых животных содержит стволовые недифференцированные клетки, они не активируются ни при постнатальном росте, ни при регенерации после частичной гепатэктомии. В этих случаях нормальный рост осуществляется за счет пролиферации

зрелых, нередко очень высокоплоидных гепатоцитов. Только при функциональной несостоятельности, когда гепатоциты утрачивают способность к размножению, рекрутируются клетки факультативного резерва печени [10].

Вопрос о причинах, инициирующих регенерационный каскад, до настоящего времени окончательно не решен. Одна из теорий предполагает, что гемодинамическая перегрузка, которой подвергается остаток печени после ее резекции, активирует индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и циклооксигеназу 2, что приводит к повышенной продукции оксида азота (NO) и простагландинов [32]. При этом подчеркивается значение сохранения портального кровотока, постоянство которого поддерживается за счет печеночного артериального буферного ответа [38].

NO и простагландины сенсбилизируют макрофаги печени к вторичным индукторам воспаления, прежде всего к эндотоксину грамотрицательной микрофлоры кишечника, уровень которого в сыворотке крови после резекции печени повышается. Это связано как с транслокацией бактерий из кишечника, обусловленной нарушением местного иммунитета, изменением состава флоры и повышением его проницаемости, так и с уменьшением абсолютного числа клеток Купфера и угнетением их функции [62].

Сенсбилизированные макрофаги вырабатывают *фактор некроза опухоли  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), который является многофункциональным цитокином, передающим сигналы через два типа рецепторов: TNFR-1 (p55) и TNFR-2 (p75). В печени он действует как медиатор острофазового ответа и обладает цитотоксическим действием при многих

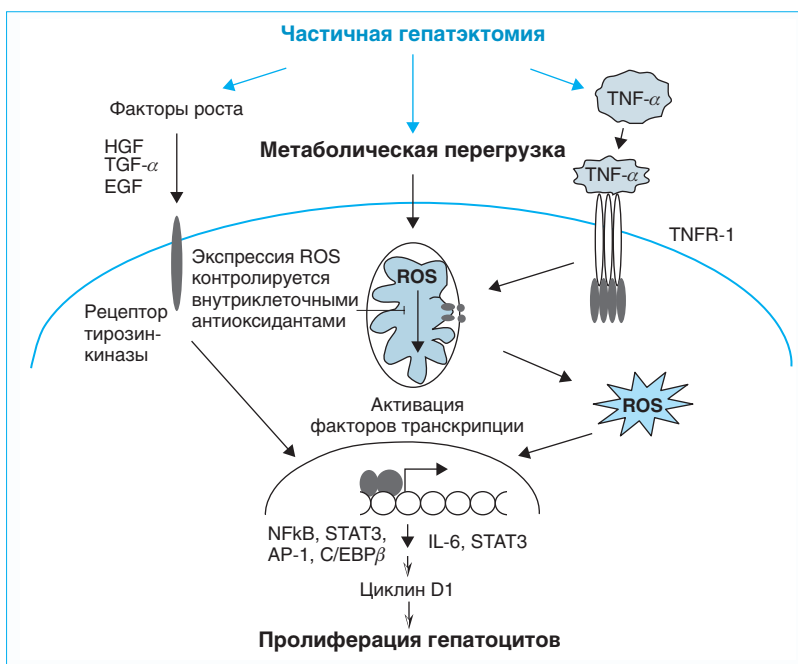


Рис. 1. Механизмы регуляции регенерации печени (по N. Fausto и соавт. [24])

типах ее повреждения.  $TNF-\alpha$ , как и *интеллектин-6* (IL-6), способствуют образованию в гепатоцитах *реактивных видов кислорода* (ROS) [21], избыток которых блокируется разнообразными механизмами, в частности окислением предназначенных для этой цели веществ типа глутатиона, что индуцирует пролиферацию и предотвращает апоптоз [46].

Сразу после частичной гепатэктомии повышается стимулированная  $TNF-\alpha$  экспрессия большого количества генов немедленного раннего ответа. Первыми были идентифицированы протоонкогены *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*. В настоящее время их насчитывается не менее 70. Важную роль в немедленном раннем генном ответе играет тирозин фосфатаза [27].

Возникший после повреждения печени оксидативный стресс активирует факторы транскрипции, такие как NF- $\kappa$ B, STAT3, AP-1, Nrf2, C/EBP $\beta$ , которые включаются в специфические места разнообразных генов и при взаимодействии между собой регулируют их трансактивацию. Следует отметить, что для стимуляции факторов транскрипции не требуется синтеза белка и зависит она от механизма посттрансляции.

