

© ГЛУХОВ А. А., ЛАПТИЁВА А. Ю., АНДРЕЕВ А. А., ОСТРОУШКО А. П.

УДК 616.36-003.93

DOI: 10.20333/25000136-2022-1-15-22

Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени

А. А. Глухов, А. Ю. Лаптиёва, А. А. Андреев, А. П. Остроушко

Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж 394036, Российская Федерация

Резюме. На сегодняшний день, патологией печени страдают около 500 миллионов человек в мире, из которых один миллион умирает ежегодно, преимущественно по причине первичных и вторичных злокачественных опухолей. Около 60 % больным показано выполнение печеночной резекции. Скорость восстановления анатомической и функциональной активности печени, выживаемость больных напрямую связаны с регенераторным потенциалом данного органа.

Цель исследования. Систематизировать данные о влиянии экспрессии факторов роста на активацию репаративного потенциала печени после резекции.

Материал и методы. Выполнен обзор данных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLIBRARY проведен по ключевым словам «факторы роста», «регенерация печени», «репаративный потенциал», «growth factors», «liver regeneration», «interleukins» и ограничен периодом 2010-2021 гг. Кроме того проведен ручной поиск статей в журналах. Критерии исключения из анализа: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; сравнение результатов лечения. В итоговый анализ из 102 первоначально выявленных включены 45 источников.

Результаты. Процесс регенерации печени – это сложно регулируемая система. После повреждения печеночной паренхимы происходит выброс активных веществ в клетках, наибольшее значение из которых при регенерации печени отводится экспрессии ряда интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-10), а также факторам роста (HGF, TGF- β , TNF). В результате их воздействия происходит активация компенсаторно-приспособительных механизмов, повышение пролиферативной активности гепатоцитов, постепенное восстановление структурной и функциональной целостности печени.

Заключение. На сегодняшний день доказаны выраженные положительные эффекты факторов роста и цитокинов, однако в связи с малой биодоступностью и необходимостью сложной биотрансформации в организме возможность их применения в лечебной практике продолжает оставаться затруднительной.

Ключевые слова: печень, регенерация, гепатоциты, репаративный потенциал, факторы роста, интерлейкины.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Глухов АА, Лаптиёва АЮ, Андреев АА, Остроушко АП. Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(1):15-22. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-15-22

The effect of growth factor expression on liver regeneration

A. A. Glukhov, A. Yu. Laptiyova, A. A. Andreev, A. P. Ostroushko

N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh 394036, Russian Federation

Abstract. For today, liver pathology affects about 500 million people in the world, of which one million die annually, mainly due to primary and secondary malignant tumors. About 60 % of patients are shown to perform hepatic resection. The rate of recovery of anatomical and functional activity of the liver, the survival rate of patients are directly related to the regenerative potential of this organ.

The aim of the research. To systematize data on the effect of growth factor expression on the activation of the reparative potential of the liver after resection.

Material and methods. A review of the data in PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLibrary was carried out using the keywords “growth factors”, “liver regeneration”, “reparative potential”, “growth factors”, “liver regeneration”, “interleukins” and is limited to the period 2010-2021. In addition, a manual search for articles in journals was carried out. Exclusion criteria from the analysis: description of individual clinical cases; books and documents; comparison of treatment results. The final analysis included 45 sources out of 102 initially identified.

Results. The process of liver regeneration is a complexly regulated system. After damage to the hepatic parenchyma, active substances are released in cells, the greatest value of which during liver regeneration is assigned to the expression of a number of interleukins (IL-1b, IL-6, IL-10), as well as growth factors (HGF, TGF- β , TNF). As a result of their influence, compensatory and adaptive mechanisms are activated, the proliferative activity of hepatocytes is increased, and the structural and functional integrity of the liver is gradually restored.

Conclusion. To date, pronounced positive effects of growth factors and cytokines have been proven, however, due to the low bioavailability and the need for complex biotransformation in the body, the possibility of their use in medical practice continues to be difficult.

Key words: liver, regeneration, hepatocytes, reparative potential, growth factors, interleukins.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Glukhov AA, Laptiyova AYU, Andreev AA, Ostroushko AP. The effect of growth factor expression on liver regeneration. *Siberian Medical Review.* 2022;(1):15-22. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-15-22

Патологией печени страдают около 500 миллионов человек в мире, из которых один миллион умирает ежегодно, преимущественно по причине первичных и вторичных злокачественных опухолей [1, 2]. На долю гепатоцеллюлярной карциномы приходится до 700 тыс. летальных исходов в год, с постоянной тенденцией к росту данного показателя [2, 3]. Метастатическое поражение печени встречается у каждого 4-го онкологического пациента [1]. Около 60 % больных с онкологическим поражением печени показано выполнение ее резекции или чрескожной абляции [2]. Скорость восстановления анатомической и функциональной активности печени, выживаемость больных напрямую связаны с регенераторным потенциалом данного органа [2]. Идеальными кандидатами для выполнения радикального оперативного лечения являются пациенты с единичными очаговыми образованиями, сохраненной функцией печени, отсутствием портальной гипертензии и внепеченочного распространения опухоли [2].

