ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОБШИРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.С. Рудаков [1], С.Э. Восканян [1], И.И. Еремин [2], Е.И. Онницев [3], Р.В. Деев [4,5], Е.В. Найденов [1], П.С. Еремин [2], Ю.А. Жгутов [1]

[1] Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия
[2] Центральная клиническая больница с поликлиникой управления делами президента, Москва, Россия
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[4] Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия
[5] Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Multipotent stromal cells in the treatment of acute liver failure after extended hepatectomy in the experiment

V.S. Rudakov [1], S.E. Voskanyan [1], I.I. Eremin [2], I.E. Onnitsev [3], R.V. Deev [4,5], E.V. Naydenov [1], P.S. Eremin [2], Y.A. Zhgutov [1]

[1] A.A. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
[2] Central Clinical Hospital with Polyclinics of Administration of President of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3] S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia
[4] Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia
[5] I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Резекция печени – основной метод лечения первичных и метастатических опухолей печени. При выполнении обширной резекции печени частым осложнением является острая печеночная недостаточность, которая возникает в 33,83% случаев и проявляется нарушением синтетической функции печени, печеночной энцефалопатией и, в ряде случаев, может привести к смерти. Цель исследования заключалась в оценке эффективности мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), введенных в нижнюю полую вену, в лечении экспериментально вызванной острой печеночной недостаточности при резекции 70% печени у крыс. Оценка эффективности трансплантации ММСК определялась динамикой восстановления массы печени, синтетической функцией органа и концентрацией в крови печеночных ферментов. Результаты исследования показали, что внутривенное введение 2,5 млн аллогенных ММСК костного мозга в нижнюю полую вену после расширенной резекции печени улучшает синтетическую функцию печени (синтез общего белка, альбумина, прокоагулянтов в крови), ускоряет восстановление массы печени, уменьшает концентрацию ЩФ в крови, но не влияет на АЛТ, АСТ и уровень прямого билирубина в крови.

Ключевые слова: обширная резекция печени; трансплантация; мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; нижняя полая вена.

Resection of the liver is the main method of treatment in primary and metastatic liver tumors. Frequent complication after extended hepatectomy is acute liver failure, which occurs in 33.83% of cases and may lead to death. The aim of this study is to determine the therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of acute liver failure after extended hepatectomy in animal models (rats). The liver mass (before and after 70% hepatectomy), synthetic function of the liver, the level of liver enzymes were measured. The results showed that transplantation of 2.5 mil. of multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow into the inferior vena cava improves liver function and decrease the level of liver enzymes. We observed better recovery of liver mass, and liver functional test (total protein, albumin, alkaline phosphatase, INR, APTT, direct bilirubin) in the experimental group. Thus, multipotent mesenchymal stromal cells have therapeutic effect in treatment of acute liver failure after extended hepatectomy in the experiment. However, more research is needed to understand the mechanisms of therapeutic action of these cells after extended hepatectomy.

Keywords: extended hepatectomy; transplantation; multipotent mesenchymal stromal cells; inferior vena cava.

Введение

Резекция печени – основной метод лечения первичных и метастатических опухолей печени [1]. В России ежегодно выполняется от 1234 до 2930 резекций печени по поводу гепатоцеллюлярного рака печени и метастазов колоректального рака, а в мире – от 101 660 до 234 600 резекций печени, что составляет 5–30% от всех пациентов с данными заболеваниями. Остальным пациентам радикальную операцию выполнить не представляется возможным в связи с распространенностью основного заболевания, сопутствующей патологией, малым объемом остающейся доли печени и т.д. [2, 3]. В связи с развитием медицинского оборудования, совершенствованием хирургической методики, предоперационной подготовкой стало возможным выполнение обширной резекции печени (ОРП) [1]. Смертность после ОРП удалось снизить до 3,2% [2], однако осложнения, возникающие после выполнения данной операции, остаются на высоком уровне и достигают 47% [4]. Частым осложнением после резекции печени является острая печеночная недостаточность (ОПН), которая возникает в 33,83% случаев и проявляется нарушением синтетической функции печени, печеночной энцефалопатией и, в ряде случаев, может привести к смерти [5, 6]. Для решения данной проблемы в настоящее время перед выполнением ОРП применяют двухэтапные операции. На первом этапе выполняют эмболизацию или перевязку портальной вены на стороне поражения с или без транссекции паренхимы печени, что приводит к гипертрофии противоположной доли органа. На втором этапе удаляют пораженные ткани печени. По данным литературы после

