

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Маклакова И.Ю.<sup>1,2</sup>, Гребнев Д.Ю.<sup>1,2</sup>, Юсупова В.Ч.<sup>1</sup>, Примакова Е.А.<sup>3</sup>

## Изучение хоуминга ММСК после резекции печени

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3;

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, г. Екатеринбург, Россия, ул. Карла Маркса, д. 22 А;

<sup>3</sup>РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь

**Цель работы** - изучение направленного движения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), выделенных из плаценты, в различные органы и ткани лабораторных животных в физиологических условиях и после субтотальной резекции печени. **Методика.** Клеточную культуру ММСК получали из хориона плаценты лабораторных крыс. Культивирование ММСК проводилось в условиях CO<sub>2</sub>— инкубатора при температуре 37 °С с содержанием углекислого газа 5% и влажностью 90%. Замену среды проводили каждые 3–4 сут до достижения клетками 70–80 % конfluence. При формировании соответствующего монослоя осуществлялся пересев клеток. При трансплантации лабораторным животным была использована культура ММСК 3-го пассажа. Введение клеток производили сразу после выполнения субтотальной резекции печени. Резекция 70% печени у крыс выполнена по методике G.M. Higgins, R.M. Anderson. Введение ММСК, меченых акридиновым оранжевым, осуществляли внутривенно, интраперитонеально, в печеночную артерию, в портальную вену в дозе 4 млн кл/кг. массы тела. Анализ распределения ММСК проводили через 3 и 24 ч. **Результаты.** Показано, что через 1 сут после введения клеток ложно-оперированным животным не отмечено существенных изменений распределения ММСК по сравнению с их распределением через 3 ч. Однако если введение клеток сопряжено с оперативным вмешательством (лапаротомия для обеспечения введения клеток в *v. portae* и *a. hepatica*) происходит снижение их количества в периферической крови. Через 1 сут после резекции печени в изучаемых органах и тканях (периферическая кровь, легкое, селезенка, костный мозг, тонкий кишечник, почка) содержание трансплантированных ММСК ниже по сравнению с их количеством в тот же период времени в данных органах и тканях без резекции печени. Обращает внимание значительное увеличение количества введенных клеток в печени после ее резекции как через 3 ч, так и через 24 ч по сравнению с физиологическими условиями.

**Заключение.** Отмечено значительное увеличение количества клеток в печени после ее резекции вне зависимости от способа введения. Внутривенный способ введения клеток показал низкую эффективность доставки клеток в органы и ткани организма.

**Ключевые слова:** мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; хоуминг; резекция печени.

**Для цитирования:** Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Примакова Е.А. Изучение Хоуминга ММСК после резекции печени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(1):40-45.

**DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.40-45**

**Для корреспонденции:** Гребнев Дмитрий Юрьевич, доктор мед. наук, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», лаб. антивозрастных технологий, e-mail: dr-Grebnev77@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 05.10.2018

Maklakova I.Yu.<sup>1,2</sup>, Grebnev D.Yu.<sup>1,2</sup>, Yusupova V.Ch.<sup>1</sup>, Primakova E.A.<sup>3</sup>

## THE STUDY OF MMSC HOMING AFTER LIVER RESECTION

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Repin Str. 3, Ekaterinburg 620028, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of Medical Cell Technologies, Karla Marksa Str. 22A, Ekaterinburg 620026, Russian Federation;

<sup>3</sup>National Science and Practice Center of Organ and Tissue Transplantation at the Ultrasound Municipal Clinical Hospital #9, Minsk, Belarus

The **aim** was to study migration of multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) isolated from the placenta to various organs and tissues of laboratory animals under the physiological conditions and after subtotal liver resection.

