УДК 616.36-018.26:576.3
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-126-133

CC BY 4.0

Роль звездчатых клеток в формировании ниши прогениторных клеток печени

Жданов В.В[1]., Чайковский А.В[1]., Пан Э.С.[2]

[1] Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины (НИИФиРМ) им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

[2] Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (НИИОПП)
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

РЕЗЮМЕ

Процессы пролиферации и дифференцировки прогениторных/стволовых клеток в организме обеспечиваются специфическим микроокружением – нишей стволовых клеток. Для всех ниш определены универсальные компоненты – поддерживающие клетки, внеклеточный матрикс и растворимые биологические факторы. Ниша является динамической системой, активность которой зависит от запросов регенерации.

В обзоре представлены данные о строении ниши стволовых клеток печени, одном из ее основных компонентов – звездчатых клетках и их роли в патологии.

Ключевые слова: ниша стволовой клетки, звездчатые клетки, прогениторные клетки, регенерация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов при проведении исследования.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Жданов В.В., Чайковский А.В., Пан Э.С. Роль звездчатых клеток в формировании ниши прогениторных клеток печени. *Бюллетень сибирской медицины.* 2024;23(1):126–133. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-126-133.

Hepatic stellate cells and their role in the formation of the progenitor cell niche

Zhdanov V.V.[1], Chaikovskii A.V.[1], Pan E.S.[2]

[1] Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (GRIPRM), Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
3, Lenina Av., Tomsk, 634028, Russian Federation

[2] Research Institute of General Pathology and Pathophysiology
8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315, Russian Federation

ABSTRACT

The processes of proliferation and differentiation of progenitor and stem cells in the body are ensured by a specific microenvironment, the stem cell niche. Universal components have been identified for all niches: supporting cells, extracellular matrix, and soluble biological factors. A niche is a dynamic system whose activity depends on regeneration needs.

✉ *Жданов Вадим Вадимович,* hdanov_vv@pharmso.ru

The review presents data on the structure of the hepatic stem cell niche and one of its main components – stellate cells and their role in pathology.

Keywords: stem cell niche, stellate cells, progenitor cells, regeneration

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

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Zhdanov V.V., Chaikovskii A.V., Pan E.S. Hepatic stellate cells and their role in the formation of the progenitor cell niche. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(1):126–133. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-126-133.

КОНЦЕПЦИЯ НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Впервые концепция существования локальных механизмов тканевой регуляции, обеспечивающих количественный контроль в отношении структур гемопоэза, была высказана в работах Wolf и Trentin. Было введено понятие «гемопоэзиндуцирующее окружение» (ГИМ) – определенные участки кроветворной ткани, в которых осуществляется локальная регуляция созревания стволовой клетки крови в определенном направлении [1]. Позже Schofield предложил использовать термин «ниша» для обозначения микроокружения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), начали формироваться первые концепции регуляции популяции стволовых / прогениторных клеток [2].

По современным представлениям, ниша представляет собой специализированное локальное образование, имеющее типичные для различных тканей гистологические и функциональные характеристики, в котором и находятся специфические прогениторные клетки [3, 4]. Ниша является динамической системой, которая обеспечивает тканевой гомеостаз, контролируя процессы пролиферации, дифференцировки, мобилизации и хоминга прогениторных клеточных элементов, поддерживая баланс между покоем и самообновлением [5–7].

Таким образом, нишу стволовой клетки (СК) можно рассматривать как элементарную функциональную единицу процесса регенерации [3, 6, 8]. Взаимодействие соседних клеток-регуляторов со стволовыми клетками имеет решающее значение для создания ниши стволовых клеток как через секретируемые сигнальные факторы, так и через прямые межклеточные контакты [9].

ТИПЫ НИШ

Все ниши СК условно можно разделить на два типа: стромальные и эпителиальные [10].

1. Стромальный тип ниши. Примером такого типа ниши может служить микроокружение гемопоэтической стволовой клетки. В нише существует широкая стромальная зона, содержащая собственно прогениторные клетки. Важным свойством является взаимодействие между клетками – они оказывают друг на друга паракринное и аутокринное влияние [7, 11].

2. Эпителиальный тип ниши. Характеризуется особенностью цитоархитектоники – клетки располагаются в виде определенных слоев. При этом стволовые/прогениторные клетки образуют непосредственные контакты с другими клетками, в том числе и дочерними, и что важно – с базальной мембраной [12].