e-mail: Rudakov_VC@list.ru

1 этапа операции паренхима печени увеличивается на 24–160% [7, 8]. Основными недостатками данных методик является длительное время ожидания гипертрофии здоровой доли печени, что сопряжено с возможностью прогрессирования основного заболевания, а при использовании первым этапом транссекции отмечается большое количество осложнений и летальность [7, 8]. Таким образом, остается актуальной разработка способов профилактики и лечения данного осложнения в послеоперационном периоде [4].

С развитием клеточных технологий в рамках инициативных клинических исследований стала возможной оценка эффективности клеточных препаратов в лечении ОПН, в частности, мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) [9]. Показано, что ММСК способны дифференцироваться в гепатоциты [10] и поддерживать специфичные функции гепатоцитов (секреция альбумина, мочевины, накопления внутриклеточного гликогена, липопротеинов низкой плотности) [9, 11, 12]. ММСК способствуют регенерации печени посредством влияния на противовоспалительную, антиапоптозную и пролиферативную активность пораженных клеток [10, 13]. В данном исследовании мы оценивали влияние ММСК костного мозга на восстановление массы печени, синтетической функции печени, концентрации печеночных ферментов после ОРП у крыс.

Материал и методы

Исследование выполнено на 63 крысах-самцах породы Вистар массой 155–185 г. Медиана массы крыс составила 173 г. Животные содержались в виварии ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России в одинаковых условиях при постоянной температуре окружающей среды, кормление производили стандартным лабораторным кормом. Помещение, в котором находились животные, вентилировалось с постоянным контролированием давления воздуха и температуры, соблюдался суточный цикл (12 ч. день/ночь). Накануне операции крыс не кормили, все манипуляции выполняли в период с 07.30 до 10.30. Крыс выводили из эксперимента декапитацией под в/м наркозом раствором Золетила 100 из расчета 15 мг/кг массы тела животного. Все манипуляции с крысами осуществляли в соответствии с требованиями Хельсинской конвенции о гуманном обращении с экспериментальными животными (1975). Эксперимент одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России (протокол № 1 от 20 июня 2012 г.).

Дизайн исследования

Животные были разделены на 2 группы. Животным 1 группы – контрольной (n = 28) – выполняли резекцию 70% печени по стандартной методике [14] с введением в нижнюю полую вену 0,5 мл раствора NaCL 0,9% (B. Braun, Германия), во 2 группе – экспериментальной (n = 28) – после резекции 70% печени в нижнюю полую вену трансплантировали $2{,}5\times10^6$ аллогенных ММСК костного мозга в 0,5 мл раствора NaCL 0,9% (B. Braun, Германия). На подготовительном этапе эксперимента у здоровых крыс (n = 7) забирали кровь и печень для оценки нормальных параметров, а также костный мозг бедренной кости для получения ММСК.

По 7 крыс каждой группы выводили на 1, 2, 4, 14 сут. эксперимента, забирали печень и образцы крови для последующих исследований.

Получение ММСК костного мозга

ММСК выделяли из костного мозга бедренных костей крыс по стандартной методике [15]. Центрифугирование выполняли в течение 7 мин. при 300 g. Состав культуральной среды: DMEMF12 + 10% FBS (BioInd, Индия) + пенициллин 100 ед/мл + стрептомицин 100 мкг/мл + L-глютамин 2 мл. Через каждые 3–4 сут. выполняли замену культуральной среды. В эксперименте использовали клетки третьего пассажа. Фенотип ММСК был подтвержден при помощи проточной цитометрии.

