

УДК 612.351.11:612.015.36

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ^{1,2,3}Лепехова С.А., ^{1,2,3}Апарцин К.А., ¹Искра А.И.¹ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, Иркутск, e-mail: scrrs.irk@gmail.com;²ФГБУН «Иркутский научный центр РАН», Иркутск, e-mail: isc@isc.irk.ru;³ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск

Представленная работа посвящена современному представлению о роли фактора роста гепатоцитов в регенерации печени. Известно протекторное воздействие фактора роста гепатоцитов на клетки печени при остром токсическом повреждении, индуцированном четыреххлористым углеродом, а также улучшение конъюгации билирубина и транспорта желчи. Добавление HGF к культуре гепатоцитов индуцирует быстрое фосфорилирование протеинов. При инкубации клеток с HGF инициируются вторичные мессенджеры, такие как инозитол 1,4,5-трифосфат и диацилглицерол путем активации фосфолипаза-С-опосредованного расщепления фосфатидилинозитола 4,5-бифосфата и быстрой мобилизации (15 с) внутриклеточного Ca²⁺, что приводит к активации пролиферативной активности гепатоцитов. Рецепторы к HGF обнаружены на гепатоцитах, эпителиальных клетках, тучных клетках, микроглии головного мозга, на клетках пищевода, двенадцатиперстной и толстой кишки, панкреатических эндокринных клетках, Т- и В-лимфоцитах. При отделении Т-клеток от стромы селезенки синтез HGF уменьшается. Количество HGF увеличивается в организме при повреждении печени. Продукция фактора роста гепатоцитов, активизируясь после повреждения гепатоцитов, индуцирует ангиогенез, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, ингибирует Fas-индуцированный апоптоз и тормозит развитие фиброза после воспаления.

Ключевые слова: регенерация печени, фактор роста гепатоцитов, гепатоцит**ROLE OF HEPATOCYTE GROWTH FACTOR IN LIVER REGENERATION**^{1,2,3}Lepekhova S.A., ^{1,2,3}Apartsin K.A., ¹Iskra A.I.¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk, e-mail: scrrs.irk@gmail.com;²Irkutsk Scientific Center RAS, Irkutsk, e-mail: isc@isc.irk.ru;³Irkutsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation, Irkutsk

The article is devoted to the present-day notion of role of hepatocyte growth factor in liver regeneration. It is known about protective effects of HGF on liver cells at acute toxic injury induced by carbon tetrachloride, and also about improvement of bilirubin conjugation and bile transport. Adding HGF to hepatocyte culture induces quicker protein phosphorylation. At incubation of cells with HGF second messengers are initiated such as inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol by activation of phospholipase-C-mediated breakage of phosphatidylinositol 4,5-biphosphate and quick mobilization (15 s) of intracellular Ca²⁺, which leads to activation of proliferative activity of hepatocytes. Receptors to HGF are discovered on hepatocytes, epithelial cells, mast cells, cerebral microglia, cells of esophagus, duodenum and colon, pancreatic endocrine cells, T- and B-lymphocytes. At detachment of T-cells from stroma of spleen HGF synthesis is reduced. HGF increases after liver injury. Production of HGF activating after injury of hepatocytes induced angiogenesis, stimulates proliferation and migration of cells, inhibits Fas-induced apoptosis and slows down development of fibrosis after inflammation.

Keywords: liver regeneration, hepatocyte growth factor, hepatocyte

Пролиферативную активность гепатоцитов связывают с уровнем в крови органоспецифических факторов роста [5, 30], ведущая роль среди которых принадлежит фактору роста гепатоцитов (HGF) [28, 37].

Фактор роста гепатоцитов относится к цитокинам HGF/SF – «рассеивающий фактор» (scatter factor, SF). Это гликопротеин, являющийся сильным митогеном для гепатоцитов и участвующий в регенерации печени. Он стимулирует пролиферацию некоторых типов эпителиоцитов, а также клеток сосудистого эндотелия и меланоцитов. HGF/SF участвует в регенерации печени *in vivo* [30], является митогеном для гепатоцитов [33]. Известно, что фактор роста гепатоцитов вырабатывается непаренхима-

тозными клетками печени (клетки Купфера, клетки Ито), макрофагами, клетками селезенки [11, 50]. Установлено, что при культивировании эмбриональные клетки печени вырабатывают фактор роста гепатоцитов (HGF) с максимальной концентрацией на 5-е сутки и увеличением в 3,5 раза по сравнению с начальной концентрацией, что по времени совпадает с пиком митотической активности [3].

Фактор роста гепатоцитов, очищенный из сыворотки или плазмы человека, является гепарин-связывающим гетеродимерным гликопротеином, по структуре состоящим из тяжелой цепи α и легкой цепи β , с молекулярной массой 58–69 и 30–34 кДа соответственно, что показано с помощью электрофореза

в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия [19, 46].

