

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.1.9-055.5

**РОЛЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(обзор литературы)**

А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Е. В. Воропаев, А. А. Призенцов

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: провести аналитический обзор литературы, посвященной изучению роли стволовых клеток в регенерации печени и перспективам клеточной трансплантации при печеночной недостаточности.

Материалы и методы: публикации современных зарубежных и отечественных авторов, интернет-ресурсы PubMed.

Результаты: рассмотрены патогенетические основы регенерации печени и достижения терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток в экспериментах на животных с индуцированным заболеванием печени и в клинических испытаниях, а также дальнейшие перспективы их использования.

Заключение: цирроз печени и печеночная недостаточность остаются одной из основных причин смерти пациентов во всем мире. Наиболее эффективным методом лечения тяжелых болезней печени является ее трансплантация. Однако дефицит донорских органов и высокий риск отторжения трансплантата являются основными проблемами трансплантации печени. Альтернативным методом трансплантации печени является заселение печени стволовыми клетками и изолированными гепатоцитами. Остаются открытыми вопросы и нерешенные проблемы клеточной трансплантации, которые требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная недостаточность, стволовые клетки, клеточная трансплантация.

**THE ROLE OF STEM CELLS IN LIVER REGENERATION AND PROSPECTS
OF THEIR USE IN THE TREATMENT OF LIVER IMPAIRMENT
(literature review)**

A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, E. V. Voropayev, A. A. Prizentsov

Gomel State Medical University

The aim of the study: to carry out the analytical literature review on the study of stem cells role in liver regeneration and prospects of cell transplantation in patients with liver impairment.

Materials and methods: medical publications of modern foreign and national authors, Internet resources PubMed.

Results: consideration of pathogenetic basis of liver regeneration and achievement of liver impairment management with stem cells in animals with induced liver disease and in clinical trials as well as future prospects.

Conclusion: liver cirrhosis and liver impairment remain one of the main causes of death in patients around the world. The most effective treatment for severe liver disease is its transplantation. However, the deficiency of donor organs and high risk of the transplant rejection are the main problems of liver transplantation. An alternative method of liver transplantation is the repopulation of liver with stem cells and isolated hepatocytes. But there are still unresolved problems of cell transplantation, which require further research.

Key words: liver cirrhosis, liver failure, stem cells, cell transplantation.

Введение

Лечение больных с тяжелыми формами печеночной недостаточности (ПН) остается актуальной проблемой современной медицины. Пересадка печени является единственным эффективным способом лечения этих больных. Однако трансплантация печени имеет ограниченное применение из-за недостатка донорских органов. Вспомогательные экстракорпоральные перфузионные системы детоксикации («искусственная печень») недостаточно эффективны и не могут быть использованы в рутинной практике из-за отсутствия функционально стабильного источника гепатоцитов. Альтерна-

тивной органной трансплантации может стать клеточная трансплантация. Могут быть использованы как зрелые гепатоциты, так и стволовые клетки [1, 12, 14]. Поэтому в настоящее время идет активная разработка методов клеточной терапии.

Проблема репарации поврежденных тканей является одной из наиболее интересных в биологии и медицине. Процессы восстановления тканей протекают на протяжении всей жизни. И в них значительную роль играют стволовые клетки (СК).

Основными свойствами СК являются их способность к длительному самоподдержанию и

возможность при определенных условиях дифференцироваться в различные типы специализированных клеток. У взрослого человека СК локализованы в костном мозге, а также в различных органах и тканях [26]. На сегодняшний день убедительно показано участие СК в регенерации миокарда, нервной, костной ткани, желудочно-кишечного тракта и других органов [25].

