

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-68-73

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО МЕСЯЦА ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ ПЕЧЕНИ

А.Н. Шутко, О.А. Герасимова, Л.П. Екимова, Ф.К. Жеребцов, А.М. Гранов

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Соотношения субпопуляционного состава мононуклеарных клеток крови у 68 пациентов исследованы методом проточной цитометрии до и в течение первого месяца после трансплантации трупной печени с целью определения их возможного вклада в процессы приживления трансплантата. Полученные данные позволяют рассматривать изменения регуляторных Т-клеток после трансплантации как частный случай генерализованного смещения всего дифференцировочного процесса в лимфоцитопозе, начиная со стволовых гемопоэтических клеток и прелимфоцитов. Смещение сопровождается увеличением юных гемопоэтических стволовых клеток, клеток предшественников лимфоцитарного ряда, клеток с ангиогенными свойствами и уменьшением большинства более зрелых дифференцированных форм лимфоцитов. Ослабление «толерогенной» активности печени у больных в листе ожидания трансплантации печени и восстановление ее после трансплантации объяснено морфообразующим, трофическим механизмом. Основу этого механизма составляет увеличение в крови стволовых гемопоэтических клеток и ангиогенных клеток, переносящих регенераторную информацию к трансплантату.

Ключевые слова: трансплантация печени, лимфоциты, стволовые клетки, кинетика, дифференцировка клеток, морфогенез.

FEATURES OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF BLOOD LYMPHOCYTES IN RECIPIENTS WITHIN THE FIRST MONTH AFTER LIVER TRANSPLANTATION

A.N. Shoutko, O.A. Gerasimova, L.P. Ekimova, F.K. Zherebtsov, A.M. Granov

Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Healthcare of the
Russian Federation, St-Petersburg, Russian Federation

Ratios of subpopulations of mononuclear blood cells in 68 patients were registered by method of flow cytometry during one month before or after transplantation of a cadaveric liver with the aim of a comparative assessment of the contribution of cellular factors into graft acceptance. **Results.** The obtained data allow considering the changes of separate Treg subpopulation after transplantation as a partial outcome of generalized shift of the whole process of lymphocytes differentiation, involving hematopoietic stem cells and prelymphocytes. This shift is followed by an increase of young hematopoietic stem cells, precursors of lymphocytes, angiogenic cells, and by a concomitant reduction of the majority of more matured subpopulations of lymphocytes. **Conclusion.** Diminishment of «tolerogenic» liver activity of before transplantation and its restoration after the organ's replacement is explained by morphogenic/trophic mechanism. The basis of this mechanism is an increase in blood of hematopoietic stem cells and other cells transferring angiogenic and regenerative information to the graft.

Key words: liver transplantation, lymphocytes, stem cells, kinetics, differentiation, morphogenesis.

Для корреспонденции: Шутко Алексей Николаевич. Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 4-1-388.
Тел. (905) 234 39 76. E-mail: shoutko@inbox.ru.

For correspondence: Shoutko Aleksey Nikolaevich. Address: 197758 St-Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 70.
Tel. (905) 234 39 76. E-mail: shoutko@inbox.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время способность «регуляторных» Т-клеток ($T_{\text{рег}}$) подавлять реакции отторжения считается доказанной [1]. По наиболее общим особенностям их можно объединить в одно семейство клеток-супрессоров, повышенные концентрации которых считаются благоприятными для приживления аллогенного трансплантата [2]. В то же время инфильтрация ткани трансплантата лимфоцитами оценивается не столь однозначно [3]. Выявленное фенотипическое разнообразие списка $T_{\text{рег}}$ – CD4+CD25+[4], CD8+FoxP3+, CD62L+ [5], CD8+CD122+[6], CD3+CD4–CD8–[7] – не позволяет обосновать их роль в процессах отторжения и приживления трансплантата. Примером функциональной неопределенности $T_{\text{рег}}$ служит эволюция трактовок одного из их маркеров – CD25. Ранее полагали, что он отражает активацию клеточного цикла [8], позднее было отмечено ослабление супрессорной функции CD25+–клеток при блокировании этого маркера базиликсимабом при неизменной экспрессии другого маркера $T_{\text{рег}}$ – FoxP3 [9], затем обнаружено наличие CD25 на $T_{\text{рег}}$ в сочетании с маркерами CD4+ или CD8+ [10], наконец, он же был отнесен к маркерам незрелых лимфоцитов [11]. Поскольку верхний предел концентрации различных $T_{\text{рег}}$ невелик ($\leq 10\%$ лимфоцитов), они могут представлять собой разнообразные переходные формы на различных стадиях дифференцировки, заполняя промежуток между малочисленными стволовыми клетками крови и доминирующими в ней зрелыми клетками [12]. Поэтому любые изменения количества $T_{\text{рег}}$ было бы преждевременно рассматривать как специфичные. Они, вероятно, являются лишь отражением состояния пула родительских стволовых кроветворных клеток и прелимфоцитов. При этом могут происходить изменения в смежных клеточных субпопуляциях, обладающих другими, отличными от «регуляторных» свойствами, но также влияющими на конечный клинический результат. Примером может служить недостаточно изученный феномен самостоятельной «толерогенной» функции здоровой печени, зависимый от присутствия в ней незрелых лимфоцитов [13]. Таким образом, роль $T_{\text{рег}}$ нуждается в уточнении, особенно в раннем посттрансплантационном периоде, существенно влияющем на результаты выживаемости трансплантатов в последующий год [14].

