

DOI 10.58351/2949-2041.2026.39.10.007

Рева Галина Витальевна

д-р мед. наук, профессор, профессор
ФГАОУ ВО ДВФУ

Reva Galina Vitalyevna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor
Far Eastern Federal University (FEFU)

Каримова Сабрина Маьмуровна,

Студентка, ФГАОУ ВО ДВФУ

Karimova Sabrina Mamurovna, Student
Far Eastern Federal University (FEFU)

Рева Ольга Ивановна,

Член научного резерва, ФГАОУ ВО ДВФУ

Reva Olga Ivanovna

Member of the FEFU Scientific Reserve
Far Eastern Federal University (FEFU)

Индык София Максимовна,

Член научного резерва, ФГАОУ ВО ДВФУ

Indyk Sofia Maksimovna

Member of the FEFU Scientific Reserve
Far Eastern Federal University (FEFU)

Чепурин Даниил Евгеньевич,

Студент, ФГАОУ ВО ДВФУ

Chepurin Daniil Evgenyevich, Student
Far Eastern Federal University (FEFU)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ: ОТ ПРОЛИФЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ ДО РЕЗЕРВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПУТЕЙ CURRENT CONCEPTS OF LIVER REGENERATION MECHANISMS: FROM HEPATOCYTE PROLIFERATION TO RESERVE CELLULAR PATHWAYS

Аннотация. Регенерация печени – уникальная биологическая способность органа восстанавливать исходную массу и функцию после повреждения. Современные исследования фокусируются на клеточных источниках восстановления печёночной паренхимы, молекулярных сигнальных путях, регулирующих пролиферацию гепатоцитов, а также на «резервных» механизмах, реализующихся при истощении пролиферативного потенциала паренхиматозных клеток. Необходимость анализа вариабельности регенеративных процессов печени при различных патологиях обоснована влиянием заболеваний на динамику регенерации, что служит основой для разработки новых терапевтических стратегий и передовых методов стимуляции восстановления печени. В обзоре систематизированы данные, опубликованные в последние годы об этапах регенераторного ответа, роли гепатоцитов, холангиоцитов, прогениторных клеток и неопаренхиматозного микроокружения, а также о возможностях клеточных технологий в стимуляции восстановительных процессов. Представленные результаты подчёркивают перспективы использования механизмов регенерации печени как мишени для разработки новых подходов к лечению заболеваний органа.

Abstract. Liver regeneration is a unique biological capacity of the organ to restore its original mass and function following injury. Contemporary research focuses on the cellular sources of hepatic parenchyma restoration, the molecular signaling pathways regulating hepatocyte proliferation, and the



"reserve" mechanisms activated when the proliferative potential of parenchymal cells is exhausted. Analyzing the variability of liver regenerative processes across different pathologies is essential, as diseases influence regeneration dynamics; this analysis provides a foundation for developing novel therapeutic strategies and advanced methods to stimulate liver recovery. This review synthesizes recent data regarding the stages of the regenerative response, the roles of hepatocytes, cholangiocytes, progenitor cells, and the neoparenchymal microenvironment, as well as the potential of cell-based technologies to stimulate restorative processes. The findings highlight the promise of targeting liver regeneration mechanisms to develop new approaches for treating liver diseases.

Ключевые слова: Регенерация печени, гепатоциты, холангиоциты, прогениторные клетки, частичная гепатэктомия, клеточная терапия.

Keywords: Liver regeneration, hepatocytes, cholangiocytes, progenitor cells, partial hepatectomy, cell therapy.

Актуальность. Способность печени восстанавливать свою массу после утраты части органа известна человечеству с античных времён и нашла отражение в греческом мифе о Прометее, чья печень, выклеываемая орлом, отрастала заново. Научное осмысление этого феномена, связанное с мифом, стало одним из символов биологии регенерации [1]. Экспериментальной основой изучения регенерации печени стала модель частичной гепатэктомии, разработанная Г.М. Хиггинсом и Р.М. Андерсоном в 1931 году и используемая по сей день [2].

Печень является единственным твёрдым органом, который использует регенераторные механизмы для поддержания постоянного отношения массы органа к массе тела, необходимого для гомеостаза [3, 4, 5]. Данная особенность имеет прямое клиническое значение: она определяет возможность обширных резекций печени при опухолевых поражениях, родственного донорства (трансплантация доли печени живого донора), а также перспективы терапии при хронических диффузных заболеваниях печени, фиброзе и циррозе [6, 7, 8].

