

# РОЛЬ МАКРОФАГОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА МИГРАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В СИСТЕМЕ КОСТНЫЙ МОЗГ – ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ

Юшков Б.Г.<sup>1</sup>, Данилова И.Г.<sup>1</sup>, Пашнина И.А.<sup>1</sup>,  
Брыкина И.А.<sup>1</sup>, Абидов М.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> Институт иммунопатологии, Москва

**Резюме.** В настоящее время активно изучаются механизмы, обеспечивающие выход ГСК в циркуляцию и миграцию их к поврежденному органу. Исследуется участие макрофагов в данных процессах. В данном исследовании проведен цитофлюориметрический анализ содержания CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> ГСК в периферической крови и костном мозге мышей при повреждении печени и почек на фоне стимуляции системы фагоцитирующих мононуклеаров препаратом тамерит. После частичной гепатотомии в костном мозге наблюдается увеличение содержания CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК, а введение тамерита стимулирует выход данных клеток в циркуляцию. При повреждении почки также отмечается возрастание уровня CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК в периферической крови мышей. При повреждении печени не обнаружено изменения содержания CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> клеток ни в одной из исследуемых тканей, в то время как у нефротомированных мышей наблюдается рост уровня данных клеток в крови. Таким образом, стимуляция макрофагов оказывает разнонаправленное действие на CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> популяцию ГСК. Согласно полученным данным, можно предположить, что мобилизация ГСК из костного мозга в кровь зависит в той или иной степени от системы фагоцитирующих мононуклеаров, и что стимуляция данной системы играет важную роль в регуляции процессов пролиферации и миграции различных популяций ГСК при повреждении печени и почек.

**Ключевые слова:** гемопоэтическая стволовая клетка, макрофаг, миграция, регенерация, тамерит.

*Yushkov B.G., Danilova I.G., Pashnina I.A., Brykina I.A., Abidov M.T.*

## ROLE OF MACROPHAGES IN REGULATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELL MIGRATION IN BONE MARROW PERIPHERAL BLOOD SYSTEM

**Abstract.** Mechanisms by which HSCs mobilize into damaged organs are currently under scrutiny. Macrophage role in these processes is investigated. In this study, we performed a flow cytometry analysis of CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> and CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> HSCs quantity in murine peripheral blood and bone marrow after liver and kidney injury under stimulation of phagocyte mononuclear system by injection of tamerit. This study have demonstrated increased levels of CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> HSCs in bone marrow after partial hepatectomy, along with their migration to peripheral blood in response to tamerit injection. We also demonstrated that peripheral blood CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> HSCs levels were elevated after kidney injury. After partial hepatectomy, no changes of CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> HSCs quantity in investigated tissues were detected. We observed increased number of CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> HSCs in murine blood following kidney injury. Thus, we observed different influence of macrophage stimulation on the quantity of CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> and CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> cells. These data suggest that HSCs mobilization from the bone marrow to peripheral blood depends, at least in part, on phagocyte mononuclear system, and that macrophage stimulation is important for proliferation and migration of various HSCs populations following liver and kidney injury. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 1-2, pp 7-12)

### Адрес для переписки:

Брыкина Ирина Александровна  
620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106.  
Тел./факс: (343) 374-00-70.  
E-mail: brykina\_irina@mail.ru

**Keywords:** hematopoietic stem cell, macrophage, migration, regeneration, tamerit treatment.

## Введение

Согласно современным представлениям, системе фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) составляют кроветворные клетки-предшественники моноцитов-макрофагов костного мозга, а также зрелые клетки — моноциты периферической крови и органо-, тканеспецифичные макрофаги [5]. Традиционно фагоцитирующие мононуклеары рассматривают как систему, обеспечивающую прежде всего реакции иммунного ответа [1, 7, 8]. Однако в настоящее время накопилось достаточное количество данных, позволяющих рассматривать функции СФМ намного шире. В работах ряда авторов показано, что макрофаги, секретируя спектр разнообразных веществ, регулируют регенерацию тканей. Установлено, что при развитии регенераторных процессов возрастает содержание моноцитов-макрофагов в восстанавливаемом органе, что наиболее выражено на ранних стадиях репаративного процесса. Наряду с этим изменение функциональной активности СФМ приводит и к модификации регенераторного потенциала органа.