Цель работы состояла в определении содержания циркулирующих клеток лимфоидного ряда различной степени зрелости в группах до и после трансплантации трупной печени, динамики их субпопуляций и концентрационных взаимосвязей между ними.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые группы состояли из 32 пациентов с циррозом печени из листа ожидания (20 с циррозами печени вирусной природы и 12 с аутоиммунными заболеваниями печени, средний возраст $48 \pm 2,5$ года) и 36 реципиентов трансплантата трупной печени (21 с циррозами печени вирусной природы и 12 с аутоиммунными заболеваниями печени, 3 с неverified циррозом печени, средний возраст $49,8 \pm 7,5$ года). Все получали индукцию базиликсимабом, трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включавшую ингибиторы кальциневрина (такролимус в 90%), микофенолаты и преднизолон.

Забор проб венозной крови в стандартные пластиковые пробирки с гепарином производили в течение 6 недель с перерывом 2 недели у пациентов из листа ожидания и в течение 5 недель с перерывом 1–2 недели после трансплантации, начиная с 1-го дня после операции.

Фракцию мононуклеаров выделяли из крови путем центрифугирования в градиенте плотности «фикол/верографин», состав клеток в ней определяли на проточном цитофлуориметре «BD LSR Fortessa» методом прямого двойного окрашивания: CD3(FITC) CD154(PE), CD3(FITC) CD31(PE), CD8(FITC) CD31(PE), CD 34(PE) CD 133(APC), CD8(FITC) CD28(PE Cy5), CD3(FITC) CD25(PE), CD4(FITC) 62L(PE); CD19(PE) CD45(FITC) методом непрямого окрашивания: VEGF(FITC) CD45(PE); методом прямого окрашивания с пермьюбилизатором: CD3(PE) TdT(FITC), используя антитела производства BD Pharmingen, Miltenyi Biotec (CD133/2), Dako (CD 34) и «Сорбент» (CD19).

Индекс стимуляции лимфоцитов фитогемагглютинином получали общеизвестным радиометрическим методом, используя меченный тритием тимидин («Изотоп», РФ) и бета-спектрометр «Picker-Nuclear» (США) для измерений радиоактивности образцов меченой клеточной ДНК.

Статистическая обработка. Значения субпопуляций в %, усредненные по всему сроку исследования, сравнивали с помощью *t*-критерия. Количественные взаимосвязи субпопуляций исследовали путем построения зависимостей и анализа их статистических характеристик в программе Excel по критериям максимальной величины коэффициентов корреляции ($R \pm m_R$) и его достоверности (*p*). Изменения во времени некоторых показателей (клетки CD8+CD28+ и CD8+CD28–) исследовали аналогичным образом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не обнаружено достоверных различий средних значений до и после трансплантации для следую-

ших показателей: концентрация мононуклеаров в мл крови, индекс стимуляции в реакции blast-трансформации лимфоцитов, процентное содержание CD19+, CD3+, CD3+CD31+, CD3+CD25+, CD4+CD62L+ и CD 154+ клеток. Общая концентрация лимфоцитов снизилась с 0,88 до $0,72 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,05$).

Средние показатели субпопуляций с достоверными изменениями приведены на рисунке.