КОМПОНЕНТЫ НИШИ

В общем виде ниша формируется следующими составляющими:

1) клетки микроокружения;

2) внеклеточный матрикс – механический каркас для ниши, а также среда для хранения и передачи сигнальных молекул, гормонов и факторов роста;

3) кровеносные сосуды;

4) нервные окончания.

1. Клетки микроокружения: данный компонент ниши представлен различными типами клеток, которые напрямую контактируют со стволовыми клетками, а также секретируют различные регуляторные факторы [3, 13]. Впервые значение клеток микроокружения СК было показано в работах T.M. Dexter с соавт., установивших, что при добавлении гемопоэтических стволовых клеток к стромальным негемопоэтическим клеткам время существование культуры ГСК увеличивается с 1–2 до 14 нед [2]. Общими компонентами ниши стволовой клетки, характерными для ниш различных органов и тканей, являются такие клетки, как фибробласты, эндотелиоциты и макрофаги [3, 13–16]. Данные клеточные элементы определяют пролиферативный и дифференцировочный статус клеток-предшественников посредством синтеза цитокинов, хемокинов, факторов роста,

других регуляторных веществ и компонентов внеклеточного матрикса [6, 17]. В печени клетки Купфера (печеночные макрофаги) могут взаимодействовать с клетками-предшественниками гепатоцитов, влияя на их пролиферацию и дифференцировку либо за счет прямых контактов, либо путем продукции некоторых гуморальных факторов [16].

2. Внеклеточный матрикс. Долгое время внеклеточный матрикс считался достаточно инертным компонентом тканей, не принимающим особого участия в жизнедеятельности клеток. Однако за последние четверть века исследования в этом направлении позволили получить совершенно новые данные [18, 19]. Межклеточное вещество является достаточно динамичным элементом ниши стволовых клеток, влияя на производство, деградацию и ремоделирование собственных компонентов. Естественно, в первую очередь, межклеточный матрикс создает платформу, каркас для функционирования прогениторных клеточных элементов. Внеклеточный матрикс специфичен по биохимическому составу для каждой ткани и отражает особенности клеток, присутствующих в этой ткани [3, 18, 20].

Известно, что жесткость внеклеточного матрикса является главным свойством, с помощью которого клетки чувствуют внешнее воздействие и реагируют на изменения окружающей среды соответствующим образом. Данный феномен известен как механотрансдукция – преобразование механических стимулов во внутриклеточный биохимический ответ. При этом взаимодействие между клеткой и внеклеточным матриксом является реципрокным: клетки постоянно ремоделируют матрикс в своем микроокружении, а эти динамические модификации в последующем управляют поведением клеток [18, 21].

ИННЕРВАЦИЯ НИШИ, НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Помимо упомянутых клеточных элементов ниши стволовой клетки (фибробласты, макрофаги и эндотелиоциты) важными элементами ниши являются нервные волокна. Показано существование миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон в костном мозге, большинство из которых расположено рядом с артериолами в кроветворной ткани [5, 6, 22]. Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы играют важную роль в регуляции ниши ГСК.

Выделение медиаторов терминалями влияет на выработку гемопоэтинов и активность элементов микроокружения стволовой клетки крови [3, 19, 22]. Волокна симпатической и парасимпатической нервных систем также заканчиваются синапсами и на различных типах клеток печени. За счет стимулирования α1B-, α1D-, β1- и β2-адренорецепторов происходит активация пролиферации звездчатых клеток печени и овальных клеток (оба типа клеток экспрессируют адренорецепторы) [23]. Овальные клетки также несут на себе мускариновые М3-рецепторы, при стимуляции которых ацетилхолином отмечается усиление их пролиферации [24].

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

Важным элементом любой ниши являются кровеносные сосуды микроциркуляторного русла [2, 5]. Особенное значение придается эндотелиоцитам (эндотелиальные клетки) и перицитам. В костном мозге эндотелиоциты формируют барьер между гемопоэтическими клетками и кровью, регулируют миграцию клеток крови в кровоток [25]. Эндотелиальные клетки, выстилающие синусоидные капилляры (синусоидные эндотелиоциты), являются основой уникальной капиллярной сети, присутствующей в костном мозге и печени.