Несмотря на большое количество исследований, доказывающих участие моноцитов-макрофагов в регуляции восстановительных процессов, многие механизмы реализации морфогенетической активности СФМ остаются малоизученными. Это касается прежде всего возможного влияния фагоцитирующих мононуклеаров на различные типы клеток, обеспечивающих репаративную регенерацию.

В современных исследованиях большое внимание уделяется роли стволовых клеток в регенерации тканей. В конце 90-х годов стали появляться работы, в которых доказывалась пластичность взрослых гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [9, 12, 17, 19], под которой имелась в виду способность стволовых клеток одной ткани находить свои ниши в других тканях и органах и «трансдифференцироваться» в клетки, типичные для нового микроокружения, независимо, получены ли эти ткани из того же самого зародышевого слоя или нет [13]. Имеются данные о способности ГСК дифференцироваться практически во все клетки, в том числе в клетки печени и почек [3, 20]. Очевидно, что для участия ГСК в процессах регенерации данных органов необходимо усиление их направленной миграции по организму [10]. Между тем на настоящий момент отсутствует единое мнение о том, каков фенотип стволовых клеток, выходящих в циркуляцию и принимающих участие в регенерации, а также каковы механизмы, регулирующие данный процесс.

Учитывая тот факт, что фагоцитирующие мононуклеары играют важную роль в регенерации и, выделяя широкий спектр цитокинов, могут вступать в непосредственное взаимодействие со многими клетками, можно предположить, что эти клетки

оказывают влияние и на выход из костного мозга, циркуляцию и миграцию к поврежденному органу гемопоэтических стволовых клеток.

**Цель работы:** исследовать роль системы фагоцитирующих мононуклеаров в регуляции миграции гемопоэтических стволовых клеток в условиях активированной регенерации печени и почек.

## Материалы и методы

Для экспериментального исследования роли фагоцитирующих мононуклеаров в регуляции миграции ГСК нами было выбрано два органа, значительно отличающихся по количеству макрофагов: печень, на долю которой приходится наибольшее число данных клеток (56,4 %) и почки (мезангиальные клетки составляют менее 1% от общего количества макрофагов в организме) [2]. Для активации репаративной регенерации печени и почек использованы модели частичной гепатотомии и частичной левосторонней нефротомии соответственно.

### 1. Характеристика лабораторных животных и разделение их на экспериментальные группы

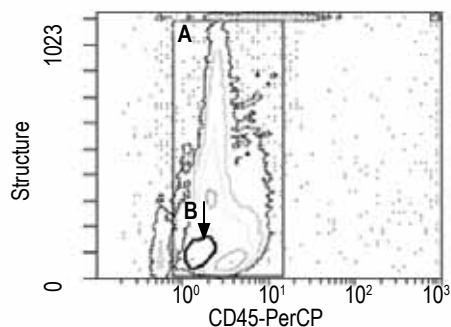
Исследования проводились на беспородных белых мышах-самцах массой 18-25 г, в контроле и опытах использовались здоровые животные одного возраста. Мыши находились в условиях обычного лабораторного вивария с естественной сменой дня и ночи. В экспериментах использовалось 36 животных, которые были разделены на пять групп. Первую группу составили контрольные мыши (n = 10), которым производилась инъекция физиологического раствора при отсутствии повреждения органов (группа «контроль»). Во вторую группу вошли гепатотомированные мыши (n = 8; группа «гепатотомия»), в третью — гепатотомированные животные со стимулированной СФМ (n = 6; группа «гепатотомия + тамерит»). Четвертую группу (n = 6; группа «нефротомия») составили мыши, которым была произведена частичная левосторонняя нефротомия, животным пятой группы (n = 6; группа «нефротомия + тамерит») — та же операция на фоне стимуляции СФМ.

### 2. Методика резекции печени и почек

Репаративную регенерацию печени вызывали удалением примерно 2/3 массы органа — частичной гепатотомией по G.M Higgins., R.M. Anderson [15].