Печень характеризуется высокой регенераторной способностью, что обусловлено пролиферацией зрелых гепатоцитов [11]. Долгое время оспаривалось само наличие печеночных СК, и только в последние годы было доказано, что СК в печени существуют [9, 18]. Помимо внутрипеченочных СК в циркуляции присутствуют предшественники гепатоцитов, которые частично имеют костномозговое происхождение. Основанием для этого утверждения послужило то, что в печени были обнаружены предшественники эпителиальных клеток (овальные клетки), которые экспрессируют характерные для стволовых кроветворных клеток маркеры и активно пролиферируют при повреждении печеночной ткани. В печени были идентифицированы морфологические структуры (каналы Геринга), содержащие компартмент внутриорганных предшественников [34]. Так как в эмбриогенезе печень является органом кроветворения, то вполне вероятно, что часть стволовых кроветворных клеток останется в печени и после рождения. Было показано, что СК печени способны дифференцироваться не только в гепатоциты, но и в клетки других тканей, например, поджелудочной железы [36] и миокардиоциты [28]. В моделях *in vivo* и *in vitro* было показано, что клетки костного мозга могут репопулировать печень и дифференцироваться в гепатоциты.

Несмотря на достигнутые результаты в изучении роли СК в регенерации печени, многие вопросы остаются открытыми. Существуют ли в костном мозге специфические СК, за-

программированные к дифференцировке в эпителиальные клетки печени, или эта способность свойственна различным типам СК? Одинакова ли роль СК в регенерации печени в физиологических и патологических условиях? Каковы механизмы мобилизации СК из костного мозга в кровотоки, их миграции в печень и дифференцировки в гепатоциты? Являются ли гепатоциты костномозгового происхождения функционально полноценными? Адекватны ли методы, доказывающие трансдифференцировку СК в гепатоциты? Действительно ли СК дифференцируются в гепатоциты или же появление гепатоцитов костномозгового происхождения может быть результатом слияния СК со зрелыми клетками печени?

Цель работы

Провести обзор литературы, направленный на анализ и обсуждение вопросов и противоречий при изучении роли СК в регенерации печени и перспектив их клинического применения.

Стволовые клетки

Выделяют несколько типов СК в зависимости от степени дифференцировочного потенциала: тотипотентные, плюрипотентные и мультипотентные стволовые клетки. **Тотипотентная** СК способна давать начало всем видам клеток и тканей в процессе эмбриогенеза, являясь источником целого организма. Примером тотипотентной СК является оплодотворенная яйцеклетка и ее ближайшие дочерние клетки бластоцисты (рисунок 1). **Плюрипотентные** СК могут дифференцироваться в клетки тканей эндо-, экто- и мезодермального происхождения. Свойствами плюрипотентных СК обладают эмбриональные (фетальные) СК. **Мультипотентные** СК дифференцируются в пределах одной клеточной линии. У взрослого человека СК представлены преимущественно мультипотентными предшественниками, которые обычно дифференцируются в клетки того вида ткани, в котором находятся [23].

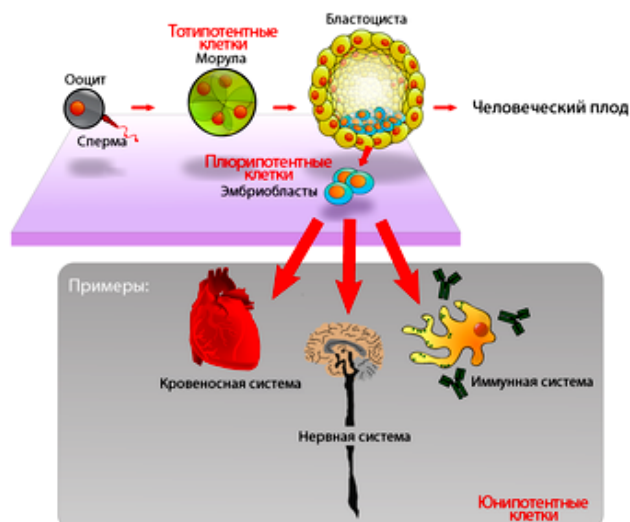


Рисунок 1 — Иерархия стволовых клеток

К настоящему времени хорошо изучены свойства СК костного мозга, среди которых выделяют гемопоэтические (кроветворные) и мезенхимальные (стромальные) СК. Кроветворные СК являются мультипотентными, поскольку служат источником различных типов клеток крови. Эти клетки уже нашли свое клиническое применение при вос-

становлении кроветворения у больных, получающих высокодозную химиотерапию [23, 26]. Стромальные СК способны дифференцироваться в различные виды мезенхимальных тканей (костную, хрящевую, жировую, мышечную) [8], однако практическое использование этих клеток находится в начальной стадии (рисунок 2).

