

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Коткас И. Е., Земляной В. П.

Кафедра факультетской хирургии имени И.И. Грекова, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, ул. Кирочная, д. 41, Россия, г. Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Коткас Инна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии им. И.И. Грекова, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», e-mail: inna.kotkas@yandex.ru

For correspondence: Kotkas I. Evgen'evna, Phd, Associate Professor of Faculty Surgery named after I. I. Grekov, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: inna.kotkas@yandex.ru

Information about authors:

Kotkas I. E., <http://orcid.org/0000-0003-4605-9887>

Zemlyanoy V. P., <http://orcid.org/0000-0003-2329-0023>.

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Необходимость поиска наиболее эффективных способов восстановления функции печени при циррозе.

Цель. Оценка эффективности использования клеточных технологий при циррозе печени в эксперименте.

Материалы и методы. В эксперимент включено 132 особи мышей линии C57black в возрасте от 12 до 18 недель. Все особи разделены на 5 групп (по 30 особей в группах №1-№3, №5 и 12 особей в группе №4). Особи группы №5 выведены из эксперимента до его начала с целью определения нормальной массы печени и селезенки.

Особям групп №1-№4 была создана модель цирроза печени. Особи 4 группы через 30 дней после начала формирования модели, были выведены из эксперимента с целью подтверждения наличия цирроза печени. Особям группы №1 внутривенно вводились стволовые клетки. Особям группы №2 интрапортально вводились стволовые клетки. Особям группы №3 введение стволовых клеток не проводилось. Через 30 дней после проведения клеточной терапии оценивались изменения у особей всех трех групп.

Результаты. На фоне применения клеточной терапии наибольшее снижение массы печени отмечается в группе №2 (интрапортальное введение стволовых клеток), где масса печени превышает нормальные показатели на 7%. На втором месте находится группа №1 (внутривенное введение стволовых клеток), где масса печени выше нормальной на 17%. В 3-й группе масса печени превышает нормальные показатели на 25,3%. Масса селезенки через 30 суток после применения клеточных технологий во второй группе отличалась от нормальных показателей на 0,01г; в группе №1 - на 0,06г; в группе №3 - на 0,1г. Уровень общего белка через 30 суток после введения стволовых клеток в группе №1 увеличился на 5,9%; в группе №2 на 28,8%; в группе №3 на 1,1%. Уровень альбумина увеличился на 11% в группе №1, на 33,8% в группе №2 и остался без изменений в группе №3. Уровень АЛТ в группе №1 снизился на 32,3%, в группе №2 на 48,1%, в группе №3 остался без изменений. Уровень АСТ снизился на 7% в группе №1, на 25,9% в группе №2 и остался без изменений в группе №3. Показатели щелочной фосфатазы снизились на 3,9% в группе №1, на 14,3% в группе №2 и не улучшились в группе №3.

Заключение. Использование клеточных технологий при циррозе печени способствует более быстрому восстановлению функции печени при интрапортальном введении клеточных структур.

Ключевые слова: цирроз печени; стволовые клетки; клеточные технологии; репаративная регенерация печеночной ткани.

EFFICACY OF STEM CELL USE IN THE TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS (EXPERIMENTAL STUDY)

Kotkas I. E., Zemlyanoy V. P.

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

SUMMARY

Rationale. The need to find the most effective ways to restore liver function in cirrhosis. Goal. To evaluate the effectiveness of using cellular technologies in liver cirrhosis in an experiment.

Materials and methods. The experiment included 132 individuals of c57black mice aged 12 to 18 weeks. All individuals are divided into 5 groups (30 individuals in group's №1- №3, №5 and 12 individuals in group №4). Individuals of group 5 were removed from the experiment before it began in order to determine the normal weight of the liver and spleen. A model of liver cirrhosis was created for individuals of groups 1- 4. Group 4 individuals were removed from the experiment 30 days after the model was formed to confirm the presence of liver cirrhosis. Individuals of group 1 were given intravenous stem cells. Individuals of group 2 were intraportally injected with stem cells. Individuals of group 3 were not injected with stem cells. Changes in all three groups were evaluated 30 days after cell therapy.