При остром нарушении структурной организации ткани печени её восстановление происходит путем активации митотического цикла низкодифференцированных гепатоцитов, способность к размножению которых практически не ограничена [4, 5]. Пострезекционная регенерация печени реализована не только за счет повышения пролиферативной активности, но и полиплоидизации гепатоцитов, что связано с влиянием множества факторов [6, 7, 8]. Возникновение остро поврежденной обеспечивает активацию компенсаторно-приспособительных процессов, включающих в себя митотическое деление, дифференцировку и миграцию клеток, реорганизацию стромы печени и новообразование сосудов [8, 9]. В случае невозможности пролиферации, место гепатоцитов могут занимать стволовые клетки печеночного эпителия, которые дифференцируются для восстановления их числа [10, 11].

Экспериментально показаны пострезекционные изменения печеночной микроструктуры, которые проходят в два этапа: 1) до 4-х суток – активная пролиферация клеток и, как следствие, выраженная гиперплазия печеночных долек; 2) с 4-х по 7-е сутки – формирование печеночных долек путем деления желчных протоков, дистальных ветвей печеночной артерии, воротной вены и центральных вен [12].

При регенерации наблюдается изменение ландшафта хроматина печеночных клеток, на который влияют метилирование ДНК, положение нуклеосом, модификация гистонов, а также внутри- и интерхромосомные взаимодействия [13]. Одной из особенностей гепатоцитов вступающих в пострезекционную регенерацию, при резекции в объеме около 70-75 %, является поздняя активация митотического цикла

и наличие двух пиков индекса пролиферации – через 48-72 часов, и через 7 суток после операции [14]. Считается, что вступление гепатоцитов в митотический цикл индуцируют специфические факторы роста [6, 15, 16]. Отмечается корреляция пиков максимальной концентрации ростковых факторов в крови с пиком митотической активности клеток печени [6, 15]. Через полтора часа после резекции печени в плазме крови отмечается повышение концентрации первичных митогенов более чем в 20 раз, затем в течении 72 часов наблюдается «фаза плато», которая строго совпадает с первым пиком митотической активности, далее наблюдается постепенное снижение экспрессии факторов роста и возвращение к нормальным значениям [6, 15, 16]. Однако, при повреждении печеночной паренхимы, гепатоциты приобретают способность воспринимать регуляторные влияния факторов роста после прохождения стадии прайминга, который возникает в результате инициации цитокинами и включает активацию и связывание с ДНК комплекса NFκB и других факторов транскрипции [11]. После стадии инициации под действием первичных и вторичных митогенов, гепатоциты вступают в каскад циклов репликации, как правило от одного до трех, а затем возвращаются в состояние покоя [11]. Следует отметить, что влияние факторов роста на репаративную регенерацию может быть как стимулирующее, так и ингибирующее, что делает данный процесс достаточно неоднозначным явлением [11, 17]. Факторы роста представляют собой полипептиды с молекулярной массой 5–50 кДа, которые подобно действию гормонов, могут оказывать биологическое влияние на клетки: стимулируют или подавляют митотический цикл, реакции хемотаксиса, дифференцировки, оказывая действие по пара- или аутокринному типу [12, 18]. Важной особенностью, отличающей факторы роста от гормонов, является возможность синтеза ростковых факторов неспециализированными клетками, находящимися во всех типах тканей [12]. В печени основным типом клеток, продуцирующим факторы роста, являются звездчатые, Купфера и Ито [1, 19]. Главными из которых являются звездчатые клетки, которые не только участвуют в синтезе факторов роста, но и обеспечивают ремоделирование межклеточного матрикса, прямую дифференцировку мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в гепатобласты и гепатоциты [10]. После повреждения печеночной паренхимы происходит выброс активных веществ в клетках, наибольшее значение из которых при регенерации печени после резекции отводится экспрессии ряда интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-10), а также факторам роста (HGF, TGF-β, TNF) [14, 19, 20]. Наибольшее значение в формировании пролиферативной активности

гепатоцитов занимает органоспецифический фактор роста гепатоцитов (HGF) [19].

