



МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ ФИБРОЗА/ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Лукашик С. П.¹, Алейникова О. В.², Цыркунов В. М.³, Исайкина Я. И.², Романова О. Н.², Шиманский А. Т.², Кравчук Р. И.³

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»

² ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

³ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Обсудить предпосылки и имеющиеся результаты трансплантации стволовых клеток костного мозга как перспективного метода лечения фиброза/цирроза печени.

Основные положения. Актуальность проблемы хронических гепатитов обусловлена их прогрессирующим течением с формированием цирроза печени и наблюдаемым высоким процентом летальных исходов. Консервативное лечение пациентов с декомпенсированным процессом требует проведения трансплантации печени, что в инфекционной гепатологии усугубляется высоким процентом реинфицирования трансплантата. Это делает необходимым изучение использования трансплантации стволовых клеток костного мозга, которые обладают определенным терапевтическим потенциалом, низкой иммуногенностью и способностью к направленной миграции. В экспериментальных моделях показаны механизмы воздействия МСК на ограничение прогрессирования фиброза печени и стимуляцию процессов регенерации. В клинических исследованиях отмечается хорошая переносимость и относительная безопасность введения аутологичных МСК, а также положительные эффекты, характеризующиеся улучшением синтетической функции печени, уменьшением класса тяжести цирроза по шкалам Чайлд-Пью и MELD, снижением уровня общей смертности. Приводятся результаты собственного проспективного пилотного исследования с применением аутологичных МСК из костного мозга у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени.

Заключение. МСК способны оказывать множественные синергичные воздействия на ЗКИ, уменьшать воспалительный процесс в ткани печени и ремоделировать процессы фиброгенеза. Для объективного подтверждения клинических преимуществ метода, оценки долгосрочной эффективности и безопасности применения МСК, а также выработки рациональных стратегий необходимы дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: фиброз печени; мезенхимальные стволовые клетки костного мозга; трансплантационная терапия

SUMMARY

The purpose of the review. Discuss the background and available results of transplantation of bone marrow stem cells as a promising treatment of hepatic fibrosis.

Key provisions. Actuality of the problem of chronic hepatitis is present due to their progressive course with the formation of liver cirrhosis and a high level of mortality. Conservative treatment of patients with decompensated process requires a liver transplantation that is compounded by the high percentage of graft reinfection in infectious hepatology. It is necessary to study the use of bone marrow-derived stem cells transplantation, because MSCs have certain therapeutic potential, low immunogenicity and the capacity for directional migration. In experimental models MSCs mechanisms of action are shown to limit the progression of liver fibrosis and stimulation of regeneration processes. In clinical studies good tolerability and relative safety of administration of autologous MSCs have reported as well as the positive effects on liver synthetic function, a decrease in the severity of cirrhosis on class Child-Pugh and MELD, reduction in overall mortality are shown. The results of our own prospective pilot study using autologous MSCs from bone marrow in patients with HCV-associated liver cirrhosis are described.

Conclusion. MSCs can exert multiple synergistic effects on the hepatic stellate cells, reduce inflammation in the liver tissue remodeling processes and fibrogenesis. For objective evidence of the clinical benefits of the method, evaluation of long-term efficacy and safety of MSCs, as well as developing rational strategies, further clinical studies are required.

Keywords: fibrosis; mesenchymal stem cells of bone marrow; transplant therapy

ВВЕДЕНИЕ

Хронические диффузные заболевания печени не утратили свою актуальность в связи с их прогрессирующим течением и формированием с течением времени цирроза, что обуславливает высокий процент летальных исходов [6, 7]. В инфекционной гепатологии это в полной мере относится к хроническому гепатиту С [11, 20]. Так, согласно данным ВОЗ, в настоящее время в Европе цирроз печени обуславливает 1,8% всех случаев смерти и около 170 000 случаев смерти ежегодно [25]. В Республике Беларусь за период 1987–2012 гг. количество протоколов вскрытий, в которых зафиксированы признаки фиброза/цирроза печени, увеличилось с 4,6 до 14,5%. Среди умерших мужчины составили 62,8% (средний возраст — 49,2 лет), женщины — 37,2% (средний возраст — 59,3 года); в трудоспособном возрасте умерли 77,6% мужчин и 55,2% женщин [1].