2020, том 23, № 1

Results. Against the background of cell therapy, the greatest decrease in liver mass is observed in group 2 (intraportal administration of stem cells), where the liver mass exceeds normal values by 7%. In second place is group 1 (intravenous administration of stem cells), where the liver mass is higher than normal by 17%. In group 3, the liver mass exceeds normal values by 25.3%. The spleen mass 30 days after the application of cell technologies in the second group differed from normal values by 0.01 g; in group 1-by 0.06 g; in group 3-by 0.1 g. The level of total protein 30 days after the introduction of stem cells in group 1 increased by 5.9%; in group 2 by 28.8%; in group 3 by 1.1%. Albumin levels increased by 11% in group 1, 33.8% in group 2, and remained unchanged in group 3. The ALT level in group 1 decreased by 32.3%, in group 2 by 48.1%, and in group 3 remained unchanged. The AST level decreased by 7% in group 1, by 25.9% in group 2, and remained unchanged in group 3. Indicators of alkaline phosphatase decreased by 3.9% in group 1, by 14.3% in group 2, and did not improve in group 3.

Conclusion. The use of cellular technologies in liver cirrhosis contributes to a faster recovery of liver function when intraportal introduction of cellular structures.

Key words: cirrhosis; stem cells; cellular technologies; repair regeneration of hepatic tissue.

Цель исследования: оценка эффективности использования клеточных технологий при циррозе печени в эксперименте.

Цирроз печени относится к завершающему этапу развития хронических заболеваний печени, возникших на фоне различных этиологических факторов (вирусных гепатитов, неалкогольной жировой болезни печени, токсических воздействий алкоголя, лекарственных препаратов, химических агентов и т.д.) [1; 2; 3]. Ежегодное увеличение количества пациентов с подобной патологией, отсутствие других радикальных способов лечения кроме трансплантации печени, способствует поиску альтернативных методик лечения. Одной из подобных методик является использование клеточных технологий. Внедрение клеточной терапии в лечение диффузных заболеваний печени может способствовать решению множества проблем, связанных с аллогенной трансплантацией печеночной ткани [4]. Достаточно важна предварительная оценка эффективности предлагаемого метода лечения на доклиническом этапе. В связи с этим необходимым этапом с целью оценки эффективности предлагаемого метода лечения до сих пор остается экспериментальное моделирование патологии печени с последующим применением предлагаемого способа лечения [5]. Экспериментальные исследования влияния стволовых клеток на регресс цирроза и/или фиброза печени чаще всего проводятся на модели цирроза, индуцированной четыреххлористым углеродом. Однако, при использовании данной модели, у особей, находившихся в одной линии эксперимента, достаточно часто отмечались отличающиеся друг от друга изменения печеночной ткани с точки зрения морфологической картины. Кроме того, появившийся на фоне использования четыреххлористого углерода фиброз/цирроз печени зачастую носит обратимый характер [6]. В качестве более стабильной модели формирования цирроза печени представлен способ, запатентованный Мышкиным В.А., в результате которого отмечаются необратимые функциональные и структурные изменения в гепатоцитах [7]. В нашем экспериментальном исследовании представлены результаты использования стволовых клеток, в лечении цир-