Указанные элементы вносят вклад в специализированное периваскулярное микроокружение, где находится большинство гемопоэтических стволовых клеток [26]. Эндотелиоциты участвуют в регуляции гомеостаза и стимуляции регенерации тканей как за счет прямого взаимодействия с локальными стволовыми клетками и клетками-предшественниками, так и путем секреции ангиокринных факторов [27]. Известно, что у взрослых животных синусоидные эндотелиоциты костного мозга во многом обеспечивают регенерацию кроветворной ткани [28]. Аналогичные эндотелиоциты выстилают капилляры печени, при этом каждый гепатоцит располагается в непосредственной близости от синусоидной эндотелиальной клетки таким образом, что их плазматические мембраны соприкасаются. При регенерации печени эндотелиальные клетки создают инструктивную сосудистую нишу, которая за счет выработки ангиокринных факторов стимулирует восстановительные процессы, подобно факторам, происходящим из эндотелиальных клеток, которые поддерживают гемопоэз [29].

ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ РАЗЛИЧНЫХ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ. СОСТАВ И ФУНКЦИЯ НИШ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РАЗНЫХ ТКАНЯХ

Выявление и характеристика ниш стволовых клеток до сих пор остаются серьезной проблемой их биологии. Это связано со сложностью идентификации клеток в определенных зонах, в том числе и с

ограниченным количеством известных маркеров, с помощью которых их можно было бы отличить на фоне морфологической схожести, от других клеток конкретной ткани [3, 6]. На сегодняшний день выявлены ниши стволовых клеток кроветворной ткани [14], кожи [30], в кишечнике [31], поперечнополосатой мускулатуре [32], ЦНС [15]. Идет активное изучение ниши прогениторных клеток печени [33] и поджелудочной железы [34].

ПЕЧЕНЬ

Известно, что гепатоциты и холангиоциты обладают высоким регенеративным потенциалом и способны обеспечивать восстановление ткани печени при умеренной клеточной гибели и локальных повреждениях [35]. Помимо гепатоцитов и холангиоцитов важную роль в процессе регенерации печени играют несколько типов прогениторных клеток, расположенных в различных областях дольки. В случаях, когда пролиферация гепатоцитов нарушена в связи с хронической патологией, такой как хронический вирусный гепатит или неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоциты не могут эффективно обеспечивать регенерацию паренхимы [36]. При этом активируются печеночные клетки-предшественники, которых, как правило, достаточно для регенерации билиарного и гепатоцеллюлярного эпителия [37].

Известны три популяции прогениторных клеток в печени [38]. Первая группа расположена в канальцах Геринга – печеночные стволовые клетки (HpSCs, hepaticstem/progenitors), участвуют в регенерации малых билиарных протоков и непосредственно паренхимы печени. Стволовые клетки печени (HpSCs) являются факультативными бипотентными клетками-предшественниками гепатобластов [38, 39]. Печеночные стволовые клетки экспрессируют комбинацию молекул адгезии эпителиальных клеток (EpCAM), адгезии нервных клеток (NCAM), цитокератина-19, альбумина и являются отрицательными по альфа-фетопротеину (АФП, alpha-fetoprotein) [37]. В качестве второй группы предшественников гепатоцитов можно обозначить прогениторные клетки билиарного тракта (BTSC, BiliaryTreeStem/Progenitor Cells). Это гетерогенная популяция клеток, экспрессирующая различные факторы транскрипции (SOX9, SOX17 иPDX1), поверхностные (EpCAM, LGR5 и (или) CD133) и цитоплазматические маркеры (CK7, CK19). Клетки данного типа также поддерживают обновление холангиоцитов в крупных внутрипеченочных и внепеченочных билиарных протоках [40]. Третьим типом прогениторных клеток является группа самообновляющихся клеток – гепатоцитов Axin2+, прилегающих к центральной вене [38].

НИША ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Ниша прогениторных клеток в печени, как и любая другая ниша, содержит определенный набор клеток, которые напрямую контактируют со стволовыми клетками, формируют межклеточное вещество и секретируют регуляторные факторы [41], оказывая таким образом как прямое, так и опосредованное действие на прогениторные элементы [33]. Ниши стволовых клеток в печени формируют различные типы клеток: гепатоциты; синусоидальные клетки [16]; эндотелиоциты (выстилают печеночные синусоиды) [42]; перисинусоидальные клетки – звездчатые клетки печени (клетки Ито) – располагаются в пространстве Диссе; лейкоциты [43]; а также клетки соединительной ткани (фибробласты, тучные клетки) и ангиобласты [36].

