

© Коллектив авторов, 2025  
УДК616-092.9

Гребнев Д.Ю.<sup>1,2</sup>, Маклакова И.Ю.<sup>1,2</sup>, Слаутин В.Н.<sup>1</sup>, Александрова А.Д.<sup>1</sup>

## Антифибротическое действие плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при фиброзе печени

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

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

**Введение.** К развитию фиброза печени приводит большое количество хронических заболеваний печени, таких как хронические вирусные гепатиты, алкогольная интоксикация, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунные гепатиты и другие. В патогенезе развития фиброза печени на фоне действия этиологического фактора ведущее значение отводится активации перисинусоидальных клеток печени. Ито с последующей их дифференцировкой в миофибробластоподобные клетки, которые являются центральными регуляторами фиброгенеза. В настоящем исследовании проводится аллогенная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), выделенных из плаценты животным с фиброзом печени. Эти клетки способны к синтезу ряда факторов, которые потенциально можно рассматривать как антифиброгенные. Цель исследования – оценка возможности использования плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток для лечения фиброза печени.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 30 мышах-самцах в возрасте 8–10 недель. Фиброз моделировали путем внутрибрюшинного введения тетрахлорметана в количестве 2 мкл/г веса животного в течение 6 недель, 2 раза в неделю. Далее животные, у которых был индуцирован фиброз печени, были разделены на две группы: основную группу и группу положительного контроля. Основная группа – мыши, которым однократно внутривенно вводили ММСК в количестве  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в 0,2 мл. Положительный контроль составили мыши, которым после моделирования фиброза не вводили клетки. Через 5 недель после моделирования фиброза печени производилась оценка эффективности проводимой терапии. Выделение культуры плацентарных ММСК осуществлялось из хориона плаценты согласно методу А.С. Тепляшина и соавт. 2004. Жизнеспособность выделенных клеток оценивали с помощью 7-AAD. Для оценки тяжести фиброза использовалась шкала METAVIR. Количественный анализ содержания коллагена в печени проводили с использованием набора Picro Sirius Red Stain Kit. В гистологическом препарате печени проводилось определение количества MMP9, MMP13, TIMP1,  $\alpha$ -SMA-положительных клеток, CD45 положительных клеток. В гомогенате печени оценивалось содержание факторов роста HGF и TGF- $\beta$ , Pro-Collagen I alpha 1  $\beta$ . В сыворотке крови определялись уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Полученные данные были проанализированы с использованием методов вариационной статистики. Для сравнения параметров между группами применяли: t-критерий Стьюдента – при нормальном распределении данных (проверялось тестом Шапиро – Уилка), непараметрический U-критерий Манна – Уитни – при отклонении от нормального распределения. Для оценки взаимосвязи множественных переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с пост-хок тестом Тьюки для множественных сравнений.

**Результаты.** Через 5 недель после моделирования фиброза печени на фоне трансплантации ММСК отмечено снижение активности фиброза по шкале METAVIR на 50%. Трансплантация ММСК сопровождалась уменьшением содержания CD 45+ клеток в печени, что приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Введение ММСК также сопровождалось уменьшением площади соединительной ткани на 33,1%. Площадь гистологического препарата, окрашенного на  $\alpha$ -SMA, а также количество  $\alpha$ -SMA-положительных клеток после введения ММСК сократились на 28,3% и на 31,0% соответственно. Введение ММСК привело к снижению количества MMP9 – и увеличению MMP13 – продуцирующих клеток, а также к уменьшению количества TIMP-1 – положительных клеток. Выявлено снижение уровня TGF- $\beta$  и увеличение HGF в печени. При анализе биохимических показателей сыворотки получено, что введение ММСК привело к снижению активности трансаминаз, восстановлению белковосинтетической функции печени и снижению уровня общего билирубина.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале плацентарных ММСК. Использование ММСК, выделенных из хориона плаценты, можно рассматривать как перспективный неоперативный способ лечения фиброза печени.

**Ключевые слова:** плацентарные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; фиброз печени; миофибробласты; перисинусоидальные клетки печени Ито

**Для цитирования:** Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Слаутин В.Н., Александрова А.Д. Антифибротическое действие плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при фиброзе печени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69(4): 89–100.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.89-100

**Участие авторов:** проведение исследования, сбор данных, написание текста – Гребнев Д.Ю.; сбор, анализ, статистическая обработка материала – Маклакова И.Ю.; проведение исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка графических элементов и иллюстративного материала – Слаутин В.Н.; анализ и интерпретация материала – Александрова А.Д. Утверждение окончательного текста статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Гребнев Дмитрий Юрьевич, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила 21.07.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Grebnev D.Yu.<sup>1,2</sup>, Maklakova I.Yu.<sup>1,2</sup>, Slautin V.N.<sup>1</sup>, Alexandrova A.D.<sup>1</sup>

## Antifibrotic effect of placental multipotent mesenchymal stromal cells in liver fibrosis

<sup>1</sup>Urals State Medical University, Repin str., 3, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Medical Cell Technologies, Karl Marx Str., 22a, Ekaterinburg, Russian Federation;