**Method.** The MMSC cells for culturing were obtained from the rat placental chorion. MMSCs were cultured in a CO<sub>2</sub> incubator at 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, and 90% humidity. The medium was replaced every 3–4 days until the cells reached 70–80 % confluence. Upon formation of an appropriate monolayer the cells were passed. The third passage culture of MMSC was used for transplantation to laboratory

animals. Cells were injected immediately after subtotal liver resection. The 70% rat liver resection was performed according to the method of G.M. Higgins and R.M. Anderson. The acridine orange labeled MMSC were injected intravenously, intraperitoneally, into the hepatic artery, and into the portal vein at a dose of  $4 \times 10^6$  cells/kg body weight. The MMSC distribution was analyzed at 3 and 24 hours. **Results.** In 24 h after the cell injection in the absence of liver resection, no significant changes were observed in the MMSCs distribution compared to their distribution in 3 hours. However, when the cell injection was associated with a surgery (laparotomy to ensure the cell injection into the portal vein and hepatic artery) the cell number was decreased in the peripheral blood. At one day after liver resection, the content of transplanted MMSCs was lower in the studied organs and tissues (peripheral blood, lung, spleen, bone marrow, small intestine, and kidney) compared to the respective values without liver resection in the same period. Noticeably, the number of injected cells was significantly increased in the liver at both 3 and 24 hours after resection compared to the physiological conditions. **Conclusion.** The number of cells was significantly increased in the liver after resection regardless of the cell administration route. Intraperitoneal cell injection showed a low effectiveness of cell delivery to organs and tissues.

**Keywords:** multipotent mesenchymal stromal cells; homing; liver resection.

**For citation:** Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Yusupova V.Ch., Primakova E.A. The study of MMSC Homing after liver resection. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(1): 40-45. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2019.01.40-45

**For correspondence:** Grebnev Dmitriy Yurievich (Head. Department of pathological physiology of the USMU is conducted by the Ministry of health of Russia, Ph. D., senior researcher "Institute of medical cell technologies", laboratory of anti-aging technology), e-mail: dr-Grebnev77@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Information about authors:**

Maklakova I.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>

Grebnev D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

**Received** 05.10.2018

## Введение

В настоящее время накоплен значительный материал, свидетельствующий об эффективности использования стволовых клеток для активации репаративных процессов в печени в условиях ее повреждения [1–3]. Для этих целей широко используются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК). Это связано с биологическими особенностями ММСК [4–7]. ММСК активируют процессы регенерации печени через выработку факторов стволовой клетки, что приводит к увеличению числа клеток Ито в печени, увеличению количества гепатоцитов. ММСК способны также вырабатывать ферменты - матриксные металлопротеиназы, обеспечивающие разрушение коллагена 1-го и 5-го типов, что приводит к обновлению внеклеточного матрикса. Кроме того, ММСК вырабатывают противовоспалительные цитокины (ИЛ10, TGF- $\beta$ ), снижающие экспрессию pF-kB в воспалительных клетках, что, в свою очередь, препятствует дифференцировке клеток в миофибробласты, усиливают их апоптоз [8]. В результате в ММСК преобладают процессы образования гепатоцитов и обновления внеклеточного матрикса. В отечественной и зарубежной литературе обсуждаются данные о различном влиянии трансплантированных ММСК на репаративные процессы в печени при различных способах их введения: в хвостовую вену, в воротную вену, в печеночную

артерию, внутрибрюшинно [9]. Это обусловило необходимость изучения биораспределения ММСК в зависимости от способа их введения.

Цель исследования – изучение направленного движения ММСК, выделенных из плаценты, в различные органы и ткани лабораторных животных в физиологических условиях и после субтотальной резекции печени.