Содержание большинства субпопуляций (CD133+, CD133+CD34+, CD34+, CD8+CD28- T_{рег} и CD4+) было выше после трансплантации. Лишь процентное содержание CD8+CD28+, относимых к эффекторным/цитотоксическим клеткам [15], и сумма всех CD8+-клеток оказались снижены. Сплошная линия объединяет отдельные точки достоверной степенной зависимости (ее уравнение дано в поле рисунка), что указывает на одновременное максимальное увеличение малых, низкодифференцированных фракций клеток и уменьшение в других фракциях по мере увеличения процентного представительства более зрелых форм на оси x рисунка.

Характеристики достоверных количественных связей между разными показателями (математический тип аппроксимирующей кривой, сила связи R, ее знак и достоверность p), обнаруженных в каждом из двух периодов, представлены в таблице.

Обнаруженные связи указывают на последовательную количественную зависимость более зрелых клеток (CD4+, CD8+, CD3+CD31+) от клеток промежуточной зрелости (VEGF+, CD3+CD25+, CD8+CD28-), которые, в свою очередь, зависят от пулов прогениторных лимфоидных клеток (TdT+) и, через TdT+, от стволовых гемопоэтических клеток (CD133+CD34+, CD34+). Достоверные ($p < 0,001$) положительные зависимости от TdT+ или от стволовых CD34+-клеток выявлены для VEGF+-клеток, которые количественно сопряжены с пулом ангиогенных CD31+T-лимфоцитов [16]. Перечисленные особенности данных таблицы в целом характерны для обоих периодов: как до, так и после трансплантации печени.

Кинетический анализ содержания эффекторных / цитотоксических CD8+CD28+ и CD8+CD28- T_{рег} не выявил их достоверных изменений во времени на этапе ожидания. После трансплантации обе субпопуляции монотонно увеличивались со временем (t): $CD8+CD28+ = 0,022 \ln(t) + 0,04$, $R = 0,28 \pm 0,089$, $p = 0,002$; $CD8+CD28- T_{рег} = 0,003 \cdot e^{0,055t}$, $R = 0,39 \pm 0,085$, $p < 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее существенные изменения после трансплантации включали выраженную лимфоцитопе-

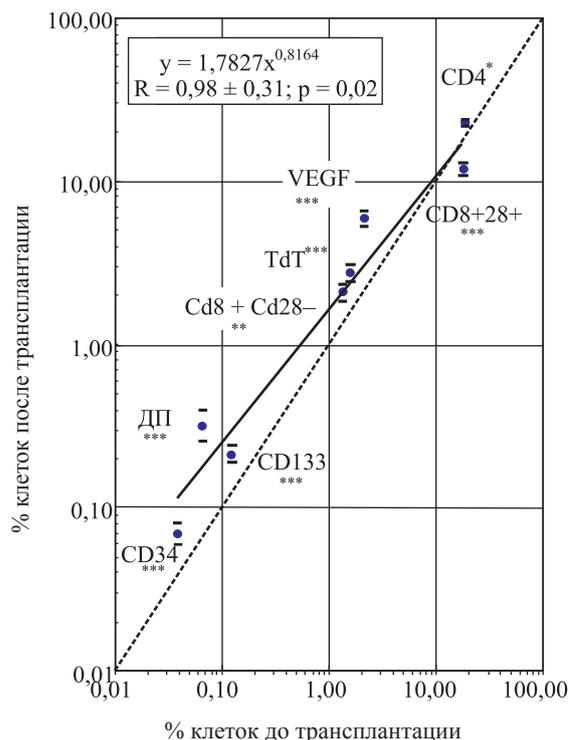


Рис. Изменения усредненного содержания субпопуляций в мононуклеарных клетках крови до и в течение первого месяца после трансплантации печени. ДП-двойная позитивность: CD34+CD133+. Пунктирная линия рисунка ориентирует на отсутствие изменений в случае равенства средних показателей до и после трансплантации. Точки выше и ниже этой линии – реальные средние показатели после трансплантации, отличающиеся от исходных (в период ожидания) средних значений, отложенных по горизонтали, с $p \leq 0,05$ (*), $\leq 0,01$ (**) и $\leq 0,001$ (***). Сплошная линия, соединяющая реальные точки и ее уравнение в поле рисунка характеризует достоверную ($p = 0,02$) кооперативную взаимосвязанность поведения всех субпопуляций после трансплантации