роза печени смоделированного путем применения способа, предложенного Мышкиным В. А.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте принимало участие 132 особи мышей линии C57black в возрасте от 12 до 18 недель. При проведении экспериментального исследования руководствовались правилами «Европейской конвенции защиты животных, используемых в эксперименте и других научных целях». Животные содержались в виварии со свободным доступом к воде и питанию. Все оперативные вмешательства проводились под общим обезболиванием. Умерщвление животных выполнялось путем декапитации под общим обезболиванием. Все особи разделены на 5 групп (по 30 особей в группах №1–№3, №5 и 12 особей в группе №4). До начала исследования 30 особей было выведено из эксперимента с целью оценки средней нормальной массы печени и селезенки, а также для получения стволовых клеток (группа №5). Стволовые клетки получали из аспирата, который был выделен из большеберцовых и бедренных костей животных. Оставшиеся 102 особи, в случайном порядке, были разделены на группы по 34 особи в каждой. Для оценки влияния использования стволовых клеток при лечении цирроза печени, животным проводилось моделирование цирроза. Модель цирроза печени создавалась при помощи метода, предложенного В.А. Мышкиным (патент РФ 2197018) с использованием 50% совтола-1, разведенного в оливковом масле в расчете 0,25 мл раствора на 100г массы тела лабораторного животного. Также у животного была заменена вода на 10% C₂H₅OH. Спустя 30 дней от начала эксперимента из 102 особей, которым была создана модель цирроза печени, случайным образом было выбрано 12 особей (по 4 особи из каждой группы), которые были выведены из эксперимента с целью подтверждения формирования цирроза печени (группа №4). Оставшиеся 90 особей, входили в состав следующих 3-х групп:

- Группа №1 (n=30 особей) – в качестве терапии использовалось внутривенное введение стволовых клеток

- Группа №2 (n=30 особей) – в качестве терапии использовалось внутривенное введение стволовых клеток
- Группа №3 (n=30 особей) – терапия не проводилась. Группа использована для сравнения с целью исключения регрессии изменений печеночной ткани на фоне прекращения внешних токсических воздействий.

С целью оценки эффективности использования стволовых клеток, через 30 дней после проведения терапии определялись масса печени и селезенки, показатели биохимического анализа крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, мочевины). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2010. Статистиче-

ская обработка полученных данных проведена с применением методов вариационной статистики с вычислением средних величин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием критерия Стьюдента. За достоверную принималась разница средних значений при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала эксперимента у представителей всех трех групп была определена масса тела и взяты биохимические показатели крови. Средние значения массы тела в группе №1 составляли $23,79 \pm 0,8$ г; в группе №2 – $25,1 \pm 1,0$ г; в группе №3 – $24,7 \pm 1,1$ г. Показатели биохимических анализов крови до начала эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние значения биохимических показателей крови в группе № 1, 2 и 3 до начала эксперимента (n=34 в каждой группе)

Показатель	Группа №1	Группа №2	Группа №3
Общий белок (г/л)	$6,4 \pm 0,9$	$5,8 \pm 1,1$	$6,2 \pm 1,0$
Альбумин (г/л)	$3,9 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,7$
АЛТ (Ед/л)	$49,0 \pm 1,7$	$50,0 \pm 1,2$	$49,0 \pm 1,4$
АСТ (Ед/л)	$78,2 \pm 2,4$	$78,2 \pm 2,2$	$77,9 \pm 1,9$
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	$87,5 \pm 1,8$	$86,9 \pm 1,7$	$86,7 \pm 2,1$
Мочевина (ммоль/л)	$6,1 \pm 0,9$	$6,1 \pm 1,2$	$6,3 \pm 0,8$

Проведен статистический анализ показателей трех групп, по результатам которого, до начала эксперимента, достоверных различий между группами по массе тела и биохимическим показателям крови не выявлено ($p > 0,05$).

Также перед началом эксперимента, 30 особей, не входивших ни в одну из трех групп, были выведены из эксперимента с целью определения нормальных показателей массы печени и селезенки, которые составили $1,42 \pm 0,21$ г и $0,08 \pm 0,01$ соответственно.

Спустя 30 суток после реализации моделирования цирроза печени, с целью подтверждения формирования цирроза, в случайном порядке были выбраны по 4 особи из каждой группы. На фоне сформированной модели цирроза печени было зафиксировано повышение массы печени и селезенки, которая составила $1,81 \pm 0,02$ и $0,18 \pm 0,01$ соответственно. Увеличение данных показателей является одним из признаков формирования цирроза печени.

