

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

ВЛИЯНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ МОДЕЛИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

I.E. Kotkas, V.I. Mazurov

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Коткас И.Е., Мазуров В.И. Влияние стволовых клеток на функциональное состояние печеночной ткани на фоне модели цирроза печени (экспериментальное исследование) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 25–32. <https://doi.org/10.17816/mechnikov43911>

Поступила: 10.09.2020

Одобрена: 30.09.2020

Принята: 14.12.2020

♦ **Актуальность.** Лечение цирроза печени является крайне важной проблемой современной медицины. Улучшение функции печени у данной категории больных имеет значение не только для гепатологии, но и для хирургии, поскольку оперативные вмешательства на печени при подобной патологии зачастую сопровождаются развитием печеночной недостаточности.

Цель — оценить влияние клеточной терапии на функцию печени в эксперименте.

Материалы и методы. В статье представлены результаты экспериментального исследования использования стволовых клеток при смоделированном циррозе печени. Эксперимент был проведен на 132 мышах-самках линии C57black. Возраст животных — от 12 до 18 нед. После формирования модели цирроза печени с целью оценки влияния клеточной терапии на функцию печеночной ткани особям через сосуды периферического русла и внутрипортально были введены стволовые клетки. Через 30 сут после клеточной терапии у особей оценивали активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, супероксиддисмутазы плазмы и глутатионпероксидазы в крови, уровень диеновых конъюгатов плазмы, малонового диальдегида плазмы.

Заключение. Было установлено, что клеточная терапия на фоне смоделированного цирроза печени способствовала уменьшению выраженности цитолитического и холестатического синдромов, стимуляции белковой функции печени, подавлению процессов свободнорадикального окисления и стимуляции антиоксидантной системы. При этом наилучший эффект был достигнут, когда клеточные структуры вводили не в периферические сосуды, а непосредственно в сосудистое русло печени.

♦ **Ключевые слова:** цирроз печени; клеточная терапия; улучшение функции печени в эксперименте; влияние стволовых клеток на функцию печени.

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

♦ **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.

Введение

Цирроз печени становится все более распространенной патологией, которая возникает на завершающем этапе хронических заболеваний печени [1–3]. В связи с отсутствием препаратов, которые способны остановить развитие фиброза ткани печени и значимо улучшить функцию печени, актуален поиск альтернативных способов лечения, одним из которых является клеточная терапия. Поскольку данный способ лечения пока еще находится на стадии изучения, необходимы предварительные экспериментальные исследования для оценки его эффективности [4]. На данный момент не существует единого мнения о механизмах влияния стволовых клеток на поврежденный орган. Предполагают, что возможна как трансдифференцировка вводимых клеток [5], так и их слияние с нормальными клетками органа [6], а также реализация сразу двух описанных выше механизмов [7]. В нашем исследовании помимо оценки влияния стволовых клеток на функцию печеночных тканей, мы проводили сравнение способов доставки в организм реципиента клеточных структур. Исследователи предлагают различные способы доставки клеток: внутривенное введение, внутривенное, введение в сосудистое русло печени, селезенки и т. д. [8–10]. Введение стволовых клеток в периферическое сосудистое русло более простой способ, но известно, что в этом случае клетки приживаются не только в поврежденном органе, но и в других органах и тканях [11]. В представленном нами экспериментальном исследовании мы проанализировали влияние стволовых клеток на функцию печени на фоне модели цирроза печени, сравнивая внутривенное и внутривенное введение стволовых клеток.

Цель исследования — оценить влияние клеточной терапии на функциональное состояние печеночной ткани на фоне модели цирроза печени.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводили на 132 мышах-самках линии C57black. Возраст животных — от 12 до 18 нед. При проведении экспериментального исследования были соблюдены правила Европейской конвенции защиты животных, используемых в эксперименте и других научных целях. Животные находились в виварии университета, имели свободный доступ к пище и воде. Оперативные вмешательства на животных выполняли с применением общего обезболивания. Из эксперимента животных также выводили под общим обезболиванием путем декапитации. До начала эксперимента 30 особей были выведены из исследования (пятая группа) для определения нормальных показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы и выделения стволовых клеток путем получения аспирата из бедренных и большеберцовых костей животных. Для получения стволовых клеток промывали диафиз бедренных и большеберцовых костей раствором, который содержал 100 ЕД/мл пенициллина, 12 мМ L-глутамина, 15 % фетальную сыворотку крупного рогатого скота и 100 мкг/мл стрептомицина. Выделенные клетки в дальнейшем помещали в пробирки, содержащие ростовую среду (5 мл), и центрифугировали в течение 10 мин. После завершения процесса центрифугирования полученный осадок ресуспендировали в ростовой среде до $1 \cdot 10^6$ кл/мл. Полученные клеточные структуры были высажены на 25 см² культуральные флаконы с последующим культивированием в инкубаторе ($t = 37^\circ\text{C}$, 5 % CO_2). Культивирование было завершено по достижении конfluence. Всего было выполнено три пассажа клеток, фенотип клеток подтверждали при помощи проточной цитометрии.