Протокол операции

Резекция 70% печени у крыс выполнена по методике G.M. Higgens и R.M. Anderson, использованной нами ранее [14]. Под в/м анестезией раствором Золетила 100 из расчета 15 мг/кг веса выполняли верхнюю срединную лапаротомию длиной 3–4 см. Срединную и левую латеральную доли печени выводили в рану, долевые сосуды перевязывали у основания и доли удаляли. Удаленная часть составляла 2/3 (67–70%) от общей массы печени. Послеоперационную рану ушивали наглухо непрерывным швом.

Оценка биологического эффекта трансплантации ММСК

Анализ массы печени. Измерение массы выполняли на весах Ohaus Adventure Pro AV413 (Китай). Масса «восстановившейся» печени была рассчитана в процентах от общей массы печени по формуле

$$\% = A/(B/0{,}7),$$

где A – масса печени в момент выведения животного из эксперимента; B – масса резецированной печени [16].

Анализ синтетической функции и концентрации печеночных ферментов. В крови определяли концентрацию прямого билирубина, общего белка, альбумина, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Анализ крови выполнен в лаборатории ФМБЦ им А.И. Бурназяна на анализаторах Olympus AU680 (Beckman Coulter, США) и Sysmex Cs-2100i (Япония). Использованы стандартные анализаторы, которые применялись в клинике [9, 17, 18].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программного обеспечения SPSS 22 для Windows. Все данные были проанализированы с использованием непараметрического метода для независимых данных с использованием U-критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

В ходе эксперимента все крысы перенесли операцию и введение ММСК удовлетворительно, осложнений и нежелательных реакций в послеоперационном периоде не наблюдалось, что позволяет констатировать безопасность применения аллогенных ММСК костного мозга в данных модельных условиях.

Выбор сроков выведения из эксперимента коррелирует с пиками синтетической активности и восстановления клеток печени. На 1 сут. приходится пик

синтеза гепатоцитов, на 2 сут. – клеток желчных протоков и купферовских клеток, на 4 сут. – эндотелиальных клеток синусоидов, на 14 сут. печень полностью восстанавливается после 70% резекции печени в эксперименте [19].

Масса печени

У всех крыс в обеих исследуемых группах печень полностью восстанавливала свою массу к 14 сут., а учитывая, что крысы продолжали расти, к данному сроку вес печени крысы превышал первоначальную на 25–34%. Однако в экспериментальной группе печень быстрее набирала массу – на 4 сут. после операции была выявлена статистически значимая разница (табл. 1).

Таким образом, трансплантация ММСК приводила к более быстрому восстановлению массы печени.

Синтетическая функция печени

При сравнении уровня прямого билирубина в крови не было отмечено статистической значимости различий между группами на всех сроках наблюдения. Прямой билирубин через 1, 2, 4 сут. был выше нормы в 2–5 раз (в зависимости от сроков) и в дальнейшем к 14 сут. нормализовывался (табл. 1). Уровень общего белка в крови через 1сут. уменьшался, в дальнейшем отмечалось постепенное восстановление его концентрации. Более высокий его уровень был выявлен в экспериментальной группе на 4 и 14 сут. (табл. 1).

Таблица 1. Исследуемые показатели в контрольной и экспериментальной группах на разных сроках после выполнения операции