Еще одной актуальной проблемой является эффективность терапии цирроза печени, в том числе сформировавшегося под воздействием вируса гепатита С. Пациентам с декомпенсированным процессом на определенных этапах требуется проведение трансплантации печени, что не всегда возможно в связи с нехваткой донорских органов. Кроме того, даже после успешно проведенной трансплантации наблюдается высокий процент реинфицирования трансплантата вирусом.

Сложившаяся ситуация делает необходимым разработку новых эффективных стратегий терапии. Так, к концу 2012 года было зарегистрировано более 170 клинических испытаний по применению стволовых клеток при заболеваниях печени, которые продемонстрировали возможность положительного влияния цитотерапии на основные механизмы прогрессирования патологического процесса в печени [13]. Многие из них описывают терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток (МСК), представляющих собой гетерогенную популяцию клеток, которые могут быть получены из различных тканей, включая костный мозг, жировую ткань, плаценту, пуповинную кровь. Они способны дифференцироваться не только в клетки мезодермального, но в определенных условиях и в клетки экто- и эндодермального происхождения [26]. Учитывая низкую иммуногенность и способность к направленной миграции, МСК в последние годы стали предметом интенсивных исследований в качестве потенциальных клеточных кандидатов для стимуляции репарации различных тканей, в том числе печени. В клинических исследованиях показано, что при лечении МСК отмечается его хорошая переносимость и безопасность, а также положительные эффекты, характеризующиеся улучшением синтетической функции печени, уменьшением класса тяжести цирроза по шкалам Чайлд-Пью и MELD, снижением уровня общей смертности [15, 16, 22, 23, 30, 31]. Важно отметить, что наиболее безопасным подходом считается использование аутологичного клеточного материала.

СПОСОБНОСТЬ МСК ОГРАНИЧИВАТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Фиброз и цирроз печени возникают в результате дисбаланса между процессами фиброгенеза и фибролиза, происходящими в ткани печени при ее повреждении. Поэтому терапевтический подход, который способен модулировать данный дисбаланс в сторону фибролиза, будет являться успешным, так как должен приводить к редукции экстрацеллюлярных матриксных протеинов (ЭМП), морфологическому и клиническому улучшению. На данном этапе существуют экспериментальные исследования на моделях повреждения и фиброза печени с применением МСК, в результате которых были получены обнадеживающие данные. В связи с этим авторами было высказано предположение, что МСК способны оказывать значительное влияние на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса [5, 12].

Способность МСК взаимодействовать со звездчатыми клетками Ито (ЗКИ) в настоящее время активно обсуждается. Известно, что при вирусном поражении печени ЗКИ являются основным источником фибриллярных коллагенов и других ЭМП, входящих в состав фиброзной ткани. В условиях развившегося воспалительного процесса ЗКИ претерпевают фенотипические изменения и переходят от состояния покоящихся, ретиноидзапасающих клеток, к пролиферирующим, миофибробластоподобным, экспрессирующим α -гладкомышечный актин [3, 13, 14].

В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что после трансплантации МСК могут оказывать множественные синергичные воздействия на состояние и функциональную активность ЗКИ: ингибировать активированные клетки и/или модулировать их эффекты, а также предотвращать их новую активацию.

МСК способны оказывать *ингибирующее действие* на пролиферативную и фиброгенную функцию активированных ЗКИ, а также вызывать апоптоз ЗКИ, что сопровождается значительным уменьшением депозитов ЭМП в ткани печени [4, 9, 24, 28]. Лежащие в основе механизмы объясняются паракринным влиянием МСК посредством ИЛ-10, фактора некроза опухоли альфа и гепатоцитарного фактора роста. В то же время установлено, что активированные ЗКИ сами могут выделять ИЛ-6, индуцирующий секрецию мезенхимальными клетками ИЛ-10, предполагая динамическое взаимодействие клеток в сложившемся микроокружении [19].