Показано, что фактор роста гепатоцитов, выделенный из среды культивирования клеточной линии фибробластов эмбрионального легкого человека или плаценты человека, представляет собой необработанный про-HGF полипептид с одной цепью с молекулярной массой 87–92 кДа. Анализ последовательности нуклеотидов кДНК фактора роста гепатоцитов показал, что обе полипептидные цепи HGF закодированы в единственной открытой рамке считывания, кодирующей молекулу пре-про-HGF длиной 728 аминокислот. Сигнальный пептид 31 аминокислоты по завершении пре-про-HGF удаляется в эндоплазматическую сеть, чтобы уступить место предшественнику про-HGF [15, 19, 30].

Исследования *in vitro*, в которых аминокислота в месте протеолиза между α - и β -цепями была изменена путем введения нуклеотидной замены в область к ДНК HGF, четко продемонстрировали, что про-HGF с одной цепью связывается с рецептором HGF, но не вызывает митогенного стимула. Это демонстрирует механизм активации HGF, посредством которого фактор роста гепатоцитов расщепляется протеолизом до зрелой гетеродимерной формы [14].

Рецептором HGF/SF является трансмембранная тирозиновая киназа, кодируемая протоонкогеном *c-Met*. Рецептор HGF/SF состоит из двух ковалентно связанных субъединиц альфа и бета. Альфа субъединица формирует внеклеточный домен и состоит из α -цепи размером 45 кДа, бета-субъединица включает в себя домен, связывающий лиганд, трансмембранную часть и цитоплазматическую тирозин-киназу и состоит из большой полипептидной цепи с молекулярной массой 145 кДа (так называемой β -цепи). Обе полипептидные цепи *c-Met* образуются из одной цепи предшественника, которая модифицируется путем протеолиза на участке потенциального расщепления (Lys³⁰³-Arg-Lys-Lys-Arg-Ser³⁰⁸) [7, 13].

Ген *Met* экспрессируется во многих типах клеток, но с высокой интенсивностью в клетках эпителиального происхождения [8, 10].

Известно, что уникальные фосфотирозиновые остатки трансмембранных тирозин-киназ обладают высоким родством к Src-гомологичным доменам SH₂ цитоплазматических эффекторов [15]. Благодаря подобному родству активированный рецептор приобретает способность удерживать у мембраны ряд цитоплазматических белков – трансдукторов, посредством их собственных SH₂ доменов или SH₂ доменов молекул-адапторов. После воздей-

ствия HGF, при активации рецептора *c-Met* аутофосфорилирует остаток тирозина 1235, а киназная активность *c-Met* положительно регулируется аутофосфорилированием тирозина и отрицательно модулируется активацией протеинкиназы *C*. Также известно, что аутофосфорилированный рецептор HGF соединяется с фосфатидилинозитол 3-киназой, которая фосфорилирует фосфолипиды инозитола и, как предполагается, является ключевым ферментом в пути сигнальной передачи, индуцированном активацией рецептора фактора роста [8, 16].

На C-конце рецептора HGF/SF имеется участок, содержащий два фосфотирозиновых остатка, локализованных в последовательности YVH/NV. Одновременное фосфорилирование этих фосфотирозиновых остатков способствует связыванию рецептора HGF/SF с SH₂ доменами фосфолипазы *C*, что ведет к активации протеинкиназы *C* и мобилизации внутриклеточного кальция; с SH₂ доменами белка-активатора *gas* GTP-азы, фосфатидилинозитол-3-киназы [38].

Добавление HGF к культуре гепатоцитов индуцирует быстрое фосфорилирование протеинов, которые в большинстве случаев остаются неидентифицированными. При инкубации этих клеток с HGF инициируются вторичные мессенджеры, такие как инозитол-1,4,5-трифосфат и возможно – диацилглицерол путем активации фосфолипазы C-опосредованного расщепления фосфатидилинозитола 4,5-бифосфата и быстрой мобилизации (15 с) внутриклеточного Ca²⁺, что приводит к активации пролиферативной активности гепатоцитов [9, 12, 23, 45].

Рецепторы к фактору роста гепатоцитов обнаружены на гепатоцитах, эпителиальных клетках, тучных клетках, микроглии головного мозга, на клетках пищевода, двенадцатиперстной и толстой кишки, панкреатических эндокринных клетках, Т- и В-лимфоцитах. При отделении Т-клеток от стромы селезенки синтез HGF уменьшается [21, 45].

Следует отметить, что HGF человека гомологичен кошачьему, мышинному, крысиному (93,2–93,3%) и свиному фактору роста гепатоцитов [21, 49].

Интересные результаты по механизмам синтеза факторов роста получены при совместном культивировании непаренхиматозных клеток печени с гепатоцитами и стволовыми клетками. Гепатоциты активно пролиферировали, а стволовые клетки дифференцировались при добавлении к культуре непаренхиматозных клеток или фактора роста гепатоцитов [26, 44]. Митогенное воздействие HGF на эпителий вызывает нарушение межклеточных контактов в эпителиальном пласте, изменение диско-

видной формы эпителиоцитов на фибробластоподобную с активной миграцией клеток из эпителиального пласта. Приобретение эпителиоцитами под влиянием HGF/SF поляризованной фибробластоподобной формы контролируется цитоскелетной системой микротрубочек, которые подавляют поляризацию клеток, хотя при этом сохраняют миграционную активность [12, 39, 43].