**Introduction.** A large number of chronic liver diseases, such as chronic viral hepatitis, alcohol intoxication, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and others, lead to the development of liver fibrosis. In the pathogenesis of the development of liver fibrosis against the background of the action of an etiological factor, the leading importance is assigned to the activation of perisinusoidal liver cells and their subsequent differentiation into myofibroblast-like cells, which are central regulators of fibrogenesis. In this study, allogeneic transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) isolated from the placenta in animals with liver fibrosis is performed. These cells are capable of synthesizing a number of factors that can potentially be considered antifibrogenic. The aim of the study was to evaluate the possibility of using placental multipotent mesenchymal stromal cells for the treatment of liver fibrosis.

**Methods.** The experiments were performed on 30 male mice aged 8–10 weeks. Fibrosis was modeled by intraperitoneal injection of carbon tetrachloride in an amount of 2 µl/g of animal weight for 6 weeks, 2 times a week. Further, the animals with induced liver fibrosis were divided into two groups: the main group and the positive control. The main group consisted of mice that received a single intravenous injection of MMSC in the amount of  $1 \times 10^6$  cells/mouse in 0.2 ml. The positive control consisted of mice that were not injected with cells after fibrosis modeling. 5 weeks after modeling liver fibrosis, the effectiveness of the therapy was evaluated. The culture of placental MMSCs was isolated from the chorion of the placenta according to the method of A.S. Teplyashin et al. 2004. The viability of isolated cells was assessed using 7-AAD. The METAVIR scale was used to assess the severity of fibrosis. Quantitative analysis of the collagen content in the liver was performed using the Picro Sirius Red Stain Kit. The number of MMP9, MMP13, TIMP1, alpha-SM positive cells, and CD45 positive cells was determined in the histological preparation of the liver. The content of growth factors HGF and TGF-β, Pro-Collagen I alpha 1 β, was evaluated in liver homogenate. The levels of proinflammatory cytokines were determined in the blood serum: interleukin-1b, tumor necrosis factor-α. The data obtained were analyzed using the methods of variation statistics. To compare the parameters between the groups, the Student's t-test was used for a normal distribution of data (tested by the Shapiro – Wilk test), and the nonparametric Mann – Whitney U-test was used for deviations from the normal distribution. One-factor analysis of variance (ANOVA) with the Tukey post-hoc test for multiple comparisons was used to assess the relationship of multiple variables.

**Results.** 5 weeks after modeling liver fibrosis on the background of MMSC transplantation, a decrease in fibrosis activity on the METAVIR scale by 50% was noted. MMSC transplantation was accompanied by a decrease in the content of CD 45+ cells in the liver. This led to a decrease in the level of proinflammatory cytokines in the blood serum. The introduction of MMSC was also accompanied by a decrease in the area of connective tissue by 33.1%. The area of the histological preparation stained with α-SMA, as well as the number of α-SMA positive cells after the introduction of MMSC decreased by 28.3% and 31.0%, respectively. The introduction of MMSCs led to a decrease in the number of MMP9 and an increase in MMP13 producing cells, a decrease in the number of TIMP-1 positive cells. A decrease in the level of TGF-β and an increase in HGF in the liver were also revealed. When analyzing the biochemical parameters of serum, it was found that the introduction of MMSC led to a decrease in the activity of transaminases, restoration of protein-synthetic liver

function, and a decrease in the level of total bilirubin.

**Conclusion.** The results obtained indicate a high therapeutic potential of placental MMSCs. The use of MMSCs isolated from the chorion of the placenta can be considered as a promising non-surgical method for the treatment of liver fibrosis.

**Keywords:** placental multipotent mesenchymal stromal cells; liver fibrosis; myofibroblasts; perisinusoidal liver cells Ito

**For citation:** Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Slautin V.N., Alexandrova A.D. Antifibrotic effect of placental multipotent mesenchymal stromal cells in liver fibrosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2025; 69(4): 89–100. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.89-100

**Author's contribution:** conducting research, data collection, writing the text – Grebnev D.Yu.; statistical processing of material – Maklakova I.Yu.; conducting research, collecting, analyzing and interpreting data, preparing graphic elements and illustrative material – Slautin V.N.; analyzing and interpreting data – Alexandrova A.D. Approval of the final text of the article – all authors.