Кроме того, описано *модулирующее воздействие* МСК на ЗКИ. Установлено, что процессы фиброгенеза и фибролиза находятся в динамическом равновесии во многом благодаря сбалансированному взаимодействию между матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИММП) — те и другие эспрессируются ЗКИ. При благоприятных условиях спонтанного разрешения фиброза

у пациентов с циррозом печени было продемонстрировано увеличение апоптоза ЗКИ, снижение экспрессии ТИММП и увеличение активности коллагеназы. Такая корреляция подчеркивает потенциальную роль ТИММП в регулировании выживаемости ЗКИ. В исследовании *in vitro* было показано, что ТИММП-1 способен ингибировать апоптоз ЗКИ через эффекты торможения на ММП [18]. Этот же механизм был исследован *in vivo* на модели крыс с инфарктом миокарда, которым проводилась трансплантация МСК. Было отмечено, что в инфарцированном миокарде по сравнению с контролем наблюдается значительное снижение экспрессии ТИММП-1, коллагена I и III, трансформирующего фактора роста- β 1 и улучшение функционального состояния миокарда [27]. Теоретически подобные молекулярные изменения могут происходить и в ткани печени, значительно улучшая механизмы репарации. Так, показано, что большинство молекул секретируемых МСК и связанных с фиброгенезом являются антифиброгенными, что указывает на способность клеток участвовать в деградации ЭМП. Однако тонкий механизм такого явления сложен и пока до конца не изучен.

Рядом исследователей были продемонстрированы доказательства способности МСК предупреждать переход ЗКИ от состояния покоя к состоянию активности («профилактическое» действие МСК). Так, в условиях эксперимента *in vitro* (в ко-культуре МСК и ЗКИ) количество ЗКИ в фазе G0 клеточного цикла увеличивалось, а в фазе S — уменьшалось [28].

МСК УЛУЧШАЮТ ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ В ПЕЧЕНИ

По мнению ряда авторов, это еще одна важная цель цитотерапии. Уменьшение воспаления и количества экстрацеллюлярных матричных протеинов в ткани печени с помощью стволовых клеток может быть основой для активации регенерации гепатоцитов. Так, в исследованиях было продемонстрировано, что МСК обладают этим потенциалом, продуцируя соответствующие цитокины и факторы роста [29, 30]. Механизмы воздействия МСК на процессы регенерации печени и возможности этого направления при циррозе печени требуют дальнейшего уточнения.

Однако в результатах экспериментальных исследований имеются некоторые противоречия. Так, существуют работы, демонстрирующие, что МСК в ткани печени сами способны приобретать миофибробластный фенотип и секретировать некоторые молекулы, проявляющие профиброгенную активность [8, 10, 21]. Объяснением неоднозначности полученных результатов могут служить различия в использовавшихся экспериментальных моделях и методологических подходах. Кроме того, можно предположить, что варибельность дифференцировки и эффектов МСК может зависеть от характера поражения печени, сроков цитотрансплантации,

а также характеристик микросреды, оказывающих влияние на хоминг и приживание МСК в ткани печени. Для уточнения механизмов взаимодействия, происходящих в патологически измененной печени после трансплантации МСК, необходимо проведение дальнейших исследований.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Переход от доклинического этапа к клиническому применению стволовых клеток у пациентов с фиброзом/циррозом печени вызвал большой интерес. В настоящее время существует несколько клинических исследований по лечению цирроза печени стволовыми клетками костного мозга. Однако пока все они проведены на небольшом количестве пациентов и различаются по использованным видам клеток и технологиям цитотрансплантации. Так, в одно из них было включено 9 пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Для лечения использовались аутологичные клетки костного мозга, которые вводились в периферическую вену пациентов. Через 24 недели от начала терапии в биохимическом анализе крови наблюдалось увеличение показателей общего белка и альбуминов, уменьшение α -фетопротеина и степени тяжести цирроза по шкале Чайлд-Пью, а также снижение экспрессии ядерного антигена клеточной пролиферации при биопсии печени [23].

Позднее, в 2007 г., Mohamadnejad и соавт. провели два исследования с включением пациентов с декомпенсированным циррозом печени. В первом из них авторы вводили в периферическую вену пациентов аутологичные МСК костного мозга. В результате проведенного исследования было достигнуто улучшение функции печени (снижение уровня АлАТ, уменьшение количества баллов MELD) и сделаны выводы об эффективности и безопасности исследования [16]. Во втором своем исследовании для лечения пациентов с декомпенсированным циррозом печени авторы использовали трансплантацию CD34⁺-стволовых клеток костного мозга, вводя их через печеночную артерию, но не получили аналогичных оптимистических результатов [17]. Кроме того, было сделано заключение о небезопасности процедуры трансплантации CD34⁺ через печеночную артерию.