Видимо, мотогенный эффект рассеивающего фактора обусловлен не только его поляризующим действием на эпителиальные клетки, но также, возможно, стимулирующим влиянием на формирование клетками псевдоподий и их адгезию к внеклеточному матриксу. Кроме того, HGF обладает морфогенным действием [16, 24, 40].

Реакция клеток в культуре на HGF/SF инициируется связыванием с его специфическим рецептором – трансмембранной тирозинкиназой, продуктом протоонкогена *c-met*. Связывание вызывает в клетке сложный каскад сигналов, ведущих в конечном счете к ее пролиферации (митогенный эффект) или к приобретению «локомоторного» фенотипа (мотогенный эффект) [16, 24, 40].

Дополнительным свойством фактора роста гепатоцитов является защита гепатоцитов при холодовом повреждении [25].

Роль непаренхиматозных клеток печени и микроциркуляторного компонента подчеркивается в литературе как важнейший фактор устойчивости печени к температурному повреждению при криоконсервации [22].

Меченный с помощью радиоактивного йода HGF использовали для исследования кинетики плазменного клиренса и тканевого поглощения фактора роста гепатоцитов у крыс. После внутривенной инъекции фактор роста гепатоцитов исчезает из крови в двухфазном режиме, состоящем из быстрой фазы (период полувыведения равен 4 минутам) и последующей медленной фазы, при которой высокие уровни фактора роста гепатоцитов остаются в периферической крови (окончательный период полувыведения равен 85 минутам). Было выявлено, что основным органом поглощения фактора роста гепатоцитов у крыс – печень и, в меньшей степени, почки. В противоположность большому количеству HGF в периферической крови после системной инъекции, введение фактора роста гепатоцитов, меченного радиоактивным изотопом, в портальную вену привело к возникновению гораздо меньшей радиоактивности в периферической крови (более 70% введенного фактора роста гепатоцитов осталось в печени). Это свидетельствует о том, что печень является главным местом поглощения фактора роста гепатоцитов [28, 31].

Количество фактора роста гепатоцитов увеличивается в организме при повреждении печени. У пациентов, страдающих различными заболеваниями печени (цирроз, хронический или острый гепатит, резекция печени) количество фактора роста гепатоцитов в сыворотке крови значительно возрастает [5, 48].

В эксперименте с моделированной острой печеночной недостаточностью различного генеза (токсическое повреждение печени четыреххлористым углеродом, резекция печени, ишемия) было показано быстрое увеличение уровня фактора роста гепатоцитов в плазме крови во время ранней фазы регенерации печени [18, 27, 37].

Продукция фактора роста гепатоцитов, активизируясь после повреждения гепатоцитов, индуцирует ангиогенез, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, ингибирует Fas-индуцированный апоптоз и тормозит развитие фиброза после воспаления [11, 27, 41].

Каковы эффекты фактора роста гепатоцитов при токсическом повреждении печени четыреххлористым углеродом? Рассмотрим известные результаты.

Существуют прямые указания на протекторное воздействие фактора роста гепатоцитов на клетки печени при остром токсическом повреждении, индуцированном четыреххлористым углеродом, а также улучшение конъюгации билирубина и транспорта желчи [4, 20, 35, 36].

Фактор роста гепатоцитов, повышая внутриклеточную концентрацию глутатиона и ферментов антиоксидантной защиты, защищает гепатоциты от продуктов перекисного окисления липидов, предотвращает образование жировых вакуолей в гепатоцитах [4, 11, 35].

Ингибирование Fas-индуцированного апоптоза связано с активацией экспрессии генов *Bcl-xL*. Фактор роста гепатоцитов снижает и тормозит реакции острого и хронического отторжения аллогенного трансплантата, ингибируя экспрессию ТФР- β 1 и повышая экспрессию ИЛ-10. Снижение экспрессии ТФР- β 1 ингибирует фиброгенез и апоптоз гепатоцитов и вызывает полное разрешение фиброза печени при циррозе [27, 29].

С другой стороны, важным промежуточным событием при повреждении гепатоцитов четыреххлористым углеродом является нарастание концентрации Ca^{2+} в цитозоле, предшествующее активации фосфолипазы A_2 с последующей деструкцией клеточной мембраны, а защитное воздействие HGF может быть реализовано на уровне перераспределения маршрутов Ca^{2+} в цитозоле, что препятствует разрушению клеточных мембран при активации перекисного окисления липидов [6, 50].