За последние десятилетия представления о механизмах регенерации печени существенно эволюционировали: от упрощённой модели компенсаторной пролиферации гепатоцитов – к сложной картине, включающей зональную гетерогенность паренхимы, полиплоидизацию гепатоцитов, роль микроокружения и «резервные» клеточные пути, активирующиеся при повреждении желчных протоков и истощении пролиферативного потенциала гепатоцитов [9, 10]. Вместе с тем целый ряд вопросов – от происхождения новых гепатоцитов при разных типах повреждения до возможностей целенаправленной модуляции регенерации в клинике – остаётся дискуссионным.

Цель настоящего обзора – систематизировать современные данные о клеточных и молекулярных механизмах регенерации печени и обсудить их значение для практической медицины.

Задачи обзора: описать этапы регенераторного ответа; охарактеризовать вклад основных клеточных источников восстановления паренхимы; проанализировать ключевые сигнальные пути; рассмотреть прикладные направления, включая клеточную терапию.

Материалы и методы

Обзор был проведён путём поиска и анализа рецензированных научных статей, опубликованных преимущественно за последние полтора десятилетия (2010–2024 гг.) в базах данных PubMed, Scopus и elibrary.ru, с привлечением классических работ Г.М. Хиггинса и Р.М. Андерсона, (1931); G.K. Michalopoulos и M.C. DeFrances, (1997), определивших становление области [2, 3]. Поисковые термины включали: «регенерация печени», «частичная гепатэктомия», «гепатоциты», «холангиоциты», «прогениторные клетки печени», «клеточная терапия печени», liver regeneration, hepatocyte proliferation, cholangiocyte conversion. Статьи были отобраны по релевантности с упором на оригинальные исследования и комплексные обзоры.

Общий метод обзора – сравнительный анализ публикаций, позволяющий сопоставить клеточные модели и результаты разных исследований, выделить устойчивые концепции и противоречия в изучении регенерации печени [5,7].



Результаты

Этапы регенераторного ответа в ответ на частичную гепатэктомию включают закономерную последовательность прохождения фаз оставшейся паренхимой: прайминг (активация гепатоцитов цитокинами ФНО- α и ИЛ-6, секретируемыми клетками Купфера), пролиферация (вступление гепатоцитов в клеточный цикл под действием ростовых факторов – HGF, EGF, а также факторов, секретируемых синусоидальными эндотелиоцитами и звездчатыми клетками – VEGF, FGF) и терминация (остановка пролиферации, в которой ключевая роль отводится ТФР- β) [3,4,5]. У грызунов масса печени практически восстанавливается в течение 7–10 суток после удаления 2/3 органа; при этом исходная дольковая архитектура сохраняется, а восстановление обеспечивается сочетанием гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов [2,7,9].

Основным клеточным источником регенерации, согласно данным прослеживания клеточных судеб (fate tracing), в условиях гомеостаза и после частичной гепатэктомии являются уже существующие гепатоциты, а вклад специализированных стволовых клеток минимален [10, 11]. При этом значимая особенность паренхимы печени – это высокая полиплоидность гепатоцитов, рассматриваемая как механизм защиты от онкогенных мутаций и как фактор, ограничивающий пролиферативный потенциал [7, 8]. При хронических повреждениях (холестаз, хроническая интоксикация) активируются прогениторные (овальные) клетки, несущие маркеры как гепатоцитов, так и холангиоцитов [5, 10, 12].

Особый интерес представляет открытый в последние годы «резервный» механизм: при блокаде пролиферации гепатоцитов клетки внутрипечёночных желчных протоков (холангиоциты) дедифференцируются и действуют как факультативные стволовые клетки печени, восстанавливая, по данным экспериментальных исследований, до 20–30% гепатоцитов [13]. Неопаренхиматозные клетки (звездчатые клетки, макрофаги, синусоидальный эндотелий) хотя и не являются источником гепатоцитов, однако обеспечивают стромальную и паракринную поддержку регенерации, секретируя митогены и ремоделируя внеклеточный матрикс [14]. Обобщённые данные о клеточных источниках регенерации печени представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные клеточные источники регенерации печени при разных типах повреждения

Клеточный источник	Условия / тип повреждения	Вклад в восстановление	Ключевые сигнальные оси
Гепатоциты	Частичная гепатэктомия; очаговые регионарные повреждения (APAP, CCl ₄)	Основной источник: гипертрофия и гиперплазия существующих гепатоцитов восстанавливают массу и функцию органа [3, 7, 11]	HGF/c-Met, EGF/EGFR, IL-6, TNF- α , YAP
Холангиоциты	Массивное повреждение с блокадой пролиферации гепатоцитов	До 20–30 % гепатоцитов восстанавливается за счёт дифференцировки клеток желчных протоков [12]	Notch, Wnt/ β -катенин
Прогениторные (овальные) клетки	Хронические повреждения, фиброз, холестаз (TAA, DDC)	Дополнительный источник при истощении пролиферативного потенциала гепатоцитов [5, 10]	Notch, Hedgehog, факторы микроокружения
Звездчатые клетки, макрофаги, синусоидальный эндотелий	Все типы повреждений	Стромальная и паракринная поддержка: секреция HGF, VEGF, цитокинов; ремоделирование матрикса [15]	HGF, VEGF, FGF, цитокины воспаления
Мезенхимальные стромальные клетки (трансплантация)	Токсическое повреждение, цирроз	Паракринная стимуляция репарации, снижение цитолиза и апоптоза гепатоцитов [13, 16]	Секретом клеток, иммуносупрессия