Все указанные типы клеток постоянно взаимодействуют между собой и с гепатоцитами при посредничестве экстрацеллюлярного матрикса, составляя единую структурно-функциональную систему, которая обеспечивает гомеостаз печеночного ацинуса и подчинена выполнению сложных специализированных функций гепатоцитов [44]. Клетки Купфера поддерживают адекватное микроокружение для гепатоцитов за счет ранней активации в них лизосомальных гидролаз, активации рецептора N-ацетилгликозамина, маннозы и галактозы, который может выполнять роль посредника в пиноцитозе некоторых гликопротеинов внеклеточного матрикса. Клетки Купфера также участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, секретируя локально коллагеназу 4-го типа, матриксные металлопротеиназы (ММП-1, ММП-13), желатиназы и стромолизин [45].

Предшественники звездчатых клеток печени и эндотелиоцитов имеют почти такие же фенотипические признаки, что и их зрелые потомки (звездчатые клетки и эндотелиоциты), однако существуют различия. Например, предшественники звездчатых клеток минимально экспрессируют ретиноиды, тогда как они в большом количестве обнаруживаются в зрелых клетках Ито; предшественники эндотелиальных клеток не экспрессируют CD31 (PECAM), что является отличительной чертой зрелого эндотелия.

Продукты таких клеток микроокружения, как фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, включают матричные факторы (гиалуронаны, коллагены типов III и IV) [42], минимально сульфатированные протеогликаны и ламинины [46]. К ним относятся также растворимые сигналы, такие как фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и эпидермальный фактор роста (EGF) [47]. В экспериментах *in vitro* добавление любого

из этих факторов, а также субстратов гиалуроновой кислоты в культуру печеночных клеток вызывает дифференцировку HpSCs в гепатобласты [47, 48]. При повреждении печени звездчатые клетки активируются, продуцируя в дальнейшем коллаген I типа, сульфатированные протеогликаны, а также высокие уровни цитокинов и факторов роста [49]. Помимо сигналинга от ниши к стволовым/прогениторным клеткам существует также обратная связь от стволовых/прогениторных клеток к нише. HpSCs могут активировать звездчатые и эндотелиальные клетки посредством пути Hedgehog (Hh), что приводит к синтезу определенных компонентов матрикса (коллаген IV типа, ламинин, синдеканы и глипиканы), которые связаны с физиологической регенерацией печени [44].

Звездчатые клетки (Клетки Ито, ЗКП) печени были впервые описаны в 1876 г. Купфером и названы им «Sternzellen». В литературе звездчатые клетки печени встречаются под различными названиями (клетки Ито, липоцит, перисинусоидальная клетка или парасинусоидальная клетка, клетки, запасающие жир). В настоящее время широко принятое и предпочтительное обозначение этих клеток – звездчатые клетки печени [50, 51]. Подобно клеткам Купфера и эндотелиальным клеткам печени, звездчатые клетки являются непаренхиматозными клетками, располагаются перисинусоидально в пространстве Диссе, в углублениях между гепатоцитами, ограниченных базолатеральной поверхностью гепатоцитов и антилюминальной стороной синусоидальных эндотелиальных клеток (СЭК) [52].

В серии работ выявлена способность ЗКП депонировать ретиноиды и липиды. Звездчатые клетки печени синтезируют основной компонент внеклеточного матрикса ткани печени – протеогликаны (при этом они синтезируют его примерно в 6 раз больше, чем гепатоциты), а также являются основным источником коллагена I, III, IV, V, VI типов, тенасцина, ламинина и фибронектина. Данный тип клеток синтезирует в том числе четыре типа матриксных металлопротеиназ [50]. Также ЗКП тесно взаимодействуют с эндотелиальными клетками и нервными окончаниями посредством своих многочисленных отростков, проходящих через пространство Диссе.