Оставшиеся 102 особи были разделены на три группы (по 34 особи в каждой) с последующим формированием модели цирроза печени

в каждой из групп. Цирроз печени моделировали при помощи 50 % совтола, разведенного в оливковом масле (0,25 мл раствора на 100 г массы тела животного), и замены воды для питья на 10 % C_2H_5OH (В.А. Мышкин, патент РФ 2197018) [12]. Спустя 30 дней после начала формирования модели из каждой группы случайным образом было выбрано по четыре особи, которые образовали четвертую группу ($n = 12$). Особи четвертой группы были выведены из эксперимента для подтверждения наличия цирроза печени. Особям первой группы была проведена клеточная терапия с внутривенным введением клеточных структур; второй группы — клеточная терапия с внутрипортальным введением стволовых клеток; животным третьей группы какую-либо терапию не проводили, поскольку их использовали для оценки возможного спонтанного регресса сформированной модели и подтверждения чистоты эксперимента.

Для оценки влияния клеточной терапии на функциональное состояние печеночной ткани до начала эксперимента на фоне модели цирроза печени, а также через 30 дней после терапии у особей трех групп определяли уровень или активность следующих показателей: альбумина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, диеновых конъюгатов плазмы, малонного диальдегида плазмы, супероксиддисмутазы плазмы и глутатионпероксидазы в крови. Статистическую обработку данных выполняли

с помощью пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010 с применением методов вариационной статистики, вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием критерия Стьюдента. За достоверную принимали разницу средних значений при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Перед началом формирования модели цирроза печени у всех особей были определены вышеупомянутые показатели крови. Все показатели находились в пределах нормальных значений, и достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Через 30 сут после формирования модели цирроза печени, а в последующем через 30 сут после терапии цирроза печени у особей всех трех групп оценивали биохимические показатели крови. В табл. 1 представлена динамика активности АЛТ в ходе эксперимента.

Как видно из данных табл. 1, на фоне сформированной модели цирроза печени во всех трех группах отмечалось повышение активности АЛТ без достоверно значимых различий между группами ($p > 0,05$). Через 30 сут после терапии в первой и второй группах было выявлено снижение активности АЛТ. При этом в группе с внутрипортальным введением стволовых клеток (вторая группа) снижение было более выражено, чем в группе с внутривенным

Таблица 1 / Table 1

Динамика показателей аланинаминотрансферазы (ЕД/л) в первой – третьей группах до эксперимента, на фоне формирования цирроза печени и через 30 сут после терапии

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

Группа	Сроки определения активности аланинаминотрансферазы	Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Первая	До эксперимента	49,0	1,7	45,7	53,7	48,9	47,9	50,3
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	144,8	2,3	139,8	149,7	144,8	143,3	146,6
	Через 30 сут после терапии	110,0	1,3	107,3	113,2	110,1	109,3	110,8
Вторая	До эксперимента	50,0	1,2	47,3	52,9	50,1	49,5	50,9
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	144,9	2,1	140,3	149,6	144,6	143,7	146,3
	Через 30 сут после терапии	74,8	1,3	71,2	77,4	74,8	74,3	75,5
Третья	До эксперимента	49,0	1,4	45,8	51,7	49,1	48,5	49,6
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	145,1	1,8	140,9	148,9	144,8	144,0	145,9
	Через 30 сут после терапии	148,3	1,5	145,6	152,2	148,3	147,3	149,0

Таблица 2 / Table 2

Динамика показателей аспаратаминотрансферазы (ЕД/л) в первой – третьей группах до эксперимента, на фоне формирования цирроза печени и через 30 сут после терапии
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

Группа	Сроки определения активности аспаратаминотрансферазы	Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Первая	До эксперимента	78,2	2,4	70,6	81,4	78,5	77,0	80,2
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	270,2	2,4	263,8	276,5	269,6	268,9	271,3
	Через 30 сут после терапии	251,3	1,6	247,7	254,2	251,4	250,4	252,4
Вторая	До эксперимента	78,2	2,2	72,9	82,3	78,6	76,4	79,4
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	270,0	3,1	264,1	274,6	270,2	268,2	273,0
	Через 30 сут после терапии	200,3	2,2	196,1	205,5	200,1	198,9	201,7
Третья	До эксперимента	77,9	1,9	74,2	81,7	78,0	76,8	78,8
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	270,3	2,4	265,0	274,7	270,5	269,2	272,1
	Через 30 сут после терапии	273,8	1,5	270,9	276,9	273,6	272,8	274,8

введением клеточных структур. В третьей группе тенденции к снижению показателя не наблюдалось, что подтверждало отсутствие спонтанного регресса модели. Все различия между группами подтверждены статистически ($p < 0,05$).