Первоначально идентифицированный в В-лимфоцитах, NF-карраВ (NF- $\kappa$ B) [*англ. Nuclear factor for the kappa chain of B cells*] обнаружен во многих клеточных популяциях, включая гепатоциты и непаренхиматозные элементы. В клетках печени он представлен гетеродимером, состоящим из двух белковых субъединиц, — p65 (или relA) и p50, локализованных в цитоплазме. Из-за их связи с ингибитором I $\kappa$ B фактор NF- $\kappa$ B в этом состоянии неактивен. После освобождения от I $\kappa$ B гетеродимер p65/p50 перемещается к ядру клетки, где активирует гены, принимающие участие в воспалении, адгезии, регенерации и апоптозе. У крыс экспрессия NF- $\kappa$ B, индуцированная  $TNF-\alpha$ , начинается быстро, в пределах 30 мин, и заканчивается через 4–5 ч [40].

Стимулированная IL-6 активация STAT3, одного из компонентов фактора транскрипции STAT [*англ. Signal Transduction and Activators of Transcription*], после частичной гепатэктомии у крыс идет медленнее, чем NF $\kappa$ B. Для передачи сигнала IL-6 обычно использует рецептор gp130, вызывая его димеризацию. Активированная внутриклеточная тирозин киназа фосфорилирует gp130 и создает место для связывания STAT3, который в ядре фосфорилируется, транслоцируется и регулирует экспрессию большого количества генов, вовлеченных в передачу информации, острофазовый ответ и пролиферацию [22]. STAT3 обнаруживается в печени через 1–2 ч после операции и сохраняет свою активность до 4–6 ч. В настоящее время идентифицировано семь генов STAT [57].

Вторая фаза процесса регенерации определяется как отсроченно ранний генный ответ. Важную

роль в нем играет Bcl-X<sub>1</sub> — главный антиапоптозный ген в печени. После частичной гепатэктомии у мышей он способствует увеличению мРНК до максимальных значений через 8 ч после операции. Возможно, что Bcl-X<sub>1</sub> функционирует как антиоксидант, предотвращая повреждение клеток, вызванное ROS [58]. К генам клеточного цикла относятся p53, mdm2, p21, циклины и связанные с ними циклинзависимые киназы (cdks). [13]. При этом циклины D-типа вместе с их киназами играют ключевую роль в регуляции G<sub>1</sub>-фазы. Так, комплекс циклинD1/cdk4, чтобы преодолеть позднюю G<sub>1</sub> рестрикционную точку клеточного цикла, фосфорилирует факторы E2F. Комплекс циклинE/cdk2 модулирует переход G<sub>1</sub> в S-фазу, комплекс циклинаA/cdk2 важен для инициации репликации ДНК в S-фазу, а комплекс циклинB/cdk1 принимает участие в митозе. Активность всех киназ начинается через 13 ч и достигает максимального уровня к 24 часам после частичной гепатэктомии [34].

Однако сам по себе немедленный ранний и отсроченно ранний генный ответ во время регенерации печени не ведет к репликации ДНК. Для этого необходимы факторы роста, такие как гепатоцитарный (HGF), трансформирующий (TGF- $\alpha$ ), инсулиноподобные (IGF) 1, 2, плацентарный (PlGF), эпидермальный (EGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор, активирующий тромбоциты (PAF) и т. д. HGF, взаимодействуя с другими факторами роста, является потенциальным стимулятором синтеза ДНК в гепатоцитах [56]. Он осуществляет свое действие посредством паракринного или эндокринного механизма. В противоположность ему вырабатываемый гепатоцитами TGF- $\alpha$ , связываясь с рецепторами EGF, оказывает на них аутокринное влияние [19]. IGF-1 и IGF-2 представляют собой ярко выраженные митогены, занимающие важное место в росте и развитии организма. Наиболее изученный в настоящее время IGF-1, или соматомедин, после резекции печени вырабатывается в гепатоцитах и оказывает паракринное влияние на рецепторы непаренхиматозных клеток, способствуя их пролиферации [20]. Фактор роста соединительной ткани (CTGF), матриксный протеин, связываясь с фибронектином, играет существенную роль в активации овальных клеток [47]. Пролиферация гепатоцитов практически сразу после резекции печени индуцирует синтез металлопротеиназ, преимущественно желатиназы В, достигая пика во время воспалительной реакции с уменьшением в фазу восстановления [14].

Таким образом, биосинтез белков нескольких функциональных классов, включая факторы транскрипции, роста и сигналпередающие протеины, начинается уже через 5–6 ч после частичной гепатэктомии (фаза G<sub>1</sub>). Спустя 10–12 ч после

операции наблюдается усиленный синтез ДНК (фаза S), достигающий максимума между 24 и 48 часами. При этом пик синтеза ДНК билиарного эпителия отмечается через 36–48 ч, купферовских и звездчатых клеток — через 48 ч и, наконец, эндотелиальных клеток синусоидов — через 96 ч после операции. Переход через фазы клеточного цикла модулируется взаимодействием между циклинами, циклинзависимыми киназами и их ингибиторами. Спустя 7–10 дней после восстановления первоначальной массы печени регенерация прекращается.