Таким образом, фактор роста гепатоцитов, согласно данным литературы, играет ведущую роль в регенерации печени, поврежденной четыреххлористым углеродом, и таким образом, увеличивает выживаемость животных при токсическом повреждении печени [11, 27, 36]. Активизирует белково-синтетическую функцию поврежденной печени, увеличивается синтез альбумина, повышается концентрация глутатиона, повышается активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в гепатоцитах (активирует ферменты антиоксидантной защиты и инактивации токсических метаболитов (CCl_3 и CCl_3OO)) [2, 17, 18, 41, 42].

Известно, что HGF, ограничивая цитолиз гепатоцитов, способствует нормализации уровня цитолитических ферментов, восстанавливает секрецию триацилглицеролов из гепатоцитов [18, 41, 42].

После обширных резекций фактор роста гепатоцитов способствует регенерации поврежденной печени, снижает уровень летальности, активизирует белково-синтетическую функцию печени и вызывает обратное развитие цирроза [34, 35, 37, 47]. Установлена нормализация показателей неспецифической резистентности при токсическом повреждении печени в условия трансплантации клеток печени, продуцирующих фактор роста гепатоцитов [1, 2].

Известны последствия введения HGF при трансплантации гепатоцитов. Оказывается, этот регуляторный пептид стимулирует пролиферацию аллогенных гепатоцитов, обеспечивая замещение поврежденных клеток реципиента [9]. Установлено повышение уровня фактора роста гепатоцитов в крови после включения донорских клеток в процессы метаболизма, обнаружена стимуляция функций трансплантированных гепатоцитов при введении фактора роста гепатоцитов [32, 40].

Список литературы

1. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Зарицкая Л.В., Попова О.Н., Батунова Е.В. и др. Влияние ксенотрансплантации культуры клеток печени на изменения неспецифической резистентности организма при остром токсическом повреждении печени // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 101–104.
2. Лепехова С.А. Саногенез печеночной недостаточности под влиянием ксенотрансплантации клеток печени и селезенки (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Иркутск, 2010. – 47 с.
3. Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Каргин А.Г., Батунова Е.В. и др. Оценка жизнеспособности культивируемых эмбриональных клеток печени *in vitro* // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2012. – № 7. – С. 33–35.
4. Armbrust T., Batusic D., Xia L., Ramadori G. Early gene expression of hepatocyte growth factor in mononuclear phagocytes of rat liver after administration of carbon tetrachloride // Liver. – 2002. – Vol. 22, N 6. – P. 486–494.
5. Aw M.M., Mitry R.R., Hughes R.D., Dhawan A. Serum hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in children with acute liver failure // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 44, N 2. – P. 168–170.
6. Baffy G., Yang L., Michalopoulos G.K., Williamson J.R. Hepatocyte growth factor induces calcium mobilization and inositol phosphate production in rat hepatocytes // J. Cell Physiol. – 1992. – Vol. 153, № 2. – P. 332–339.
7. Bottaro D.P., Rubin J.S., Faletto D.L., Chan A.M. et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product // Science. – 1991. – Vol. 251. – P. 802–804.
8. Campbell D.B., Li C., Sutcliffe J.S., Persico A.M., Levitt P. Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder // Autism Res. – 2008. – Vol. 1, № 3. – P. 159–168.
9. Chen Y., Kobayashi N., Suzuki S., Soto-Gutierrez A. et al. Transplantation of human hepatocytes cultured with deleted variant of hepatocyte growth factor prolongs the survival of mice with acute liver failure // Transplantation. – 2005. – Vol. 79, № 10. – P. 1378–1385.
10. Comoglio P. Structure, biosynthesis and biochemical properties of the HGF receptor in normal and malignant cells // In Hepatocyte growth factor – Scatter factor (HGF-SF) and the c-Met receptor. – Birkhauser-verlag, 1993. – 165 p.
11. Dai W., Sato S., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. II. Protective effects on cell membrane injury // J. Nippon Med Sch. – 2001. – Vol. 68, № 2. – P. 154–164.
12. Dowrick P.G., R.M. Warn. The effects of scatter factor on the cytoskeletal organisation of epithelial cells // Cancer Invest. – 1990. – Vol. 8. – P. 675–683.
13. Foveau B., Ancot F., Leroy C., Petrelli A., Reiss K. et al. Down-regulation of the Met Receptor Tyrosine Kinase by Presenilin-dependent Regulated Intramembrane Proteolysis // Mol Biol Cell. – 2009. – Vol. 20. – P. 2495–507.
14. Gherardi E., Sharpe M., Lane K. Properties and structure-function relationship of HGF/SF // Birkhauser Verlag Basel. – 1993. – P. 31–48.
15. Giordano S., Ponzetto C., Di Renzo M.F., Cooper C.S., Comoglio P.M. Tyrosine kinase receptor indistinguishable from c-met protein // Nature (Lond). – 1989. – Vol. 339. – P. 155–156.
16. Goldberg I.D., Rosen E.M. Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met receptor // Birkhauser Verlag Basel. – 1993. – Vol. 65. P. 13–15.
17. Hagiwara S., Otsuka T., Yamazaki Y., Kosone T., Sohara N. et al. Overexpression of NK2 promotes liver fibrosis in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury // Liver Int. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 126–131.
18. He Y., Zhou J., Dou K.F., Chen Y., Yan Q.G., Li H.M. Autocrine expression of hepatocyte growth factor and its cytoprotective effect on hepatocyte poisoning // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10 (19). – P. 2827–2830.
19. Igawa T., Kanda S., Kanetake H., Saitoh Y., Ichihara A. et al. Hepatocyte growth factor is a potent mitogen for cultured rabbit renal tubular epithelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1991. – Vol. 174. – P. 831–838.
20. Inagaki Y., Higashi K., Kushida M., Hong Y.Y. et al. Hepatocyte growth factor suppresses profibrogenic signal transduction via nuclear export of Smad3 with galectin-7 // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134, № 4. – P. 1180–1190.
21. Irwin M. The liver: biology and pathobiology. – New York: Raven Press, 1994. – 1628 p.
22. Jaffe V., Darby H., Hodgson H.J. The effect of portal perfusion on intrasplenic hepatocytes // Scand. J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 27. – P. 837–841.
23. Jones C.N., Tuleuova N., Lee J.Y., Ramanculov E., Reddi A.H. et al. Cultivating liver cells on printed arrays of hepatocyte growth factor // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30. – P. 3733–3741.
24. Kermorgant S., Parker P.J. Receptor trafficking controls weak signal delivery: a strategy used by c-Met for STAT3 nuclear accumulation // J. Cell Biol. – 2008. – Vol. 182, № 5. – P. 823–825.
25. Lawrence J.N., Benford D.J. Development of an optimal method for the cryopreservation of hepatocytes and their subsequent monolayer culture // Toxicol. In Vitro. – 1991. – Vol. 5. – P. 39–51.
26. Lee S.P., Savard C.E., Kuver R. Gallbladder epithelial cells that engraft in mouse liver can differentiate into hepatocyte-like cells // Am J. Pathol. – 2009. – Vol. 174, № 3. – P. 842–853.

