

<https://doi.org/10.17816/mechnikov43911>

干细胞对肝硬化模型背景下肝组织功能状态的影响 (实验研究)

THE EFFECT OF STEM CELLS ON THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER TISSUE AGAINST THE BACKGROUND OF A LIVER CIRRHOSIS MODEL (EXPERIMENTAL STUDY)

I.E. Kotkas, V.I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kotkas IE, Mazurov VI. The effect of stem cells on the functional state of liver tissue against the background of a liver cirrhosis model (experimental study). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):25-32. <https://doi.org/10.17816/mechnikov43911>

Received: September 10, 2020

Revised: September 30, 2020

Accepted: December 14, 2020

◆ **研究现实性。**肝硬化的治疗是现代医学的一个极其重要的问题。这类患者的肝功能改善不仅对肝脏学很重要，而且对外科手术也很重要，因为有这种病理的肝脏手术干预往往伴随着肝功能衰竭的发展。

目的是通过实验来评估细胞治疗对肝功能的影响。

材料与方法。这篇文章提出了在模拟肝硬化中使用干细胞的实验研究结果。该实验在132只雌性C57black小鼠身上进行。小鼠的年龄在12到18周之间。在形成肝硬化模型后，为了评估细胞治疗对肝组织功能的影响，干细胞通过周围床血管和门静脉注射入个体。细胞治疗30天后，对受试者的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、血浆超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性、血浆二烯结合物水平和血浆丙二醛进行评估。

结果。研究发现，以模拟肝硬化为背景的细胞治疗可降低溶细胞和淤胆综合征的严重程度，刺激肝脏蛋白功能，抑制自由基氧化和刺激抗氧化系统。同时，不将细胞结构引入周围血管，直接引入肝脏血管床时效果最好。

◆ **关键词：**肝硬化；细胞疗法；实验中肝功能的改善；干细胞对肝功能的影响

◆ **Relevance.** Treatment of liver cirrhosis is an extremely important problem of modern medicine. Improvement of liver function in this category of patients is important not only for hepatology, but also for surgery, since surgical interventions on the liver in this pathology are often accompanied by the development of liver failure.

Purpose. To evaluate the effect of cell therapy on liver function in the experiment.

Materials and methods. The article presents the results of the experimental use of use of stem cells in simulated liver cirrhosis. The experiment was performed on 132 female c57black mice, which were between 12 and 18 weeks old. After forming a model of liver cirrhosis, in order to assess the effect of cell therapy on the function of liver tissue, individuals were injected with stem cells through the vessels of the peripheral bed and intraportally. 30 days after cell therapy, the blood levels of ALT, AST, alkaline phosphatase, plasma diene conjugants, plasma malondialdehyde, plasma superoxide dismutase, and glutathione peroxidase were evaluated.

Conclusion. According to the findings, obtained in the experiment, the use of cell therapy against the background of simulated cirrhosis of the liver contributed to a decrease in the severity of cytolytic and cholestatic syndromes, stimulation of liver protein function, suppression of free radical oxidation and stimulation of the antioxidant system. At the same time, the best effect was achieved when the cell structures were introduced not into the peripheral vessels, but directly into the vascular bed of the liver.

◆ **Keywords:** liver cirrhosis; cell therapy; experimental improvement of liver function; effect of stem cells on liver function.

绪论

肝硬化是一种越来越常见的发生在慢性肝病最后阶段的病理现象[1-3]。由于缺乏能够阻止肝组织纤维化发展和显著改善肝功能的药物,寻找替代治疗方法,其中之一是细胞治疗,是有意义的。由于该治疗方法仍在研究中,需要初步的实验研究来评价其有效性[4]。目前,对于干细胞对受损器官的影响机制尚无共识。假设它可能是注射的细胞的转分化[5],及其与正常器官细胞的融合[6]以及上述所描述的两种机制的实现[7]。在我们的研究中,除了评估干细胞对肝组织功能的影响外,我们还比较了细胞结构传递给受体的方法。研究人员提出了多种细胞输送方法:静脉,肝内,肝、脾血管床等[8-10]。将干细胞引入外周血管床是一种更简单的方法,但在这种情况下,细胞不仅在受损器官中生根,也在其他器官和组织中生根[11]。在我们提出的实验研究中,我们以肝硬化模型为背景,分析了干细胞对肝功能的影响,比较了门静脉注射和静脉注射干细胞。