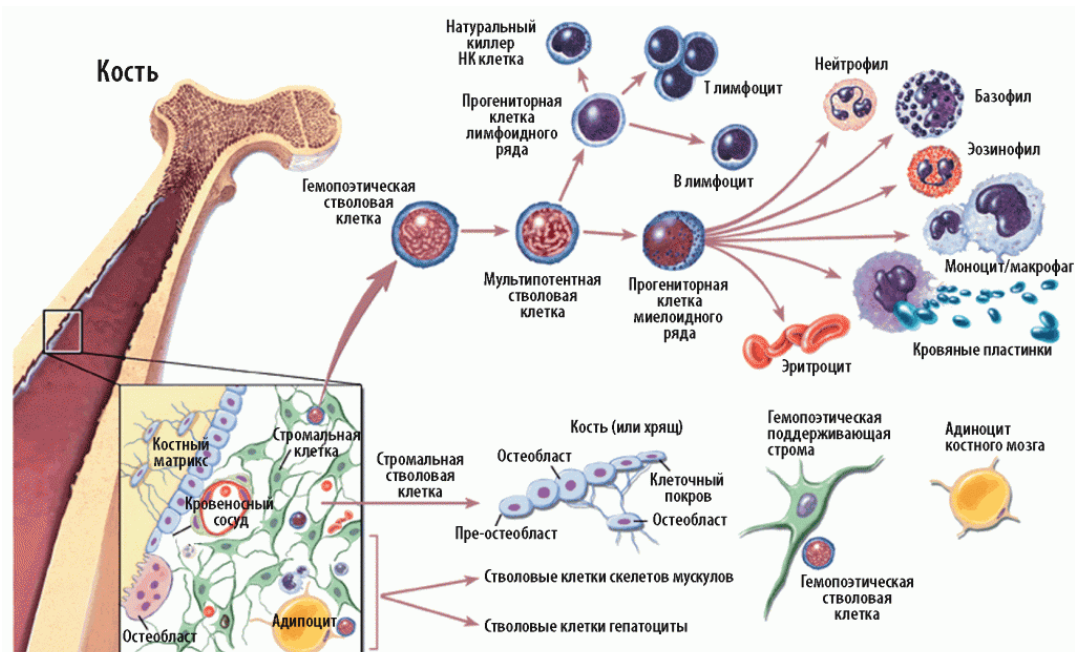


Рисунок 2 — Дифференцировка гемопоэтических и стромальных стволовых клеток

Одним из уникальных свойств СК является то, что при определенных условиях они способны дифференцироваться в альтернативном линейном направлении. Это явление получило название «*трансдифференцировки*» или «*пластичности*» СК. Так, кроветворные СК могут дифференцироваться в негемопоэтическом направлении, например, в нервные, эпителиальные клетки, миокардиоциты. Была показана возможность стромальных СК дифференцироваться в клетки немезенхимальных тканей — нервные клетки, эпителиальные клетки печени, легких, почек, кожи и желудочно-кишечного тракта [19]. Открытие феномена пластичности СК показало, что исследования в области стволовой клетки являются основой для зарождения нового направления в медицине — заместительной клеточной терапии [8, 25, 26].

Стволовые клетки могут быть выделены из эмбриона, плода или взрослого человека. Эмбриональные и фетальные СК обладают более высокой способностью к самоподдержанию, однако их клиническое использование имеет ограничение в связи с этическими проблемами, риском развития тератом и микробной контаминации клеточного материала. Поэтому использование СК взрослого человека представляется более

доступным и безопасным [3]. СК у взрослого человека получают из костного мозга при трепанобиопсии крыла подвздошной кости, из периферической крови после их мобилизации из костного мозга. Источником СК у новорожденных может служить также пуповинная кровь. В последние годы описана возможность выделения мезенхимальных СК из жировой ткани [2, 6].