Фактор роста гепатоцитов (HGF) – это гликопротеин, обладающий наиболее выраженным митогенным действием на гепатоциты и участвующий в регенерации печени [1, 10]. Основными продуцентами HGF являются клетки мезенхимального происхождения: фибробласты, макрофаги, а также гладкомышечные клетки сосудистой стенки, эндотелиальные, звёздчатые, Купфера и Ито [1, 21]. Факторы роста гепатоцитов, которые секретируются фибробластами, оказывают дополнительное влияние, вызывая разделение и рассеивание эпителиальных клеток [22]. Резервом неактивной формы HGF является матрикс соединительной ткани печени перипортальной области печеночной дольки [11]. Наибольшее количество рецепторов к фактору роста обнаружено на Т- и В-лимфоцитах, печеночных, эпителиальных и тучных клетках [1]. Экспериментально доказано, что при повреждении печени концентрация HGF в крови значительно увеличивается, пик экспрессии фактору роста гепатоцитов приходится на 5-е сутки [1, 10]. Проведение оперативного вмешательства на печени способствует повышению уровня урокиназы в плазме крови, что приводит к активации каскада протеолитических реакций, способствующих деградации межклеточного матрикса и высвобождению HGF и его активации [6]. Кроме того, важную роль в активации данного фактора играют матриксные металлопротеиназы [6]. Высокие концентрации HGF после повреждения печени активируют клеточную миграцию, потенцируют ангиогенез, индуцируют значительное повышение пролиферативной активности, ингибирует Fas-индуцированный апоптоз и развитие фиброза стромального компонента печени [19]. Также фактор роста гепатоцитов обладает прямым стимулирующим эффектом на пролиферацию эпителиоцитов, меланоцитов и клеток интимы сосудов [6, 19]. У пациентов, имеющих хронические заболевания печени, при длительном токсическом или механическом повреждении паренхимы печени, возникает постоянная необходимость реализации репаративной регенерации, в связи с этим, экспериментально доказано, значительное повышение количества фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови [19, 23]. При моделировании острой токсической (при воздействии четыреххлористым углеродом) или механической печеночной недостаточности (резекция или ишемия печени), отмечался стремительный рост уровня фактора роста гепатоцитов в плазме крови во время ранней фазы ее регенерации [19, 23]. На модели пострезекционной печеночной недостаточности, индуцированной 70 % резекцией печени с однократным введением экзогенного фактора роста

гепатоцитов, продемонстрировано противовоспалительное действие HGF, высокие концентрации которого приводили к снижению воспалительного ответа в ранние сроки после операции [21]. Однако, несмотря на выраженные положительные эффекты, на сегодняшний день применение в клинической практике рекомбинантного HGF затруднено вследствие необходимости посттрансляционной модификации белка и низкой биодоступности в не активированной форме [16].

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) – один из основных регуляторных факторов, у которого отмечают наличие плеiotропного влияния на широкий спектр клеток, включенных в различные физиологические и патофизиологические процессы, такие как эмбриогенез, канцерогенез, апоптоз, фиброгенез и иммунный ответ [24]. Это также важный фактор, опосредующий клеточные процессы, включая рост клеток, дифференцировку, апоптоз и клеточный гомеостаз, участвующий в иммунных реакциях [25]. Описано 3 вида TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3), но только TGF- β 1 оказывает преимущественное влияние на клетки печени [24]. TGF- β продуцируется неспецифическими клетками, в связи с этим, его синтез может наблюдаться практически во всех клетках организма, однако максимальная экспрессия отмечена в иммунной системе – различными типами лимфоцитов и клетками стромы [24, 26]. При повреждении печени эндотелиоциты, благодаря своей способности секретировать фибронектин, обеспечивают активацию звездчатых клеток, которые являются основным источником TGF- β 1 в печени [23, 27]. Повышенная концентрация TGF- β 1 способствует запуску урокиназных реакций, что связано с эффекторным действием фактора на миграцию макрофагов и активации синтеза ферментов, расщепляющих белки [28]. Результатом урокиназной реакции является реструктуризация плазминогена с образованием активного плазмина, инициация расщепления белков базальной мембраны и временная деградация внеклеточного матрикса [28]. В результате каскада реакций формируются необходимые условия для активной миграции эндотелиоцитов и стимуляции неоангиогенеза [28]. Гепатоциты в своей структуре несут 3 типа рецепторов к TGF- β , при контакте с которыми наблюдается активация митотического деления, повышение экспрессии матричной РНК [15, 29]. Однако, следует отметить, что в TGF- β 1 является одним из гепатотропных факторов, и реализация повышения его экспрессии максимально выражена именно на уровне влияния на печеночную ткань [29]. Отмечают множественные эффекты данного фактора: регуляция репаративной и физиологической регенерации печени, стимуляция продукции белков экстрацеллюлярного матрикса,