**For correspondence:** **Dmitry Y. Grebnev**, Doctor of Medical Sciences, Associate Prof., Head of the Department of Pathological Physiology of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Urals State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Researcher at the Institute of Medical Cell Technologies, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

**Information about the authors:**

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

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

Slautin V.N., <https://orcid.org/0000-0003-3967-0442>

Alexandrova A.D., <https://orcid.org/0000-0002-3600-8894>

**Financing.** The study had no sponsorship.

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

Received 21.07.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

## Введение

Прогрессирующий фиброз печени продолжает оставаться актуальной проблемой гепатологии, приводя к развитию цирроза и печеночной недостаточности [1]. К его развитию приводит широкий спектр хронических заболеваний печени, таких как хронические вирусные гепатиты, алкогольная интоксикация, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунные гепатиты и другие [2, 3]. В патогенезе фиброза печени центральную роль играют активация перисинусоидальных клеток печени (клеток Ито) и их дифференцировка в миофибробластоподобные клетки, которые являются центральными регуляторами фиброгенеза [2]. Активированные перисинусоидальные клетки печени Ито становятся продуцентами биологически активных веществ: трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), фактора роста тромбоцитов (PDGF), тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMPs), способствующих прогрессированию фиброза [3]. По мере прогрессирования фибротических изменений в печени активность миофибробластоподобных клеток увеличивается. В настоящее время отсутствуют эффективные терапевтические подходы к лечению фиброза печени, что делает актуальным поиск новых методов терапии.

В качестве перспективного терапевтического подхода рассматривается применение мультипотентных ме-

зэнхимальных стромальных клеток (ММСК), выделенных из плаценты. Плацентарные ММСК обладают рядом преимуществ по сравнению с ММСК, полученными из других источников: низкой иммуногенностью, высокой пролиферативной активностью и возможностью их получения неоперативным путем [4]. Антифибротический эффект ММСК может быть реализован через секрецию факторов роста, таких как фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор стволовых клеток (SCF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [5]. Важным свойством ММСК является продукция цитокинов, обладающих противовоспалительным действием: интерлейкинов 4 и 10 [6, 7]. Развитие фиброза печени сопровождается активацией Wnt и TGF- $\beta$  внутриклеточных сигнальных путей [8]. ММСК способны ингибировать эти пути, что также можно рассматривать как один из механизмов антифибротического действия ММСК [9]. Еще одним механизмом, определяющим регресс фиброза, является способность ММСК вырабатывать матриксные металлопротеиназы: MMP2, MMP9 и MMP13 [7]. При фиброзе печени миофибробласты синтезируют компоненты внеклеточного матрикса, состоящего в основном из коллагена типов I и III [10]. Продукция ММСК матриксных металлопротеиназ обеспечивает разрушение «патологического» коллагена. Коллектив под руководством проф. Н.А. Онищенко

внес значительный вклад в развитие клеточных технологий для лечения печеночной патологии. В исследованиях на моделях хронической печеночной недостаточности было показано, что применение клеточно-инженерных конструкций (КИК) на основе ММСК приводит к улучшению морфофункциональных показателей печени [11]. Были установлены ключевые механизмы действия ММСК в составе КИК, включающие подавление TGF- $\beta$ /SMAD-пути, индукцию аутофагии в гепатоцитах и стимуляцию ангиогенеза в зоне имплантации [12]. Таким образом, представляется перспективным изучение возможности использования плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток для лечения фиброза печени.

### Методика

Эксперименты были выполнены на 30 мышах – самцах ICR/CD1 в возрасте 8–10 недель (масса 20–22 г). Содержание животных и дизайн исследования были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 27 октября 2023 г.). При проведении экспериментов были соблюдены этические нормы и рекомендации по гуманному отношению к лабораторным животным, изложенные в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и в Приказе Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» по содержанию, уходу, кормлению, выводу из эксперимента и последующей утилизации. До и во время эксперимента мыши находились в виварии при температуре воздуха +20 – 22°C, в световом режиме – день/ночь. Животные находились в стандартных пластиковых клетках по 10 особей с мелкой древесной стружкой. До начала эксперимента и во время исследования мышей содержали на стандартном рационе.

Исследования проведены в два этапа. На первом этапе производилось моделирование фиброза (20 животных). С целью моделирования фиброза печени осуществлялось регулярное внутрибрюшинное введение тетрахлорметана в количестве 2 мкл/г веса животного в растворе персикового масла (1:4) в течение 6 недель 2 раза в неделю. На втором этапе животные, у которых был индуцирован фиброз печени после введения тетрахлорметана, были разделены на две группы: основную группу и группу положительного контроля. Основной группе – мышей однократно внутривенно (в хвостовую вену) вводили ММСК в количестве  $1 \times 10^6$  клеток/мышь в 0,2 мл PBS (Phosphate-buffered saline, фосфатно-солевой буфер, рН 7,4). Группу положительного контроля составили мы-

ши, которым после моделирования фиброза не вводили клетки. Через 5 недель после моделирования фиброза печени производилась оценка эффективности проводимой терапии. Группу интактных животных (10 животных), составили мыши, которым не вводили тетрахлорметан – группа негативного контроля.

Выделение культуры плацентарных ММСК осуществлялось из хориона плаценты согласно методу А.С. Тепляшина и соавт., 2004. Жизнеспособность выделенных клеток оценивали с помощью 7-AAD на проточном цитометре Beckman Coulter Navios с использованием набора Mouse Mesenchymal Stem Cell Multi-Color Flow Cytometry Kit (Bio-Techne, США). Жизнеспособность клеток с иммунофенотипом положительных по CD105, CD29, Sca-1 и отрицательных по CD45 составила 95,4% (рис. 1).