Учитывая важность описываемой патологии, авторы настоящей статьи провели собственное проспективное пилотное клиническое исследование с применением аутологичных МСК костного мозга. Целью явилась оценка влияния трансплантации аутологичных МСК, полученных из костного мозга и имплантированных в паренхиму печени, на патологический процесс у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом. При планировании исследования на основании знаний о структуре и результатах доклинических и предыдущих

клинических испытаний нами проведена коррекция некоторых принципиальных составляющих для нивелирования их негативного влияния на объективность получаемых данных и более точную оценку результатов терапии. Была использована популяция МСК, выделенных из костного мозга пациентов, и разработан метод трансплантации, позволивший лучше понять морфологическую составляющую патологического процесса, оцениваемого в динамике по результатам повторных биопсии печени [2].

Для *in vitro* исследования аутологичные МСК, выделенные из образцов костного мозга, культивировались в присутствии HGF, bFGF, онкостатина М, ITS и дексаметазона. Через 21 день был проведен морфологический анализ, *real-time* ПЦР, и окрашивание на гликоген. Результаты показали, что на 21-й день культивирования в дифференцировочной среде морфология МСК менялась и большинство клеток приобретало полигональную форму с центрально расположенным ядром (рис. 1, см. цветную вклейку).

Дифференцированные клетки в отличие от МСК демонстрировали положительное окрашивание на гликоген (рис. 2, см. цветную вклейку).

Анализ маркеров, специфических для гепатоцитов, выявил увеличение клетками уровня экспрессии HNF1 α , CYP3 α 4 и альбумина ($p < 0,05$) и незначительное увеличение экспрессии СК18 на 21-й день дифференцировки. Таким образом, при разработанных условиях культивирования МСК приобретали характеристики гепатоцитов.

После утверждения протокола исследования комитетом по этике в исследование были включены 6 пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени класса тяжести В и С по Чайлд-Пью: средний возраст 44,5 \pm 2,7 года; 3 мужчин, 3 женщины. МСК в дозе 115 (24–155) \times 10⁶ клеток разводили в 5 мл физиологического раствора и вводили под контролем УЗИ в паренхиму печени. Результаты лечения анализировались по клиническим и биохимическим данным, а также комплексной морфологической оценке биоптата печени (световая микроскопия, иммуногистохимия, электронная микроскопия) до начала терапии и через 6 месяцев после трансплантации МСК.

Клиническая субъективная оценка общего состояния пациентов показала улучшение самочувствия

уже через месяц после трансплантации МСК. Через 6 месяцев отмечалось улучшение функциональных проб печени: снижение АлАТ и билирубина. Морфологическое исследование биоптатов печени до лечения и через 6 месяцев после трансплантации показало активацию процессов фибролиза и регенерации гепатоцитов, что продемонстрировано на рис. 3–6 на примере пациента Д.

В процессе введения МСК и на протяжении всего периода наблюдения ни у кого из пациентов осложнений не наблюдалось.

Таким образом, было продемонстрировано, что МСК костного мозга могут *in vitro* проходить процесс дифференцировки в гепатоцитоподобные клетки, обладающие морфологией и экспрессией генов, характерных для гепатоцитов. Терапевтическое использование интрапаренхимальных инъекций МСК является безопасной процедурой, может улучшить функциональное состояние печени, ускорить репаративные процессы в гепатоцитах и уменьшить количество экстрацеллюлярных матриксных протеинов в ткани печени у пациентов с циррозом.