участие в фиброгенезе [29]. В связи с тем, что TGF- β 1 оказывает влияние не только на процессы регенерации, но и фиброз, действуя как ключевой профиброгенный фактор, его результирующее действие зависит от концентрации и дозы в крови, а также соотношения с другими регуляторными факторами, так высокая активность TGF- β 1 была зарегистрирована вокруг очагов поражения печени, в которых в последствии наблюдались выраженные фиброзные процессы [16, 24]. Кроме того, TGF- β 1 способен усиливать активность факторов роста фибробластов (ФРФб) и васкулоэндотелиального (ВЭФР), обладающих профиброгенными и проангиогенными свойствами [30]. В клинических и экспериментальных исследованиях доказано, что развитие фиброза печени непременно сопровождается сосудистой реконструкцией с капилляризацией синусоидов с непосредственным участием ВЭФР и ФРФб [30]. Следовательно, изучение динамических изменений концентрации TGF- β 1 при развитии заболеваний, связанных с фиброзом печени, имеет большое значение для интерпретации механизма его развития и последующего лечения [25]. Установлено, что при заболеваниях печени концентрация TGF- β 1 как в печеночной ткани, так и в плазме крови может быть различной [31]. Литературные данные, описывающие корреляцию уровня TGF- β 1 в крови и выраженность развития фиброза печени противоречивы: в некоторых работах достаточно четко прослеживается связь между уровнем TGF- β 1 и фиброзом, в то время как в других работах ученые не отмечают наличие прямой или обратной связи [31]. Таким образом, вопрос о связи содержания TGF- β 1 в крови с его эффекта активации фиброза в печени остается открытым [24]. TGF- β 1 при трансплантации печени у детей рассматривается как индикатор формирования иммунной толерантности и биомаркер эффективности иммуносупрессивной терапии [29]. Установлено, что TGF- β 1 угнетает активность NK-клеток, T- и В-клеточную пролиферацию, замедляет созревание и активацию макрофагов, лимфокинактированных киллеров [32]. Реализация провоспалительного действия TGF- β 1 осуществляется путем стимуляции миграции иммунных эффекторных клеток в очаг повреждения печеночной ткани, а также связана с повышением устойчивости их к апоптозу [33]. Таким образом, учитывая данные современной литературы, можно предположить, что TGF- β 1 в сыворотке крови обеспечивает как иммуносупрессивный, так и провоспалительный эффекты [33]. Однако, в настоящее время не представлено однозначных клинических доказательств связи уровня TGF- β 1 в крови с развитием воспаления или характером иммуносупрессии [25, 29].

Эпидермальный (EGF) и трансформирующий- α (TGF- α) факторы роста – менее значимые факторы, повышающие пролиферативную активность гепатоцитов после резекции [6]. Ученые предполагают, что EGF оказывает влияние на начальных стадиях репаративной регенерации печени, в то время как TGF- α – на более поздних этапах, что подтверждается повышением его количества в крови через 24 часа после резекции печени [6]. TNF- α образует регуляторную систему с IL-6, которая индуцирует в гепатоците экспрессию генов раннего ответа, что способствует более активному вступлению клеток в митотический цикл [6, 14]. Кроме того, в настоящее время появились данные о том, что IL-6 совместно с TGF- α могут индуцировать и потенцировать экспрессию HGF – основного фактора роста в печени [14].

Фактор некроза опухоли α (TNF- α) играет важное значение в процессе регенерации печеночной ткани, усугубляя, либо облегчая течение травмы печени [34, 35]. Продолжительная травма, вызванная токсинами или воспалительными факторами, приводит гепатоциты к хроническому окислительному стрессу, который может вызвать остановку клеточного цикла и истощение метаболических механизмов [35, 36]. Поврежденные гепатоциты в избыточном количестве секретируют TNF- α , который привлекает другие иммунные и воспалительные клетки [34, 35]. После того, как эти клетки отвечают, синтезируют большое количество трансформирующего бета (TGF- β) и тромбоцитарного производного (PDGF) факторов роста, перисинусоидальные, звездчатые и перипортальные клетки начинают дифференцировку в фибробласты, нарушая процесс регенерации [35]. Кроме того, высокий уровень TNF- α вызывает фосфорилирование ядерных белков и инактивацию митотического деления [34, 36, 37]. В случае, если гепатоциты после повреждения сохраняют свою относительную целостность, то фибробластических преобразований не наблюдается [34].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) способны оказывать особое эндокринное действие [32]. IGF в низкой концентрации инициирует репаративную регенерацию печени, способствует снижению развития фиброза, способствует нормализации функционального состояния печеночной ткани, уменьшению давления в системе воротной вены [28, 32, 45]. VEGF значительно улучшает метаболические процессы в печени путем активации свободной диффузии между синусоидами и печеночными клетками, обеспечивает поддержание обменных и энергетических процессов печени в период регенерации [28]. Реализация механизма действия VEGF осуществляется путем стимуляции ангиогенеза в системе

микроциркуляции, уменьшения степени образования капилляров на уровне синусоидов, увеличения количества пор в эндотелии, что способствует повышению уровня проницаемости эндотелиоцитов [28].

Окончание пролиферации гепатоцитов является комплексным процессом, находящимся под воздействием интегрин, и происходит при восстановлении печени до необходимой массы, определяемой потребностями организма и его регенераторным потенциалом [11, 39]. Угнетение активности митотических делений происходит при постепенном снижении экспрессии факторов роста и цитокинов, падении их концентрации в плазме крови [11, 39]. Возвращение гепатоцитов в G0-фазу клеточного цикла связано с восстановлением первоначального размера печени и объема гепатоцитов, обеспечивающих нормальную функциональную активность [40, 41-43]. Однако, следует отметить, что количество гепатоцитов, образовавшихся в ходе пролиферации, превышает их первоначальное число, в связи с этим, завершает процессы восстановления печени после резекции волна апоптоза, являясь механизмом коррекции избыточной пролиферации [40, 45, 46].