27. Li Z., Mizuno S., Nakamura T. Antineoplastic and antiapoptotic effects of hepatocyte growth factor on cholestatic hepatitis in a mouse model of bile-obstructive diseases // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 639–646.
28. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K., Nakamura T., Kaku T., Sugiyama Y. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes // *Pharm Res.* – 2009. – Vol. 26, № 4. – P. 1012–1021.
29. Matsuda Y., Matsumoto K., Yamada A., Ichida T., Asakura H. et al. Preventive and therapeutic effects in rats of hepatocyte growth factor infusion on liver fibrosis/cirrhosis // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 26, № 1. – P. 81–89.
30. Michalopoulos G. K. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control // *FASEB J.* – 1990. – Vol. 4. – P. 176–187.
31. Michalopoulos G.K., De Frances M.C. Liver regeneration // *Science.* – 1997. – Vol. 276, N 5309 – P. 60–66.
32. Moshage H.J., Rijntjes P.J., Hafkenscheid J.C., Roelofs H.M., Yap S.H. Primary culture of cryopreserved human hepatocytes on homologous extracellular matrix and the influence of monocytic products on albumin secretion // *J. Hepatol.* – 1988. – Vol. 7. – P. 34–44.
33. Nakamura T., Nishizawa T., Hagiya M., Seki T., Shimomishi M. et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor // *Nature.* – 1989. – Vol. 342. – P. 440–443.
34. Nejak-Bowen K., Orr A., Bowen W.C. Jr., Michalopoulos G.K. Conditional genetic elimination of hepatocyte growth factor in mice compromises liver regeneration after partial hepatectomy // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 59836–0., doi: 10.1371.
35. Ogura Y., Hamanoue M., Tanabe G., Mitsue S., Yoshidome S. et al. Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration and protein synthesis after hepatectomy in cirrhotic rats // *Hepato-gastroenterology.* – 2001. – Vol. 48, № 38. – P. 545–549.
36. Okajima A., Miyazawa K., Kitamura N. Primary structure of rat hepatocyte growth factor and induction of its mRNA during liver regeneration following hepatic injury // *Eur. J. Biochem.* – 1990. – Vol. 193, № 2. – P. 375–381.
37. Pediaditakis P., Lopez-Talavera J.C., Petersen B. The Processing and Utilization of Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Following Partial Hepatectomy in the Rat // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 34 (4 Pt 1). – P. 688–693.
38. Ponzetto C., Bardelli A., Zhen Z., Maina F., dalla Zonca P. et al. A multifunctional docking site mediates signalling and transformatoin by the hepatocyte growth factor scatter factor receptor family / C. Ponzetto, // *Cell.* – 1994. – Vol. 77. – P. 261–271.
39. Prescott A.R., Dowrick P.C., Warn R.M. Stable and slow-turning over microtubules characterize the processes of motile epithelial cells treated with scatter factor // *J. Cell. Sci.* – 1992. – Vol. 102. – P. 103–112.
40. Rubin J.S., Chan A.M., Bottaro D.P., Burgess W.H., Taylor W.G. et al. A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 415–419.
41. Sato S., Dai W., Liu X.L., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study // *Med Electron Microsc.* – 1999. – Vol. 32, № 3. – P. 184–192.
42. Shi M.N., Zheng W.D., Zhang L.J., Chen Z.X., Wang X.Z. Effect of IL-10 on the expression of HSC growth factors in hepatic fibrosis rat // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 31. – P. 4788–4793.
43. Sugano M., Iwasaki Y., Abe M., Maeda T., Tsuchida K., Makino N. TNF-alpha employs a protein-tyrosine phosphatase to inhibit activation of hepatocyte growth factor receptor and hepatocyte growth factor-induced endothelial cell proliferation // *Mol Cell Biochem.* – 2009. – Vol. 322, № 1–2. – P. 113–117.
44. Sun J., Yuan Y., Qin H. Serum from hepatectomized rats induces the differentiation of adipose tissue mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells and upregulates the expression of hepatocyte growth factor and interleukin-6 in vitro // *Int J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 31, № 3. – P. 667–75.
45. Takai K., Hara J., Matsumoto K., Hosoi G., Osugi Y. et al. Hepatocyte growth factor is constitutively produced by human bone marrow stromal cells and indirectly promotes hematopoiesis // *Blood.* – 1997. – Vol. 89, № 5. – P. 1560–1565.
46. *The Liver: Biology and Pathobiology* / editor in chief M. Irwin Arias; associate editors, James Boyer. 3rded. – Raven Press, Ltd. 1994. – 1628 p.
47. Tomiya T., Omata M., Imamura H., Fujiwara K. Impaired liver regeneration in acute liver failure: the significance of cross-communication of growth associated factors in liver regeneration // *Hepatology Res.* – 2008. Vol. 38. – Suppl. 1. – pp. 29–33.
48. Tomiya T., Ogata I., Fujiwara K. Transforming growth factor alpha levels in liver and blood correlate better than hepatocyte growth factor with hepatocyte proliferation during liver regeneration // *Am J Pathol.* – 1998. – Vol. 153, № 3. – P. 955–961.
49. Yanagita K., Nagaike M., Ishibashi H., Niho Y., Matsumoto K., Nakamura T. Lung may have an endocrine function producing hepatocyte growth factor in response to injury of distal organs // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 182, № 2. – P. 802–809.
50. Yuan R.H., Chen H.L., Hsu M.K., Lee P.H., Chang M.H. Attenuation of Kupffer cell function in acute on chronic liver injury enhanced engraftment of transplanted hepatocytes // *World J Surg.* – 2007. – Vol. 31, № 6. – P. 1270–1277.