ПЕРСПЕКТИВЫ И СТРАТЕГИИ КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ

Лечение мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга пациентов с хронической печеночной недостаточностью и/или циррозом печени представляется захватывающим и в то же время очень сложным этапом в трансплантационной гепатологии. С одной стороны, показано, что МСК способны корректировать воспалительный процесс и ремоделировать экстрацеллюлярный матрикс в сторону его уменьшения при наличии в ткани печени оптимального микроокружения. С другой стороны, на настоящем этапе такая терапия нуждается в существенной доработке и поэтому пока не может быть рекомендована для широкого применения в клинической практике. Для того чтобы подтвердить преимущества трансплантации МСК у пациентов с уже сформировавшимся фиброзом/циррозом печени, оценить ее долгосрочную эффективность и безопасность, выработать эффективные стратегии для конкретных групп пациентов, необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

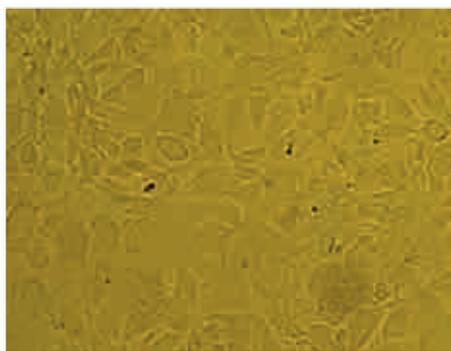
1. Актуальные вопросы гепатологии // Мат. 10-го межд. симпозиума гепатологов Беларуси / под ред. В. М. Цыркунова. — Гродно: ГрГМУ, 2013. — 172 с.
2. Алейникова О. В., Лукашик С. П., Цыркунов В. М. и др. Первый опыт трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга больным хроническим гепатитом С на стадии цирроза печени // Вести НАН. — 2010. — № 4. — С. 3–15.
3. Лукашик С. П., Цыркунов В. М., Андреев В. П. и др. Патогенетическая роль популяции звездчатых клеток Ито и клеточных коопераций в формировании фиброза при хроническом гепатите С // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 7–12.
4. Asai K., Tamakawa S., Yamamoto M. et al. Activated hepatic stellate cells overexpress p75 NTR after partial hepatectomy and undergo apoptosis on nerve growth factor stimulation // Liver Int. — 2006. — Vol. 26. — P. 295–603.
5. Aziz M. T. A., Atta H. M., Mahfouz S. et al. Therapeutic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on experimental liver fibrosis // Clin. Biochem. — 2007. — Vol. 40. — P. 893–899.
6. Bataller R., Brenner D. Liver fibrosis // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 209–218.
7. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe, a review of available epidemiological data. Geneva: European Association for the Study of the Liver; 2013. URL: www.easl.eu.

8. *Carvalho A. B., Quintannilha L. F., Dias J. V. et al.* Bone marrow multipotent mesenchymal stem cells do not reduce fibrosis or improve function in a rat model of severe chronic liver injury // *Stem Cells*. — 2008. — Vol. 26. — P. 1307–1314.
9. *Chen X., Li Y., Wang L. et al.* Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production // *Neuropathol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 275–279.
10. *Di Bonzo L. V., Ferrero I., Cravanzola C. et al.* Human mesenchymal stem cells as a two-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 223–231.
11. *EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection* // *J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 60. — P. 245–264.
12. *Fang B., Shi M., Liao L. et al.* Systemic infusion of FLK1+ mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice // *Transplant.* — 2004. — Vol. 78. — P. 83–88.
13. *Forbes S. J., Newsome P. N.* New horizons for stem cell therapy in liver disease // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 496–499.
14. *Friedman S. L.* Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver // *Physiol. Rev.* — 2008. — Vol. 88. — P. 125–172.
15. *Friedman S. L.* Evolving challenges in hepatic fibrosis // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7. — P. 425–436.
16. *Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Mohyeddin-Bonab M. et al.* Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis // *Arch. Iran Med.* — 2007a. — Vol. 10. — P. 459–466.
17. *Mohamadnejad M., Namiri M., Bagheri M. et al.* Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2007b. — Vol. 13. — P. 3359–3363.
18. *Murphy F. R., Issa R., Zhou X. et al.* Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 11069–11076.
19. *Parekkadan B., van Poll D., Megeed Z. et al.* Immunomodulation of hepatic stellate cells by mesenchymal stem cells // *Biochem. Biophys. Res. Commu.* — 2007a. — Vol. 363. — P. 247–252.
20. *Poynard T., Yuen M. F., Ratziu V., Lai C. L.* Viral hepatitis C // *Lancet.* — 2003. Vol. 362. — P. 2095–2100.
21. *Russo F. P., Alison M. R., Bigger B. W. et al.* The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1807–1821.
22. *Shi M., Zhang Z., Xu R. et al.* Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients // *Stem. Cells. Transl. Med.* — 2012. — Vol. 1. — P. 725–731.
23. *Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al.* Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy // *Stem Cells.* — 2006. — Vol. 24. — P. 2292–2298.
24. *Trim N., Morgan S., Evans M. et al.* Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156. — P. 1235–1243.
25. *Zatonski W. A., Sulkowska U., Manczuk M. et al.* Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe // *Eur. Addict. Res.* — 2010. — Vol. 16. — P. 193–201.
26. *Uccelli A., Moretta L., Pistoia V.* Mesenchymal stem cells in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 726–736.
27. *Xu X., Xu Z., Xu Y., Cui G.* Effects of mesenchymal stem cell transplantation on extracellular matrix after myocardial infarction in rats // *Corn. Artery. Dis.* — 2005. — Vol. 16. — P. 245–255.
28. *Zhao D. C., Lei J. X., Chen R. et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rat // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 14. — P. 3431–3440.
29. *Zhang L., Theise N., Chua M., Reid L. M.* The stem cell niche of human livers: symmetry between development and regeneration // *Hepatology.* — 2008. Vol. 48. — P. 1598–1607.
30. *Zhang Z., Lin H., Shi M. et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 112–120.
31. *Zhang Z., Fu-Sheng W.* Stem cell therapies for liver failures and cirrhosis // *Journal of Hepatology.* — 2013. — Vol. 59, Is. 1. — P. 183–185.