В табл. 2 отражена динамика активности АСТ в ходе эксперимента.

Показатели АСТ, так же как и АЛТ, на фоне модели цирроза печени были повышены во всех группах без достоверно значимых различий между группами ($p > 0,05$). Через 30 сут после терапии наибольшее снижение показателей было зарегистрировано в группе с внутрипортальным введением клеточных структур. В группе с внутривенным введением стволовых клеток также отмечалось уменьшение активности АСТ, но в меньшей степени, чем во второй группе. В третьей группе средние значения активности АСТ незначительно повысились по сравнению с показателями, которые были получены на фоне модели цирроза печени, что подтверждало отсутствие спонтанного регресса изменений на фоне модели.

В табл. 3 представлена динамика активности щелочной фосфатазы на фоне экспериментального исследования.

На фоне сформированной модели цирроза печени во всех группах зафиксировано повышение активности щелочной фосфатазы

без статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Через 30 сут после проведения клеточной терапии в первой и во второй группах отмечено уменьшение значений щелочной фосфатазы, при этом в группе с внутрипортальным введением снижение показателей было более выраженным. В третьей группе не наблюдалось тенденции к снижению, что подтверждало отсутствие спонтанного регресса сформированной модели цирроза печени.

В табл. 4 представлена динамика уровня альбумина в группах исследования в ходе эксперимента.

Как следует из табл. 4, на фоне смоделированного цирроза печени средние значения альбумина снижались во всех трех группах ($p > 0,05$), что подтверждало формирование модели. Через 30 сут после терапии в первой и во второй группах уровень альбумина повысился на 10,5 и 36,8 % соответственно. В третьей группе показатели оставались без значимой динамики. Достоверные различия были выявлены между всеми тремя группами ($p < 0,05$). Представленные данные демонстрируют влияние клеточной терапии на стимуляцию белковой функции печени. При этом внутрипортальное введение стволовых клеток было более эффективным по сравнению с внутривенным введением.

Помимо анализа активности АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня альбумина были определены показа-

Таблица 3 / Table 3

Динамика показателей щелочной фосфатазы (ЕД/л) в первой – третьей группах до эксперимента, на фоне формирования цирроза печени и через 30 сут после терапии
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

Группа	Сроки определения активности щелочной фосфатазы	Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Первая	До эксперимента	87,5	1,8	84,1	90,7	87,7	85,9	88,7
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	229,8	2,1	226,1	234,4	229,4	228,3	231,2
	Через 30 сут после терапии	221,0	2,5	216,8	228,0	221,1	219,6	222,5
Вторая	До эксперимента	86,9	1,7	83,0	89,5	87,3	85,8	88,3
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	230,0	2,2	225,8	235,1	230,4	228,4	231,3
	Через 30 сут после терапии	197,0	2,4	191,6	201,9	197,5	195,2	198,9
Третья	До эксперимента	86,7	2,1	82,6	91,5	86,4	85,7	87,9
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	230,4	1,7	227,7	234,5	230,4	228,8	231,8
	Через 30 сут после терапии	240,9	1,9	237,2	245,0	241,3	239,2	242,0

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей альбумина (г/л) в первой – третьей группах до эксперимента, на фоне формирования цирроза печени и через 30 сут после терапии
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

Группа	Сроки определения уровня альбумина	Значение	Стандартное отклонение	Минимум	Максимум	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Первая	До эксперимента	3,9	0,9	2,2	5,5	3,8	3,1	4,9
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	1,9	0,1	1,7	2,1	1,9	1,8	1,9
	Через 30 сут после терапии	2,1	0,0	2,1	2,2	2,1	2,1	2,1
Вторая	До эксперимента	3,9	0,8	2,5	5,5	3,9	3,4	4,4
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	1,9	0,1	1,7	2,1	1,9	1,9	2,0
	Через 30 сут после терапии	2,6	0,0	2,5	2,6	2,6	2,6	2,6
Третья	До эксперимента	3,7	0,7	2,2	5,0	3,7	3,1	4,2
	Через 30 сут после формирования цирроза печени	1,9	0,1	1,7	2,1	1,9	1,8	2,0
	Через 30 сут после терапии	1,8	0,0	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8

тели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы: концентрации диеновых конъюгатов плазмы, малонового диальдегида плазмы, активность супероксиддисмутазы плазмы и глутатионпероксидазы в крови.

В табл. 5 представлена динамика данных показателей.