нию, сокращение цитотоксических CD8+CD28+-клеток на фоне роста суммарного пула стволовых гемопоэтических предшественников, TdT+-прелимфоцитов, VEGF+-клеток и CD8+CD28- T_{рег} в крови. Практическая значимость увеличения среднего % CD8+CD28- T_{рег}-супрессоров представляется спорной, потому что постепенный подъем их содержания после трансплантации совпадал с параллельным подъемом CD8+CD28+-лимфоцитов. «Функциональная специфичность» увеличения малой субпопуляции CD8+CD28- T_{рег} на рисунке сомнительна еще и потому, что увеличение происходило на фоне явного компенсаторного сдвига лимфоцитопоеза, то есть дедифференцировки всего пула клеток с относительным преобладанием юных форм. Об этом свидетельствует одновременное увеличение трех фракций стволовых гемопоэтических клеток (CD133+CD34-, CD133+CD34+, CD34+ CD133-), прелимфоцитов, VEGF+-клеток, ассоциированных

Количественные связи между различными субпопуляциями мононуклеарных клеток крови

До трансплантации					После трансплантации				
Маркер CD	Связан зависимостью	С маркером CD	Величина связи R	p	Маркер CD	Связан зависимостью	С маркером CD	Величина связи R	p
TdT+	Логарифмической (+)	133+, 34+	0,28	0,05	TdT+	Степенной (+)	34+	0,25	0,02
3+, 25+	Логарифмической (+)	TdT+	0,35	0,007	3+, 25+	Линейной (+)	TdT+	0,29	0,007
Связь недостоверна					4+, 62L+	Степенной (+)	TdT+	0,25	0,003
4+	Логарифмической (+)	3+, 25+	0,39	<0,001	4+, 62L+	Степенной (+)	3+, 25+	0,27	0,012
8+, 28-	Линейной (+)	3+, 25+	0,36	<0,001	8+, 28-	Линейной (+)	3+, 25+	0,34	<0,001
8+	Линейной (-)	TdT+	0,26	<0,001	8+	Линейной (-)	TdT+	0,22	0,003
8+	Линейной (+)	3+, 25+	0,36	<0,001	8+	Линейной (+)	3+, 25+	0,23	0,007
Связь недостоверна					8+	Линейной (+)	8+, 28-	0,7	<0,001
VEGF+	Линейной (+)	34+лимф	0,43	<0,001	VEGF+	Линейной (+)	TdT+	0,46	<0,001
3+31+	Степенной (+)	VEGF+	0,32	0,001		Степенной (+)	VEGF+	0,26	0,016

с ангиогенными CD31+-лимфоцитами, секретирующими не только ангиопоэтин (Ang-1), васкулярно-эндотелиальный кадгерин (VE-cad), но и печеночный ростовой фактор (HGF) [16]. Тесная связь между экспрессией маркеров стволовых ангиогенных клеток (CD 133), маркеров некоторых T_{рег} и рецепторов к VEGF отмечалась в других работах [17]. Ранее авторы регистрировали прямую количественную зависимость CD31+ T-лимфоцитов от содержания CD133+CD34- и CD34+CD133+ стволовых клеток в крови после трансплантации печени [18]. Иммуносупрессивная терапия не преследовала цель увеличения доли T_{рег}, а была направлена на блокирование активности клеточного цикла лимфоцитов. Данная цель достигнута в виде лимфоцитопении и снижения среднего % эффекторных CD8+CD28+ клеток. Поэтому допустимо рассматривать увеличение CD8+CD28- T_{рег} как не более чем реактивное следствие «омоложения» всего дифференцировочного процесса.

Избыток эффекторных/цитотоксических клеток (17,9 ± 0,91%) до, а не после трансплантации наряду с дефицитом TdT+-прелимфоцитов (2,19 ± 0,24%) можно объяснить недостатком «толерогенной» функции органа в стадии цирроза [13]. Ее восстановление после трансплантации, возможно, связано с увеличением циркулирующих стволовых клеток, прелимфоцитов и ангиогенных клеток. Об универсальной способности юных клеток костномозгового происхождения поддерживать жизнедеятельность других тканей свидетельствует множество примеров усиления регенерации различных органов, включая печень, после инъекции стволовых гемопоэтических клеток в организм или после стимуляции кроветворения [19–23]. Даже если эти примитивные клетки не трансдифференцируются, как предполагают некоторые авторы [24], а только сливаются с