По прошествии 72 ч, когда пролиферация гепатоцитов снижается, отдельные из них формируют бессосудистые скопления, представляющие собой широкие пластины, состоящие из 10–12 клеток. Инфильтрация их проникающими из микроциркуляторного русла эндотелиальными клетками-предшественниками, произведенными стволовыми клетками костного мозга, и дальнейшая пролиферация последних, а также увеличение синтеза протеаз, расщепление и повторный синтез внеклеточного матрикса с последующим образованием эндотелиальных трубочек приводит к восстановлению нормальной сосудистой структуры печени (рис. 2) [49].

Эндотелиальные клетки-предшественники мобилизуются в ответ на цитокиновую стимуляцию и ишемию. При этом их хемотаксис, миграцию, адгезию, дифференциацию и созревание в эндотелиальные клетки индуцируют тромбоциты [37]. Ведущими хемотаксическими и митогенными стимулами для эндотелиальных клеток служат ангиопоэтины, bFGF, PlGF, VEGF. Было показано, что большинство известных эндогенных протеинов, регулирующих ангиогенез, содержатся преимущественно в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, где делятся на его позитивные и негативные регуляторы [25]. Считается, что VEGF является наиболее мощным ангиогенным фактором, увеличение продукции которого пролиферирующими гепатоцитами после частичной гепатэктомии коррелирует с повышенной экспрессией его рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток, что индуцирует их пролиферацию [53]. Роль тромбоспондина-1, матриксного протеина, одного из пяти членов семейства тромбоспондиновых генов, противоречива, что может быть связано с разным уровнем его концентрации, типом и числом рецепторов, представленных в эндотелиальных клетках. Однако не исключается, что он является стимулятором ангиогенеза при повреждении печени [23].

Подводя итог сказанному, можно сказать, что ангиогенез является целостным процессом, включающим миграцию и деление эндотелиальных клеток, дегенерацию матрикса и рост сосудов, в который вовлечены циркулирующие или резидентные эндотелиальные клетки-предшественники, произведенные стволовыми клетками костного мозга. Он регулируется комплексным взаимодействием между различными ангиогенными факторами роста и воспалительными клетками. При этом местно действующий хемокин SDF-1 (CXCL12) способствует проникновению эндотелиальных клеток-предшественников в ишемизированные ткани [54].

Итак, все многообразие компенсаторных и приспособительных процессов в печени сводится к трем основным реакциям — регенерации, гипертрофии и перестройке тканей. Однако известно, что одной из причин структурных изменений в органе при циррозе является недостаточная репаративная регенерация. Кроме того, накопление фибриллообразующих коллагенов I, III и IV типов в пространстве Диссе приводит к его капилляризации и расстройству микроциркуляции в печени, что способствует нарушению ее функции и развитию портальной гипертензии [61]. Гипоксия, лежащая в основе прогрессирующей фиброза, играет роль и в неоваскуляризации цирротически измененной печени. Увеличение экспрессии TGF- $\beta_1$  ведет к инфильтрации тканей моноцитами-макрофагами и стимуляции выработки ангиогенных факторов роста и протеаз [35].

Под влиянием урокиназы происходит конверсия плазминогена в активный плазмин, который инициирует направленное разрушение белков

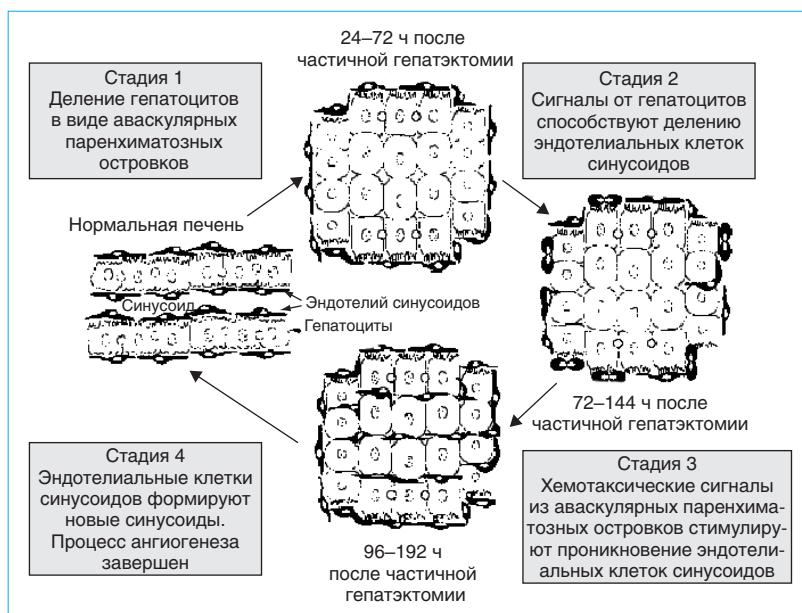


Рис. 2. Время и стадии процесса ангиогенеза во время регенерации печени (по М.А. Ross и соавт. [49])