本研究的目的是在肝硬化模型的背景下评估细胞治疗对肝组织功能状态的影响。

材料与方法

本实验以132只雌性C57black小鼠为实验对象。小鼠的年龄在12到18周之间。在实验研究过程中,遵守了《用于实验和其他科学目的的脊椎动物保护欧洲公约》的规定。小鼠被饲养在大学实验动物房里,有足够的食物和水。对小鼠进行手术干预,使用全身麻醉。小鼠也在全身麻醉下被斩首。在实验之前,从研究中移出30只小鼠(第五组),以确定自由基氧化和抗氧化系统的正常参数,并通过从动物股骨和胫骨的

骨头中获取抽吸液分离干细胞。为了获得干细胞,将股骨和胫骨用含有100 U/ml青霉素、12 mM L-谷氨酰胺、15%胎牛血清和100 mcg/ml链霉素的溶液清洗。然后将分离的细胞放入含有生长培养基(5ml)的试管中,离心10分钟。离心过程完成后,将产生的沉淀重新悬浮在生长培养基中至 $1 \cdot 10^6$ cl/ml。将得到的细胞结构置于25 cm²培养瓶中,然后置于培养箱中培养($t=37^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂)。合流完,培养就完成了。共传代3次,流式细胞仪检测细胞表型。

剩下的102只被分为三组(每组34只),每组形成肝硬化模型。肝硬化模型使用50%苏伏多油(sovtol)在橄榄油中稀释(每100克小鼠体重0.25毫升溶液),并用10% C₂H₅OH替代饮用水(V. A. Myshkin, 俄罗斯联邦专利№2197018)[12]。模型形成开始后30天,每组随机选取4只,组成第四组($n=12$)。第四组的个体被从实验中移除,以确认肝硬化的发病。第一组小鼠接受细胞治疗,静脉注射细胞结构;第二组一细胞治疗,门脉内给予干细胞;第三组小鼠未接受任何治疗,因为它们被用来评估所形成的模型可能的自发回归,并确认实验的纯度。

为了评估细胞治疗对肝组织功能状态的影响,在肝硬化模型的实验开始前以及治疗后30天,在三组的个体中确定了以下参数的水平或活性:白蛋白、谷丙转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶、血浆二烯偶联物、血浆丙二醛、血浆超氧化物歧化酶、血液谷胱甘肽过氧化物酶。统计数据处理使用软件包Statistica 10.0和Microsoft Excel 2010,采用变异统计的方法,计算平均值(M),估计差异的概率(m),评估变化的可靠性,使用学生t检验。以 $p < 0.05$ 的均值差异为可靠值。

研究成果

在肝硬化模型形成前，对所有个体进行上述血液参数测定。各组指标均在正常值范围内，组间差异无统计学意义 ($p>0.05$)。在肝硬化模型形成后30天，再在肝硬化治疗后30天对三组个体进行血液生化指标的评估。表1为实验过程中ALT活性的动态变化。

从表1的数据可以看出，在形成肝硬化模型的背景下，三组ALT活性均升高，

但组间差异不显著 ($p>0.05$)。治疗后30天，第一组和第二组ALT活性下降。同时，在门脉内给药组（第二组），下降更明显于静脉给药细胞结构组。第三组指标无下降趋势，证实模型没有自发回归。各组间差异均有统计学意义 ($p<0.05$)。

表2为实验过程中AST活性的动态变化。各组在肝硬化模型背景下AST、ALT均升高，但组间差异无统计学意义 ($p>0.05$)。治疗后30天，门静脉注射

表1 / Table 1

实验前1组、2组、3组丙氨酸转氨酶指标 (U/L) 在肝硬化背景下及治疗后30天的动态变化

Dynamics of ALAT indicators (U/l) in groups 1, 2 and 3 before the experiment, against the background of liver cirrhosis and 30 days after the therapy

组类型	测定丙氨酸转氨酶活性的时机	数值	标准差	最小值	最大值	中线	下四分位数	上四分位数
第一组	在实验之前	49.0	1.7	45.7	53.7	48.9	47.9	50.3
	肝硬化发病后30天	144.8	2.3	139.8	149.7	144.8	143.3	146.6
	治疗后30天	110.0	1.3	107.3	113.2	110.1	109.3	110.8
第二组	在实验之前	50.0	1.2	47.3	52.9	50.1	49.5	50.9
	肝硬化发病后30天	144.9	2.1	140.3	149.6	144.6	143.7	146.3
	治疗后30天	74.8	1.3	71.2	77.4	74.8	74.3	75.5
第三组	在实验之前	49.0	1.4	45.8	51.7	49.1	48.5	49.6
	肝硬化发病后30天	145.1	1.8	140.9	148.9	144.8	144.0	145.9
	治疗后30天	148.3	1.5	145.6	152.2	148.3	147.3	149.0