Для гистологического исследования из левой доли печени были получены кусочки размером 10×10×5 мм, которые в дальнейшем фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального забуференного формалина («Ретиноиды», Россия). Были изготовлены срезы толщиной 3–5 мкм. Для каждого экспериментального животного делали микрофотографии без перекрытия по всей поверхности среза печени при объективе ×20. Микропрепараты от каждого экспериментального животного исследовались с использованием светового микроскопа Axio Scope A1 («CarlZeiss», Германия). Для анализа микрофотографий использована морфометрическая программа SIAMS (ООО «Сиамс», Россия). Для оценки тяжести фиброза использовалась шкала METAVIR. Количественный анализ содержания коллагена в печени проводили с использованием набора Picro Sirius Red Stain Kit (Abcam, UK). В каждом препарате печени было проанализировано 15 областей площадью 0,28 мм<sup>2</sup>. Общая распространенность фиброза в печени была выражена в процентах и определена как отношение окрашенной области (соединительная ткань) к общей площади анализируемого препарата. При определении доли коллагенизации в паренхиме печени не учитывалась соединительная ткань в портальных трактах и центральной вене.

### Иммуногистохимическое исследование печени

Подготовленные гистологические препараты инкубировали с первичными кроличьими антителами специфичными к мыши (Abcam, UK), в течение 12 часов при температуре +4°C:

1. MMP9 (matrix metalloproteinase, MMP, матриксная металлопротеиназа; Recombinant Anti-MMP9 antibody), 1:5000.

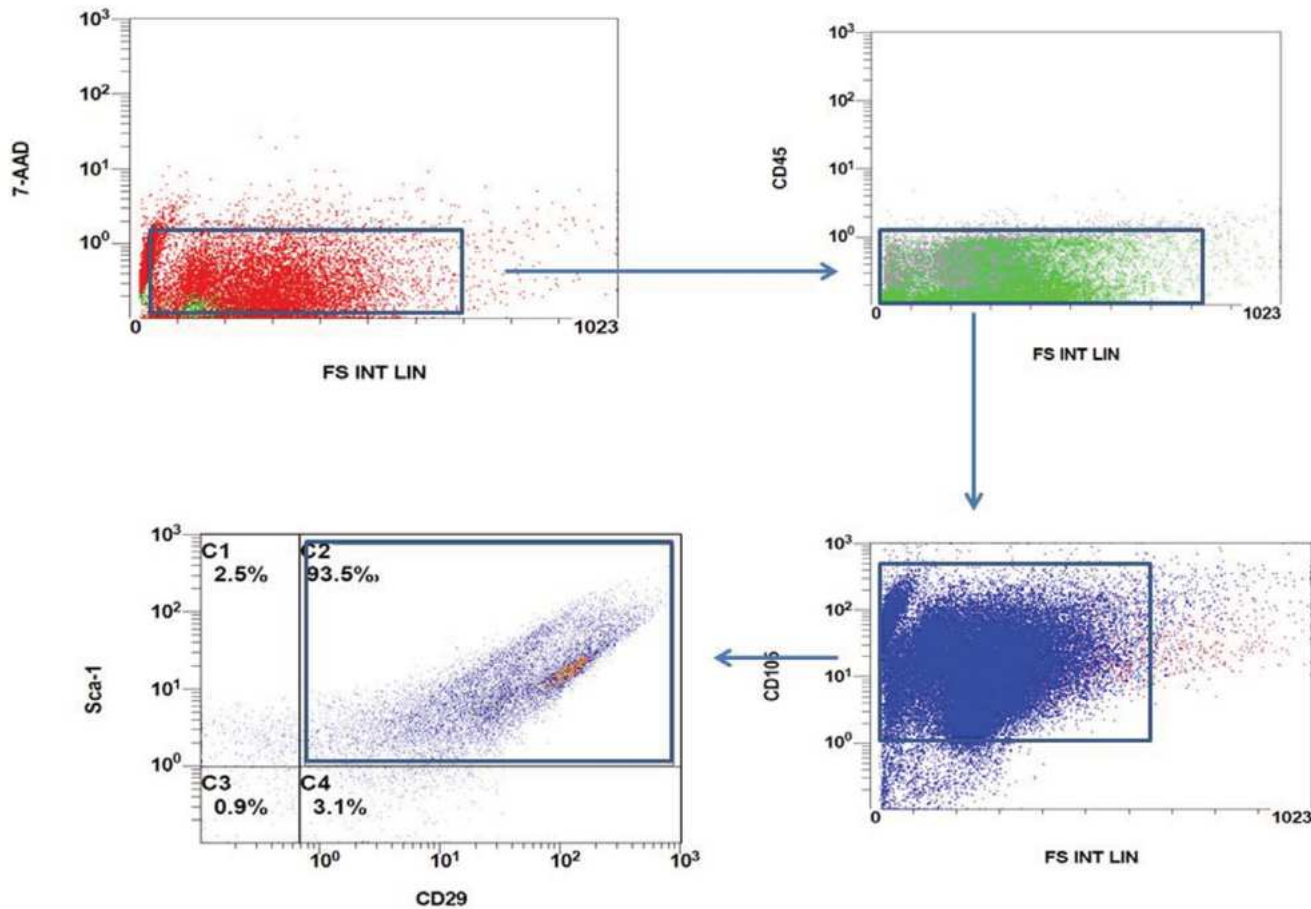


Рис. 1. Последовательность гейтирования для получения ММСК с фенотипом CD45-, CD105+, Sca1+, CD29+.