References

1. Lepekhova S.A., Apartsin K.A., Zaritskaya L.V., Postovaya O.N., Batunova E.V. et al. Influence of xenotransplantation of hepatic cells culture on changes of non-specific resistance of organism at acute toxic injury of liver // *Sibirskiy medicinskiy jurnal (Irkutsk).* 2009. Vol. 90, no. 7. pp. 101–104.
2. Lepekhova S.A. Sanogenesis of liver failure under influence of xenotransplantation of liver and spleen cells (experimental research): abstract of thesis of doctor of biological sciences. Irkutsk, 2010. 47 p.
3. Lepekhova S.A., Zaritskaya L.V., Kargin A.G., Batunova E.V. et al. Evaluation of viability of cultivated embryonic liver cells in vitro // *Sibirskiy medicinskiy jurnal (Irkutsk).* 2012. no. 7. pp. 33–35.
4. Armbrust T., Batusic D., Xia L., Ramadori G. Early gene expression of hepatocyte growth factor in mononuclear phagocytes of rat liver after administration of carbon tetrachloride // *Liver.* 2002. Vol. 22, no. 6. pp. 486–494.
5. Aw M.M., Mitry R.R., Hughes R.D., Dhawan A. Serum hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in children with acute liver failure // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44, no. 2. pp. 168–170.
6. Baffy G., Yang L., Michalopoulos G.K., Williamson J.R. Hepatocyte growth factor induces calcium mobilization and inositol phosphate production in rat hepatocytes // *J. Cell Physiol.* 1992. Vol. 153, no. 2. pp. 332 pp. 339.
7. Bottaro D.P., Rubin J.S., Faletto D.L., Chan A.M. et al., Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product // *Science.* 1991. Vol. 251. pp. 802–804.
8. Campbell D.B., Li C., Sutcliffe J.S., Persico A.M., Levitt P. Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder // *Autism Res.* 2008. Vol. 1, no. 3. pp. 159–168.
9. Chen Y., Kobayashi N., Suzuki S., Soto-Gutierrez A. et al. Transplantation of human hepatocytes cultured with deleted variant of hepatocyte growth factor prolongs the survival of mice with acute liver failure // *Transplantation.* 2005. Vol. 79, no. 10. pp. 1378–1385.
10. Comoglio P. Structure, biosynthesis and biochemical properties of the HGF receptor in normal and malignant cells // *In Hepatocyte growth factor Scatter factor (HGF-SF) and the c-Met receptor.* Birkauser-verlag, 1993. 165 p.
11. Dai W., Sato S., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. II. Protective effects on cell membrane injury // *J. Nippon Med Sch.* 2001. Vol. 68, no. 2. pp. 154–164.
12. Dowrick P.G., R.M. Warn. The effects of scatter factor on the cytoskeletal organisation of epithelial cells // *Cancer Invest.* 1990. Vol. 8. pp. 675–683.
13. Foveau B., Ancot F., Leroy C., Petrelli A., Reiss K. et al. Down-regulation of the Met Receptor Tyrosine Kinase by Presenilin-dependent Regulated Intramembrane Proteolysis // *Mol Biol Cell.* 2009. Vol. 20. pp. 2495–507.