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ ФИБРОЗА/ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ



А



Б

Рис. 1. Изменение морфологии МСК при направленной дифференцировке в гепатоцитоподобные клетки: А — оригинальный фибробластоидный фенотип МСК до дифференцировки; Б — полигональный фенотип клеток после трех недель дифференцировки

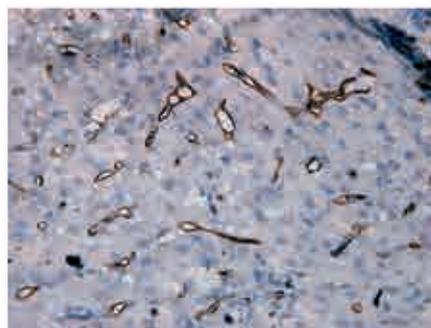


А

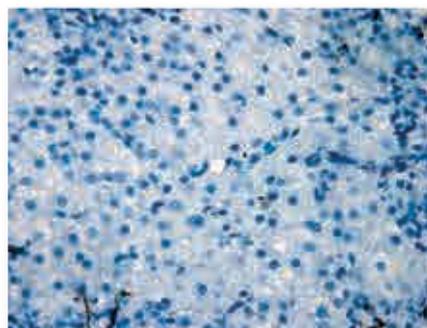


Б

Рис. 2. Содержание альбумин-положительных клеток в культуре МСК КМ после трех недель направленной гепатогенной дифференцировки: А — недифференцированные МСК; Б — клетки после трех недель дифференцировки

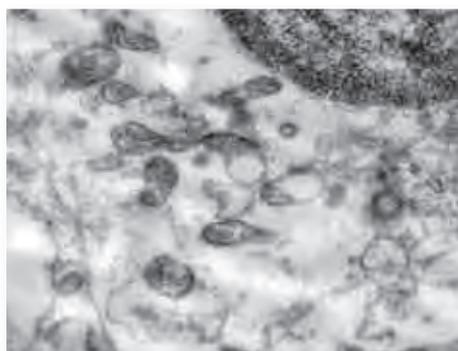


А

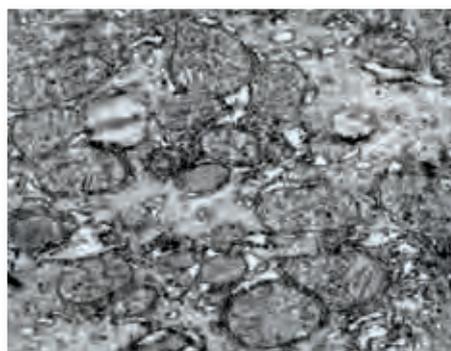


Б

Рис. 3. Капилляризация синусоидов: А — до трансплантации МСК: выраженная капилляризация синусоидов. ИГР: CD34. $\times 400$; Б — через 6 месяцев после трансплантации МСК: слабовыраженная капилляризация синусоидов. ИГР: CD34. $\times 400$