Молекулярная регуляция регенерации, реализуемая при пролиферации гепатоцитов, контролируется множеством внеклеточных сигналов; при этом лишь два из них – HGF (рецептор c-Met) и EGF – являются напрямую митогенными, тогда как остальные пути при их блокировании только замедляют регенерацию [7]. Ключевую роль играют также сигнальные оси Wnt/ β -катенин, Notch и Hippo–YAP, координирующие выбор «гепатоцитарной» или «холангиоцитарной» судьбы клеток-предшественников [13,15]. Баланс между провоспалительными цитокинами, ростовыми факторами и ингибиторами пролиферации обеспечивает точную остановку регенераторного ответа при достижении исходной массы органа [4, 5].

Для клеточных технологий и регенеративной медицины патогенетически обоснованное понимание механизмов регенерации стало основой для развития заместительной клеточной терапии, как в экспериментальных моделях токсического повреждения, так и частичной гепатэктомии, с трансплантацией мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, в том числе в комбинации с гемопоэтическими стволовыми клетками. Комбинированные методы активируют репаративные процессы, снижают активность ферментов цитолиза и апоптоз гепатоцитов [14, 16]. Перспективным направлением является также репрограммирование доступных клеточных типов (фибробластов, клеток костного мозга) в гепатоцитоподобные клетки [14].

Обсуждение результатов

Обобщение представленных данных показывает, что регенерация печени – это не восстановление единственной клеточной популяции, а согласованный ответ целого спектра клеточных ансамблей, в которых паренхиматозные и неопаренхиматозные клетки взаимодействуют через цитокины, ростовые факторы и механические сигналы. Изменение типа повреждения меняет и клеточный источник восстановления: если острая потеря массы органа компенсируется пролиферацией гепатоцитов, то хроническое повреждение и блокада их пролиферативного потенциала переключают регенерацию на резервные пути – дифференцировку холангиоцитов и активацию прогениторных клеток [7, 13]. Вместе с тем полное понимание всех механизмов, управляющих регенерацией печени, остаётся за пределами досягаемости. Исследование Račkauskas R., Lukšaitė-Lukšė R., Stulpinas R., с соавторами (2024) продемонстрировало снижение способности печени к регенерации у пациентов с CRLM после химиотерапии на фоне более низких уровней TGF- β 1 в сыворотке крови и сниженной экспрессии TGF- β 1 в ткани печени, что указывает на участие TGF- β 1 в механизмах, препятствующих регенерации печени после обширной резекции, выполненной на фоне предшествующей химиотерапии [18]. Большинство экспериментальных данных получено на грызунах, а экстраполяция результатов на человека ограничена различиями в архитектуре долики, зональной гетерогенности и скорости пролиферации [7, 16]. Клиническая модуляция регенерации – предоперационная порталная эмболизация, процедуры ALPPS, клеточная терапия – уже применяется, однако её эффективность при исходно нарушенном регенераторном потенциале (цирроз, выраженный фиброз) требует дальнейшего изучения [5, 6, 15].

Ma X., Huang T., Chen X., с соавторами (2025) подчеркивают, что исследования механизмов регенерации печени предоставляют ценные сведения об эффективности новых методов лечения и свидетельствуют о значительном прогрессе в области трансляционных исследований [19].

В перспективе возможность направленного включения резервных клеточных путей и модуляции микроокружения может стать основой новых подходов к лечению острой и хронической печёночной недостаточности, дополняющих трансплантацию органа.

Заключение

Печень остаётся уникальной моделью регенерации твёрдого органа: восстановление массы и функции достигается согласованной работой гепатоцитов, холангиоцитов, прогениторных клеток и клеточных элементов микроокружения. Современные методы прослеживания клеточных судеб, одноклеточного секвенирования и пространственной



транскриптомики существенно расширили представления об источниках новых гепатоцитов и молекулярных сигналах, управляющих регенераторным ответом. Несмотря на открытые вопросы, накопленные знания уже сегодня переводятся в клиническую плоскость: от планирования объёма резекций до клеточных технологий стимуляции репарации, что делает регенерацию печени одной из наиболее динамично развивающихся областей на стыке гистологии, клеточной биологии и гепатологии.