базальной мембраны — фибронектина и ламинина [51]. Действуя на латентные матриксные металлопротеиназы и эластазу, он и, возможно, сама урокиназа обеспечивают последующую деградацию внеклеточного матрикса, что необходимо для миграции и инвазии эндотелиальных клеток. Кроме того, при их участии активируются практически все факторы роста, задействованные в ангиогенезе [6], что приводит к развитию микроциркуляторного сосудистого русла в паренхиме цирротически измененной печени, способствуя улучшению перфузии синусоидов и уменьшению гипоксии гепатоцитов [31]. Между тем при циррозе этот компенсаторный механизм часто неадекватен, что, вероятно, связано с недостаточной выработкой VEGF [42].

Становится очевидным, что стимуляция регенерации и ангиогенеза может быть одним из способов лечения цирроза печени и его осложнений [36]. Среди них наибольшее распространение получили использование рекомбинантных факторов роста, трансплантация фетальных гепатоцитов и стволовых клеток костного мозга, а также различные виды дозированного повреждения ткани печени.

В экспериментах на крысах с моделью цирроза было показано, что HGF за счет индукции апоптоза и угнетения пролиферации миофибробластов печени, а также уменьшения выработки ими TGF- $\beta_1$  оказывает на гепатоциты митогенный, антиапоптозный и противовоспалительный эффекты [43]. Использование низких доз IGF-1 способствует регенерации, редукции фиброза печени и, как следствие, улучшению ее функции и снижению выраженности портальной гипертензии [18]. Введение ангиопоэтина [44], так же как гена bFGF [39] и VEGF [52], стимулирует развитие сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, VEGF ослабляет капилляризацию синусоидов и в результате увеличения количества фенестр и проницаемости печеночных эндотелиальных клеток улучшает обмен между гепатоцитами и синусоидальной кровью [63].

Эмбриональные стволовые клетки были впервые получены из мышинной бластоцисты в 1981 г. В недифференцированном состоянии они бесконечно пролиферируют и могут генерировать различные типы клеток, в том числе гепатоциты [15]. Следует отметить, что фетальные клетки, выбранные для трансплантации, обладают очевидными преимуществами перед соматическими клетками взрослых доноров, так как имеют слабо экспрессированные комплексы главных антигенов гистосовместимости и способны вырабатывать уникальный комплекс цитокинов и факторов роста [7].

В настоящее время трансплантация фетальных гепатоцитов предлагается как альтернатива ортотопической пересадке печени. Она не только обеспечивает временное восстановление функ-

ции в период ожидания операции, но и является терапией ряда метаболических расстройств и фульминантной печеночной недостаточности. Однако этот метод не оказывает стойкого терапевтического эффекта, в связи с чем при циррозе применяется редко, хотя в ряде случаев позволяет улучшить функцию печени и таким образом увеличить продолжительность и качество жизни пациентов [55]. В аналогичном эксперименте на мышях было показано, что трансплантированные предшественники эпителиальных клеток фетальной печени пролиферируют и дифференцируются как в гепатоциты, так и в эпителиальные клетки желчных протоков с высокой способностью к репопуляции, способствуя восстановлению функции печени и снижению выраженности фиброза [67]. В целом важно подчеркнуть: несмотря на то, что эмбриональные стволовые клетки в настоящее время представляют наилучшую *in vitro* модель для дифференциации гепатоцитов, этические ограничения и возможная малигнизация являются главными ограничениями их использования в клинической практике [60].

I. Sakaida и соавт. [50] сообщили, что трансплантированные стволовые клетки костного мозга за счет увеличения экспрессии матриксных металлопротеиназ и разрушения коллагеновых волокон уменьшают фиброз печени. Это способствует улучшению выживаемости мышей с CCL<sub>4</sub>-индуцированным повреждением печени. Но остается неясным, связаны ли данные изменения с непосредственным влиянием этих клеток.