## Методика

Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016. Работа одобрена этическим комитетом института. Клеточную культуру ММСК получали из хориона плаценты лабораторных животных. Мононуклеарную фракцию клеток выделяли путем последовательной механической и ферментативной (раствор аккутазы (Millipore, США)) обработки ткани плаценты. Для получения первичной культуры ММСК осуществляли пассаж мононуклеарной фракции клеток, выделенных из ткани плаценты, в специализированной среде для культивирования ММСК в чашки Петри в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток на  $1 \text{ см}^2$ . Культивирование ММСК проводилось в условиях  $\text{CO}_2$  – инкубатора при температуре  $37^\circ\text{C}$  с содержанием углекислого газа 5% и влажностью 90%. Замену среды проводили каждые 3-4 сут до достижения

клетками 70-80% конфлюэнтности. При формировании соответствующего монослоя осуществляли перевес клеток. Для оценки хоуминга при трансплантации лабораторным животным использовали культуру ММСК третьего пассажа.

*Приготовление раствора акридинового оранжевого.* Для приготовления рабочего 0,02% раствора акридинового оранжевого к 50 мкл 1% добавляли 2,5 мл 0,9% NaCl. Для окрашивания к суспензии клеток добавляли 0,02% раствора акридинового оранжевого в соотношении 1:1. Смесь инкубировали в темноте в течение 20 мин. С целью отмывки от акридинового

оранжевого суспензию клеток центрифугировали 15 мин при 1000 g.

Резекцию 70% печени у крыс выполняли по методике G.M. Higgins, R.M. Anderson [10]. Введение клеток производили сразу после выполнения субтотальной резекции.

ММСК, меченные акридиновым оранжевым, вводили внутривенно, интраперитонеально, в печеночную артерию и в портальную вену (4 млккл/кг массы тела). Распределение ММСК изучали через 3 и 24 ч.

*Получение суспензии клеток органов.* Образцы тканей органов (легкое, селезенка, сердце, тонкий кишеч-

Таблица 1

Распределение меченых акридин оранжевым ММСК в органах и тканях крысы без резекции печени (M±m, n=5)

Орган, ткань	Способ введения	Содержание клеток, %	
		3 ч	24 ч
Периферическая кровь	Внутривенно	0,0085±0,0007*	0,0076±0,0006
	<i>v.portae</i>	0,0086±0,0007*	Не обнаружено
	<i>a.hepatica</i>	0,0087±0,0004*	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	0,0044±0,0015°	0,0049±0,001°
Легкое	Внутривенно	0,0090±0,0015*	0,0083±0,0008*
	<i>v.portae</i>	0,0051±0,0005	0,0046±0,0007
	<i>a.hepatica</i>	0,0046±0,0009	0,0044±0,0010
	внутрибрюшинно	0,0023±0,0007°	0,0026±0,0009°
Селезенка	Внутривенно	0,0049±0,0009	0,0042±0,0016
	<i>v.portae</i>	0,0047±0,0008	0,0039±0,0015
	<i>hepatica</i>	0,0039±0,0008	0,0045±0,0016
	внутрибрюшинно	0,0042±0,0008	0,0047±0,0018
Костный мозг	Внутривенно	0,0051±0,0004	0,0049±0,0012
	<i>v.portae</i>	0,0048±0,001	0,0041±0,0016
	<i>hepatica</i>	0,0042±0,0006	0,0040±0,0012
	внутрибрюшинно	0,0023±0,0009°	0,0020±0,0003°
Сердце	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	<i>v.portae</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
	<i>hepatica</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Тонкий кишечник	Внутривенно	0,0048±0,0008	0,0037±0,0007
	<i>v.portae</i>	0,0043±0,0013	0,0043±0,0017
	<i>hepatica</i>	0,0040±0,0009	0,0047±0,0023
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Почка	Внутривенно	0,0045±0,0011	0,0037±0,0016
	<i>v.portae</i>	0,0041±0,0006	0,0046±0,0019
	<i>hepatica</i>	0,0044±0,0018	0,0042±0,0014
	внутрибрюшинно	0,0023±0,0004°	0,0023±0,0006°
Печень	Внутривенно	0,0039±0,0003	0,0049±0,001
	<i>v.portae</i>	0,0047±0,0008	0,0036±0,0007
	<i>hepatica</i>	0,0040±0,0015	0,0039±0,0018
	внутрибрюшинно	0,0038±0,0016	0,0047±0,0008

*Примечание.* \* – статистически значимые отличия от показателей содержания клеток в органах и тканях у лабораторных животных, (p<0,05); ° – отличие содержания клеток у лабораторных животных при внутрибрюшинном способе введения от содержания клеток при других способах введения (внутривенно, *v.portae*, *a.hepatica*).