Fig. 1. Gating sequence for obtaining MMSCs with CD45-, CD105+, Sca1+, CD29+phenotypes.

2. MMP13 (matrix metalloproteinase, ММР, матриксная металлопротеиназа; Recombinant AntiMMP13 antibody), 1: 500.
3. TIMP1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1; AntiTIMP1 antibody), 1: 500.
4. α-SMA (Alpha-smooth muscle actin, альфа гладкомышечный актин; Recombinant Anti-alpha smooth muscle Actin antibody), 1:1000.

Срезы инкубировали со вторичными антителами GoatAnti-RabbitIgG H&L (HRP) при комнатной температуре в течение 2 часов, 1:500 (Abcam, UK). Для выполнения иммуногистохимических исследований была использована система детекции с субстратом пероксидазы (DAB Substrate Kit, набор для приготовления рабочего раствора диаминобензидина) (Abcam, UK). Окраска ядер клеток гистологического препарата была прове-

дена с использованием гематоксилина Майера (Avantor, Нидерланды).

Для количественной оценки лейкоцитарной инфильтрации в гистологическом препарате печени срезы инкубировали со специфическими мышиными антителами к CD45RFITC (RA3-6B2) (Santa Cruz Biotech, США), разведенными 1:100 в универсальном разбавителе антител (Abcam, Великобритания), в течение 12 ч при температуре +4°C. Визуализацию клеточных ядер проводили с использованием раствора DAPI/Antifade (Millipore, США). Гистологические препараты печени анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа Axioscope 5 (CarlZeiss, Германия) с объективом × 20 и камерой цветного микроскопа AxioCam 305 (CarlZeiss, Германия).

Определение факторов роста HGF и TGF-β в гомогенате печени проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов: Mouse HGF

SimpleStep ELISA® Kit (Abcam, UK), Mouse TGF beta 1 ELISA Kit (Abcam, UK) на аппарате (Thermo Fisher Scientific, США).

Исследование концентрации Pro-Collagen I alpha 1  $\beta$  в гомогенате печени проведено с использованием набора (Mouse Pro-Collagen I alpha 1 ELISA Kit, Abcam, UK).

Уровни провоспалительных цитокинов, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), в сыворотке крови определяли с использованием наборов SEA563Mu ELISA kit для интерлейкина 1 бета и SEA133Mu ELISA kit для фактора некроза опухоли альфа (Cloud-Clone Corp, Китай). Определение этих показателей проводили с помощью иммуноферментного анализа и биохимического анализатора ChemWell 2910 (Combi, США).

Полученные данные были проанализированы с использованием методов вариационной статистики. Для сравнения параметров между группами применяли: t-критерий Стьюдента – при нормальном распределении данных (проверялось тестом Шапиро – Уилка), непараметрический U-критерий Манна–Уитни – при отклонении от нормального распределения. Для оценки взаимосвязи множественных переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным пост-хок тестом Тьюки для множественных сравнений. Результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего (M  $\pm$  SEM) – для нормально распределенных данных, медиана [25%; 75% квантили] – для ненормальных распределений. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработку проводили в программах Prism 9 (GraphPad Software, США) – для визуализации и первичного анализа и SPSS 26.0 (IBM, США) – для сложных статистических моделей.

## Результаты

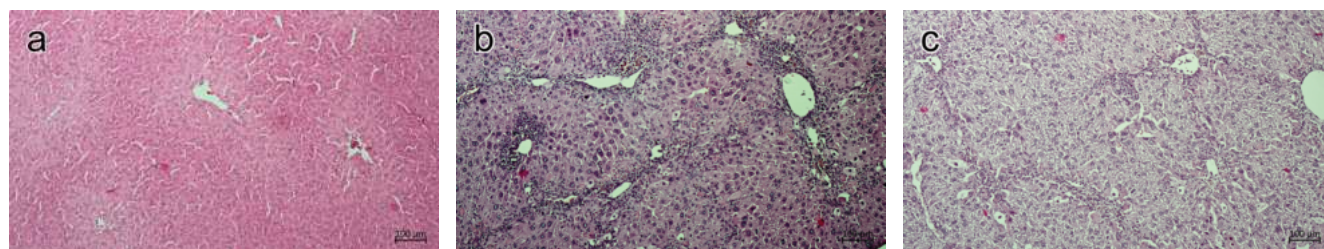
При анализе гистологических препаратов печени группы положительного контроля в сравнении с нормальной печенью и группой, получившей ММСК, отме-

чается следующее: наблюдается умеренно выраженная диффузная воспалительная инфильтрация, увеличено количество вен в печени, дольковое строение нарушено, гепатоциты гипертрофированы, ядра полиморфные. В ядрах большинства клеток отмечаются многочисленные гранулы гетерохроматина. Определяется выраженная гидропическая дистрофия печени. У всех животных этой группы наблюдается холестаза (**рис. 2**).