Заключение

Таким образом, процесс регенерации печени – это сложно регулируемая система, основным звеном которой являются факторы роста и цитокины, оказывающие как стимулирующее, так и подавляющее влияние на пролиферацию клеток. После повреждения печеночной паренхимы происходит выброс активных веществ в клетках, наибольшее значение из которых при регенерации печени отводится экспрессии ряда интерлейкинов (IL-1b, IL-6, IL-10), а также факторам роста (HGF, TGF- β , TNF). В результате их воздействия происходит активация компенсаторно-приспособительных механизмов, повышение пролиферативной активности гепатоцитов, постепенное восстановление структурной и функциональной целостности печени. Однако, несмотря на выраженные положительные эффекты факторов роста и цитокинов, на сегодняшний день их использование в лечебной практике затруднено вследствие малой биодоступности и необходимости сложной биотрансформации в организме.

Информация о спонсорстве

Работа выполнена в рамках Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2552.2020.7).

Литература / References

1. Гумерова АА, Шафигуллина АК, Трондин АА, Газизов ИМ, Андреева ДИ, Калигин МС, Ризванов АА, Киясов АП. Звёздчатые клетки печени стимулируют

дифференцировку мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга крысы в гепатоциты in vitro. *Гены и Клетки*. 2011; (4): 72-81. [Gumerova AA, Shafigullina AK, Trondin AA, Gazizov IM, Andreeva DI, Kaligin MS, Rizvanov AA, Kiyasov AP. Stellate liver cells stimulate differentiation of multipotent mesenchymal stromal cells of rat bone marrow into hepatocytes in vitro. *Genes and Cells*. 2011; (4): 72-81. (In Russian)]

2. Jun Bg, Lee Wc, Jang Jy, Jeong Sw, Chang Y, Lee Sh, Kim Yd, Kim Sg, Cheon Gj, Kim Ys, Kim Hs, Jin Sy. Relation of fibroblast growth factor receptor 2 expression to hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection. *Plos one*. 2020; 15:15(1):e0227440. DOI: 10.1371/journal.pone.0227440. Ecollection 2020

3. Laptiyova AYu, Andreev AA, Glukhov AA, Atiakshin DA, Ostroushko AP, Boyev SN, Nikishina TG, Mikulich EV, Koshelev PI, Andreeva EA. Prevention of post-resection acute liver failure by various methods of cyanocobalamin administration in the experiment. *International Journal of Biomedicine*. 2020; (10): 3: 257-261.

4. Тугушев АС, Петренко АЮ, Избицкий ВВ. Стволовые клетки и цирроз печени. *Патология*. 2010; (7): 1: 4-7. [Tugushev AS, Petrenko AYu, Izbitskii VV. Stem cells and liver cirrhosis. *Pathology*. 2010; (7): 1: 4-7. (In Russian)]

5. Затолокин В, Перков А, Лунева И. Влияние гептрала на состояние ткани печени после ее резекции. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015; (5): 320-324. [Zatolokin V, Perkov A, Luneva I. Effect of Heptral on the state of liver tissue after its resection. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2015; (5): 320-324. (In Russian)]

6. Ельчанинов АВ, Фатхудинов ТХ, Макаров АВ, Глинкина ВВ, Большакова ГБ. Регенерация печени млекопитающих. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; (4): 57-61. [El'chaninov AV, Fatkhudinov TKh, Makarov AV, Glinkina VV, Bol'shakova GB. mammalian liver Regeneration. *Clinical and Experimental Morphology*. 2012;(4): 57-61. (In Russian)]

7. Huang J, Rudnick D.A. Elucidating the metabolic regulation of liver regeneration. *American Journal of Pathology*. 2014;184(2):309-21. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.04.034

8. Tsai Jm, Weissman Il, Rinkevich Y. Partial lobular hepatectomy: a surgical model for morphologic liver regeneration. *Journal of Visualized Experiments*. 2020;(135):57302. DOI: 10.3791/57302

9. Могилевец ЭВ, Гарелик ПВ, Батвинков НИ. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени. *Новости хирургии*. 2013; 21; (3): 103-109. [Mogilevets EV, Garelik PV, Batvinkov NI. Methods of regeneration stimulation in liver cirrhosis. *Surgery News*. 2013; 21(3): 103-109. (In Russian)]