Клеточная регенерация печени

Нормальное функционирование печени с множеством метаболических функций является критическим для поддержания гомеостаза. Поэтому регенерация печени при различных повреждениях и заболеваниях имеет принципиальное значение. В отличие от других паренхиматозных органов печень обладает высокой регенеративной способностью. Восстановление органа наблюдается даже после удаления 75 % его объема. Восстановление печени осуществляется различными механизмами в зависимости от типа повреждения. При острых повреждениях регенерация печени происходит за счет пролиферации гепатоцитов [22]. При хронических повреждениях, особенно на фоне угнетения пролиферации гепатоцитов, источником регенерации становятся внутрипеченочные стволовые клетки, к которым относят

овальные клетки (ОК). Морфологически они представляют собой округлые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Особенностью ОК является то, что наряду с антигенами эпителиальных клеток печени (альфа-фетопротейн, альбумин, цитокератины 18 и 19) и холангиоцитов (цитокератины 7 и 19) они одновременно экспрессируют антигены стволовых кроветворных клеток (Thy-1, Sca-1, CD34), а также мРНК фактора роста стволовых клеток (SCF) и его рецептора (c-kit), необходимых для функционирования стволовых кроветворных клеток. ОК являются предшественниками двух эпителиальных линий — печеночных клеток и эпителиальных клеток желчных протоков [10].

Гепатогенная дифференцировка стволовых клеток

В 1999 г. В. Е. Petersen и соавт. получили первые доказательства способности СК костного мозга дифференцироваться в гепатоциты *in vivo* [29]. Облученным самкам крыс вводились клетки костного мозга. Затем у животных вызывали токсическое повреждение печени 4-хлористым углеродом (CCl₄) и ингибировали пролиферацию гепатоцитов 2-ацетил-аминофлуореном (2-AAF). Для оценки гепатоцитов костномозгового происхождения выявляли в клетках печени самок Y-хромосомы.

Первые данные о возможности костномозговых СК человека дифференцироваться в гепатоциты были получены в 2000 г. при анализе биопсийного или аутопсийного материала печени у больных с аллогенной трансплантацией костного мозга. Маркером гепатоцитов костномозгового происхождения служила Y-хромосома, которая определялась в клетках печени женщин после трансплантации костного мозга от доноров мужчин [4]. При другом исследовании — в донорской печени женщин, трансплантированной мужчинам и впоследствии удаленной вследствие рецидива заболевания, также были обнаружены клетки с Y-хромосомой [33]. Наиболее высокое количество таких клеток выявлялось в случае выраженного фиброза печени на фоне хронического гепатита С.

Возможность дифференцировки СК в гепатоциты была показана в исследованиях не только *in vivo*, но и *in vitro* [7, 13]. Источником предшественников гепатоцитов служил костный мозг, пуповинная кровь или периферическая кровь взрослого человека. Для индукции дифференцировки использовались различные комбинации ростовых факторов, основой которых являлся фактор роста гепатоцитов (HGF). Первые признаки гепатогенной дифференцировки СК появлялись через 5–7 дней, «пик» дифференцировки приходился на 21–28 сутки. Клетки продуцировали альбумин и экспрессировали маркеры гепатоцитов различной степени зрелости и билиарного эпителия (глутамин синтетаза, альфа-

фетопротейн, цитокератины 18 и 19) [21]. Было также обнаружено, что дифференцированные СК не только экспрессировали гены и белки, типичные для гепатоцитов, но и обладали характерными функциональными свойствами, в частности, продуцировали мочевины, а также отличались наличием активности цитохрома P450, появлением гранул гликогена и признаков поляризации мембраны [31].

Характеристика СК, способных дифференцироваться в гепатоциты, представляет большой научно-практический интерес, и ряд исследований был специально посвящен выяснению данного вопроса.

К настоящему времени получено большое количество данных, аргументирующих возможность стволовых кроветворных клеток (СКК) дифференцироваться в гепатоциты. Так, СКК и стволовые клетки печени (овальные клетки) несут сходные поверхностные маркеры (CD34, c-kit, и Thy1). Детальная фенотипическая характеристика СКК позволила выявить их гетерогенность и предположить, что только какие-то определенные их субпопуляции способны дифференцироваться в гепатоциты. Культивирование их с фактором роста гепатоцитов и эпидермальным ростовым фактором приводило к дифференцировке в клетки, которые содержали альбумин и экспрессировали мРНК. Наряду с костным мозгом источником стволовых кроветворных клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты, может являться пуповинная и (или) периферическая кровь [21].