На рис.1 представлено увеличение массы тела особей трех групп на фоне формирования цирроза печени, что также является признаком, подтверждающим удачное формирование модели. Достоверное различие показателей подтверждено статисти-

чески ($p < 0,05$). Помимо изменения массы тела, печени и селезенки, через 30 суток от начала формирования цирроза печени, отмечались значимые отклонения от нормы биохимических показателей крови, что представлено в таблице 2.

По результатам данных таблицы 2 видно, что на фоне формирования цирроза отмечается угнетение белковой функции печени с уменьшением уровня общего белка и альбумина в среднем на 50% и более ($p < 0,05$). Также отмечается достоверно значимое увеличение уровня печеночных ферментов в три и более раз во всех трех группах ($p < 0,05$). Кроме того, достоверно значимых различий биохимических показателей между группами, как до эксперимента, так и на момент получения сформированного цирроза печени, не выявлено ($p > 0,05$).

После того, как цирроз печени был сформирован, особям группы №1 в качестве терапии внутривенно вводились стволовые клетки, особям 2-й группы стволовые клетки вводились внутривенно, особям 3-й группы какой-либо терапии не проводилось. Спустя 30 суток от момента проведения терапии, особи всех трех групп были выведены из эксперимента с определением биохимических показателей крови, массы тела, печени и селезенки. В таблице 3 представлено изменение



Рис.1. Средние значения массы тела (г) особей трех групп до эксперимента и через 30 суток после начала формирования модели цирроза печени.

Таблица 2

Средние значения биохимических показателей крови в группе № 1, 2 и 3 до начала эксперимента и через 30 суток после формирования модели цирроза печени

Показатель	Группа №1		Группа №2		Группа №3	
	До эксперимента	На фоне модели цирроза печени	До эксперимента	На фоне модели цирроза печени	До эксперимента	На фоне модели цирроза печени
Общий белок (г/л)	6,4±0,9	2,7±0,9	5,8±1,1	2,8±0,2	6,2±1,0	2,6±0,2
Альбумин (г/л)	3,9±0,9	1,89±0,1	3,9±0,8	1,92±0,09	3,7±0,7	1,88±0,1
АЛТ (Ед/л)	49,0±1,7	144,7±2,3	50,0±1,2	144,9±2,1	49,0±1,4	145±1,8
АСТ (Ед/л)	78,2±2,4	270,2±2,4	78,2±2,2	270±3,1	77,9±1,9	270,3±2,4
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	87,5±1,8	87,5±1,8	86,9±1,7	230±2,2	86,7±2,1	230,4±1,7

показателей массы тела особей всех трех групп исследования. На фоне формирования цирроза печени отмечается увеличение массы тела во всех группах. До начала эксперимента и через 30 суток после формирования цирроза печени достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). На 30 сутки после проведения терапии, отмечается снижение массы тела с приближением к до экспериментальным значениям во второй группе, незначительное снижение массы тела в 1-й группе и остающиеся без значимых изменений показатели у представителей 3-й группы ($p < 0,05$).

На рис. 2 продемонстрирована динамика массы печени в группах исследования на фоне терапии. При сравнении с нормальными показателями массы печени можно отметить, что на фоне терапии наибольшее снижение массы печени отмечается в группе №2 (внутрипортальное введение стволовых

клеток), где масса печени превышает нормальные показатели на 7%. На втором месте находится группа №1 (внутривенное введение стволовых клеток), где масса печени выше нормальной на 17%. В 3-й группе масса печени превышает нормальные показатели на 25,3%. Все представленные различия имеют статистическую достоверность ($p < 0,05$).