Репаративная регенерация почек исследовалась на модели частичной нефротомии. Под эфирным наркозом производили разрез слева на спине длиной около 1 см, отсекали нижнюю часть почки (около 1/3 массы органа), останавливая кровотечение прижиганием, и затем осуществляли послойное наложение швов на область разреза [4].

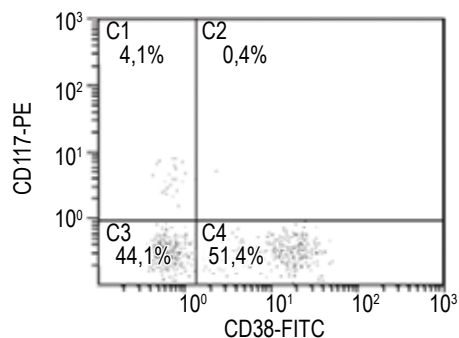
Выбор срока исследования (1 сутки) соответствует времени, предшествующему пику развития регенераторных процессов в печени и почках [4].



**Рисунок 1. Распределение клеток крови контрольного животного по параметру малоуглового светорассеяния и экспрессии CD45**

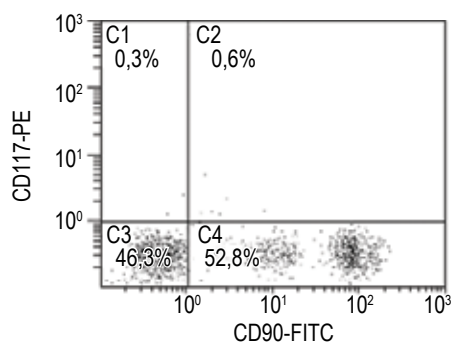
Гейт А: лейкоцитарное облако CD45-позитивных клеток.

Гейт В: CD45<sup>low</sup> клетки, имеющие морфологию малого лимфоцита.



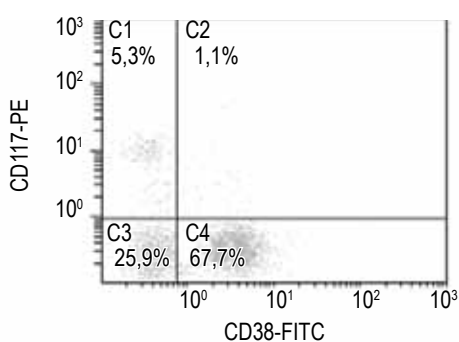
**Рисунок 2. Экспрессия маркеров CD117 и CD38 клетками крови (контрольная группа)**

Анализ проводили с использованием гейтирования по CD45<sup>low</sup> (гейт В). В квадранте C2 расположены CD45<sup>low</sup>CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК.



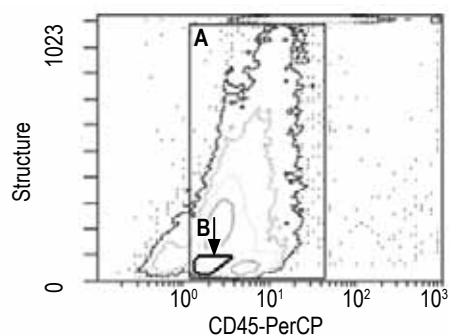
**Рисунок 3. Экспрессия маркеров CD117 и CD90 клетками крови (контрольная группа)**

Анализ проводили с использованием гейтирования по CD45<sup>low</sup> (гейт В). В квадранте C2 расположены CD45<sup>low</sup>CD117<sup>+</sup>CD90<sup>+</sup> ГСК.



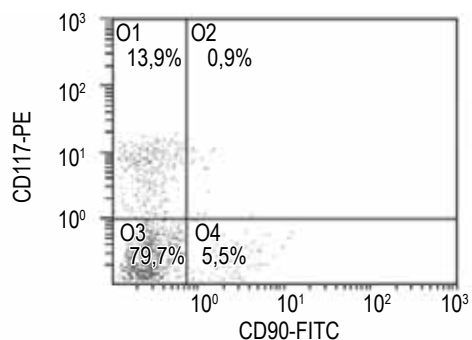
**Рисунок 4. Распределения миелокарицитов костного мозга контрольного животного по параметру малоуглового светорассеяния и экспрессии CD45**

Гейт А: облако CD45-позитивных клеток. Гейт В: CD45<sup>low</sup> клетки, имеющие морфологию малого лимфоцита.