целевыми клетками-мишенями или, распадаясь, выделяют цитокины и питательные вещества [25, 26], они поддерживают регенерацию окружающих тканей, и в частности печени, паракринным путем [27–29]. Регенерация печени особенно актуальна даже у взрослых именно в первую неделю после реконструкции кровоснабжения [30]. Увеличение ранних кроветворных клеток в результате трансплантации в нашем случае надежно зарегистрировано, а следовательно, существует возможность реализации присущих им морфогенных функций. В этой связи необходимо отметить, что до 50% внутрипеченочных лимфоцитов представлены T-клетками промежуточной зрелости и их уменьшение связывают с увеличением риска возникновения аутоиммунных расстройств [13]. Поэтому увеличение TdT+-прелимфоцитов после трансплантации печени (рис.) можно отнести тоже к благоприятным для трансплантата последствиям сдвига дифференцировки в лимфоидном звене кроветворения в сторону юных форм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Авторы не получили данных в пользу приоритетной роли T_{рег} в раннем посттрансплантационном периоде, т. к. их изменения оказались всего лишь частью совокупных перераспределений циркулирующих клеток с различной степенью зрелости и функциональной направленностью. Иммунодепрессивная терапия может вызывать изменения всего дифференцировочного процесса в лимфоцитопозе, включая его этапы, выходящие за пределы иммунных реакций. Вмешательство в дифференцировку лимфоцитов крови на любом ее уровне может приводить к изменению клеточных механизмов, поддерживающих регенерацию и ангиогенез.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Fang Z, Hua Z, Changying L, Jianmin W, Chengjuan L, Kangli X et al. Level of CD4+CD25+CD127- Treg Cells in Donor Graft is Associated with a Low Risk of a GVHD after allo-HSCT for Children with Hematologic Malignancies. *J. Cell. Sci Ther.* 2013; 4 (3): 1000148:1–5. doi:10.4172/2157-7013.1000148
2. Lutsiak MEC, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SVS, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4+25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide Inhibition of CD4+25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood.* 2005; 105: 2862–2868. doi: 10.1182/blood-2004-06-2410.
3. Zhou T-B, Yang G-S. Roles of vascular endothelial growth factor in acute rejection reaction following liver transplantation. *Transplant. Immunology.* 2011; 25: 207–209. doi: 10.1016/j.trim.2011.08.001.
4. Bradley JA. Tolerance by Treg Therapy. *Am. J. of Transplantation.* 2014; 14: 5–6. doi:10.1111/ajt.12510.
5. Beres AJ, Drobycki WR. The role of regulatory T-cells in the biology of graft versus host disease. *Front. Immunol.* 2013; 4: 163. doi: 10.3389/fimmu.2013.00163.
6. Lerret NM, Luo X. IL-15-expanded CD8+ CD122+ cells: when do they suppress? *American Journal of transplantation.* 2014; 14:7–8. doi: 10.1111/ajt.12516.
7. Ye H, Chang Y, Zhao X, Huang X. Characterization of CD3+CD4–CD8–(double negative) T-cells reconstitution in patients following hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplant Immunology.* 2011; 25: 180–186. doi:10.1016/j.trim.2011.08.004.
8. Jackson AL, Matsumoto H, Janszen M, Maino V, Bliedy A, Shye S. Restricted expression of p55 interleukin 2 receptor (CD25) on normal T cells. *Clinical Immunology and Immunopathology.* 1990; 54: 126–133. doi:10.1016/0090-1229(90)90012-F.
9. de Goër de Herve MG, Gonzales E, Hendel-Chavez H, Decline J-L, Mourier O, Abbed K et al. CD25 Appears Non Essential for Human Peripheral Treg Maintenance *in vivo.* *PLoS ONE.* 2010; 5 (7): e11784. doi:10.1371/journal.pone.0011784.
10. Yu Y, Zitzner JR, Houlihan J, Herrera N, Xu L, Miller J et al. Common Gamma Chain Cytokines Promote Rapid *in vitro* Expansion of Allo-Specific Human CD8+ Suppressor T Cells. *PLoS ONE.* 2011; 6 (12): e28948. doi: 10.1371/journal.pone.0028948.
11. Rehg JE, Bush D, Ward JM. The Utility of Immunohistochemistry for the Identification of Hematopoietic and Lymphoid Cells in Normal Tissues and Interpretation of Proliferative and Inflammatory Lesions of Mice and Rats. *Toxicol. Pathol.* 2012; 40 (2): 345–374. doi: 10.1177/0192623311430695.