На рис. 3 представлены изменения массы селезенки в группах исследования. Так, на фоне используемой терапии, наилучшие результаты получены в группе №2. Небольшое снижение массы селезенки было зафиксировано в группе №2, а показатели группы №3 оставались практически без динамики. На рис. 4 отражены изменения уровня общего белка и альбумина в трех группах исследования после проведения терапии в сравнении с исходными показателями, которые были на фоне формирования цирроза печени. Так, исходный уровень

Динамика средних значений массы тела (г) в группе № 1, 2 и 3 в ходе эксперимента

Масса тела (г)	Группа №1	Группа №2	Группа №3
До начала эксперимента	23,79±0,8	25,1±1,0	24,7±1,1
На фоне сформированной модели цирроза печени	27,4±0,8	28,7±1,0	28,4±1,0
Через 30 суток после проведения терапии	26,9±0,9	25,5±0,9	28,2±0,8

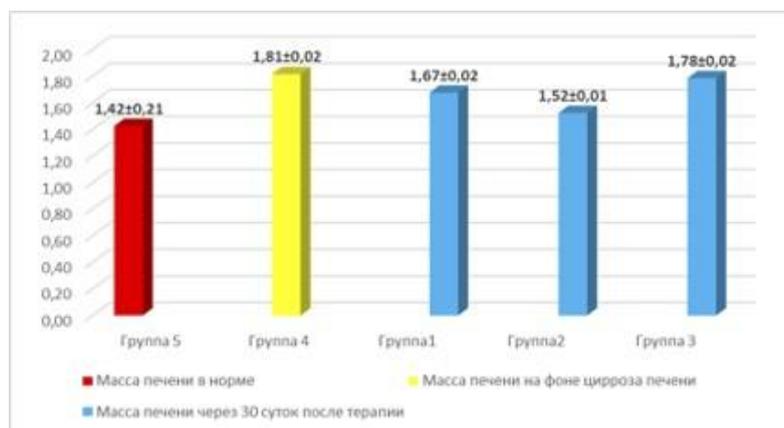


Рис. 2. Средние значения массы печени (г) трех групп исследования через 30 суток после проведения терапии в сравнении с нормальными показателями массы печени (группа 5) и с массой печени на фоне сформированного цирроза (группа 4).

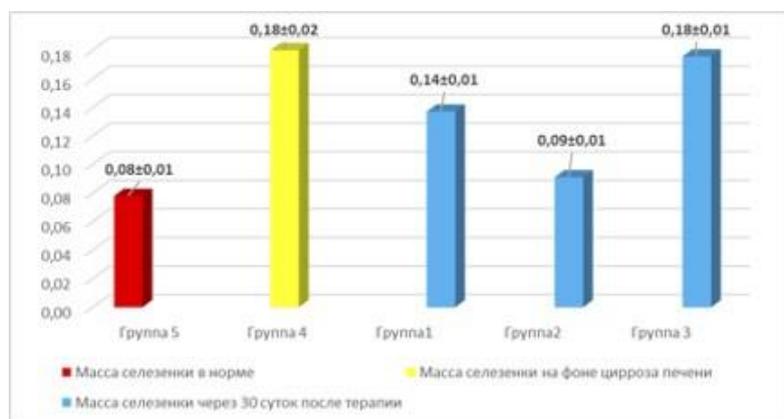


Рис. 3. Средние значения массы селезенки (г) трех групп исследования через 30 суток после проведения терапии в сравнении с нормальными показателями массы печени (группа 5) и с массой печени на фоне сформированного цирроза (группа 4).

общего белка при сформированной модели цирроза печени в группе №1 составил - 2,7±0,22 (г/л); в группе №2 - 2,77±0,2 (г/л); в группе №3 - 2,62 ±2,19 (г/л). Через 30 дней после проведения клеточной терапии, показатели группы №1 составили 2,86±0,69 (г/л); группы №2 - 3,57±0,26 (г/л); группы №3 - 2,65 ±0,31 (г/л). Уровень альбумина до проведения терапии составил в группе №1 - 1,9±0,09 (г/л); в группе №2 - 1,92±0,09 (г/л); в группе №3 - 1,89 ±0,11 (г/л). Через 30 дней после введения стволовых клеток показатели альбумина в группе №1 составили - 2,11±0,02 (г/л); в группе №2 - 2,57±0,01

(г/л); в группе №3 - 1,8 ±0,02 (г/л). Таким образом, наилучшее восстановление белковой функции печени отмечается в группе №2 (при внутривенном введении стволовых клеток). Достоверные различия в группах подтверждены статистически ($p < 0,05$).