14. Gherardi E. Sharpe M., Lane K. Properties and structure-function relationship of HGF/SF // Birkhauser Verlag Basel. 1993. pp. 31–48.
15. Giordano S., Ponzetto C., Di Renzo M.F., Cooper C.S., Comoglio P.M. Tyrosine kinase receptor indistinguishable from c-met protein // Nature (Lond). 1989. Vol. 339. pp. 155–156.
16. Goldberg I.D. Rosen E.M. Hepatocyte Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met receptor // Birkhauser Verlag Basel. 1993. Vol. 65. pp. 13–15.
17. Hagiwara S., Otsuka T., Yamazaki Y., Kosone T., Sohara N. et al. Overexpression of NK2 promotes liver fibrosis in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury // Liver Int. 2008. Vol. 28, no. 1. pp. 126–131.
18. He Y., Zhou J., Dou K.F., Chen Y., Yan Q.G., Li H.M. Autocrine expression of hepatocyte growth factor and its cytoprotective effect on hepatocyte poisoning // World J. Gastroenterol. 2004. Vol. 10 (19). pp. 2827–2830.
19. Igawa T., Kanda S., Kanetake H., Saitoh Y., Ichihara A. et al. Hepatocyte growth factor is a potent mitogen for cultured rabbit renal tubular epithelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991. Vol. 174. pp. 831–838.
20. Inagaki Y., Higashi K., Kushida M., Hong Y.Y. et al. Hepatocyte growth factor suppresses profibrogenic signal transduction via nuclear export of Smad3 with galectin-7 // Gastroenterology. 2008. Vol. 134, no. 4. pp. 1180–1190.
21. Irwin M. The liver: biology and pathobiology. New York: Raven Press, 1994. 1628 p.
22. Jaffe V. Darby H., Hodgson H.J. The effect of portal perfusion on intrasplenic hepatocytes // Scand. J. Gastroenterol. 1992. Vol. 27. pp. 837–841.
23. Jones C.N., Tuleuova N., Lee J.Y., Ramanculov E., Reddi A.H. et al. Cultivating liver cells on printed arrays of hepatocyte growth factor // Biomaterials. 2009. Vol. 30. pp. 3733–41.
24. Kermorgant S., Parker P.J. Receptor trafficking controls weak signal delivery: a strategy used by c-Met for STAT3 nuclear accumulation // J. Cell Biol. 2008. Vol. 182, no. 5. pp. 823–825.
25. Lawrence J.N., Benford D.J. Development of an optimal method for the cryopreservation of hepatocytes and their subsequent monolayer culture // Toxicol. In Vitro. 1991. Vol. 5. pp. 39–51.
26. Lee S.P., Savard C.E., Kuver R. Gallbladder epithelial cells that engraft in mouse liver can differentiate into hepatocyte-like cells // Am J. Pathol. 2009. Vol. 174, no. 3. pp. 842–853.
27. Li Z., Mizuno S., Nakamura T. Antineoplastic and antiapoptotic effects of hepatocyte growth factor on cholestatic hepatitis in a mouse model of bile-obstructive diseases // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2007. Vol. 292. pp. 639–646.
28. Liu K.X., Kato Y., Matsumoto K., Nakamura T., Kaku T., Sugiyama Y. Characterization of the enhancing effect of protamine on the proliferative activity of hepatocyte growth factor in rat hepatocytes // Pharm Res. 2009. Vol. 26, no. 4. pp. 1012–1021.
29. Matsuda Y., Matsumoto K., Yamada A., Ichida T., Asakura H. et al. Preventive and therapeutic effects in rats of hepatocyte growth factor infusion on liver fibrosis/cirrhosis // Hepatology. 1997. Vol. 26, no. 1. pp. 81–89.
30. Michalopoulos G. K. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control // FASEB J. 1990. Vol. 4. pp. 176–187.
31. Michalopoulos G.K., De Frances M.C. Liver regeneration // Science. 1997. Vol. 276, no. 5309 pp. 60–66.
32. Moshage H.J., Rijntjes P.J., Hafkenscheid J.C., Roelofs H.M., Yap S.H. Primary culture of cryopreserved human hepatocytes on homologous extracellular matrix and the influence of monocytic products on albumin secretion // J. Hepatol. 1988. Vol. 7. pp. 34–44.
33. Nakamura T., Nishizawa T., Hagiya M., Seki T., Shimomishi M. et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor // Nature. 1989. Vol. 342. pp. 440–443.
34. Nejak-Bowen K., Orr A., Bowen W.C. Jr., Michalopoulos G.K. Conditional genetic elimination of hepatocyte growth factor in mice compromises liver regeneration after partial hepatectomy // PLoS One. 2013. Vol. 8, no. 3. pp. 59836–0., doi: 10.1371/