Соблюдение этических стандартов / Compliance with ethical standards

В этой статье не содержится никаких исследований, выполненных кем-либо из авторов, с участием людей или животных как объектов исследования.

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

Список литературы:

1. Power C., Rasko J.E.J. Whither Prometheus' liver? Greek myth and the science of regeneration // *Annals of Internal Medicine*. 2008. Vol. 149, № 6. С. 421–436.
2. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal // *Archives of Pathology*. 1931. Vol. 12. С. 186–202.
3. Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration // *Science*. 1997. Vol. 276, № 5309. С. 60–66. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.60>
4. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 18, № 1. С. 40–55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
5. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18 (1):40-55. doi: 10.1038/s41575-020-0342-4.
6. Лызи́ков А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии // *Проблемы здоровья и экологии*. 2015. № 1. С. 4–9. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-1-1>
- Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Osipov B.B. Mechanisms of liver regeneration in normal and pathologic conditions. *Health and Ecology Issues*, 2015, no. 1, pp. 4–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-1-1>
7. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при её повреждении и их практическое значение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2008. Т. 18, № 6. С. 14–21.
- Garbuzenko D.V. Mechanisms of compensation of liver structure and function upon damage and their practical significance. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2008, vol. 18, no. 6, pp. 14–21. (In Russ.)
8. Kisseleva T., Brenner D.A. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021. Vol. 18, № 3. С. 151–166. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>
9. Raven A., Lu W.Y., Man T.Y. et al. Cholangiocytes act as facultative liver stem cells during impaired hepatocyte regeneration // *Nature*. 2017. Vol. 547, № 7664. С. 350–354. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature23063>
10. Hu Y., Wang R., An N. et al. Revealing the role of the microenvironment in liver regeneration: a comprehensive review // *Frontiers in Genetics*. 2023. Vol. 14. Art. 1332190. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1332190>
11. Malato Y., Naqvi S., Schürmann N. et al. Fate tracing of mature hepatocytes in mouse liver homeostasis and regeneration // *Journal of Clinical Investigation*. 2011. Vol. 121, № 12. С. 4850–4857. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI59261>
12. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration // *Hepatology*. 2006. Vol. 43, № 1. С. 45–53. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.20957>



13. Michalopoulos G.K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas // *American Journal of Pathology*. 2010. Vol. 176, № 1. С. 2–13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>
14. Петракова О.С., Черниогло Е.С., Терских В.В., Калистратова Е.Н., Васильев А.В. Использование клеточных технологий в лечении патологий печени // *Acta Naturae*. 2012. Т. 4, № 3 (14).
Petrakova O.S., Chernioglo E.S., Terskikh V.V., Kalistratova E.N., Vasiliev A.V. Use of cell technologies in the treatment of liver pathologies. *Acta Naturae*, 2012, vol. 4, no. 3 (14). (In Russ.)
15. Урываева И.В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени // *Известия РАН. Серия биологическая*. 2001. № 6. С. 728–737.
Uryvaeva I.V. Replicative potential of hepatocytes and liver stem cells. *Izvestiya RAN. Ser. Biologicheskaya*, 2001, no. 6, pp. 728–737. (In Russ.)
16. Фактор В.М., Радаева С.А. Стволовой резерв печени // *Онтогенез*. 1991. Т. 22, № 2. С. 181–189.
Factor V.M., Radaeva S.A. The stem reserve of the liver. *Ontogenez*, 1991, vol. 22, no. 2, pp. 181–189. (In Russ.)
17. Маклакова И.Ю. Патогенетические механизмы коррекции стволовыми клетками морфофункционального состояния печени при её повреждении и старении: дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2021. 257 с.
Maklakova I.Yu. Pathogenetic mechanisms of correction of the morphofunctional state of the liver with stem cells upon its damage and aging: Dr. Med. Sci. dissertation. Yekaterinburg, 2021. 257 p. (In Russ.)
18. Račkauskas R., Lukšaitė-Lukštė R., Stulpinas R., Baušys A., Paškonis M., Kvietkauskas M., Sokolovas V., Laurinavičius A., Strupas K. The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth Factor-β1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among Colorectal Cancer Patients. *J Pers Med*. 2024 Jan 28;14 (2):144. doi: 10.3390/jpm14020144.
19. Ma X., Huang T., Chen X., Li Q., Liao M., Fu L., Huang J., Yuan K., Wang Z., Zeng Y. Molecular mechanisms in liver repair and regeneration: from physiology to therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2025 Feb 8;10 (1):63. doi: 10.1038/s41392-024-02104-8