В цитозоле звездчатых клеток имеется шероховатый эндоплазматический ретикулум, редуцированный околоядерный аппарат Гольджи, а сама клетка имеет цитоплазматические отростки, некоторые из них являются межпеченочными, а другие субэндотелиальными [50]. Отростки клеток имеют микрошипики, с помощью которых клетка Ито устанавливает контакты с гепатоцитами, получая от последних хемотаксические стимулы, которые вызывают сокращение звездчатой клетки [53]. Клетки Ито содержат вакуоли двух типов (I и II). Вакуоли типа I представляют собой связанные с мембраной клетки образования различных размеров, которые имеют диаметр не более 2 мкм, и их предшественниками являются лизосомы. Вакуоли второго типа не связаны с мембраной и имеют более крупные размеры, превышающие 8 мкм [50, 51, 54].

Различают два типа звездчатых клеток: покоящиеся и активированные. В нормальных, физиологических условиях ЗКП находятся в так называемом неактивированном состоянии и основной их функцией является накопление липидов и витамина А [55]. Звездчатые клетки за счет своей пластичности (в зависимости от своего функционального состояния) и способности к трансдифференцировке выполняют различные (порой взаимоисключающие) функции. При различных типах повреждения (вирусный гепатит, токсический гепатит) ЗКП получают сигналы от гепатоцитов и иммунокомпетентных клеток, активируются и трансформируются в миофибробластоподобные клетки [50, 51]. При активации ЗКП видоизменяются, приобретая плоскую форму, и теряют свои характерные липидные вакуоли [55]. Гранулярный эндоплазматический ретикулум клеток при этом увеличивается за счет активации синтеза белка, а в цитоплазме появляется множество сократительных микрофиламентов.

Активация звездчатых клеток состоит из двух фаз: инициация (первая фаза) и устойчивая активация (вторая фаза) [50]. Первая фаза запускается за счет паракринной стимуляции со стороны поврежденных гепатоцитов, клеток Купфера и эндотелиоцитов. Во вторую фазу активации происходит ряд морфофункциональных изменений клетки: активируется пролиферация, хемотаксис, фиброгенез, появляется сократимость, происходит деградация матрикса, потеря ретиноидов, а также высвобождение провоспалительных, профиброгенных и промитогенных стимулов, которые действуют аутокринно и паракринно [56].

Предположение о важной роли клеток Ито в процессе регенерации печени было впервые выдвинуто в работе G. Kent и соавт. [57]. Их близкое анатомическое расположение с гепатоцитами в пространстве Диссе и вокруг клеток-предшественников делает ЗКП главным кандидатом на роль основного компонента ниши резидентных стволовых клеток в печени, а также стимулятора процессов пролиферации самих гепатоцитов [35, 38, 40, 48].

Клетки Ито участвуют в процессе восстановления паренхимы печени как за счет синтеза факторов

роста, хемокинов, эйкозаноидов и других малых молекул с паракринной, юкстакринной, аутокринной функцией или хемоаттрактантной активностью, так и синтеза макромолекул межклеточного матрикса, а также его ремоделирования [59]. Активированные ЗКП продуцируют значительное число цитокинов: фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), эритропоэтин, нейротрофин и трансформирующий фактор роста α (transforming growth factor alpha, TGFα). TGF-a и EGF действуют так же и как аутокринные факторы, стимулируя пролиферацию самих ЗКП. Звездчатые клетки печени являются единственным источником фактора роста гепатоцитов (HGF) в печени. Основной точкой приложения HGF являются собственно гепатоциты [60]. При повреждении печени активированные ЗКП пролиферируют и мигрируют в зоны воспаления и некроза гепатоцитов, продуцируя большое количество компонентов внеклеточного матрикса [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенных нами исследованиях на модели цирроза печени, вызванного введением тетрахлоруглерода (ТХУ) и 5%-го раствора этанола, показано, что содержание клеток Ито в паренхиме органа (CD45- CD133+) на данной модели патологии увеличивается на 267,2% от интактных значений [61]. Согласно многим данным, помимо печени звездчатые клетки присутствуют в других органах, включая поджелудочную железу [41], почки [62] и легкие [63].