В гистологических препаратах печени основной группы (животные, которым вводили ММСК) паренхима однородная, в дольках наблюдаются радиально расходящиеся от центральных вен печеночные пластинки (печеночные балки), разделенные выраженными синусоидами. Гепатоциты полигональной формы. Контур ядра четкие, содержат 1–2 ядрышка. Небольшое количество гепатоцитов в дольках двуядерные, отмечаются одиночные лейкоциты в портальных зонах и в перисинусоидальном пространстве (**рис. 2**).

При анализе гистологической картины через 5 недель после моделирования фиброза печени в группе положительного контроля обнаружены выраженные фибротические изменения. В основной группе (вводились ММСК) отмечено снижение активности фиброза. Количество животных с 3-й стадией фиброза по шкале METAVIR снизилось на 50%, у 20% мышей верифицирована 1-я стадия фиброза, тогда как у мышей без введения клеток выявлен фиброз 2-й и 3-й стадий (**табл. 1**). Эти данные свидетельствуют о том, что трансплантированные клетки способствовали регрессу соединительной ткани.

Гистологический анализ печени выявил значительное увеличение количества CD45+ клеток (маркер лейкоцитарной инфильтрации) в группе положительного контроля по сравнению с интактными животными (негативный контроль). Параллельно зафиксировано повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови, что подтверждает сохранение активного воспалительного процесса в печени через 5 недель после окончания воздействия тетрахлорметана.



**Рис.2.** Гистологическая картина печени без клеток (с), после введения ММСК (b) в сравнении с нормальной печенью (a) (Объектив  $\times 10$ ). Гематоксилин – эозин.

**Fig. 2.** Histological picture of the liver without cells (c), after the introduction of MMSC (b) in comparison with the normal liver (a) (Lens  $\times 10$ ). Hematoxyliniseosin.

Таблица 1 / Table 1

**Мыши с различными стадиями фиброза по шкале METAVIR через 5 недель после моделирования фиброза печени**  
**Mice with different stages of fibrosis according to the METAVIR scale 5 weeks after modeling liver fibrosis**

Группа Group	Стадия 0 Stage 0	Стадия 1 Stage1	Стадия 2 Stage2	Стадия 3 Stage3	Стадия 4 Stage4
Негативный контроль Negative control	10/10 (100%)	0	0	0	0
Положительный контроль (без клеток) Positive control (without cells)	0	0	2/10 (20%)	8/10 (80%)	0
Основная группа (ММСК) Main Group (MMSC)	0	2/10 (20%)	4/10 (40%)	4/10 (40%)	0

Введение ММСК привело к достоверному снижению количества CD45+ клеток на 21,86% относительно положительного контроля ( $p < 0,05$ ). Этот эффект сопровождался уменьшением концентрации ИЛ-1 $\beta$  на 20,4% и ФНО- $\alpha$  на 19,4%, что коррелирует с известной способностью ММСК секретировать противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) [6, 13, 14]. Полученные данные свидетельствуют о модулирующем влиянии плацентарных ММСК на воспалительный ответ при фиброзе печени.

При оценке роли миофибробластов как ключевых продуцентов избыточного внеклеточного матрикса было проведено количественное определение  $\alpha$ -SMA-позитивных клеток методом иммуногистохимического окрашивания. Через 5 недель после индукции фиброза тетрахлорметаном в группе положительного контроля наблюдалось достоверное увеличение площади соединительной

ткани в 3,2 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,01$ ), что сопровождалось значительным ростом количества  $\alpha$ -SMA-позитивных клеток ( $193,69 \pm 19,35$  против  $11,90 \pm 2,78$  клеток/мм<sup>2</sup>) и площади  $\alpha$ -SMA-окрашенных участков ( $11,20 \pm 1,36\%$  против  $0,15 \pm 0,02\%$ ). В группе, получавшей ММСК, зафиксировано снижение площади соединительной ткани на 33,1% ( $4,90 \pm 0,30\%$  против  $7,33 \pm 0,80\%$ ), уменьшение площади  $\alpha$ -SMA-окрашивания на 28,3% ( $6,90 \pm 1,56\%$  против  $11,20 \pm 1,36\%$ ) и снижение количества  $\alpha$ -SMA-позитивных клеток на 31,0% ( $145,16 \pm 18,79$  против  $193,69 \pm 19,35$  клеток/мм<sup>2</sup>) относительно положительного контроля. Полученные данные свидетельствуют о выраженном антифибротическом эффекте плацентарных ММСК, проявляющемся в угнетении активации миофибробластов и уменьшении депозиции внеклеточного матрикса, что подтверждается как гистологически, так и иммуногистохимическими показателями.