10. Zhang X, Xie X, Wang Y, Li W, Lin Z. Interleukin-26 promotes the proliferation and activation of hepatic stellate cells to exacerbate liver fibrosis by the $\text{tgf-}\beta\text{1}/\text{smad2}$ signaling pathway. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2019; 1: 12(12):4271-4279.
11. Искра АИ, Лепехова СА. Перспектива использования биотехнологий для коррекции печеночной недостаточности (обзор литературы). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014; 1 (95): 112-119. [Iskra AI, Lepekhova SA. Prospect of using biotechnologies for the correction of liver failure (literature review). *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 1 (95): 112-119. (In Russian)]
12. Газизов ИМ, Калигин МС, Андреева ДИ, Ылмаз ТС, Гумерова АА, Киясов АП. Изменения микроstructures печени после частичной гепатэктомии у крыс. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2013; 8: (3): 101-105. [Gazizov IM, Kaligin MS, Andreeva DI, Iylmaz TS, Gumerova AA, Kiyasov AP. Changes in liver microstructure after partial hepatectomy in rats. *Cell Transplantation and Tissue engineering*. 2013; 8(3): 101-105. (In Russian)]
13. Wang Aw, Wang Yj, Zahm Am, Morgan Ar, Wangenstein Kj, Kaestner Kh. The dynamic chromatin architecture of the regenerating liver. *Cell Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2020;9(1):121-143. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.09.006
14. Ельчанинов АВ, Фатхудинов ТХ, Усман НЮ, Арутюнян ИВ, Макаров АВ, Кананыхина ЕЮ, РAIMOVA ЭШ, Большакова ГБ, Сухих ГТ. Экспрессия генов цитокинов и факторов роста в печени после субтотальной резекции у крыс. *Гены и Клетки*. 2016; 11(1): 61-67. [El'chaninov AV, Fatkhudinov TKh, Usman NYu, Arutyunyan IV, Makarov AV, Kananykhina EYu, Raimova ESh, Bol'shakova GB, Sukhikh GT. Expression of cytokine genes and growth factors in the liver after Subtotal resection in rats. *Genes and Cells*. 2016; 11(1): 61-67. (In Russian)]
15. Абакумова ОЮ, Коваленко НА, Назимов ИВ, Цветкова ТА. Исследование структуры и специфичности действия нового термостабильного фактора роста гепатоцитов. Отчет о НИР № 96-04-49393 (Российский фонд фундаментальных исследований). [Abakumova OYu, Kovalenko NA, Nazimov IV, Tsvetkova TA. Investigation of the structure and specificity of the action of a new thermostable hepatocyte growth factor. Research Report No. 96-04-493 (Russian Foundation for Basic Research). (In Russian)]
16. Чаленко ЯМ, Собянин КА, Сысолятины ЕВ, Лаврикова АЯ, Ермолаева СА. Использование бактериального агониста рецептора фактора роста гепатоцитов для ускорения регенерации печени при остром токсическом гепатозе. *Гены и Клетки*. 2017; 12(3): 93. [Chalenko YaM, Sobyenin KA, Sysolyatiny EV, Lavrikova AYa, Ermolaeva SA. Use of bacterial agonist of the hepatocyte growth factor receptor to accelerate liver regeneration in acute toxic hepatitis. *Genes and Cells*. 2017; 12(3): 93. (In Russian)]
17. Базарный ВВ, Маклакова ИЮ, Гребнев ДЮ, Юсупова ВЧ, Петрунина ЕМ. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2019; 16 (3): 357-364. [Bazarnyi VV, Maklakova IYu, Grebnev DYU, Yusupova VCh, Petrunina EM. On the issue of cellular regulation of liver regeneration. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2019; 16(3): 357-364. (In Russian)]
18. Preziosi ME, Monga SP. Update on the Mechanisms of Liver. *Seminars of Liver Disease*. 2017;37(2):141-151. DOI: 10.1055/s-0037-1601351
19. Лепехова СА, Апарцин КА, Искра АИ. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени. *Фундаментальные исследования*. 2014; (7-1): 187-192. [Lepekhova SA, Apartsin KA, Iskra AI. Role of hepatocyte growth factor in liver regeneration. *Fundamental Research*. 2014; (7-1): 187-192. (In Russian)]
20. Hosseini V, Maroufi Nf, Saghati S, Asadi N, Darabi M, Ahmad Sns, Hosseinkhani H, Rahbarghazi R. Current progress in hepatic tissue regeneration by tissue engineering. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1):383. DOI: 10.1186/s12967-019-02137-6. Review
21. Лепехова СА, Зарицкая ЛВ, Батунова ЕВ, Апарцин КА, Постовая ОН, Курганский ИС, Прокопьев МВ, Коваль ЕВ, Макошина ПС. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатели неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016; 1: 1 (107): 49-55. [Lepekhova SA, Zaritskaya LV, Batunova EV, Apartsin KA, Postovaya ON, Kurganskii IS, Prokop'ev MV, Koval' EV, Makoshina PS. Effect of single administration of exogenous hepatocyte growth factor on indicators of nonspecific resistance in conditions of postresection liver damage. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016; 1: 1 (107): 49-55. (In Russian)]
22. Акопян ВМ, Сергиенко АВ, Ивашев МН. Эффекты фактора роста гепатоцитов. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015; (4-2): 376-377. [Akopyan VM, Sergienko AV, Ivashhev MN. Effects of hepatocyte growth factor. *International Journal of Experimental Education*. 2015; (4-2): 376-377. (In Russian)]
23. Денисова МФ, Музыка НН, Чернега НВ, Дыба МБ. Фактор роста гепатоцитов – маркер регенеративной способности печени. *Экспериментальная*

и клиническая гастроэнтерология. 2014; 5 (105): 51-52. [Denisova MF, Muzyka NN, Chernega NV, Dyba MB. hepatocyte growth Factor-a marker of liver regenerative ability. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014; 5 (105): 51-52. (In Russian)]

24. Курабекова РМ, Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ, Олефиренко ГА, Готье СВ. Трансформирующий фактор роста p1 при трансплантации печени детям раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16(4): 27-32. [Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsiurul'nikova OM, Tsiurul'nikova IE, Olefirenko GA, Got'e SV. Transforming growth factor P1 in liver transplantation in young children. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16(4): 27-32. (In Russian)]