Таким образом, можно сделать вывод, что звездчатые клетки являются ключевыми элементами тканевого микроокружения, участвуют в регуляции регенерации ткани печени. Более того, есть данные о том, что звездчатые клетки сами по себе являются прогениторными элементами и способны дифференцироваться в тканеспецифические клетки [41, 58, 60, 64].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999:128.
2. Дыгай А.М., Жданов В.В. Теория регуляции кроветворения. М.: Изд-во РАМН, 2012:140.
3. Fuchs E., Blau H.M. tissue stem cells: architects of their niches. *Cell Stem Cell.* 2020;27(4):532–556. DOI: 10.1016/j.stem.2020.09.011.
4. Martinez P., Ballarin L., Ereskovsky A.V. et al. Articulating the “stem cell niche” paradigm through the lens of non-model aquatic invertebrates. *BMC Biol.* 2022;(1):20:23. DOI: 10.1186/s12915-022-01230-5.
5. Юшков Б.Г., Климин В.Г. Повреждение и регенерация. М., 2017:132.
6. Mannino G., Russo C., Maugeri G. et al. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J. Cell Physiol.* 2022;237(1):239–257. DOI: 10.1002/jcp.30562.
7. Hicks M.R., Pyle A.D. The emergence of the stem cell niche. *Trends Cell Biol.* 2023;33(2):112–123. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.07.003.
8. Urbán N., Cheung T.H. Stem cell quiescence: the challenging path to activation. *Development.* 2021;148(3). DOI: 10.1242/dev.165084.
9. Brunet A., Goodell M.A., Rando T.A. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2023;(1):45–62. DOI: 10.1038/s41580-022-00510-w.
10. Нимирицкий П.П., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю., Макаревич П.И., Ткачук В.А. Ниша стволовой клетки. *Цитология.* 2018;60(8):575–586.
11. Ceafalan L.C., Enciu A.M., Fertig T.E. et al. Heterocellular molecular contacts in the mammalian stem cell niche. *Eur. J. Cell Biol.* 2018;97(6):442–461. DOI: 10.1016/j.ejcb.2018.07.001.
12. Fujiwara H., Ferreira M., Donati G. et al. The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. *Cell.* 2011;144(4):577–589. DOI: 10.1016/j.cell.2011.01.014.
13. Sugiyama T., Omatsu Y., Nagasawa T. Niches for hematopoietic stem cells and immune cell progenitors. *Int. Immunol.* 2019;31(1):5–11. DOI: 10.1093/intimm/dxy058.
14. Raaijmakers M.H.G.P. Aging of the hematopoietic stem cell niche: an unnerving matter. *Cell Stem Cell.* 2019;25(3):301–303. DOI: 10.1016/j.stem.2019.08.008.
15. Segel M., Neumann B., Hill M.F.E. et al. Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells. *Nature.* 2019;573(7772):130–134. DOI: 10.1038/s41586-019-1484-9.
16. Deng Y., Xia B., Chen Z. et al. Stem cell-based therapy strategy for hepatic fibrosis by targeting intrahepatic cells. *Stem Cell Rev. Rep.* 2022;18(1):77–93. DOI: 10.1007/s12015-021-10286-9.
17. Brizzi M.F., Tarone G., Defilippi P. Extracellular matrix, integrins, and growth factors as tailors of the stem cell niche. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2012;24(5):645651. DOI: 10.1016/j.ceb.2012.07.001.
18. Stanton A.E., Tong X., Yang F. Extracellular matrix type modulates mechanotransduction of stem cells. *Acta Biomater.* 2019;96:310–320. DOI: 10.1016/j. actbio.2019.06.048.
19. Lee-Thedieck C., Schertl P., Klein G. The extracellular matrix of hematopoietic stem cell niches. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2022;181:114069. DOI: 10.1016/j.addr.2021.114069.
20. Sánchez-Romero N., Sainz-Arnal P., Pla-Palacín I. et al. The role of extracellular matrix on liver stem cell fate: A dynamic relationship in health and disease. *Differentiation.* 2019;106:49–56. DOI: 10.1016/j.diff.2019.03.001.
21. Humphrey J.D., Dufresne E.R., Schwartz M.A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15(12):802–812. DOI: 10.1038/nrm3896.
22. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск, 1997:218.