ник, почка, печень, костный мозг) с целью удаления крови промывали в стерильном фосфатном буфере pH 7,2 - Dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS; Stem Cell Technologies, США), помещали в стерильную чашку Петри (диаметр 6 см) с 3,8 мл раствора Аккутазы (Millipore, США). Раствор аккутазы обеспечивает ферментативное разрушение межклеточных контактов, не разрушая при этом мембрану клеток. Ткань органа измельчали с помощью маленьких ножиц, суспензию инкубировали на шейкере при медленном покачивании в течение 7 мин при температуре 37 °С. С целью удаления дебриса суспензию клеток фильтровали через филь-

тры с размером пор 70 мкм (Millipore, США). Для выделения мононуклеарной фракции суспензию наносили на раствор лимфолайт-М (StemCell Technologies, США) в соотношении 1:1 и центрифугировали при 1000 g в течение 20 мин. Для освобождения от лимфолайт-М осуществляли центрифугирование при 300 g в течение 10 мин. Осадок суспендировали в растворе PBS, подсчет общего количества клеток проводили в камере Горяева.

*Костный мозг извлекали из бедренной кости. С помощью флуоресцентной микроскопии осуществляли подсчет клеток, окрашенных акридиновым оранже-*

Таблица 2

## Распределение меченых акридин оранжевым ММСК в органах и тканях крысы после резекции печени, (M±m, n=5)

Орган, ткань	Путь введения	Содержание клеток, %	
		3 ч	24 ч
Периферическая кровь	Внутривенно	0,0050±0,0008*	Не обнаружено
	<i>v. portae</i>	0,0049±0,0006*	Не обнаружено
	hepatica	0,0050±0,0011*	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	0,0023±0,0006*	Не обнаружено
Легкое	Внутривенно	0,0044±0,0005*	0,0047±0,0007**
	<i>v. portae</i>	0,0022±0,0006*	0,0021±0,0006**
	hepatica	0,0018±0,0005*	0,0024±0,0009**
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Селезенка	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	<i>v. portae</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
	hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Костный мозг	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	<i>v. portae</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
	hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Сердце	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	<i>v. portae</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
	hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Тонкий кишечник	Внутривенно	Не обнаружено	Не обнаружено
	<i>v. portae</i>	Не обнаружено	Не обнаружено
	hepatica	Не обнаружено	Не обнаружено
	внутрибрюшинно	Не обнаружено	Не обнаружено
Почка	Внутривенно	0,0024±0,0001*	0,0028±0,0005**
	<i>v. portae</i>	0,0022±0,0008*	0,0026±0,0007**
	hepatica	0,0026±0,0009*	0,0025±0,0006**
	внутрибрюшинно	Не определяется	Не обнаружено
Печень	Внутривенно	0,0073±0,001*	0,0078±0,0011**
	<i>v. portae</i>	0,0081±0,001*	0,0075±0,0013**
	hepatica	0,0072±0,001*	0,0070±0,0019**
	внутрибрюшинно	0,0075±0,001*	0,0086±0,0019**

*Примечание.* \* – статистически значимые отличия от показателей содержания клеток в органах и тканях у лабораторных животных без резекции печени (данные табл. 1), через 3 ч после введения клеток (p<0,05); \*\* – отличия от показателей через 24 ч после введения клеток (p<0,05).

вым. Рассчитывали отношение окрашенных клеток к общему числу клеток.