25. Tian F, Liu Y, Gao J, Yang N, Shang X, Lv J, Ba D, Zhou X, Zhang C, Ma X. Study on the association between TGF- β 1 and liver fibrosis in patients with hepatic cystic echinococcosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; (2):1275-1280. DOI: 10.3892 / etm.2019.8355. Epub 2019 Dec 19

26. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Пашкова ИЕ, Олефиренко ГА, Шевченко ОП. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 (tgf- β 1) при подборе индивидуальной дозы такролимуса у детей-реципиентов печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20(4): 38-43. [Kurabekova RM, Tsiurul'nikova OM, Gichkun OE, Pashkova IE, Olefirenko GA, Shevchenko OP. Diagnostic effectiveness of transforming growth factor beta 1 (tgf- β 1) in the selection of an individual dose of tacrolimus in liver recipient children. *Bulletin of Transplantology and artificial Organs*. 2018; 20(4): 38-43. (In Russian)]

27. Лебедева ЕИ, Мяделец ОД. Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2019; 3(2): 119-126. [Lebedeva EI, Myadelets OD. Cellular and molecular mechanisms of liver fibrogenesis. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019; 3(2): 119-126. (In Russian)]

28. Могилевец ЭВ, Гарелик ПВ, Батвинков НИ. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени. *Новости хирургии*. 2013; 21(3): 103-109. [Mogilevets EV, Garelik PV, Batvinkov NI. Methods of regeneration stimulation in liver cirrhosis. *Surgery News*. 2013; 21(3): 103-109. (In Russian)]

29. Курабекова РМ, Шевченко ОП, Цирульникова ОМ. Трансформирующий фактор роста p1 при трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17(3): 76-82. [Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsiurul'nikova OM. Transforming growth factor P1 in liver transplantation. *Bulletin of Transplantology and artificial Organs*. 2015; 17(3): 76-82. (In Russian)]

30. Вирстюк НГ, Сенютювич НР. Роль факторов роста в патогенезе поражений печени у больных с метаболическим синдромом и хроническим бескаменным холециститом. *Клиническая медицина*. 2013; 91(9): 22-25. [Virstyuk NG, Senyutovich NR. Role of growth factors in the pathogenesis of liver lesions in patients with metabolic syndrome and chronic stone-free cholecystitis. *Clinical medicine*. 2013; 91(9): 22-25. (In Russian)]

31. Курабекова РМ, Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Можейко НП, Цирульникова ИЕ, Монахов АР, Готье СВ. Уровень трансформирующего фактора роста бета-1 связан с тяжестью врожденных заболеваний печени у детей раннего возраста. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016; 18(3): 16-21. [Kurabekova RM, Shevchenko OP, Tsiurul'nikova OM, Mozheiko NP, Tsiurul'nikova IE, Monakhov AR, Got'e SV. The level of transforming growth factor beta-1 is associated with the severity of congenital liver diseases in young children. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2016; 18(3): 16-21. (In Russian)]

32. Франциянц ЕМ, Каплиева ИВ, Трепитаки ЛК, Погорелова ЮА. Динамика ростовых факторов в селезенке и печени у крыс на разных стадиях воссоздания метастатического процесса печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 10 (110): 38-43. [Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Pogorelova YuA. Dynamics of growth factors in the spleen and liver in rats at different stages of reconstruction of the liver metastatic process. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014; 10 (110): 38-43. (In Russian)]

33. Горелова ИС, Маркелова ЕВ, Скляр ЛФ. Сывороточные показатели семейства трансформирующего фактора роста- β у пациентов с фиброзом печени при hcv-инфекции. *Фундаментальные исследования*. 2014; (7-4): 671-674. [Gorelova IS, Markelova EV, Sklyar LF. Serum parameters of the transforming growth factor- β family in patients with liver fibrosis in hcv infection. *Fundamental Research*. 2014; (7-4): 671-674. (In Russian)]

34. Zhao S, Jiang J, Jing Y, Liu W, Yang X, Hou X, Gao L, Wei L. The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity. *Cell Death Disease*. 2020;11(1):70. DOI: 10.1038/s41419-020-2264-z

35. Pinheiro D, Dias I, Ribeiro Silva K, Stumbo Ac, Thole A, Cortez E, De Carvalho L, Weiskirchen R, Carvalho S. Mechanisms underlying cell therapy in liver fibrosis: an overview. *Cells*. 2019;8(11). Pii: e1339. DOI: 10.3390/cells8111339

36. Лазаренко ЛВ, Косарева ПВ, Самоделкин ЕИ, Хоринко ВП. Изучение экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли и интерлейкина в ткани печени у животных, длительно получавших нимесулид. *Пермский медицинский журнал*. 2017; 34(3): 65-71. [Lazarenko LV, Kosareva PV, Samodelkin EI,

Khorinko VP. Study of the expression of tumor necrosis factor and interleukin receptors in liver tissue in animals treated with nimesulide for a long time. *Perm Medical Journal*. 2017; 34(3): 65-71. (In Russian)]