В научных публикациях также обсуждаются стволовые негемопозитические клетки, в частности, мезенхимальные стволовые клетки и их особая субпопуляция мультипотентных предшественников в качестве источника костномозговых предшественников гепатоцитов. За последние годы была выявлена способность клеток костного мозга дифференцироваться в негемопозитические ткани (эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, нервные клетки). Полученные результаты исследований позволили идентифицировать в костном мозге стволовые клетки с мультилинейным дифференцировочным потенциалом [20]. Эти клетки были обозначены как MAPCs (multipotent adult progenitor cells) и имели сходную с мезенхимальными СК морфологию. MAPCs не экспрессировали маркеры гемопоэтических стволовых клеток [30]. MAPCs, выделенные из костного мозга мышей и крыс, могут дифференцироваться *in vivo* и *in vitro* в клетки эндо-, мезо- и эктодермального происхождения, в том числе эпителиальные клетки печени (рисунок 3). Интерес представляет новая субпопуляция мезенхимальных предшественников со свойствами плюрипотентных стволовых клеток, обнаруженная в периферической крови [27].

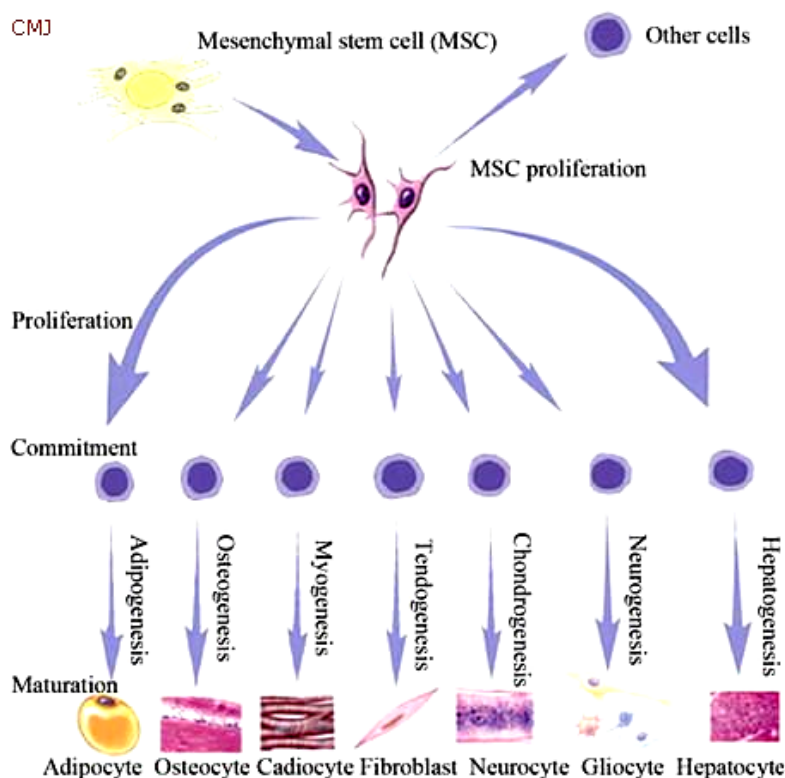


Рисунок 3 — Мультипотентные мезенхимальные прогениторные клетки

Оценка функциональной полноценности гепатоцитов

Полученные данные о том, что дифференцированные из СК *in vitro* гепатоциты обладают характерными функциональными свойствами, не позволяют с полной уверенностью судить о полноценности гепатоцитов внепеченочного происхождения в условиях *in vivo*. Интерес представляет анализ возможности восстановления функционального дефекта печени при трансплантации клеток костного мозга.