35. Ogura Y., Hamanoue M., Tanabe G., Mitsue S., Yoshidome S. et al. Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration and protein synthesis after hepatectomy in cirrhotic rats // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48, no. 38. pp. 545–549.
36. Okajima A., Miyazawa K., Kitamura N. Primary structure of rat hepatocyte growth factor and induction of its mRNA during liver regeneration following hepatic injury // Eur. J. Biochem. 1990. Vol. 193, no. 2. pp. 375–381.
37. Padiaditakis P., Lopez-Talavera J.C., Petersen B. The Processing and Utilization of Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Following Partial Hepatectomy in the Rat // Hepatology. 2001. Vol. 34 (4 Pt 1). pp. 688–693.
38. Ponzetto C., Bardelli A., Zhen Z., Maina F., dalla Zonca P. et al. A multifunctional docking site mediates signaling and transformatoin by the hepatocyte growth factor scatter factor receptor family / C. Ponzetto, // Cell. 1994. Vol. 77. pp. 261–271.
39. Prescott A.R. Dowrick P.C., Warn R.M. Stable and slow-turning over microtubules characterize the processes of motile epithelial cells treated with scatter factor// J. Cell. Sci. 1992. Vol. 102. pp. 103–112.
40. Rubin J.S. Chan A.M., Bottaro D.P., Burgess W.H., Taylor W.G. et al. A broad-spectrum human lung fibroblast-derived mitogen is a variant of hepatocyte growth factor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. pp. 415–419.
41. Sato S., Dai W., Liu X.L., Asano G. The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study // Med Electron Microsc. 1999. Vol. 32, no. 3. pp. 184–192.
42. Shi M.N., Zheng W.D., Zhang L.J., Chen Z.X., Wang X.Z. Effect of IL-10 on the expression of HSC growth factors in hepatic fibrosis rat // World J Gastroenterol. 2005. Vol. 11, no. 31. pp. 4788–4793.
43. Sugano M., Iwasaki Y., Abe M., Maeda T., Tsuchida K., Makino N. TNF-alpha employs a protein-tyrosine phosphatase to inhibit activation of hepatocyte growth factor receptor and hepatocyte growth factor-induced endothelial cell proliferation // Mol Cell Biochem. 2009. Vol. 322, no. 1–2. pp. 113–117.
44. Sun J., Yuan Y., Qin H. Serum from hepatectomized rats induces the differentiation of adipose tissue mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells and upregulates the expression of hepatocyte growth factor and interleukin-6 in vitro // Int J. Mol. Med. 2013. Vol. 31, no. 3. pp. 667–75.
45. Takai K. Hara J., Matsumoto K., Hosoi G., Osugi Y. et al. Hepatocyte growth factor is constitutively produced by human bone marrow stromal cells and indirectly promotes hematopoiesis // Blood. 1997. Vol. 89, no. 5. pp. 1560–1565.
46. The Liver: Biology and Pathobiology / editor in chief M. Irwin Arias: associate editors, James Boyer. 3rded. Raven Press, Ltd. 1994. 1628 p.
47. Tomiya T., Omata M., Imamura H., Fujiwara K. Impaired liver regeneration in acute liver failure: the significance of cross-communication of growth associated factors in liver regeneration // Hepatol Res. 2008. Vol. 38. Suppl. 1. pp. 29–33.
48. Tomiya T. Ogata I., Fujiwara K. Transforming growth factor alpha levels in liver and blood correlate better than hepatocyte growth factor with hepatocyte proliferation during liver regeneration // Am J Pathol. 1998. Vol. 153, no. 3. pp. 955–961.
49. Yanagita K., Nagaike M., Ishibashi H., Niho Y., Matsumoto K., Nakamura T. Lung may have an endocrine function producing hepatocyte growth factor in response to injury of distal organs // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1992. Vol. 182, no. 2. pp. 802–809.
50. Yuan R.H., Chen H.L., Hsu M.K., Lee P.H., Chang M.H. Attenuation of Kupffer cell function in acute on chronic liver injury enhanced engraftment of transplanted hepatocytes // World J Surg. 2007. Vol. 31, no. 6. pp. 1270–1277.

Рецензенты:

Власов Б.Я., д.м.н., профессор кафедры органической и биологической химии, ФГОУ ВПО ИрГСХА, Иркутский р-он, п. Молодежный;

Пивоваров Ю.И., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии», г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 15.04.2014.