Применение гемопоэтических [48] и мезенхимальных [64] клеток-предшественников, произведенных стволовыми клетками костного мозга у животных с моделью цирроза печени, вызывает регрессию фиброза и стимулирует ее регенерацию, а введение в воротную вену эндотелиальных клеток-предшественников уменьшает за счет выработки ими HGF, TGF- $\alpha$ , EGF и VEGF экспрессию коллагена I типа, фибронектина, TGF- $\beta_1$ , индуцирует пролиферацию гепатоцитов, реконструкцию синусоидов и редукцию фиброза печени, улучшая таким образом ее функцию [59]. Теоретически преимуществ использования стволовых клеток костного мозга для стимуляции регенерации печени достаточно — это простота получения, способность к пролиферации, эффективность *in vitro* трансфекции, возможность применения аутологичных клеток. Но, несмотря на первые многообещающие результаты, ключевыми вопросами при этом являются отсутствие тканевой специфичности и недоказанность достижения необходимого уровня печеночной репопуляции у экспериментальных животных [41].

Хорошо изучены методы, стимулирующие регенерацию печени за счет дозированного повреждения ее ткани, например посредством резекции фрагмента [29], посегментарной микрорезекции

[8], электрокоагуляции [11], криодеструкции [1], воздействия низкоинтенсивного [2] и высокоинтенсивного [4] лазерного излучения. Вместе с тем установлено, что резекция цирротически измененной печени у крыс, несмотря на стимуляцию мощного пролиферативного ответа в оставшейся ее части, не приводит к полной нормализации клеточного состава паренхимы [9], что может быть связано с пониженной экспрессией циклинов, в частности циклина D1. Кроме того, значительно уменьшенный уровень IL-6 делает менее выраженной активность факторов транскрипции (STAT3, AP-1, C/EBP $\beta$ ). К тому же, регенерация цирротически измененной печени во многом зависит от запасов АТФ, а неадекватная респираторная функция митохондрий [65] способствует гипоксии гепатоцитов и уменьшению экспрессии HGF и его рецептора c-Met [33]. В этой патофизиологической ситуации дополнительной стимуляции митогенного эффекта можно достичь применением факторов роста и гормонов. Так, назначение EGF и инсулина крысам, перенесшим резекцию цирротически измененной печени, ускорило синтез ДНК [28], а введение VEGF [16], как и трийодтиронина [17], играющего роль гормона роста, за счет модуляции клеточного цикла генами немедленного раннего ответа индуцировало ангиогенез и пролиферацию гепатоцитов. Аналогичным эффектом вследствие повышения экспрессии NF- $\kappa$ B (P65), VEGF и циклина D1 обладает и кардиотропин-1 [66].

### Список литературы

1. Альперович Б.И., Орлов А.В., Киселёва Ю.В. Криодеструкция как метод лечения цирроза печени // *Анналы хир. гепатол.* — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 26–31.
2. Береснев А.В., Качанов А.В., Сипливый А.В., Петюнин А.Г. Использование многократного лазерного облучения в хирургическом лечении диффузных поражений печени // *Анналы хир. гепатол.* — 1998. — Т. 3, № 3. — С. 134–135.
3. Голови́ева Е.С. Патофизиологические механизмы неоангиогенеза, индуцированного воздействием высокоинтенсивного лазерного излучения на ткани (Экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 2003. — 38 с.
4. Коваленко В.Л., Абрамовская Н.В., Гарбузенко Д.В. Морфологическая характеристика компенсаторно-приспособительных реакций в цирротически измененной печени после воздействия на нее высокоинтенсивным лазерным излучением // *Уральский мед. журн.* — 2007. — № 12. — С. 75–78.
5. Манукьян Г.В., Ерамишанцев А.К., Сухих Г.Т., Маркарян А.Ш. Внутриорганный аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // *Анналы хир. гепатол.* — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 31–38.
6. Парфёнова Е.В., Плеханова О.С., Степанова В.В. и др. Урокиназный активатор плазминогена: механизмы участия в ремоделировании сосудов и ангиогенезе, генно-терапевтические подходы к реваскуляризации // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2004. — Т. 90, № 5. — С. 547–568.
7. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 57–61.
8. Пышкин С.А., Димов П.Г., Пирогова И.Ю., Батанов А.Н. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени // *Анналы хир. гепатол.* — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 60–69.
9. Сакута Г.А., Кудрявцев Б.Н. Клеточные механизмы регенерации цирротически измененной печени крыс. II. Влияние частичной гепатэктомии на пролиферацию, полиплоидизацию и гипертрофию гепатоцитов // *Цитология.* — 2005. — Т. 47, № 5. — С. 379–387.
10. Урываева И.В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени // *Изв. Акад. наук. Сер. биол.* — 2001. — № 6. — С. 728–737.
11. Усов Д.В. Регенерация печени и обратимость цирроза в клинической практике. — Тюмень: Вектор Бук ЛГД, 1994. — 380 с.
12. Фактор В.М., Радаева С.А. Стволовой резерв печени // *Онтогенез.* — 1991. — Т. 22, № 2. — С. 181–189.
13. Albrecht J.H., Rieland B.M., Nelsen C.J., Ahonen C.L. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the liver: role of nuclear localization and p27 sequestration // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 277, N 6 (Pt. 1). — P. 1207–1216.
14. Alwayn I.P., Verbesey J.E., Kim S. et al. A critical role for matrix metalloproteinases in liver regeneration // *J. Surg. Res.* — 2008. — Vol. 145, N 2. — P. 192–198.
15. Asahina K., Teramoto K., Teraoka H. Embryonic stem cells: hepatic differentiation and regenerative medicine for the treatment of liver disease // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* — 2006. — Vol. 1, N 2. — P. 139–156.