**Рисунок 5. Экспрессия маркеров CD117 и CD38 клетками костного мозга (контрольная группа)**

Анализ проводили с использованием гейтирования по CD45<sup>low</sup> (гейт В). В квадранте C2 расположены CD45<sup>low</sup>CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК.



**Рисунок 6. Экспрессия маркеров CD117 и CD90 клетками костного мозга (контрольная группа)**

Анализ проводили с использованием гейтирования по CD45<sup>low</sup> (гейт В). В квадранте O2 расположены CD45<sup>low</sup>CD117<sup>+</sup>CD90<sup>+</sup> ГСК.

### 3. Изменение функционального состояния системы фагоцитирующих мононуклеаров

С целью изменения функционального состояния системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) в эксперименте был использован активатор макрофагов лекарственный препарат «Тамерит» (занесен в Регистр лекарственных средств России, относится к группе иммуномо-

дуляторов — фарм. группа 6.5) [6]. Его основные фармакологические эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов, а также нейтрофильных гранулоцитов. Препарат стимулирует репарацию тканей [5]. Тамерит вводился мышам однократно внутримышечно за час до воздействия в дозе 2 мг/кг.

#### 4. Исследование содержания гемопоэтических стволовых клеток в крови и костном мозге

Маркером мышинных ГСК является CD117 (c-kit) — трансмембранный тирозинкиназный рецептор, относящийся к семейству CSF-1/PDGF рецепторных киназ. Взаимодействие CD117 с его лигандом, фактором стволовой клетки (SCF), запускает пролиферацию и дифференцировку ГСК [12, 24]. У взрослых линейных мышей до 7-8% от общего числа клеток костного мозга на своей поверхности экспрессируют c-kit [18]. Это не только мультипотентные гемопоэтические стволовые клетки, но и коммитированные предшественники миелоидных и эритроидных линий, предшественники Т- и В-лимфоцитов. В связи с этим для характеристики ГСК у мышей приняты использовать несколько маркеров, среди которых большинство исследователей выделяют CD90 (Thy-1) и CD38 [21, 22, 27]. Поскольку единого мнения о степени зрелости различных популяций CD117<sup>+</sup> клеток на данный момент не существует, мы исследовали ГСК обоих фенотипов.

Оценку содержания стволовых клеток в крови и костном мозге мышей осуществляли через сутки после операции стандартным методом прямого иммунофлюоресцентного окрашивания с использованием моноклональных антител производства BD Biosciences анти CD117-PE, IgG2b; анти CD38-FITC, IgG2a; анти CD90-FITC, IgG2a и соответствующих «изотипических» контролей (крысиные IgG2b-PE, IgG2a-FITC; BD). Лизис эритроцитов осуществляли с помощью коммерческого лизирующего буфера FACS Lysing Solution фирмы BD Biosciences. Для контроля границ лейкоцитарного гейта применяли моноклональные антитела против общелейкоцитарного антигена CD45 (анти CD45-PerCP-Cy5.5, IgG2b; изотипический контроль — крысиный IgG2b-PerCP-Cy5.5; BD). Цитофлюориметрию осуществляли на проточном цитофлюориметре FC500 (Beckman Coulter), при этом регистрировали суммарно не менее 100 000 событий.

В качестве стволовых клеток рассматривались клетки, имевшие морфологию малого лимфоцита (по параметрам переднеуглового и малоуглового светорассеяния, гейт В, рис. 1, 4), слабо экспрессировавшие маркер CD45 [25] и являющиеся CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> (рис. 2, 5) либо CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> (рис. 3, 6). Доля стволовых клеток высчитывалась от общего количества CD45-позитивных клеток (гейт А, рис. 1, 4).