表2 / Table 2

第一组和第三组患者在实验前、肝硬化背景下及治疗后30天的天冬氨酸转氨酶 (U/L) 指标动态

Dynamics of AST indicators (U/l) in groups 1, 2 and 3 before the experiment, against the background of liver cirrhosis and 30 days after the therapy

组类型	测定天冬氨酸转氨酶活性的时机	数值	标准差	最小值	最大值	中线	下四分位数	上四分位数
第一组	在实验之前	78.2	2.4	70.6	81.4	78.5	77.0	80.2
	肝硬化发病后30天	270.2	2.4	263.8	276.5	269.6	268.9	271.3
	治疗后30天	251.3	1.6	247.7	254.2	251.4	250.4	252.4
第二组	在实验之前	78.2	2.2	72.9	82.3	78.6	76.4	79.4
	肝硬化发病后30天	270.0	3.1	264.1	274.6	270.2	268.2	273.0
	治疗后30天	200.3	2.2	196.1	205.5	200.1	198.9	201.7
第三组	在实验之前	77.9	1.9	74.2	81.7	78.0	76.8	78.8
	肝硬化发病后30天	270.3	2.4	265.0	274.7	270.5	269.2	272.1
	治疗后30天	273.8	1.5	270.9	276.9	273.6	272.8	274.8

表3 / Table 3

实验前第一组和第三组碱性磷酸酶 (U/L) 指标在肝硬化形成背景下及治疗后30天的动态变化
Dynamics of indicators of alkaline phosphatase (U/l) in groups 1, 2 and 3 before the experiment, against the background of liver cirrhosis and 30 days after the therapy

组类型	测定碱性磷酸酶活性的时机	数值	标准差	最小值	最大值	中线	下四分位数	上四分位数
第一组	在实验之前	87.5	1.8	84.1	90.7	87.7	85.9	88.7
	肝硬化发病后30天	229.8	2.1	226.1	234.4	229.4	228.3	231.2
	治疗后30天	221.0	2.5	216.8	228.0	221.1	219.6	222.5
第二组	在实验之前	86.9	1.7	83.0	89.5	87.3	85.8	88.3
	肝硬化发病后30天	230.0	2.2	225.8	235.1	230.4	228.4	231.3
	治疗后30天	197.0	2.4	191.6	201.9	197.5	195.2	198.9
第三组	在实验之前	86.7	2.1	82.6	91.5	86.4	85.7	87.9
	肝硬化发病后30天	230.4	1.7	227.7	234.5	230.4	228.8	231.8
	治疗后30天	240.9	1.9	237.2	245.0	241.3	239.2	242.0

表4 / Table 4

实验前第一组和第三组的白蛋白值 (g/L) 动态变化, 以肝硬化为背景, 治疗后30天
Dynamics of albumin indicators (g/l) in groups 1, 2 and 3 before the experiment, against the background of liver cirrhosis and 30 days after the therapy

组类型	测定白蛋白水平的时机	数值	标准差	最小值	最大值	中线	下四分位数	上四分位数
第一组	在实验之前	3.9	0.9	2.2	5.5	3.8	3.1	4.9
	肝硬化发病后30天	1.9	0.1	1.7	2.1	1.9	1.8	1.9
	治疗后30天	2.1	0.0	2.1	2.2	2.1	2.1	2.1
第二组	在实验之前	3.9	0.8	2.5	5.5	3.9	3.4	4.4
	肝硬化发病后30天	1.9	0.1	1.7	2.1	1.9	1.9	2.0
	治疗后30天	2.6	0.0	2.5	2.6	2.6	2.6	2.6
第三组	在实验之前	3.7	0.7	2.2	5.0	3.7	3.1	4.2
	肝硬化发病后30天	1.9	0.1	1.7	2.1	1.9	1.8	2.0
	治疗后30天	1.8	0.0	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8

细胞结构组各项指标下降幅度最大。在静脉注射干细胞组, AST活性也有下降, 但低于第二组。在第三组中, 与肝硬化模型相比, AST活性平均值略高, 证实了在肝硬化模型背景下变化没有自发回归。

表3显示了碱性磷酸酶活性的动态背景下的实验研究。

在形成肝硬化模型的背景下, 各组碱性磷酸酶活性均升高, 组间差异无统计

学意义 ($p>0.05$)。在细胞治疗后30天, 第一组和第二组的碱性磷酸酶值下降, 而门静脉给药组的下降更明显。第三组无下降趋势, 证实形成的肝硬化模型没有自发回归。