16. *Bockhorn M., Goralski M., Prokofiev D.* et al. VEGF is important for early liver regeneration after partial hepatectomy // *J. Surg. Res.* – 2007. – Vol. 138, N 2. – P. 291–299.
17. *Columbano A., Simbula M., Pibiri M.* et al. Triiodothyronine stimulates hepatocyte proliferation in two models of impaired liver regeneration // *Cell Prolif.* – 2008. – Vol. 41, N 3. – P. 521–531.
18. *Conchillo M., Prieto J., Quiroga J.* Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2007. – Vol. 99, N 3. – P. 156–164.
19. *Derynck R.* Transforming growth factor- $\alpha$ : a model for membrane-anchored growth factor // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 21393–21396.
20. *Desbois-Mouthon C., Wendum D., Cadoret A.* et al. Hepatocyte proliferation during liver regeneration is impaired in mice with liver-specific IGF-1R knockout // *FASEB J.* – 2006. – Vol. 20, N 6. – P. 773–775.
21. *Diehl A.M.* Cytokine regulation of liver injury and repair // *Immunol. Rev.* – 2000. – Vol. 174. – P. 160–171.
22. *Diessen U., Beraza N., Lutz H.H.* et al. Molecular dissection of gp130-dependent pathways in hepatocytes during liver regeneration // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 15. – P. 9886–9895.
23. *Elpek G.O., Gokhan G.A., Bozova S.* Thrombospondin-1 expression correlates with angiogenesis in experimental cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 14. – P. 2213–2217.
24. *Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J.* Liver regeneration // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 1. – P. 45–53.
25. *Folkman J.* Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2007. – Vol. 6, N 4. – P. 273–286.
26. *Furnus C.C., Inda A.M., Andrini L.B.* et al. Chronobiology of the proliferative events related to angiogenesis in mice liver regeneration after partial hepatectomy // *Cell Biol. Int.* – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 383–386.
27. *Gnainsky Y., Spira G., Paizi M.* et al. Involvement of the tyrosine phosphatase early gene of liver regeneration (PRL-1) in cell cycle and in liver regeneration and fibrosis effect of halofuginone // *Cell Tissue Res.* – 2006. – Vol. 324, N 3. – P. 385–394.
28. *Hashimoto M., Kothary P.C., Eckhauser F.E., Raper S.E.* Treatment of cirrhotic rats with epidermal growth factor and insulin accelerates liver DNA synthesis after partial hepatectomy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – Vol. 13, N 12. – P. 1259–1265.
29. *Hashimoto M., Watanabe G.* Functional restoration of cirrhotic liver after partial hepatectomy in the rat // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, N 63. – P. 897–902.
30. *Heo J., Factor V.M., Uren T.* et al. Hepatic precursors derived from murine embryonic stem cells contribute to regeneration of injured liver // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, N 6. – P. 1478–1486.
31. *Hirooka N., Iwasaki I., Horie H., Ide G.* Hepatic microcirculation of liver cirrhosis studied by corrosion cast/scanning electron microscope examination // *Acta Pathol. Jpn.* – 1986. – Vol. 36, N 3. – P. 375–387.
32. *Hortelano S., Zeini M., Casado M.* et al. Animal models for the study of liver regeneration: role of nitric oxide and prostaglandins // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, N 12. – P. 13–21.
33. *Inoue H., Yokoyama F., Kita Y.* et al. Relationship between the proliferative capability of hepatocytes and the intrahepatic expression of hepatocyte growth factor and c-Met in the course of cirrhosis development in rats // *Int. J. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 17, N 5. – P. 857–864.
34. *Jaumot M., Estanyol J.M., Sarratosa J.* et al. Activation of cdk4 and cdk2 during rat liver regeneration is associated with intranuclear rearrangements of cyclin-cdk complex // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, N 2. – P. 385–395.
35. *Jeon S.H., Chae B.C., Kim H.A.* et al. Mechanisms underlying TGF- $\beta$ 1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – Vol. 81, N 2. – P. 557–566.
36. *Kumar M., Sarin S.K.* Is cirrhosis of the liver reversible? // *Indian J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 74, N 4. – P. 393–399.
37. *Langer H., May A.E., Daub K.* et al. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells *in vitro* // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. e2–10.
38. *Lautt W.W., Macedo M.P.* Nitric oxide and the hepatic circulation // Nitric oxide and the regulation of the peripheral circulation / Eds. *P.J. Kadowitz, D.B. McNamara.* – Boston: Birkhauser; 2000. – P. 243–258.
39. *Lee H., Cusick R.A., Browne F.* et al. Local delivery of basic fibroblast growth factor increases both angiogenesis and engraftment of hepatocytes in tissue-engineered polymer devices // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 73, N 10. – P. 1589–1593.
40. *Luedde T., Trautwein C.* Intracellular survival pathways in the liver // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26, N 10. – P. 1163–1174.
41. *Lysy P.A., Campard D., Smets F.* et al. Stem cells for liver tissue repair: current knowledge and perspectives // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 864–875.
42. *Makhlouf M.M., Awad A., Zakhari A.A.* et al. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* – 2002. – Vol. 32, N 3. – P. 907–921.
43. *Mizuno S., Nakamura T.* Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis // *Regen. Med.* – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 161–170.
44. *Novo E., Cannito S., Zamara E.* et al. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, N 6. – P. 1942–1953.
45. *Oertel M., Shafritz D.A.* Stem cells, cell transplantation and liver repopulation // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1782, N 2. – P. 61–74.
46. *Pena L.R., Hill D.B., McClain C.J.* Treatment with glutathione precursor decreases cytokine activity // *JPN. J. Parenter. Enteral Nutr.* – 1999. – Vol. 23, N 1. – P. 1–6.
47. *Pi L., Ding X., Jorgensen M.* et al. Connective tissue growth factor with a novel fibronectin binding site promotes cell adhesion and migration during rat oval cell activation // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 996–1004.
48. *Piscaglia A.C., Zocco M.A., Di Campli C.* et al. How does human stem cell therapy influence gene expression after liver injury? Microarray evaluation on a rat model // *Dig. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 37, N 12. – P. 952–963.
49. *Ross M.A., Sander C.M., Kleeb T.B.* et al. Spatiotemporal expression on angiogenesis growth factor receptors during the revascularization of regenerating rat liver // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34, N 6. – P. 1135–1148.
50. *Sakaida I., Terai S., Yamamoto N.* et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 1304–1311.
51. *Shanmukhappa K., Sabla G.E., Degen J.L., Bezerra J.A.* Urokinase-type plasminogen activator supports liver repair independent of its cellular receptor // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 6:40.
52. *Shi B.M., Wang X.Y., Mu Q.L.* et al. Angiogenesis effect on rat liver after administration of expression vector encoding vascular endothelial growth factor D // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, N 2. – P. 312–315.
53. *Shimizu H., Mitsuhashi N., Ohtsuka M.* et al. Vascular endothelial growth factor and angiopoietins regulate sinusoidal regeneration and remodeling after partial