#### 5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводили с помощью программы StatSoft Statistica 6.0. Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Данные приведены как медиана и ниж-

ний и верхний квартили, статистически достоверными различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

#### 1. Изменение количества ГСК на фоне репаративной регенерации печени при стимуляции СФМ

У гепатотомированных животных через сутки после операции отмечается достоверное увеличение содержания CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК в костном мозге относительно мышей группы «контроль» ( $p = 0,001$ ). В крови животных, перенесших гепатотомию, количество ГСК данной популяции по сравнению с таковым показателем у контрольных животных не изменяется. При стимуляции макрофагов у животных с частичной гепатотомией наблюдается рост содержания CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК в крови, как при сопоставлении с животными группы «контроль» ( $p = 0,003$ ), так и с гепатотомированными животными ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Содержание CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> клеток в группах «гепатотомия» и «гепатотомия + тамерит» не изменяется относительно такового показателя в группе «контроль» ни в одной из исследуемых тканей (табл. 1).

#### 2. Изменение количества ГСК на фоне репаративной регенерации почек при стимуляции СФМ

Через сутки после операции у мышей, перенесших частичную нефротомию, отмечается значительный рост содержания CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> ГСК в крови по сравнению с животными группы «контроль» ( $p < 0,05$ ) и с нефротомированными мышами, получавшими тамерит ( $p < 0,05$ ).

В костном мозге количество CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> ГСК одинаково у животных всех трех исследуемых групп (табл. 2).

## Обсуждение

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает вопрос о возможном участии ГСК в репаративной регенерации органов, что делает необходимым изучение миграции данных клеток из костного мозга в периферическую кровь. В последние несколько лет стали появляться данные, подтверждающие факт мобилизации ГСК из костного мозга в ответ на повреждение [10, 26]. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, каков фенотип стволовых клеток, выходящих в циркуляцию, а также каковы механизмы, регулирующие данный процесс.

В данном исследовании определялось содержание CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> стволовых клеток в костном мозге и крови мышей. Через сутки после гепатотомии в костном мозге животных наблюдалось резкое увеличение содержания CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК относительно контроля,

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ГСК В КРОВИ И КОСТНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ НА ФОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

		Контроль			Гепатотомия			Гепатотомия + тамерит		
		медиана	25%	75%	медиана	25%	75%	медиана	25%	75%
CD117 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> ГСК	кровь, мм <sup>3</sup>	0,57	0,36	0,75	0,52	0,42	0,6	1,68 <sup>***</sup>	1,33	2,03
	костный мозг, 10 <sup>3</sup> /бедренная кость	4,97	1,76	7,56	22,32 <sup>***</sup>	19,24	37,25	1,76	1,3	4,3
CD117 <sup>+</sup> CD90 <sup>+</sup> ГСК	кровь, мм <sup>3</sup>	0,95	0,32	1,23	0,67	0,43	1,2	0,63	0,55	1,63
	костный мозг, 10 <sup>3</sup> /бедренная кость	0,72	0,25	1,78	0,44	0,3	2,94	0,67	0,36	1,17

**Примечание.** \* – отличия от группы «контроль» достоверны, \*\* – отличия между группами «гепатотомия» и «гепатотомия + тамерит» достоверны.

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ГСК В КРОВИ И КОСТНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ НА ФОНЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

		Контроль			Нефротомия			Нефротомия + тамерит		
		медиана	25%	75%	медиана	25%	75%	медиана	25%	75%
CD117 <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> ГСК	кровь, мм <sup>3</sup>	0,57	0,36	0,75	2,31 <sup>***</sup>	2,15	2,71	0,76	0,52	1,73
	костный мозг, 10 <sup>3</sup> /бедренная кость	4,97	1,76	7,56	2,09	1,43	2,89	0,88	0,54	2,05
CD117 <sup>+</sup> CD90 <sup>+</sup> ГСК	кровь, мм <sup>3</sup>	0,95	0,32	1,23	2,58 <sup>***</sup>	2,39	2,66	0,37	0,17	0,59
	костный мозг, 10 <sup>3</sup> /бедренная кость	0,72	0,25	1,78	1,88	1,6	2,32	0,64	0,62	1,24

**Примечание.** \* – отличия от группы «контроль» достоверны, \*\* – отличия между группами «нефротомия» и «нефротомия + тамерит» достоверны.