На рис.5 представлена динамика уровня печеночных ферментов. На фоне сформированной модели цирроза печени во всех трех группах отмечается повышение уровня печеночных ферментов. Достоверных различий между группами на данном этапе не выявлено ($p > 0,05$). Средние значения уров-

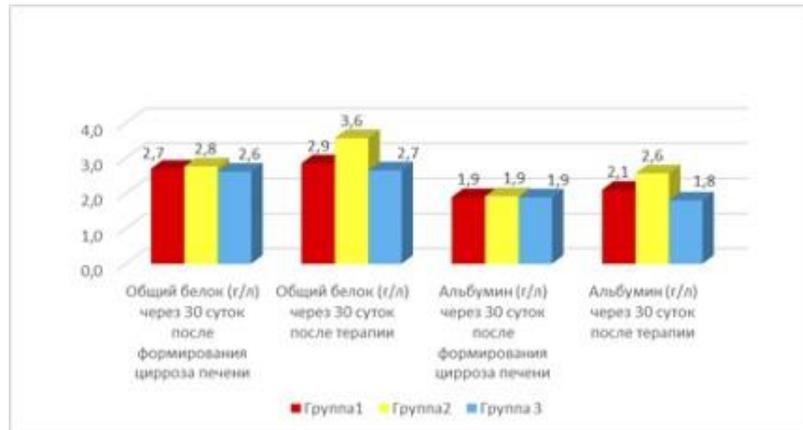


Рис. 4. Средние значения уровня общего белка (г/л) и альбумина (г/л) трех групп на фоне сформированного цирроза печени и через 30 суток после проведения терапии.

ня АЛТ во всех трех группах до лечения составил $144,9 \pm 2,05$ (Е/л); уровня АСТ - $270,2 \pm 2,6$ (Е/л); уровня щелочной фосфатазы - $230,05 \pm 2,02$ (Е/л). Через 30 дней после введения стволовых клеток уровень АЛТ в группе №1 - $110,04 \pm 1,27$ (Е/л); в группе №2 - $74,8 \pm 1,25$ (Е/л); в группе №3 - $148,3 \pm 1,49$ (Е/л). Уровень АСТ в группе №1 составил - $251,29 \pm 1,6$ (Е/л); в группе №2 - $200,31 \pm 2,21$ (Е/л); в группе №3 - $273,8 \pm 1,52$ (Е/л). Уровень щелочной фосфатазы в груп-

пе №1 составил - $221,02 \pm 2,48$ (Е/л); в группе №2 - $197 \pm 2,37$ (Е/л); в группе №3 - $240,9 \pm 1,95$ (Е/л). Все различия между группами подтверждены статистически ($p < 0,05$). Таким образом, видно, что у особой второй группы отмечаются наилучшие изменения в виде наибольшего снижения уровня печеночных ферментов. На втором месте по улучшению показателей находятся особи группы №1. Улучшения в группе №3 не отмечалось.