Статистическую обработку данных проводили с применением непараметрических (ранговых) методов — Краскела-Уоллеса и Манна-Уитни. Построение диаграммы осуществлялось в программе Statistica 6,0.

## Результаты и обсуждение

В физиологических условиях через 3 ч после трансплантации меченых акридином оранжевым плацентарных ММСК в хвостовую вену, портальную вену, печеночную артерию распределение клеток в легком, селезенке, костном мозге, сердце, тонком кишечнике, почке, печени существенно не отличалось. После введения клеток интраперитонеально было установлено, что содержание меченых клеток в периферической крови, легком, костном мозге и почке было статистически значимо ниже по сравнению с их уровнем при других способах введения. При этом при интраперитонеальном способе введения ММСК трансплантированные клетки не были обнаружены в тонком кишечнике. Количество клеток в периферической крови через 3 ч после внутривенного введения, а также введения в печеночную артерию и воротную вену было существенно выше, чем в других органах и тканях. При внутривенном введении значительное количество клеток обнаруживалось в легком. В сердце клетки, меченые акридином оранжевым, не выявлялись (табл. 1).

Через 24 ч после внутрибрюшинного и внутривенного введения меченых клеток в периферической крови в физиологических условиях отмечено отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с данными на 3 ч. После введения в воротную вену и печеночную артерию меченых ММСК в периферической крови не обнаружено. Эти результаты можно объяснить способностью ММСК к миграции в поврежденные ткани.

Введение клеток в воротную вену и печеночную артерию было сопряжено с оперативным вмешательством. В легком, селезенке, костном мозге, сердце, тонком кишечнике, почке и печени статистически значимых изменений содержания меченых ММСК через 24 ч после трансплантации клеток по сравнению с данными на 3 ч не обнаружено.

При анализе данных распределения трансплантированных клеток через 3 ч после резекции печени выявлено снижение их числа в периферической крови, легких и почках по сравнению с соответствующими показателями без резекции печени в тот же период времени. При интраперитонеальном введении меченые клетки в исследованных органах не обнаруживались.

В печени после резекции имело место статистически значимое увеличение содержания клеток по сравнению с физиологическими условиями вне зависимости от способа введения клеток (табл. 2).

Через 24 ч после резекции печени меченые клетки в периферической крови, селезенке, костном мозге, сердце, тонком кишечнике лабораторных животных не обнаруживались. Существенных различий в распределении меченых ММСК в легком, почке и печени после резекции печени не выявлено ни через 3, ни через 24 ч. В то же время при анализе показателей хоуминга клеток через 24 ч в физиологических условиях и после резекции печени обнаружено, что в легком и почке при внутривенном введении, а также при введении в портальную вену и почечную артерию имело место статистически значимое снижение количества меченых клеток. В печени обнаружено существенное увеличение содержания трансплантированных ММСК через 24 ч после резекции печени относительно данных распределения клеток в физиологических условиях.

Таким образом, через 1 сут после введения ММСК у животных без резекции печени не происходит существенных изменений в распределении ММСК по сравнению с их распределением через 3 ч. Однако, если введение клеток сопряжено с оперативным вмешательством (лапаротомия для обеспечения введения клеток в *v. portae* и *a. hepatica*) происходит существенное снижение их количества в периферической крови. Через 1 сут после резекции печени в изучаемых органах и тканях животных (периферическая кровь, легкое, селезенка, костный мозг, тонкий кишечник, почка) содержание трансплантированных ММСК ниже по сравнению с их количеством в данных органах и тканях без резекции печени в тот же период времени. Обращает на себя внимание значительное увеличение трансплантированных меченых ММСК в печени после ее резекции как через 3 ч, так и через 24 ч по сравнению с физиологическими условиями.