Таблица 2 / Table 2

**Содержание иммунокомпетентных клеток в печени и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови мышей через 5 недель после моделирования фиброза печени**

**The content of immunocompetent cells in the liver and pro-inflammatory cytokines in the blood serum of mice 5 weeks after modeling liver fibrosis**

Показатели Indicators	Негативный контроль Negative control	Положительный контроль (без клеток) Positive control (without cells)	Основная группа (ММСК) Main Group (MMSC)
Количество CD 45+ клеток на 1 мм <sup>2</sup> The number of CD 45+ cells per 1 mm <sup>2</sup>	56,44 $\pm$ 13,67	267,10 $\pm$ 20,01 <sup>1</sup>	208,70 $\pm$ 20,36 <sup>1,2</sup>
Интерлейкин 1 $\beta$ , пг/л Interleukin 1 $\beta$ , pg/l	976,60 $\pm$ 83,01	1782,70 $\pm$ 135,96 <sup>1</sup>	1418,40 $\pm$ 93,09 <sup>1,2</sup>
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , нг/л Tumor necrosis factor $\alpha$ , ng/l	74,55 $\pm$ 10,05	186,20 $\pm$ 14,73 <sup>1</sup>	150,00 $\pm$ 15,25 <sup>1,2</sup>

**Примечание:** <sup>1</sup>Отличие от негативного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ . <sup>2</sup>Отличие от положительного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Note:** <sup>1</sup>The difference from negative control, significantly with  $p < 0.05$ . <sup>2</sup>The difference from the positive control is significant with  $p < 0.05$ .

Таблица 3 / Table 3

**Содержание соединительной ткани и экспрессия белка α-SMA в печени мышей через 5 недель после моделирования фиброза печени на фоне введения ММСК в дозе 1 млн клеток/кг**

**Connective tissue content and alpha-SMA protein expression in the liver of mice 5 weeks after modeling liver fibrosis on the background of MMSC administration at a dose of 1 million cells/kg**

Показатели Indicators	Негативный контроль Negative control	Положительный контроль (без клеток) Positive control (without cells)	Основная группа (ММСК) Main Group (MMSC)
Площадь соединительной ткани (%) Connective tissue area (%)	2,28 ± 0,23	7,33 ± 0,80 <sup>1</sup>	4,90 ± 0,30 <sup>1,2</sup>
Количество α-SMA окрашенных клеток на 1 мм <sup>2</sup> Number of α-SMA stained cells per 1 mm <sup>2</sup>	11,90 ± 2,78	193,69 ± 19,35 <sup>1</sup>	145,16 ± 18,79 <sup>1,2</sup>
Площадь α-SMA окрашенной области (%) Area-SMA of the colored area (%)	0,15 ± 0,02	11,20 ± 1,36 <sup>1</sup>	6,90 ± 1,56 <sup>1,2</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>Отличие от негативного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ . <sup>2</sup>отличие от положительного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Note.** <sup>1</sup>The difference from negative control, significantly with  $p < 0.05$ . <sup>2</sup>The difference from the positive control is significant with  $p < 0.05$ .

Иммуногистохимический анализ экспрессии матричных металлопротеиназ выявил существенную модуляцию их профиля под действием ММСК. В группе с трансплантацией ММСК зарегистрировано достоверное снижение количества MMP9-позитивных клеток на 30,78% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с положительным контролем. Учитывая, что при фиброзе печени MMP9 преимущественно

экспрессируется гепатоцитами под действием провоспалительных цитокинов, а также активированными клетками Купфера и звездчатыми клетками печени, наблюдаемое снижение может быть обусловлено противовоспалительным действием ММСК. Это подтверждается параллельным уменьшением инфильтрации CD45+ клеток и снижением сывороточных уровней ИЛ-1β и ФНО-α.

Таблица 4 / Table 4

**Уровень матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 в печени мышей через 5 недель после моделирования фиброза печени**

**The level of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 in the liver of mice 5 weeks after modeling liver fibrosis**