23. Oben J.A., Diehl A.M. Sympathetic nervous system regulation of liver repair. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2004;280(1):874–883. DOI: 10.1002/ar.a.20081.
24. Cassiman D., Denef C., Desmet V.J. et al. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology.* 2001;33(1):148–158. DOI: 10.1053/jhep.2001.20793.
25. Comazzetto S., Shen B., Morrison S.J. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Dev. Cell.* 2021;56(13):1848–1860. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.05.018.
26. Hassanshahi M., Hassanshahi A., Khabbazi S.et al. Bone marrow sinusoidal endothelium: damage and potential regeneration following cancer radiotherapy or chemotherapy. *Angiogenesis.* 2017; 20(4):427–442. DOI: 10.1007/s10456-017-9577-2.
27. Poisson J., Lemoinne S., Boulanger C. et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J. Hepatol.* 2017;66(1):212–227. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.
28. Craig D.J., James A.W., Wang Y.et al. Blood vessel resident human stem cells in health and disease. *Stem Cells Transl. Med.* 2022;11(1):35–43. DOI: 10.1093/stcltm/szab001.
29. Lafoz E., Ruart M., Anton A. et al. The Endothelium as a driver of liver fibrosis and regeneration. *Cells.* 2020;9(4):929. DOI: 10.3390/cells9040929.
30. Li K.N., Tumbar T. Hair follicle stem cells as a skin-organizing signaling center during adult homeostasis. *EMBO J.* 2021;40(11):e107135. DOI: 10.15252/embj.2020107135.
31. Duckworth C.A. Identifying key regulators of the intestinal stem cell niche. *Biochem. Soc. Trans.* 2021;49(5):2163–2176. DOI: 10.1042/BST20210223.
32. Sousa-Victor P., García-Prat L., Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(3):204–226. DOI: 10.1038/s41580-021-00421-2.
33. Ge J.Y., Zheng Y.W., Tsuchida T. et al. Hepatic stellate cells contribute to liver regeneration through galectins in hepatic stem cell niche. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11(1):425. DOI: 10.1186/s13287-020-01942-x.
34. Afelik S., Rovira M. Pancreatic β-cell regeneration: Facultative or dedicated progenitors? *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 445:8594. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.008.
35. Li W., Li L., Hui L. Cell plasticity in liver regeneration. *Trends Cell Biol.* 2020;30(4):329–338. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.01.007.
36. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;18(1):40–55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.
37. Overi D., Carpino G., Franchitto A. et al. Hepatocyte injury and hepatic stem cell niche in the progression of non-alcoholicsteatohepatitis. *Cells.* 2020;9(3):590. DOI: 10.3390/cells9030590.
38. Lanzoni G., Cardinale V., Carpino G. The hepatic, biliary, and pancreatic network of stem/progenitor cell niches in humans: A new reference frame for disease and regeneration. *Hepatology.* 2016;64(1):277–286. DOI: 10.1002/hep.28326.
39. Miyajima A., Tanaka M., Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Stem Cell.* 2014;14(5):561–574. DOI: 10.1016/j.stem.2014.04.010.
40. Itoh T., Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology.* 2014;59(4):1617–1626. DOI: 10.1002/hep.26753.
41. Bynigeri R.R., Jakkampudi A., Jangala R. et al. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(3):382–405. DOI: 10.3748/wjg.v23.i3.382.
42. Kordes C., Bock H.H., Reichert D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. *Biol. Chem.* 2021;402(9):1021–1032. DOI: 10.1515/hsz-2021-0180.
43. Gaça M.D., Pickering J.A., Arthur M.J. et al. Human and rat hepatic stellate cells produce stem cell factor: a possible mechanism for mast cell recruitment in liver fibrosis. *J. Hepatol.* 1999;30(5):850–858. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80139-1.
44. Lorenzini S., Bird T.G., Boulter L. et al. Characterisation of a stereotypical cellular and extracellular adult liver progenitor cell niche in rodents and diseased human liver. *Gut.* 2010;59(5):645–654. DOI: 10.1136/gut.2009.182345.
45. Kamm D.R., McCommis K.S. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *J. Physiol.* 2022;600(8):1825–1837. DOI: 10.1113/JP281061.
46. Hayes A.J., Tudor D., Nowell M.A. et al. Chondroitin sulfate sulfation motifs as putative biomarkers for isolation of articular cartilage progenitor cells. *J. Histochem. Cytochem.* 2008;56(2):125–138. DOI: 10.1369/jhc.7A7320.2007.
47. Wang Y., Cui C.-B., Yamauchi M. et al. Lineage restriction of human hepatic stem cells to mature fates is made efficient by tissue-specific biomatrix scaffolds. *Hepatology.* 2011;53(1):293–305. DOI: 10.1002/hep.24012.
48. Harrill J.A., Parks B.B., Wauthier E.et al. Lineage-dependent effects of aryl hydrocarbon receptor agonists contribute to liver tumorigenesis. *Hepatology.* 2015;61(2):548–560. DOI: 10.1002/hep.27547.
49. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015;64(5):830–841. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842.
50. Schönberger K., Tchorz J.S. Hepatic stellate cells: From bad reputation to mediators of liver homeostasis. *Sci. Signal.* 2023;16(787):eadh5460. DOI: 10.1126/scisignal.adh5460.
51. Blaner W.S., O'Byrne S.M., Wongsiriroj N. et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: a specialized lipid droplet for retinoid storage. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1791(6):467–473. DOI: 10.1016/j.bbalip.2008.11.001.
52. Gupta G., Khadem F., Uzonna J.E. Role of hepatic stellate cell (HSC)-derived cytokines in hepatic inflammation and immunity. *Cytokine.* 2019;124:154542–154542. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.09.004.
53. Melton A.C., Yee H.F. Hepatic stellate cell protrusions couple platelet-derived growth factor-BB to chemotaxis. *Hepatology.* 2007;45(6):1446–1453. DOI: 10.1002/hep.21606.
54. Ефремова Н.А., Грешнякова В.А., Горячева Л.Г. Современные представления о патогенетических механизмах фиброза печени. *Журнал инфектологии.* 2023;15(1):16–24. DOI: /10.22625/2072-6732-2023-15-1-16-24.
55. Tsuchida T., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(7):397–411. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38.

56. Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R.A. et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell.* 2008;134(4):657–667. DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049.
57. Kent G., Gay S., Inouye T., et al. Vitamin A-containing lipocytes and formation of type III collagen in liver injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1976;73(10):3719–3722. DOI: 10.1073/pnas.73.10.3719.
58. Roskams T. Different types of liver progenitor cells and their niches. *J. Hepatol.* 2006;45(1):1–4. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.002.
59. Chen L., Zhang W., Zhou Q. et al. HSCs play a distinct role in differentphases of oval cell-mediated liver regeneration. *Cell. Biochem. Funct.* 2012;30(7):588–596. DOI: 10.1002/cbf.2838.
60. Kitto L.J., Henderson N.C. Hepatic stellate cell regulation of liver regeneration and repair. *Hepatol. Commun.* 2021;5(3):358–370. DOI: 10.1002/hep4.1628.
61. Скурихин Е.Г., Жукова М.А., Пан Э.С., Ермакова Н.Н., Першина О.В., Пахомова А.В. и др. Возрастные особенности реакции печени и стволовых клеток при моделировании цирроза печени. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2021;1:24–30.
62. Cha J.J., Mandal C., Ghee J.Y. et al. Inhibition of renal stellate cell activation reduces renal fibrosis. *Biomedicines.* 2020;8(10):431. DOI: 10.3390/biomedicines8100431.
63. Choi J., Son Y., Moon J.W., Park D.W., Kim Y.S., Oh J. Fusion protein of RBP and albumin domain III reduces lung fibrosis by inactivating lung stellate cells. *Biomedicines.* 2023;11(7):2007. DOI: 10.3390/biomedicines11072007.
64. Pintilie D.G., Shupe T.D., Oh S.H. et al. Hepatic stellate cells' involvement in progenitor-mediated liver regeneration. *Lab. Invest.* 2010;90(8):1199–1208. DOI: 10.1038/labinvest.2010.88.

Информация об авторах

Жданов Вадим Вадимович – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, директор НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, hdanov_vv@pharmso.ru, https://orcid.org/0000-0002-9516-0204

Чайковский Александр Васильевич – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии и экспериментальной терапии, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, г. Томск, thav_pharm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4398-9122

Пан Эдгар Сергеевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория регуляции репаративных процессов, НИИОПП, г. Москва, artifexpan@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-2163-7647

(✉) **Жданов Вадим Вадимович,** hdanov_vv@pharmso.ru

Поступила в редакцию 11.08.2023;
одобрена после рецензирования 27.08.2023;
принята к публикации 14.09.2023