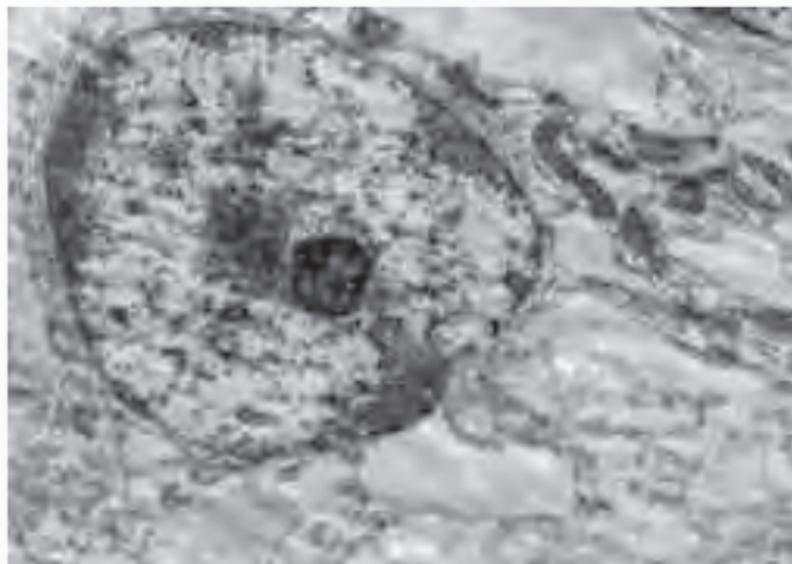


А

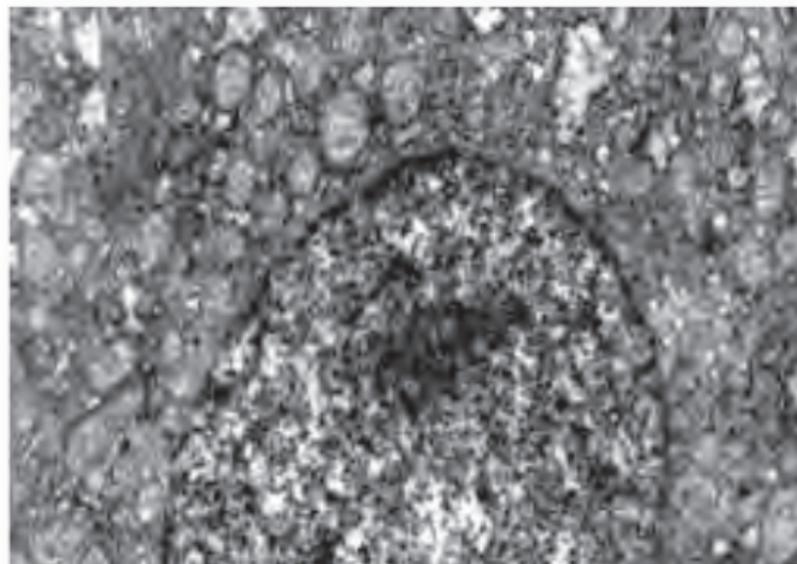


Б

Рис. 4. Состояние митохондрий гепатоцитов: А — до трансплантации МСК: митохондрии с атипизмом форм, редукцией крист, конденсированным матриксом, отслоением наружной мембраны, образованием пузырей. $\times 10\,000$; Б — через 6 месяцев после трансплантации МСК: митохондрии многочисленные, гипертрофированные, с диффузной локализацией, полиморфизмом, делящиеся, с многочисленными кристами. $\times 10\,000$



А



Б

Рис. 5. Ядра гепатоцитов: А — до трансплантации. Ядро гепатоцита округлой формы. Маргинация хроматина. Компактное ядрышко с преимущественно фибрилярным компонентом. Вакуольная дистрофия в цитоплазме гепатоцита. $\times 10\ 000$; Б — через 6 месяцев после трансплантации МСК. Ядро гепатоцита овальной формы. Ядрышко с преимущественно гранулярным компонентом. $\times 15\ 000$