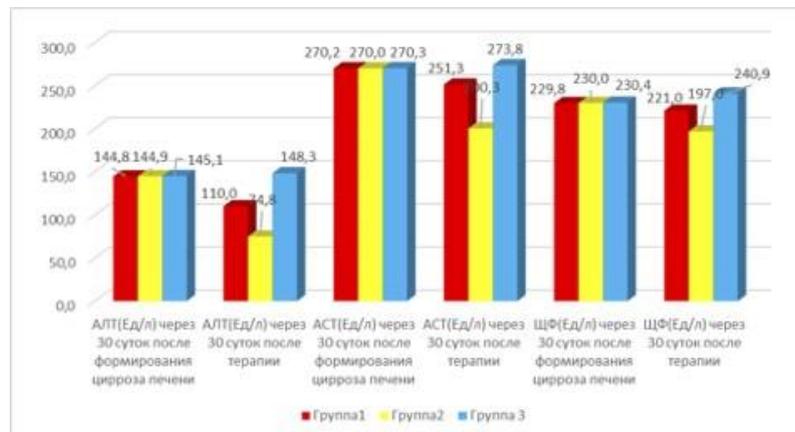


Рис.5. Средние значения уровня печеночных ферментов (Е/л) трех групп на фоне сформированного цирроза печени и через 30 суток после проведения терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие препаратов, влияющих на развитие фиброзной ткани при диффузных заболеваниях печени и значительно улучшающих функцию печеночной ткани, способствует изучению альтернативных способов лечения, одним из которых является использование клеточных технологий. Исследование подобных методик имеет большое значение для группы пациентов, которым планируется выполнение оперативных вмешательств на фоне цирроза печени. На сегодняшний день нет четкого понимания того, за счет какого механиз-

ма происходят изменения в печеночной ткани при использовании стволовых клеток. Существуют различные мнения по данному вопросу. Одни ученые считают, что при введении стволовых клеток происходит их слияние с уже имеющимися гепатоцитами [8], другие, что происходит трансдифференцировка вводимых клеточных структур [9]. Кроме того, некоторые исследователи склоняются к одновременному осуществлению двух этих механизмов [10]. Предлагаются различные способы введения стволовых клеток в организм реципиента: непосредственно в печеночную ткань, в периферические вены, в сосудистое русло печени, в

селезенку [11; 12; 13]. Для получения наилучшего результата от использования клеточной терапии необходимо выявить наиболее эффективный метод введения стволовых клеток. Так существуют исследования, которые говорят о том, что при введении стволовых клеток в периферические вены было зафиксировано их приживление не только в органе-мишени, но и в других органах [14]. Однако даже при такой ситуации клеточная терапия дает положительные результаты, что вероятнее всего было связано с активацией резервов поврежденного органа и стимуляцией имеющихся внутриорганных стволовых клеток [15].

На основании проведенного нами экспериментального исследования можно отметить, что введение стволовых клеток при лечении цирроза печени оказывает влияние на улучшение функции печеночной ткани, что проявляется в виде увеличения уровня общего белка и альбумина и снижения уровня печеночных ферментов.

Также при сравнении внутривенного и внутривенного способа введения стволовых клеток с целью улучшения репаративной регенерации печеночной ткани наиболее эффективным оказался способ введения, обеспечивающий непосредственную доставку стволовых клеток в орган.

ВЫВОДЫ

Использование клеточной терапии при лечении цирроза печени является безопасной и эффективной процедурой, которая позволяет улучшить функцию печени и может в дальнейшем рассматриваться для применения у пациентов, которым планируется выполнение резекции печени на фоне цирроза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iwamoto T. 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 Mar;351(3):487-95. doi:10.1007/s00441-012-1528-z
2. Seki A. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology.* 2013 Sep;58(3):1133-42. doi: 10.1002 / hep.26470
3. Zhang, Z. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatology.* 2013 Jul;59(1):183-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.018.
4. Russo F. P. Stem cells in liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):35-45. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.001.

5. Hayashi H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 May;300(5):G729-38. doi: 10.1152/ajpgi.00013.2011

6. Скуратов А. Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;9:37-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krysa>. Ссылка активна на 06.03.2020.

7. Патент на изобретение № 2197018 С2. RU. Способ моделирования цирроза печени / Мышкин В. А., Ибатуллина Р. Б., Савлуков А. И., Симонова Н. И., Бакиров А. Б. Оpubл. 16.02.2016. Доступно по: https://yandex.ru /patents/doc/RU2197018C2_20030120. Ссылка активна на 05.03.2020.

8. Урываева И. В. Стволовые клетки в регенерации печени // В кн.: Биология стволовых клеток и клеточные технологии. (под редакцией М.А. Пальцева), Т. 2. Изд-во Медицина и изд-во Шико; 2009:211–253.