при этом количество данных клеток в крови не изменялось. Таким образом, в ответ на гепатотомию ГСК с данным фенотипом начинают активно пролиферировать, оставаясь в костном мозге и не выходя в циркуляцию. Реакции со стороны CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> стволовых клеток на удаление части печени не обнаружено: их содержание в крови и костном мозге остается на уровне контрольных значений. В ответ на частичную нефротомия в крови наблюдалось увеличение количества ГСК обоих исследуемых фенотипов, тогда как в костном мозге содержание этих клеток не отличалось от контрольных значений. Таким образом, CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> стволовые клетки отвечают на удаление части почки выходом из костного мозга в периферическую кровь. Очевидно, что клетки с одинаковым фенотипом по-разному реагируют на удаление части печени и почек. Так, при гепатотомии CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК начинают пролиферировать в костном мозге, не выходя в циркуляцию, тогда как в ответ на частичную нефротомия они мигрируют в периферическую кровь, при этом их содержание в костном мозге остается на уровне контрольных значений. Популяция CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> стволовых клеток не реагирует на удаление части печени, однако отвечает на активацию регенерации почек выходом в циркуляцию. Следует отметить, что пул CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> стволовых клеток в костном мозге у нефротомированных животных поддерживается на уровне контроля на фоне миграции данных клеток в кровь, что свидетельствует об активации пролиферации обеих популяций ГСК в ответ на удаление части почки.

Как известно, миграционная способность клеток обусловлена биохимическими сигналами, распознаваемыми системой рецепции клетки и ее способностью к хемотаксису. Этот сложный процесс протекает с участием ряда сигнальных молекул и заканчивается «заякориванием» клетки в своей нише [14, 26]. В последние годы появляются данные, свидетельствующие о существовании синергетического эффекта в действии сигнальной молекулы – SCF – и макрофагальных цитокинов при регенерации органов. Известно, например, что IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\beta$  действуют совместно с SCF, оказывая активирующее влияние на пролиферацию клеток при повреждении [11, 23]. Вместе с тем на настоящий момент остается неизвестным, играет ли роль взаимодействие данных цитокинов в процессах миграции ГСК.

В данном исследовании установлено, что стимуляция выработки макрофагами цитокинов приводит к активизации миграции CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> ГСК из костного мозга в кровь на фоне повреждения печени, о чем свидетельствует рост количества данных клеток в крови по сравнению с контрольными и гепатотомированными животными и снижение их содержания в костном мозге до контрольных значений. Однако изменения содержания ГСК с фенотипом CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> при введении тамерита гепатотомированным животным не наблюдалось ни в одной из исследуемых тканей.

У нефротомированных мышей при стимуляции СФМ отмечалось снижение количества CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> ГСК в крови, а в костном мозге содержание данных клеток

не отличалось от такового показателя у контрольных животных.

Таким образом, при активации СФМ у гепатотомированных и нефротомированных животных наблюдались различные реакции со стороны CD117<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> и CD117<sup>+</sup>CD90<sup>low</sup> популяций ГСК, что, вероятно, обусловлено различным содержанием макрофагов в печени и почках.