表4显示了实验组在实验过程中白蛋白水平的动态变化。

由表4可知, 在模拟肝硬化背景下, 三组平均白蛋白值均下降 ($p>0.05$), 证实模型的形成。治疗30天后, 第一

表5 / Table 5

各组过氧化指标及抗氧化系统动态变化

Dynamics of peroxidation and antioxidant system indicators in the study groups

组类型	血浆中的二烯偶联物, mmol/L	血浆丙二醛, mmol/L	血浆超氧化物歧化酶, mmol/min·L	血液谷胱甘肽过氧化物酶, U/g Hb
第五组 (正常指标)	0.60 ± 0.02	0.07 ± 0.02	1111.57 ± 119.6	362.97 ± 18.3
第四组 (肝硬化模型)	0.85 ± 0.04	0.15 ± 0.04	639.20 ± 75.5	174.01 ± 9.1
第一组 (治疗后30天)	0.70 ± 0.18	0.09 ± 0.03	675.95 ± 134.5	189.21 ± 35.1
第二组 (治疗后30天)	0.63 ± 0.12	0.08 ± 0.02	789.20 ± 186.7	242.47 ± 11.9
第三组 (治疗后30天)	0.83 ± 0.02	0.18 ± 0.02	641.20 ± 119.6	172.01 ± 18.3

组和第二组的白蛋白水平分别升高10.5和36.8%。在第三组中, 指标仍然没有明显的变化。三组间差异均有统计学意义 ($p < 0.05$)。所提供的数据证明了细胞治疗对肝蛋白功能的刺激作用。同时, 门脉内给药比静脉给药更有效。

在分析ALT、AST、碱性磷酸酶活性、白蛋白水平的基础上, 测定自由基氧化及抗氧化系统指标: 血浆二烯结合物浓度、血浆丙二醛、血浆超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性。

表5显示了这些指标的动态。

从表5可以看出, 在肝硬化模型背景下, 二烯缀合物含量增加了1.4倍, 丙二醛含量增加了2.1倍, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性平均下降约2倍, 证实了模型的形成。尽管第一组和第二组细胞治疗后30天, 自由基氧化指标下降, 抗氧化系统指标上升, 但门静脉内给药细胞结构组的动态更明显。在第三组中, 自由基氧化指标和抗氧化系统仍然没有明显的动态变化, 这有利于形成的肝硬化模型的稳定性。组间比较差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。

讨论

肝脏是一种独特的器官, 具有相当大的再生能力[13]。然而, 这个能力会随着时间的延长而急剧下降。迄今为止, 还没有药物能够充分帮助弥漫性肝病患者, 而原位肝移植往往是延长生命的唯一机会。然而, 供体器官的难以获得、手术干预本身和这类患者术后管理的高成本显著降低了这类治疗的可获得性[14, 15]。近年来, 再生疗法得到了很多研究者的关注, 其疗效主要是通过实验来评估的。

我们的研究结果是, 在使用细胞治疗的背景下, 肝脏蛋白功能的改善被注意到, 许多研究人员认为这与引入肝细胞的细胞结构可能发生转分化有关[16-18]。此外, 细胞技术的使用导致肝酶活性下降。大多数作者在使用细胞疗法时证实了类似的效果[18, 19]。然而, 肝酶活性下降的速率和程度存在显著差异, 这可能与采用不同的弥漫性肝病形成模型有关[18, 20, 21]。除了分析血液生化参数的变化外, 还评估了自由基和抗氧化系统的指标水平, 因为它们是肝脏组织中毒性损伤的明亮标记。在细胞治疗的背

景下, 自由基氧化减少, 超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性增加。这一点非常重要, 因为脂质过氧化产物的积累会对肝细胞造成更大的损伤, 加剧疾病的进程[22, 23]。

在静脉注射和门静脉注射干细胞的比较分析中, 发现在这两种情况下都取得了积极的效果。而门静脉给药的改善更明显, 这可能是因为静脉给药时, 细胞结构可以部分固定在各种器官和组织中[24]。

结论

在我们的实验研究过程中, 我们发现, 以模拟肝硬化为背景的细胞治疗可降低溶细胞和淤胆综合征的严重程度, 刺激肝脏蛋白功能, 抑制自由基氧化和刺激抗氧化系统。同时, 不将细胞结构引入周围血管, 直接引入肝脏血管床时效果最好。