12. Shoutko A, Karamullin M, Ekimova L, Shoumski I, Phedorov, Sosyukin I. et al. Latent time of generation of different lymphocytes subsets in blood of Chernobyl clean workers. University of Leicester, UK: Book of Abstracts of 34th Annual meeting of European Society for Radiation Biology. 5th–8th September 2005: 166–167.
13. Bertolino PG, Mc Caughan WD, Bowen G. Role of primary intrahepatic T-cell activation in the 'liver tolerance effect'. *Immunology and Cell Biology.* 2002; 80: 4–92. <http://www.nature.com/icb/journal/v80/n1/abs/icb200210a.html>.
14. Ekka-Zochar A, Zitser-Gurevich Y, Mandel M, Weiss-Salz I, Nir S, Mor E et al. Graft survival and its determinants: a 3 year national experience with liver transplantation in Israel. *IMAJ;* 2006. 8:400–405. PMID: 16833169.
15. Damle NK, Engleman EG. Antigen-specific suppressor T-lymphocytes in man. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1989. 53: 17–24. PMID:2551552.
16. Kim S-W, Kim H, Cho H-J Lee JU, Levit R, Yoon YS. Human Peripheral Blood-Derived CD31-Cells Have Robust Angiogenic and Vasculogenic Properties and Are Effective for Treating Ischemic Vascular Disease. *JACC (Journal of the American College of Cardiology).* 2010; 56 (7): 593–607. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.070.
17. Schwartzberg S, Mor A, Luboshits G, Planer D, Deutsch V, Keren G et al. Association between circulating early endothelial progenitors and CD4+CD25+regulatory T-cells: a possible cross-talk between immunity and angiogenesis? *American Journal of Immunology.* 2005; 1 (4): 143–147. ISSN 1553-619X.
18. Shutko AN, Gerasimova OA, Ekimova LP, Zherebtsov FK. Angiogenic Blood Cells After Liver Transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012; 14 (4): 40–43. [in Russ]
19. Drapeau Ch. Cracking the stem cell code: demystifying the most dramatic scientific breakthrough of our times.: / 1st ed. Hillsboro, Or, USA: Sutton Hart Press, Goodwill Books; 2010.
20. Kucia M, Ratajczak J, Ratajczak MZ. Bone marrow as a source of circulating CXCR4+ tissue-committed stem cells. *Biol Cell.* 2005; 97: 133–146. doi: 10.1042/BC20040069.
21. Alison MR, Islam S, Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol.* 2009. 217 (2): 282–298. doi:10.1002/path.2453.
22. Hopkins C, Li J, Rae F, Little MH. Stem cells options for kidney disease. *J. Pathol.* 2009; 217 (2): 265–281. doi: 10.1002/path.2477.
23. Kolvenbach R, Kreissig C, Cagiannos C Afifi R, Schmaltz E. Intraoperative stem cells treatment in patients with critical limb ischemia using a novel point-of-care device. *Ann. Vasc. Surg.* 2010; 24 (3): 367–372. doi: 10.1016/j.avsg.2009.07.018.
24. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. *Cell.* 2004; 116 (5): 639–648. PMID: 15006347.
25. Burchfield JS, Dimmeler S. Role of paracrine factors in stem and progenitor cell mediated cardiac repair and tissue fibrosis. *Fibrogen Tissue Rep.* 2008; 1 (4): 1–11. doi: 10.1186/1755-1536-1-4.
26. Camargo FD, Finegold M, Goodell MA. Haematopoietic myelomonocytic cells are the major source of hepatocyte fusion partners. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (9): 1266–1270. doi: 10.1172/JCI200421301.
27. Wassmann S, Werner N, Czech T, Nickenig G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of

- vascular progenitor cells. *Circ Res.* 2006; 99 (8): e74–83. doi: 10.1161/01.RES.0000246095.90247.d4.
28. Strick-Marchand H, Masse GX, Weiss MC, Di Santo JP. Lymphocytes Support Oval Cell-Dependent Liver Regeneration. *The Journal of Immunology.* 2008; 181 (4): 2764–2771. doi:10.4049/jimmunol.181.4.2764.
29. Pilat N, Unger L, Berlakovich GA. Implication for Bone Marrow Derived Stem Cells in Hepatocyte Regeneration after Orthotopic Liver Transplantation. *International Journal of Hepatology.* 2013; Article ID 310612:1–7. doi.org/10.1155/2013/310612.
30. Lee S-G, Hwang Sh, LeeY-J, Park K-M, Jeon H-B, Min PCh. Regeneration of graft liver in adult-to-adult living donor liver transplantation using a left lobe graft. *J. Korean Med. Sci.* 1998; 13: 350–354. ISSN 1011-8934.

Статья поступила в редакцию 05.08.14 г.