Показатель	Сутки	Контрольная группа		Экспериментальная группа		p
		Среднее значение, M	Среднее квадратическое отклонение, σ	Среднее значение, M	Среднее квадратическое отклонение, σ	
Динамика массы печени в%	1	0,45	0,02	0,43	0,01	0,277
	2	0,65	0,02	0,71	0,02	0,14
	4	0,81	0,03	0,89	0,009	0,009*
	14	1,33	0,05	1,29	0,01	0,848
Прямой билирубин (мкмоль/л)	0	0,51	0,04	0,51	0,04	–
	1	1,77	0,13	2,58	0,5	0,19
	2	2,1	0,37	1,7	0,14	0,95
	4	1,4	0,31	0,92	0,15	0,19
	14	0,7	0,11	0,45	0,09	0,10
Общий белок (г/л)	0	62,8	0,52	62,8	0,52	0,84
	1	44,9	1,82	49,5	1,18	0,073
	2	50,05	1,91	46,84	1,77	0,25
	4	50,28	1,02	55,2	0,77	0,006*
	14	55,08	2,29	63,47	1,57	0,018*
Альбумин (г/л)	0	28,8	0,28	28,8	0,28	–
	1	22,18	0,74	22,91	0,59	0,44
	2	22,85	0,47	20,82	1,06	0,20
	4	22,15	0,6	23,82	0,42	0,029*
	14	23,42	0,88	26,4	0,65	0,025*
АЧТВ (секунд)	0	29,27	1,62	29,27	1,62	–
	1	69,98	8,97	25,71	1,07	0,002*
	2	34,37	2,88	32,67	1,68	0,84
	4	27,97	1,22	30,68	2,43	0,74
	14	32,43	4,19	29,14	3,42	0,56
МНО	0	0,86	0,02	0,86	0,02	–
	1	2,44	0,69	1,14	0,02	0,003*
	2	1,10	0,03	0,95	0,007	0,008*
	4	1,03	0,03	0,91	0,02	0,029*
	14	1,01	0,06	0,82	0,009	0,108

Окончание таблицы 1

Показатель	Сутки	Контрольная группа		Экспериментальная группа		p
		Среднее значение, M	Среднее квадратическое отклонение, σ	Среднее значение, M	Среднее квадратическое отклонение, σ	
АСТ	0	117,57	6,16	117,57	6,16	–
(ед/л)	1	393,4	35,6	325,55	39,84	0,18
	2	175,3	8,45	208,08	17,83	0,18
	4	130,74	23,01	122,0	8,06	0,65
	14	110,4	3,74	116,31	5,98	0,56
АЛТ	0	55,44	3,61	55,44	3,61	–
(ед/л)	1	145,47	13,69	110,75	12,00	0,06
	2	83,32	8,55	76,87	6,92	0,56
	4	55,91	11,64	54,64	4,94	0,84
	14	70,3	6,95	57,02	3,45	0,11
ЩФ	0	542,08	61,7	542,08	61,7	–
(ед/л)	1	1114,42	121,09	732,28	63,08	0,01*
	2	1060,94	71,90	975,78	72,16	0,14
	4	769,74	111,88	691,85	68,58	0,94
	14	626,35	66,48	603,12	73,46	0,84

* – разница между группами статистически значима ($p<0,05$).

Уровень альбумина снижался в двух группах через 1 сут. после операции, в дальнейшем с 2, 4 сут. отмечен постепенный подъем в контрольной группе, в экспериментальной группе повышение уровня альбумина наблюдали с 4 сут. Статистически значимые отличия между группами были выявлены на отметках в 4 и 14 сут. после операции (табл. 1).

Уровень АЧТВ в контрольной группе (по отношению к 0 сут.) на 1 сут. был повышен в 2 раза ($p = 0,002$). В экспериментальной группе (по отношению к 0-м суткам) не отмечено повышение АЧТВ в послеоперационном периоде. При сравнении контрольной и экспериментальной групп статистически значимые изменения выявлены на 1 сут.(табл. 1). Нормализация МНО в контрольной группе зафиксирована на 14 сут., тогда как в экспериментальной группе – на 4 сут., статистически значимые различия отмечались на 1, 2, 4 сут. после операции (табл. 1).

Таким образом, трансплантация ММСК способствовала более раннему восстановлению синтетической функции печени.