9. Долгих М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток. *Биомед Химия.* 2008;54(4):376-91.

10. Петракова О. С., Черниогло Е. С, Терских В. В, Калистратова А. В. Использование клеточных технологий в лечении патологий печени. *Acta Naturae.* 2012;4(3):18-33.

11. 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 May;7(1):71. doi: 10.1186/s13287-016-0330-3.

12. 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):129-40. doi:10.1007/s00535-016-1258-1.

13. Mubbacha F, Settmacherb U, Dirschc O, Xiea C, Dahmena U. Bioengineered livers: a new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res.* 2016 Jul;57(3-4):224-39. doi:10.1159/000446211.

14. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol* 2016 May 14;64(5):1068-1075. Epub 2016 Jan 14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.004> . Ссылка активна на 07.06.2020г.

15. Chang N, Ge J, Xiu L, Zhao Z, Duan X, Tian L. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2017 Jan;95(1):69-82. doi: 10.1007/s00109-016-1460-x.

REFERENCES

1. Iwamoto T. 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 Mar;351(3):487-95. doi:10.1007/s00441-012-1528-z
2. Seki A. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model. *Hepatology.* 2013 Sep;58(3):1133-42. doi: 10.1002/hep.26470
3. Zhang, Z. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis. *J Hepatology.* 2013 Jul;59(1):183-5. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.018.
4. Russo F. P. Stem cells in liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):35-45. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.001.
5. Hayashi H. Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011 May;300(5):G729-38. doi:10.1152/ajpgi.00013.2011
6. Skuratov A. G. Tetrahlorometanovaya model' gepatitaicirrozapecheni u kryss. *Ekspierimental'nayai klinicheskayagastroenterologiya.* 2012;9:37-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlorometanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-kryss>. Ssylka aktivna na 06.03.2020. (In Russ).
7. Patent № 2197018 C2. RU. Method for modeling liver cirrhosis / Myshkin V. A., Ibatullina R. B., Savlukov A. I., Simonova N. I., Bakirov A. B. Publ.16.02.2016. Available at: https://yandex.ru/patents/doc/RU2197018C2_20030120. Accessed 05.03.2020. (In Russ).
8. Uryvaeva I. V. Stem cell biology and cell technologies. V kn: Pal'cev MA, red. *Biologiya stvolovyh kletok i kletochnye tekhnologii.* Moscow, RU; 2009;2:211-53. (In Russ).
9. Dolgih M.S. Perspektivy terapii pechenochnoj nedostatochnosti s pomoshch'yu stvolovyh kletok. *Biomed Himiya.* 2008;54(4):376-91. (In Russ).
10. Petrakova O.S, Chernioglou E.S, Terskih V.V, Kalistratova A.V. Ispol'zovanie kletochnyh tekhnologij v lechenii patologij pecheni. *Acta Naturae.* 2012;4(3):18-33. (In Russ).
11. 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 May;7(1):71. doi: 10.1186/s13287-016-0330-3.
12. 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):129-40. doi:10.1007/s00535-016-1258-1.
13. Mubbacha F., Settmacher U., Dirsch O., Xie C., Dahmen U. Bioengineered livers: a new tool for drug testing and a promising solution to meet the growing demand for donor organs. *Eur Surg Res.* 2016 Jul;57(3-4):224-39. doi: 10.1159/000446211.
14. Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. *J Hepatol* 2016 May 14;64(5):1068-1075. Epub 2016 Jan 14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.004> Ssylka aktivna na 07.06.2020.
15. Chang N., Ge J, Xiu L, Zhao Z, Duan X, Tian L. HuR mediates motility of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells triggered by sphingosine 1-phosphate in liver fibrosis. *J Mol Med (Berl).* 2017 Jan;95(1):69-82. doi: 10.1007/s00109-016-1460-x. Ssylka aktivna na 07.06.2020.