- hepatectomy in rats // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, N 46. – P. 7254–7260.
54. *Simpson K.J., Henderson N.C., Bone-Larson C.L.* et al. Chemokines in the pathogenesis of liver disease: so many players with poorly defined roles // *Clin. Sci. (Lond).* – 2003. – Vol. 104, N 1. – P. 47–63.
55. *Smets F., Najimi M., Sokal E.M.* Cell transplantation in the treatment of liver diseases // *Pediatr. Transplant.* – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 6–13.
56. *Tang W., Liang K., Wang J.* et al. Effects of pHGF on hepatocyte DNA synthesis after partial hepatectomy in rats // *J. Tongji Med. Univ.* – 1998. – Vol. 18, N 1. – P. 25–27.
57. *Terui K., Ozaki M.* The role of STAT3 in liver regeneration // *Drugs Today. (Barc).* – 2005. – Vol. 41, N 7. – P. 461–469.
58. *Tzung S.P., Fausto N., Hockenbery D.M.* Expression of Bcl-2 family during liver regeneration and identification of Bcl-X as a delayed early response gene // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 1985–1995.
59. *Ueno T., Nakamura T., Torimura T., Sata M.* Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis // *Med. Mol. Morphol.* – 2006. – Vol. 39, N 1. – P. 16–21.
60. *Wu D.C., Boyd A.S., Wood K.J.* Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 4525–4535.
61. *Xu B., Broome U., Uzunel M.* et al. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163, N 4. – P. 1275–1289.
62. *Xu C.P., Liu J., Liu J.C.* et al. Dynamic changes and mechanism of intestinal endotoxemia in partially hepatectomized rats // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 26. – P. 3592–3597.
63. *Xu H., Shi B.M., Lu X.F.* et al. Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capillarization in thioacetamide-induced cirrhotic rats // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 15. – P. 2349–2357.
64. *Yagi K., Kojima M., Oyagi S.* et al. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine // *Yakugaku Zasshi.* – 2008. – Vol. 128, N 1. – P. 3–9.
65. *Yang S., Leow C.K., Tan T.M.C.* Expression patterns of cytokine, growth factor and cell cycle-related genes after partial hepatectomy in rats with thioacetamide-induced cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 7. – P. 1063–1070.
66. *Yang Z.F., Lau C.K., Ngai P.* et al. Cardiotrophin-1 enhances regeneration of cirrhotic liver remnant after hepatectomy through promotion of angiogenesis and cell proliferation // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 622–631.
67. *Zheng J.F., Liang L.J., Wu C.X.* et al. Transplantation of fetal liver epithelial progenitor cells ameliorates experimental liver fibrosis in mice // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 45. – P. 7292–7298.