## Список литературы

1. Галактионов В.Г. Иммунология. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 528 с.
2. Козинец Г.И. Кровь и инфекция. — М.: Триада-Фарм, 2001. — 456 с.
3. Никитин И.Г. Стволовые клетки печени: современное состояние проблемы // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — № 3. — С. 10-15.
4. Новое в учении о регенерации / Под ред. Л.Д. Лиознера. — М.: Медицина, 1977. — 358 с.
5. Осипенко А.В., Черешнев В.А. Иммунологические механизмы регенерации тканей. — Екатеринбург: УрО РАН, 1997. — 130 с.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. Выпуск 9 / Под ред. Г.Л. Вышковского. — М.: ООО «РЛС», 2002. — 1504 с.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
8. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. — М., 2001. — 223 с.
9. Alison M.R., Poulsom R., Jeffery R., Dhillon A.P., Quaglia A., Jacob J., Novelli M., Prentice G., Williamson J., Wright N.A. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells // Nature. — 2000. — Vol. 406. — P. 257-260.
10. Dalakas E., Newsome P., Harrison D., Plevris J. Hematopoietic stem cell trafficking in liver injury // FASEB J. — 2005. — Vol. 19. — P. 1225-1231.
11. Dawn B., Guo Y., Rezazadeh A. Postinfarct cytokine therapy regenerates cardiac tissue and improves left ventricular function // Circulation research. — 2006. — Vol. 98. — P. 1098-1105.
12. Ferrari G., Gusella-De Angelis G., Coletta M., Paolucci E., Stornaiuolo A., Cossu G., Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors // Science. — 1998. — Vol. 279. — P. 1528-1530.
13. Filip S., English D., Mokry J. Issues in stem cell plasticity // J. Cell. Mol. Med. — 2004. — Vol. 8 — P. 572-577.
14. Hattori K., Heissig B., Tashiro K. Plasma elevation of stromal cell-derived factor-1 induces mobilization of mature and immature haematopoietic progenitors and stem cells // Blood. — 2001. — Vol. 97. — P. 3354-3360.
15. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver following partial surgical removal // Arch. Path. — 1931. — Vol. 272. — P. 186-202.
16. Kent D., Copley M., Benz C., Dykstra B., Bowie M., Eaves C. Regulation of hematopoietic stem cells by the steel factor / KIT signaling pathway // Clin. Cancer Res. — 2008. — Vol. 14 — P. 1926-1930.
17. Krause D., Cantley L.G. Bone marrow plasticity revisited: protection or differentiation in the kidney tubule? // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 1705-1708.
18. Ogawa M., Matsuzaki Y., Nishikawa S., Hayashi S., Kunisada T., Sudo T., Kina T., Nakauchi H., Nishikawa S. Expression and function of c-kit in hemopoietic progenitor cells // J. Exp. Med. — 1991. — Vol. 174 — P. 63-71.
19. Petersen B.E., Bowen W.C., Patrene K.D., Mars W.M., Sullivan A.K., Murase N., Boggs S.S., Greenberger J.S., Goff J.P. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells // Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1168-1170.
20. Poulsom R., Alison M.R., Cook T., Jeffery R., Ryan E., Forbes S.J., Hunt T., Wyles S., Wright N.A. Bone marrow stem cells contribute to healing of the kidney // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 48-54.
21. Randall T.D., Lund F.E., Howard M.C., Weissman I.L. Expression of murine CD38 defines a population of long-term reconstituting hematopoietic stem cells // Blood. — 1996. — Vol. 87 — P. 4057-4067.
22. Randall T.D., Weissman I.L. Characterization of a population of cells in the bone marrow that phenotypically mimics hematopoietic stem cells: resting stem cells or mystery population? // Stem Cells. — 1998. — Vol. 16 — P. 38-48.
23. Ren X., Hu B., Colletti L. Stem cell factor and its receptor, c-kit, are important for hepatocyte proliferation in wild-type and tumor necrosis factor receptor-1 knockout mice after 70% hepatectomy // Surgery. — 2008. — Vol. 143. — P. 790-802.
24. Reya T. Regulation of hematopoietic stem cell self-renewal // Recent. Prog. Horm. Res. — 2003. — Vol. 58 — P. 283-295.
25. Serafini M., Dylla S.J., Oki M., Heremans Y., Tolar J., Jiang Y., Buckley S.M., Pelacho B., Burns T.C., Frommer S., Rossi D.J., Bryder D., Panoskaltsis-Mortari A., O'Shaughnessy M.J., Nelson-Holte M., Fine G.C., Weissman I.L., Blazar B.R., Verfaillie C.M. Hematopoietic reconstitution by multipotent adult progenitor cells: precursors to long-term hematopoietic stem cells // J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 204. — P. 129-139.
26. Stroo I., Stokman G., Teske G., Florquin S., Leemans J. Haematopoietic stem cell migration to the ischemic damaged kidney is not altered by manipulating the SDF-1/CXCR4-axis // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24. — P. 2082-2088.
27. Uchida N., Weissman I.L. Searching for hematopoietic stem cells: evidence that Thy-1.1 low Lin- Sca-1 + cells are the only stem cells in C57BL / Ka-Thy-1.1 bone marrow // J. Exp. Med. — 1992. — Vol. 175 — P. 175-184.

поступила в редакцию 20.10.2009

отправлена на доработку 05.11.2009

принята к печати 09.11.2009