Активность печеночных ферментов

В контрольной и экспериментальной группах не было выявлено статистически значимых различий в изменении концентраций АЛТ и АСТ на всех сроках после операции (табл. 1). В контрольной группе уровень ЩФ на 1 и 2 сут. был повышен в 2 раза, снижение начиналось со 2 сут., нормализация показателей отмечена с 4 сут. В экспериментальной группе на 1 сут. наблюдали повышение данного показателя в 1,5 раза, на 2 сут. – в 2 раза с последующей постепенной нормализацией к 4 сут. Статистически значимые различия в уровне ЩФ между группами выявлены только на 1 сут. после операции (табл. 1).

Таким образом, трансплантация ММСК уменьшала активность ЩФ в послеоперационном периоде, но не влияла на уровень АЛТ и АСТ.

ММСК могут влиять на восстановление печени посредством трех основных механизмов. Первый состоит в восполнении поврежденных и утраченных клеток путем непосредственной дифференцировки в гепатоциты и/или слияния с гепатоцитами. Второй механизм – синтез факторов роста и цитокинов. Третий – прямое и опосредованное воздействие на Т и В лимфоциты, что уменьшает степень активности воспалительного ответа в поврежденной печени. Вероятны иные механизмы, которые до настоящего времени не изучены в полной мере и требуют детализации [10].

Сложно сказать, насколько конкретный механизм действия ММСК влияет на каждую из составляющих полученных результатов, в особенности при отсутствии данных о выживаемости ММСК, морфологии печени на разных сроках после операции. В литературе данные, касающиеся выживаемости ММСК после трансплантации, разнятся в зависимости от пути введения клеток, экспериментальной модели и используемого метода маркировки [20]. При использовании аналогичной нашей модели (резекция 70% печени и внутривенное введение ММСК крысам) меченые клетки обнаруживали в печени на 3 сут. после операции, они составляли 8% от всех клеток органа [21], что подтверждает их выживаемость. Однако этих данных недостаточно для точного подтверждения реализации какого-либо из механизмов действия ММСК.

Улучшение синтетической функции и массы печени после трансплантации ММСК отмечали и другие авторы [17, 22]. Однако при использовании других моделей им также удалось выявить статистически значимые различия при анализе уровня билирубина

[22]. Работы, оценивающие влияние ММСК на показатели системы свертывания крови при печеночной недостаточности, крайне малочисленны, в основном это единичные клинические случаи применения ММСК, которые также подтверждают улучшение параметров коагулограммы [23].

При анализе полученных данных трудно ответить на вопрос, почему в экспериментальной группе с 1 по 4 сут. отмечалось улучшение показателей МНО и АЧТВ, а более высокий уровень альбумина и общего белка в той же группе выявлялся на 4 и 14 сут. после резекции печени. Если АЧТВ и МНО отражают синтетическую функцию (все факторы свертывания, за исключением фактора VIII, синтезируются в печени), то почему синтез альбумина и общего белка происходит на более поздние сроки после операции? Возможно, имеются другие, специфические механизмы влияния ММСК на свертывающую систему крови.

Влияние ММСК на активность печеночных ферментов отмечали и другие авторы в своих работах [9, 12, 24], однако они оценивали преимущественно АЛТ и АСТ, а не ЩФ и выявили статистически значимые различия между контрольной и экспериментальной группой. Отличие полученных нами результатов можно объяснить использованием другой экспериментальной модели ОПН (не лучевой и фармакологической) и сроками выведения из эксперимента, а улучшение ЩФ на 1 сут. после ОРП скорее всего связно с противовоспалительным действием ММСК.