## Литература

1. Deng L., Liu G., Wu X., Wang Y., Tong M., Liu B., et al. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells Efficiently Rescue Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Failure in Mouse. *Scientific World Journal*. 2014; 1-8. dx.doi.org/10.1155/2014/103643.
2. Gasbarrini A., Rapaccini G.L., Rutella S., Zocco M.A., Tittoto P., Leone G., et al. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2007. 39(9): 878-82.
3. Kharazih P., Hellström P.M., Noorinayer B., Farzaneh F., Aghajani K., Jafari F., 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(10): 1199-205.

4. Маклакова И.Ю., Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю. Изменение морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток. *Успехи геронтологии*. 2015; 28(2): 218-21.
5. Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Влияние экстремальных факторов на хоуминг мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(4): 82-6.
6. Сазонов С.В. Т-лимфоциты регуляторы активности пролиферации клеток в ткани (научный обзор). *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2007; 1: 91.
7. Ikebe C., Suzuki K. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Therapy: Optimization of Cell Preparation Protocols. *Biomed Research International*. 2014. P.951512.
8. Rebeca, S.Y. Wong Mesenchymal stem cells: angels or demons? *Journal of biomedicine and biotechnology* 2011; (Vol. 2): 1-9.
9. Liu Z.C., Chang T.M. Research Article Intrasplenic Transplantation of Bioencapsulated Mesenchymal Stem Cells Improves the Recovery Rates of 90% Partial Hepatatectomized Rats. *Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International*. 2012. 1-6.
10. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. Restoration of liver of white rat following partial surgical removal. A.M.A. *Arch. Path.* 1931; (12): 186-202.
2. Gasbarrini A., Rapaccini G.L., Rutella S., Zocco M.A., Tittoto P., Leone G., et al. Rescue therapy by portal infusion of autologous stem cells in a case of drug-induced hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2007; 39(9): 878-82.
3. Kharaziha P., Hellström P.M., Noorinayer B., Farzaneh F., Aghajani K., Jafari F., 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(10): 1199-205.
4. Maklakova I.Yu., Yastrebov A.P., Grebnev D.Yu. Changes in morphometric and cytological parameters of the spleen in acute blood loss on the background of acute blood loss on the background of the introduction of stem cells. *Uspekhi gerontologii*. 2015; 28(2): 218-21. (In Russian)
5. Maklakova I.Yu. Influence of extreme factors on homeing of multipotent mesenchymal stromal cells. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. 2015; 59(4): 82-6. (In Russian)
6. Sazonov S.V. T-lymphocytes regulators of cell proliferation activity in tissue (scientific review). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2007; (1): 91. (In Russian)
7. Ikebe C., Suzuki K. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Therapy: Optimization of Cell Preparation Protocols. *Biomed Research International*. 2014; 951512.
8. Rebeca S.Y. Wong Mesenchymal stem cells: angels or demons? *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2011; Vol. 2. 1-9.
9. Liu Z.C., Chang T.M. Intrasplenic Transplantation of Bioencapsulated Mesenchymal Stem Cells Improves the Recovery Rates of 90% Partial Hepatatectomized Rats. *Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International*. 2012; 1-6. DOI: 10.1155/2012/697094.
10. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. Restoration of liver of white rat following partial surgical removal. A.M.A. *Arch. Path.* 1931; 12: 186-202.

### References

1. Deng L., Liu G., Wu X., Wang Y., Tong M., Liu B., et al. Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells Efficiently Rescue Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Failure in Mouse. *Scientific World Journal*. 2014. 1-8. dx.doi.org/10.1155/2014/103643.

### Сведения об авторах:

**Маклакова Ирина Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», e-mail: makliu@mail.ru;

**Гребнев Дмитрий Юрьевич**, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», e-mail: dr-grebnev77@mail.ru;

**Юсупова Виктория Чаукатовна**, аспирант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России;

**Примакова Евгения Алексеевна**, науч. сотр. РНПЦ трансплантации органов и тканей на базе УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск, Беларусь.