37. Щёкотова АП, Булатова ИА. Роль васкуло-эндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. *Пермский медицинский журнал*. 2020; 37 (4): 36-45. [Shchekotova AP, Bulatova IA. The role of vascular endothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Perm Medical Journal*. 2020; 37(4): 36-45. (In Russian)]

38. Ягода АБ, Корой ПВ, Гейвандова НИ, Никитина ОА, Касторная ИВ. Ростовые факторы и гистологическая картина печени при хроническом вирусном гепатите и циррозе. *Клиническая медицина*. 2006; 84(8): 44-47. [Yagoda AB, Koroi PV, Geivandova NI, Nikitina OA, Kastornaya IV. Castor willow. Growth factors and histological picture of the liver in chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Clinical Medicine*. 2006;84(8): 44-47. (In Russian)]

39. Корозин ВИ, Ляшев ЮД, Шевченко НИ, Бровкина ИЛ. Влияние фактора роста гепатоцитов на стресс-индуцированные изменения структуры печени. *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. 2011; (4): 50-55. [Korozin VI, Lyashev YuD, Shevchenko NI, Brovkina IL. The effect of hepatocyte growth factor on stress-induced changes in liver structure. *Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his health*. 2011; (4): 50-55. (In Russian)]

40. Газизов ИМ, Гумерова АА, Киясов АП. Апоптоз в регенерационном гистогенезе печени после частичной гепатэктомии у крыс. *Гены и Клетки*. 2015; 10(3): 22-26. [Gazizov IM, Gumerova AA, Kiyasov AP. Apoptosis in regenerative liver histogenesis after partial hepatectomy in rats. *Genes and Cells*. 2015; 10(3): 22-26. (In Russian)]

41. Зиневич ЛС, Микаелян АС. Экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста 1 при канцерогенезе печени у мышей. *Доклады Академии наук*. 2012; 442(1): 121-123. [Zinevich LS, Mikaelyan AS. Expression of the insulin-like growth factor 1 gene in liver carcinogenesis in mice. *Reports of the Academy of Sciences*. 2012; 442(1): 121-123. (In Russian)]

42. Смахтин МЮ, Фурман ЮВ, Чуланова АА, Смахтина АМ. Иммунотропные и репаративные эффекты фактора роста клеток печени. *Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы*. 2019; 2 (27): 45-46. [Smakhtin MYu, Furman YuV, Chulanova AA, Smakhtina AM. Immunotropic and reparative effects of liver cell growth factor. *Russian Science and Education Today: Problems and Prospects*. 2019; 2 (27): 45-46. (In Russian)]

43. Смахтин МЮ, Чуланова АА, Смахтина АМ. Особенности действия тимогена и фактора роста клеток печени при ее патологии. *Региональный вестник*. 2020; 13 (52): 7-8. [Smakhtin MYu, Chulanova AA, Smakhtina AM. Features of the action of thymogen and liver cell growth factor in its pathology. *Regional Bulletin*. 2020; 13 (52): 7-8. (In Russian)]

44. Копейна ГС, Замараев АВ, Животовский БД, Лаврик ИН. Программируемый некроз и регенерация тканей. *Гены и Клетки*. 2018; 13 (2): 35-38. [Kopeina GS, Zamaraev AV, Zhivotovskii BD, Lavrik IN. Programmable necrosis and tissue regeneration. *Genes and Cells*. 2018; 13(2): 35-38. (In Russian)]

45. Ивкова АН, Ильченко ЛЮ, Кушлинский НЕ, Петренко НВ, Сторожаков ГИ. Факторы роста в оценке фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008; (5): 42-46. [Ivkova AN, Il'chenko LYu, Kushlinskii NE, Petrenko NV, Storozhakov GI. Growth factors in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2008; (5): 42-46. (In Russian)]

Сведения об авторах

Глухов Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: 2106450; e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9675-7611>

Лаптиева Анастасия Юрьевна, аспирант кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: 89056576301; e-mail: laptievaa@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3307-1425>

Андреев Александр Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: 2106450; e-mail: sugery@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5242-6105>

Остроушко Антон Петрович, к.м.н., доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; адрес: Российская Федерация, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; тел.: +79803431113; e-mail: antonostroushko@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3656-5954>

Author information

Alexander A. Glukhov, Dr.Med.Sci., Professor, head of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Studencheskaya Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: 2106450; e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9675-7611>

Anastasia Yu. Laptiyova, graduate student of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh state medical University; Address: 10, Studencheskaya Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: 89056576301; e-mail: laptievaa@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3307-1425>

Alexander A. Andreev, Dr.Med.Sci., Professor of the Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; Address: 10, Studencheskaya Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: 2106450; e-mail: sugery@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5242-6105>

Anton P. Ostroushko, Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh state medical University; Address: 10, Studencheskaya Str., Voronezh, Russian Federation 394036; Phone: +79803431113; e-mail: antonostroushko@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3656-5954>

Дата поступления 17.11.2021

Дата рецензирования 13.12.2021

Принята к печати 21.12.2021

Received 17 November 2021

Revision Received 13 December 2021

Accepted 21 December 2021