Заключение

Трансплантация ММСК костного мозга после обширной резекции печени способствовала восстановлению массы печени, синтетической функции органа (синтез общего белка, альбумина, прокоагулянтов) и уменьшала степень активности печеночных ферментов (ЩФ), но не влияла на концентрацию АЛТ и АСТ и уровень прямого билирубина в крови. Таким образом, ММСК костного могут занять определенное место в комплексном лечении ОПН в послеоперационном периоде. Однако для более полного понимания механизмов терапевтического действия ММСК при пострезекционной печеночной недостаточности необходимо проведение дополнительных исследований.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов. Финансирование исследования осуществлялось за счет средств ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P. et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. Ann. Surg. 2006; 243: 373–9.
2. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении. Анналы хирургической гепатологии 2010; 15: 9-17.
3. Mahnken A.H. Current status of transarterial radioembolization. World J. Radiol. 2016; 8: 449–59.
4. Masayuki I., Toru M., Kohei H. et al. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. World J. Hepatol. 2014; 6: 745-51.
5. Shan J., Quan F., Gerile W. et al. Management of post-hepatectomy complications. World J. Gastroenterol. 2013; 19: 7983-91.
6. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. NEJM 2013; 369: 2525-34.
7. Knoefel W.T., Alexander A., Tustas R.Y. et al. Stem cell-induced liver regeneration. Zentralbl. Chir. 2013; 138: 166-72.
8. Vivarelli M., Vincenzi P., Montalti R. et al. ALPPS Procedure for extended liver resections: a single centre experience and a systematic review. PLoS One 2015; 10: 23.
9. Lihua S., Xiaotang F., Lijuan Z. et al. Bone mesenchymal stem cell transplantation via four routes for the treatment of acute liver failure in rats. Inter. J. Mol. Med. 2014; 34: 987-96.
10. Liu W., Song F., Ren L. et al. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. Cell. Mol. Med. 2015; 3: 511-20.
11. Котенко К.В., Восканян С.Э., Еремин И.И., и др. Перспективы применения клеточных продуктов в хирургической гепатологии. Гепатогастроэнтерология 2011; 5-6: 208-16.
12. Deng L., Liu G., Wu X. et al. Adipose derived mesenchymal stem cells efficiently rescue carbon tetrachloride-induced acute liver failure in mouse. Sci. World J. 2014; 1-8.
13. Alison M.R., Islam S., Lim S. Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. Pathol. 2009; 217: 282-98.
14. Рудаков В.С., Восканян С.Э., Еремин И.И. и др. Экспериментальные модели острой печеночной недостаточности. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2015; 4: 138-44.
15. Sun X.E., Zhang X.Q., Liu M.M. Effect of bone marrow mwsenchymal stem cells on the TGF-B1/Smad signaking pathway of hepatic stellate. Gen. Mol. Res. 2015; 14: 8744-54.
16. Tsai C.Y., LinY.S., Yeh T.S. et al. Disrupted hepatic adiponectin signaling impairs liver regeneration of steatotic rats. Chang Gung Med. J. 2011; 34(3): 248-59.
17. Shufang Y., Tao J., Rongiong Z. et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on acute hepatic failure in rats. Exp. Ther. Med. 2014; 8: 1150-8.
18. Yılmaz E. D., Motor S., Sefil F. et al. Effects of paliperidone palmitate on coagulation: an experimental study. Sci. World J. 2014; 1-5.
19. Michalopoulos G.K., Marie C. Liver Regeneration. DeFrances Science 1997; 276: 60-6.
20. Panpan C., Jiajia C., Chenxia H. et al. Noninvasive in-vivo tracing and imagimg of transplanted stem cells for liver regeneration. Stem Cell Res. Ther. 2016; 7: 1-11.
21. Akhan E., Tuncel D., Akcali K.C. Nanoparticle labeling of bone marrow-derived rat mesenchymal stem cells: their use in differentiation and tracking. Biomed. Res. Int. 2015; 19: 511-20.
22. 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: 2053–9.
23. Kharaziha P., Hellström P.M., Noorinayer B. et al. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II. Eur. J. Gastroenterol Hepatology 2009; 21: 1199-205.
24. Jiamin Z., Shiyuan Z., Yi Z. et al. Hepatocyte growth factor gene-modified adipose derived mesenchymal stem cells ameliorate radiation induced liver damage in a rat model. Plos One 2014; 9 (12): 1-20.

Поступила: 05.10.2016