На примере моделированной у мышей тирозинемии I типа было показано, что дифференцированные из СК гепатоциты восстанавливали метаболическую функцию печени. На другой экспериментальной модели эритропоэтической протопорфирии было выявлено, что введение таким мышам клеток костного мозга от здоровых животных приводило к 10-кратному снижению уровня протопорфирина в эритроцитах и плазме, а у молодых особей предотвращало развитие гепатобилиарных осложнений и гибель гепатоцитов [15].

Убедительные данные о возможности дифференцировки СК в функционально полноценные гепатоциты были получены S. Terai и соавт. на модели цирроза печени, индуцированного введением CCl₄ [32]. Внутривенное введение костномозговых клеток от GFP-мышей, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок, сопровождалось быстрой миграцией СК в перипорталь-

ные зоны печеночных долек уже через день после трансплантации, а через 4 недели 25 % гепатоцитов экспрессировали GFP, то есть являлись потомками трансплантированных стволовых клеток; у животных существенно возрос уровень сывороточного альбумина.

Возможности регуляции процессов репопуляции печени стволовыми клетками

Исследования на различных моделях экспериментальных животных показали, что репопуляция печени СК у облученных животных происходит только после восстановления костного мозга; этот процесс прямо связан со степенью повреждения печени [35]. Аналогичные данные были получены при исследованиях человека. При умеренной степени поражения печени количество донорских гепатоцитов в печени после трансплантации аллогенного костного мозга составило от 1 до 5 % [33]. При более выраженном поражении печени количество донорских гепатоцитов было существенно выше, в отдельных случаях достигало 43 % [4]. Таким образом, вовлечение костномозговых клеток в процессы репарации печени наиболее выражено в условиях действия повреждающего фактора, в то время как в физиологических условиях процесс репопуляции печени клетками костного мозга происходит, по-видимому, с минимальной интенсивностью.

Средние сроки репопуляции печени существенно варьируют у мышей и крыс — от не-

скольких недель до нескольких месяцев [32]. У человека появление в печени клеток костно-мозгового происхождения регистрируется уже через 2 недели после трансплантации СК и сохраняется продолжительное время [24].

Введение в печень СК происходит различными путями. Может быть использован внутривенный путь. У мышей с циррозом печени внутривенная трансплантация СК приводила к быстрой их миграции в перипортальные зоны печени [32]. Было показано, что трансплантированные через селезенку клетки также быстро мигрируют в перипортальные области печеночных долек [16]. В литературных источниках описаны методы внутривенной и интраперитонеальной трансплантации СК [5]. Какой из этих путей является оптимальным и что заставляет СК мигрировать из циркуляции в печень и дифференцироваться в гепатоциты, остается вопросом. Важную роль в репопуляции печени СК и их дифференцировке играют гуморальные факторы, сопряженные с повреждением печени. Так, миграция СК в печень, которая активно происходит у животных с СС14-индуцированным циррозом, не выявляется при введении СК здоровым мышам [32], а дифференцировка СК в сторону гепатоцитов *in vitro* может индуцироваться сывороткой животных, имеющих патологию печени, например, подвергнутых холестазу [5].

Механизмы действия стволовых клеток

Основной «регенераторный» эффект, который связывают с трансплантацией костно-мозговых СК, обусловлен замещением части поврежденных гепатоцитов на новые в результате попадания СК в печень и их дифференцировкой в эпителиальные клетки печени, то есть с феноменом «пластичности» СК. Вероятно, микроокружение поврежденной печеночной ткани (ростовые факторы/цитокينات и внеклеточный матрикс) создает благоприятные условия для хоминга СК в печень и преодоления линейного барьера в процессе их дифференцировки.

Пластичность СК может быть обусловлена несколькими механизмами. Первый заключается в присутствии среди клеток костного мозга мультипотентных предшественников (например, MAPCs), которые могут дифференцироваться в клетки любых линий. Согласно второму — коммитированные в сторону гемопоэза стволовые кроветворные клетки трансдифференцируются в клетки различных линий прямо (прямая трансдифференцировка) или через стадию некоммитированных плюрипотентных предшественников (непрямая трансдифференцировка). Термин «трансдифференцировка» в этом случае означает, что клетки, коммитированные к одному из направлений, меняют генетическую структуру и начинают экспрессировать гены, характерные для клеток

других линий дифференцировки. Третий механизм предусматривает приобретение СК фенотипа различных зрелых клеток в результате их совместного слияния (*fusion* — феномен) [19].