Как видно из табл. 5, на фоне модели цирроза печени содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида увеличилось в 1,4

Таблица 5 / Table 5

Динамика показателей перекисного окисления и антиоксидантной системы в группах исследования
Dynamics of peroxidation and antioxidant system indicators in the study groups

Группа	Диеновые конъюгаты в плазме крови, ммоль/л	Малоновый диальдегид в плазме крови, ммоль/л	Супероксиддисмутаза в плазме крови, ммоль/мин · л	Глутатионпероксидаза в крови, ЕД/г Нб
Пятая (нормальные показатели)	0,60 ± 0,02	0,07 ± 0,02	1111,57 ± 119,6	362,97 ± 18,3
Четвертая (модель цирроза печени)	0,85 ± 0,04	0,15 ± 0,04	639,20 ± 75,5	174,01 ± 9,1
Первая через 30 сут после терапии	0,70 ± 0,18	0,09 ± 0,03	675,95 ± 134,5	189,21 ± 35,1
Вторая через 30 сут после терапии	0,63 ± 0,12	0,08 ± 0,02	789,20 ± 186,7	242,47 ± 11,9
Третья через 30 сут после терапии	0,83 ± 0,02	0,18 ± 0,02	641,20 ± 119,6	172,01 ± 18,3

и 2,1 раза соответственно, уменьшилась активность супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы в среднем примерно в 2 раза, что подтверждало формирование модели. Несмотря на то что через 30 сут после клеточной терапии в первой и во второй группах показатели свободнорадикального окисления уменьшились и увеличились показатели антиоксидантной системы, более значимая динамика была выявлена в группе с внутривенным введением клеточных структур. В третьей группе показатели свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы оставались без значимой динамики, что свидетельствовало в пользу стойкости сформированной модели цирроза печени. Достоверные различия между группами были подтверждены статистически ($p < 0,05$).

Обсуждение

Печень является уникальным органом, который обладает достаточно большой способностью к регенерации [13]. Однако эта способность резко уменьшается при длительном воздействии повреждающего агента. На сегодняшний день отсутствуют препараты, которые могут адекватно помочь пациентам с диффузными заболеваниями печени, и зачастую ортотопическая трансплантация печени является единственным шансом на продление жизни. Однако сложности с наличием донорских органов, высокая стоимость как самого оперативного вмешательства, так и послеоперационного ведения данной категории больных значительно снижают доступность данного вида лечения [14, 15]. В последние годы большинство исследователей уделяют особое внимание регенеративной терапии, эффективность которой в первую очередь оценивают в эксперименте.

В результате нашего исследования на фоне применения клеточной терапии было отмечено

улучшение белковой функции печени, что многие исследователи связывают с возможной трансдифференцировкой вводимых в гепатоциты клеточных структур [16–18]. Кроме того, применение клеточных технологий способствовало снижению активности печеночных ферментов. Большинство авторов подтверждают подобный эффект при использовании клеточной терапии [18, 19]. Однако есть значимая разница между скоростью и степенью снижения активности печеночных ферментов, что, вероятно, связано с использованием разных моделей формирования диффузных заболеваний печени [18, 20, 21]. Помимо анализа изменений биохимических показателей крови оценивали уровень показателей свободнорадикальной и антиоксидантной систем, поскольку они являются яркими маркерами токсического повреждения печеночной ткани. На фоне клеточной терапии отмечено снижение показателей свободнорадикального окисления и повышение активности супероксиддисмутаза и глутатионпероксидазы, что крайне важно, поскольку накопление продуктов перекисного окисления липидов наносит еще большее повреждение клеткам печени, усугубляя течение заболевания [22, 23].

При сравнительном анализе внутривенного и внутривенного введения стволовых клеток было установлено, что положительный эффект достигается в обоих случаях. Однако при внутривенном введении улучшение было более значимым, что, возможно, связано с тем, что при внутривенном введении клеточные структуры частично могут фиксироваться в различных органах и тканях [24].

Заключение

В ходе проведенного нами экспериментального исследования было установлено, что клеточная терапия на фоне смоделированного

цирроза печени способствовала уменьшению выраженности цитолитического и холестаического синдромов, стимуляции белковой функции печени, подавлению процессов свободнорадикального окисления и стимуляции антиоксидантной системы. При этом наилучший эффект был достигнут, когда клеточные структуры вводили не в периферические сосуды, а непосредственно в сосудистое русло печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литературы

- 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, Chernioglo 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.)]
- 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>.
- 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.
- 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>.
- 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>.
- 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 JG, 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>.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Инна Евгеньевна Коткас / Inna E. Kotkas

Тел. / Tel: +79219482994

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

SPIN-код / SPIN-code: 1853-8825

E-mail: inna.kotkas@yandex.ru