利益冲突。 作者没有利益冲突。

References

- Iwamoto T, Terai S, Hisanaga T, et al. Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice. *Cell Tissue Res.* 2013;351(3):487-495. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1528-z>.
- Seki A, Sakai Y, Komura T, et al. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology.* 2013;58(3):1133-1142. <https://doi.org/10.1002/hep.26470>.
- Zhang Z, Wang FS. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatology.* 2013;59(1):183-185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.018>.
- Скуратов А.Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 9. – С. 37–40. [Skuratov AG. Tetrachloromethane model of hepatitis and cirrhosis in rats. *Experimental & clinical gastroenterology.* 2012;(9):37-40. (In Russ.)]
- Петракова О.С., Черниогло Е.С, Терских В.В. и др. Использование клеточных технологий в лечении патологий печени // Acta Naturae. – 2012. – Т. 4. – № 3. – С. 18–33. [Petrakova OS, Cherniogl ES, Terskikh VV, et al. The use of cellular technologies in treatment of liver pathologies. *Acta Naturae.* 2012;4(3):18-33. (In Russ.)]
- Долгих М.С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54. – № 4. – С. 376–392. [Dolgikh MS. The perspectives of hepatic failure treatment by stem cells. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2008;54(4):376-392. (In Russ.)]
- Wang Y, Yu X, Chen E, Li L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: A novel therapeutic source for liver diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0330-3>.
- Terai S, Tsuchiya A. Status of and candidates for cell therapy in liver cirrhosis: Overcoming the “point of no return” in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017;52(2):129-140. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1258-1>.
- Mubbacha F, Settmacherb U, Dirsch O, et al. Bioengineered livers: A new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res.* 2016;57(3-4):224-239. <https://doi.org/10.1159/000446211>.
- Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, et al. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol.* 2016;64(5):1068-1075. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.004>.
- Chang N, Ge J, Xiu L, et al. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2017;95(1):69-82. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1460-x>.
- Патент РФ на изобретение RU № 2197018 С2. Мышкин В.А., Ибатулина Р.Б., Савлуков А.И., и др. Способ моделирования цирроза печени. [Patent RUS № 2197018 S2. Myshkin VA, Ibatullina RB, Savlukov AI, et al. Sposob modelirovaniya tsirroza pecheni. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2197018C2_20030120. Ссылка активна на 05.03.2020.
- Diehl AM, Chute J. Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1858-1860. <https://doi.org/10.1172/JCI69966>.
- Готье СВ. Трансплантация печени в России // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11. – № 4. – С. 79–80. [Got'e SV. Transplantatsiya pecheni v Rossii. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2001;11(4):79-80. (In Russ.)]
- Львова Л.В. Эпоха трансплантологии. Фонд медицинских технологий. – М.: Наука, 2003. [L'vova LV. Epokha transplantologii. Fond meditsinskikh tekhnologiy. Moscow: Nauka; 2003. (In Russ.)]

16. Yarygin KN, Lupatov AY, Kholodenko IV. Cell-based therapies of liver diseases: Age-related challenges. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1909-1924. <https://doi.org/10.2147/CIA.S97926>.
17. Deng L, Liu G, Wu X, et al. Adipose derived mesenchymal stem cells efficiently rescue carbon tetrachloride-induced acute liver failure in mouse. *Scientific World Journal*. 2014;2014:103643.
18. Sun L, Fan X, Zhang L, et al. Bone mesenchymal stem cell transplantation via four routes for the treatment of acute liver failure in rats. *Int J Mol Med*. 2014;34(4):987-996. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1890>.
19. Yuan S, Jiang T, Zheng R, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on acute hepatic failure in rats. *Exp Ther Med*. 2014;8(4):1150-1158. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1848>.
20. Liu T, Mu H, Shen Z, et al. Autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are involved in rat liver regeneration following repeat partial hepatectomy. *Mol Med Rep*. 2016;13(3):2053-2059. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4768>.
21. Yilmaz ED, Motor S, Sefil F, et al. Effects of paliperidone palmitate on coagulation: An experimental study. *Scientific World J*. 2014 2014:964380. <https://doi.org/10.1155/2014/964380>.
22. Wang FS, Fan JC, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: The major impact of China. *Hepatology*. 2014;60(6):2099-2108. <https://doi.org/10.1002/hep.27406>.
23. Guo XY, Chen JN, Sun F, et al. CircRNA-0046367 Prevents hepatotoxicity of lipid peroxidation: An inhibitory role against hepatic steatosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;4:1-16. <https://doi.org/10.1155/2017/3960197>.
24. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, et al. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol*. 2016;64(5):1068-1075. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.004>.

◆ 提交人的通信地址 (Information about the author)

Inna E. Kotkas

Tel: +79219482994

<https://orcid.org/0000-0003-4605-9887>

SPIN-code: 1853-8825

E-mail: inna.kotkas@yandex.ru