Помимо «заместительного» эффекта участие СК в регенерации печени может быть опосредовано продуцируемыми СК ростовыми факторами и цитокинами. Известно, что процессы регенерации в печени при ее повреждении сопряжены с активацией многих цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины 1 и 6, фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий рост фактор-бета (TGF-бета), макрофагальный воспалительный протеин-2 (MIP-2), фактор стволовых клеток (SCF) и другие [17]. Для многих из них продемонстрировано стимулирующее действие на пролиферацию гепатоцитов *in vitro* и *in vivo*. Однако единственного фактора, контролирующего пролиферацию гепатоцитов, не существует, а регуляция процессов регенерации находится под контролем сложных взаимодействий каскада цитокинов.

Заключение

Полученные к настоящему времени данные исследований свидетельствуют о возможности дифференцировки стволовых клеток костного мозга в гепатоциты *in vitro* и *in vivo*. Гепатогенным потенциалом обладают, по меньшей мере, кроветворные СК, мезенхимальные СК и мультипотентные предшественники костного мозга и периферической крови. Интенсивность репопуляции прямо зависит от выраженности печеночной дисфункции. Репопулирующие печень СК дифференцируются в функционально полноценные гепатоциты и, как показано в ряде экспериментальных моделей патологии печени, обладают терапевтическим эффектом. Использование СК взрослого человека в качестве заместительной терапии представляется достаточно перспективным, так как СК легко получить, они обладают более высоким по сравнению со зрелыми гепатоцитами пролиферативным потенциалом и, соответственно, могут дать начало большому количеству дочерних клеток, способных дифференцироваться в гепатоциты. При других патологиях трансплантация СК уже отработана. С этической точки зрения применение СК взрослого человека более приемлемо по сравнению с эмбриональными или фетальными клетками.