УДК 616.33-002.2-02-091/92

## Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов

Н.Л. Денисов<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>3</sup>, В.Ю. Голофеевский<sup>4</sup><sup>1</sup>Северо-западный окружной медицинский центр Росздрава,<sup>2</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,<sup>3</sup>Российская военно-медицинская академия,<sup>4</sup>Кафедра госпитальной терапии Российской военно-медицинской академии)

### Chronic gastritis from positions of interaction of immune, contagious and morphological factors

N.L. Denisov, V.T. Ivashkin, Yu.V. Lobzin, V.Yu. Golofeyevsky

**Цель исследования.** Изучить состояние первой и второй линий местной иммунной защиты в зависимости от выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ), ее инфицирования *H. pylori* при хроническом гастрите.

**Материал и методы.** Обследованы 68 больных с хроническим геликобактерным гастритом (ХГ+) и 31 – с хроническим мультифокальным атрофическим гастритом (ХМФАТГ). Контрольная группа – 27 практически здоровых людей. Материал для исследования получали в ходе фиброгастроуденоскопии.

**Результаты.** Сравнение показателей концентрации sIgA в зависимости от выраженности атрофических изменений СОЖ выявило нарастающее ослабление первой линии защиты в направлении от ХГ(+) с отсутствием или незначительной атрофией СОЖ к ХГ(+) с атрофией СОЖ 2–3 балла и далее к пациентам, страдающим ХМФАТГ. При этом первая линия локального иммунитета при ХМФАТГ продемонстрировала качественно иное состояние продукции sIgA в ответ на инфицирование *H. pylori*. Выраженная депрессия синтеза sIgA сочеталась с распространенной атрофией СОЖ и высокой частотой выявления *H. pylori* (29 случаев из 31) на фоне достоверно более низкой плотности инфицирования СОЖ *H. pylori*. В контроле и у больных ХГ(+) с отсутствием или легкой атрофией СОЖ была получена положительная корреляционная связь между показателями концентрации sIgA и IgA. Установленные коррелятивные связи утрачивались в группе ХГ(+) с выраженной атрофией и ХМФАТГ, совмещающейся с

**Aim of investigation.** To study a state of the first and second lines of local host defense in relation to severity of *stomach mucosa* (SM) atrophy, *H. pylori* infection at chronic gastritis.

**Materials and methods.** Sixty-eight patients with chronic *H. pylori*-associated gastritis (CG+) and 31 patients – with *chronic multifocal atrophic gastritis* (CMAG) were investigated. Control group – 27 generally healthy volunteers. Samples for investigation were obtained at gastroduodenoscopy.

**Results.** Comparison of sIgA concentration scores in relation to severity of SM atrophy revealed increasing deterioration of the first line of protection in the sequence from CG(+) with no or mild SM atrophy to CG(+) with 2–3 points SM atrophy and then to patients, having CMAG. Thus the first line of local immunodefence at CMAG showed another quality of sIgA production in response to *H. pylori* infection. Severe depression of sIgA production was combined to wide-spread atrophy of SM and high frequency of *H. pylori* infection (29 of 31 cases) on a background of significantly lower density of SM contamination by *H. pylori*. In controls and in CG(+) patients with absence or mild atrophy of SM positive correlation between sIgA concentration and IgA has been found. Detected correlation links were lost in group of CG(+) with severe atrophy and CMAG, that was combined to significant negative correlation between sIgA and IgG. Besides this, significant positive correlation has been found in CG(+) patients with SM atrophy of 2–3 points between IgG level and degree of neutrophilic infiltration.

**Conclusion.** Development and progression of chronic inflammation in the stomach develops at close