Однако остаются многие нерешенные вопросы относительно оптимального источника стволовых клеток, их количества, путей и кратности введения, адьювантной терапии цитокинами и ростовыми факторами. Несмотря на это, исследование стволовых клеток и их использование для клеточной терапии при патологии печени имеет значительное экспериментальное обоснование, определены перспективы и направления для дальнейших исследований и внедрения в клинику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // Био-медицинская химия. — 2008. — Т. 54, Вып. 4. — С. 376–391.
2. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // Журн. АМН Украины. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 576–604.
3. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
4. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells / M. R. Alison [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 257–259.
5. Isolation, characterization and transplantation of bone marrow-derived hepatocyte stem cells / I. Avital [et al.] // Bioch. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 288. — P. 156–164.
6. Characterization of human adult stem cell populations isolated from visceral and subcutaneous adipose tissue / S. Baglioni [et al.] // FASEB J. — 2009. — Т. 23, № 10. — P. 3494–3505.
7. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes / A. Banas [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 219–228.
8. Bone marrow stromal stem cells nature, biology and potential applications / P. Bianco [et al.] // Stem Cells. — 2001. — Vol. 19. — P. 180–192.
9. Dan, Y. Y. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective / Y. Y. Dan, G. C. Yeoh // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — № 23. — P. 687–698.
10. Surface markers for the murine oval cell response / C. Dorrell [et al.] // Hepatology. — 2008. — № 48. — P. 1282–1291.
11. Fausto, N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells / N. Fausto // Hepatology. — 2004. — № 39. — P. 1477–1487.
12. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous [et al.] // Hepatology. — 2009. — № 49. — P. 1655–1663.
13. Liver specific gene expression in cultured human hematopoietic stem cells / H. C. Fiegel [et al.] // Stem Cells. — 2003. — Vol. 21, № 1. — P. 98–104.
14. Fitzpatrick, E. Human hepatocyte transplantation: state of the art / E. Fitzpatrick, R. R. Mityr, A. Dhawan // J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 266. — P. 339–357.
15. Reversion of hepatobiliary alterations by bone marrow transplantation in a murine model of erythropoietic hroporphyrin / A. Fontanellas [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 73–81.
16. Transplanted hepatocytes engraft, survive, and proliferate in the liver of rats with carbon tetrachloride induced cirrhosis. / G. Sagandee [et al.] // J. Pathol. — 2000. — Vol. 191. — P. 78–85.
17. Galun, E. The role of cytokines in liver failure and regeneration, potential new molecular therapies. / E. Galun, J. H. Axelrod // Biochim. Biophys. Acta. — 2002. — Vol. 1592. — P. 345–358.
18. Gaudio, E. New insights into liver stem cells / E. Gaudio // Dig. Liver Dis. — 2009. — Vol. 41. — P. 455–462.
19. Herzog, E. L. Plasticity of marrow derived stem cells / E. L. Herzog, L. Chai, D. S. Krause // Blood. — 2003. — Vol. 102. — P. 3483–3493.
20. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow / Y. Jiang [et al.] // Nature. — 2002. — Vol. 418. — P. 41–49.
21. Human umbilical stem cell cord blood as a source of transplantable hepatic progenitor cells / S. Kakinuma [et al.] // Stem cells. — 2003. — Vol. 21. — P. 217–227.
22. Katoonizadeh, A. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study / A. Katoonizadeh // Liver Int. — 2006. — Vol. 26. — P. 1225–1233.
23. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors implications for clinical application / M. Kondo [et al.] // Ann. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 21. — P. 759–806.
24. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral blood stem cells / M. Korbling [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346, № 10. — P. 738–746.
25. Korbling, M. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? / M. Korbling, Z. Estrov // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 570–582.
26. Kuehnle, I. The therapeutic potential of stem cells from adults / I. Kuehnle, M. A. Goodell // B.M.J. — 2002. — Vol. 325. — P. 372–376.
27. Human circulating CD14 monocytes as a source of progenitors that exhibit mesenchymal cell differentiation / M. Kuwana [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2003. — Vol. 74, № 5. — P. 833–845.
28. Adult-derived liver stem cells acquire a cardiomyocyte structural and functional phenotype ex vivo / B. J. Muller-Borer [et al.] // Am. J. Pathol. — 2004. — Vol. 165, № 1. — P. 135–145.
29. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells / B. E. Petersen [et al.] // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1168–1170.
30. Reyes, M. Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells / M. Reyes, C. M. Verfaillie // Ann. NY. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 938. — P. 231–235.
31. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte like cells / R. E. Schwartz [et al.] // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 1291–1302.
32. An in vivo model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes / S. Terai [et al.] // Biochem. — 2003. — Vol. 134. — P. 551–558.
33. Liver from bone marrow in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatology. — 2000. — Vol. 32. — P. 11–16.
34. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 30. — P. 1425–1433.
35. Cell fusion in the principal source of bone marrow-derived hepatocytes / X. Wang [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 422. — P. 897–901.
36. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells / L. Yang [et al.] // PNAS. — 2002. — Vol. 99, № 12. — P. 8078–8083.

Поступила 18.05.2012

УДК 616. 1/4 – 085: 575
РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В РАЗВИТИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
(обзор литературы)

О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет

Цель исследования: изучить роль ферментных систем метаболизма в биотрансформации различных лекарственных препаратов, определить значение фармакогенетики в развитии персонализированной медицины.

Материал исследования: публикации, содержащие информацию о функционировании ферментных систем метаболизма, участвующих в биотрансформации лекарственных препаратов.

Заключение. Изучена роль фермента CYP450 в биотрансформации различных лекарственных препаратов. Рассмотрено значение фармакогенетики для оптимизации и индивидуализации режима назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности.

Ключевые слова: цитохром P450, фармакогенетика, персонализированная медицина.

THE ROLE OF PHARMACOGENETICS IN THE DEVELOPMENT
OF PERSONALIZED MEDICINE FOR DISEASES OF INTERNAL ORGANS
(literature review)

O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova

Gomel State Medical University

Research objective: to study the role of metabolism fermental systems in biotransformation of various medicines, to define the value of pharmagenetics in the development of personalized medicine.