Показатели Indicators	Негативный контроль Negative control	Положительный контроль (без клеток) Positive control (without cells)	Основная группа (ММСК) Main Group (MMSC)
Количество MMP9 позитивных клеток на 1 мм <sup>2</sup> Number of MMP9 positive cells per 1 mm <sup>2</sup>	28,43 ± 3,99	248,87 ± 17,28 <sup>1</sup>	172,26 ± 14,76 <sup>1,2</sup>
Количество MMP13 позитивных клеток на 1 мм <sup>2</sup> Number of MMP13 positive cells per 1 mm <sup>2</sup>	210,12 ± 18,24	328,52 ± 20,85 <sup>1</sup>	409,09 ± 15,12 <sup>1,2</sup>
Количество TIMP-1 позитивных клеток на 1 мм <sup>2</sup> Number of TIMP-1 positive cells per 1 mm <sup>2</sup>	303,88 ± 22,49	428,61 ± 33,65 <sup>1</sup>	348,81 ± 20,01 <sup>1,2</sup>
MMP9/TIMP-1	0,09 ± 0,01	0,58 ± 0,07 <sup>1</sup>	0,49 ± 0,05 <sup>1</sup>
MMP13/TIMP-1	0,70 ± 0,09	0,77 ± 0,09	1,18 ± 0,06 <sup>1,2</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>Отличие от негативного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ . <sup>2</sup>Отличие от положительного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Note.** <sup>1</sup>The difference from negative control, significantly with  $p < 0.05$ . <sup>2</sup>The difference from the positive control is significant with  $p < 0.05$ .

Парадоксальным образом отмечено увеличение количества ММР13-экспрессирующих клеток на 24,52% ( $p < 0,05$ ). Современные данные свидетельствуют о том, что ММСК способны как непосредственно синтезировать ММР13 [15], так и индуцировать его продукцию резидентными клетками печени, вероятно, через механизмы паракриной регуляции. Важную роль в этом процессе может играть хемотаксический фактор SDF-1, опосредующий рекрутирование ММСК в зоны фиброза [16, 17]. Интересно, что часть ММР13-позитивных клеток морфологически идентифицировалась как гепатоциты, что указывает на возможную трансдифференцировку или активацию синтетической функции этих клеток под влиянием ММСК.

Одновременно зафиксировано снижение количества ТИМР-1-позитивных клеток на 18,62% ( $p < 0,05$ ), что коррелирует с уменьшением популяции активированных миофибробластов. Особое значение имеет выявленное изменение баланса ММР-13/ТИМР-1 в сторону преобладания металлопротеиназной активности. Полученные данные позволяют предположить, что антифибротический эффект ММСК реализуется через сложный механизм, включающий подавление воспалительной реакции и связанной с ней продукции ММР-9, усиление деградации матрикса за счет индукции ММР-13 и снижение ингибиторного потенциала ТИМР-1. Такая комплексная модуляция протеолитического баланса создает благоприятные условия для ремоделирования фиброзной ткани.

Определение экспрессии факторов роста и уровня матриксных металлопротеиназ после введения ММСК позволило определить механизм действия ММСК на регресс соединительной ткани. Содержание TGF- $\beta$  было снижено в группе животных, которым вводили ММСК, относительно положительного контроля, что было след-

ствием уменьшения количества  $\alpha$ -SMA позитивных миофибробластов, продуцирующих данный фактор роста (табл. 5). Трансформирующий фактор роста – это один из ключевых механизмов самоактивации миофибробластов, продуцирующих фибриллярные коллагены в печени. Содержание фактора роста гепатоцитов, напротив, значительно увеличилось, что может быть обусловлено снижением дифференцировки клеток Ито в печени миофибробласты. Согласно современным данным,  $\alpha$ -SMA – позитивные миофибробласты – это основной источник выработки TGF- $\beta$  [18, 19]. Следует отметить, что ММСК способны продуцировать фактор роста гепатоцитов. Мы связываем увеличение экспрессии HGF в печени не только с продукцией аллогенных ММСК, но также и аутологических ММСК. Миграция аутологических ММСК в печень может быть обусловлена способностью этих клеток к выработке хемоаттрактанта SDF-1, stromal cell-derived factor-1, стромальный фактор, производный от клеток стромы [17].

При анализе биохимических показателей сыворотки крови через 5 недель после окончания введения тетрахлорметана отмечен повышенный уровень ферментов, характеризующих цитолиз гепатоцитов – АЛТ и АСТ, снижение альбумина и повышение содержания общего билирубина. После трансплантации ММСК произошло снижение активности трансаминаз, восстановление белково-синтетической функции печени, снижение уровня общего билирубина (табл. 6).

### Обсуждение

Учитывая, что эффективность существующих терапевтических методов лечения фиброза ограничена, проводятся многочисленные исследования, направленные

Таблица 5 / Table 5

#### Содержание факторов роста в гомогенате печени мышей через 5 недель после моделирования фиброза печени

#### The content of growth factors in the liver homogenate of mice 5 weeks after modeling liver fibrosis

Показатели Indicators	Негативный контроль Negative control	Положительный контроль (без клеток) Positive control (without cells)	Основная группа (ММСК) Main Group (MMSC)
Количество HGF пг/г печени The amount of HGF pg/g of liver	1480,41 ± 135,11	610,98 ± 30,87 <sup>1</sup>	1051,32 ± 75,36 <sup>1,2</sup>
Содержание TGF- $\beta$ нг/г печени The content of TGF- $\beta$ ng/g of liver	12,27 ± 1,80	23,05 ± 1,40 <sup>1</sup>	19,09 ± 1,79 <sup>1,2</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>Отличие от негативного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ . <sup>2</sup>отличие от положительного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Note.** <sup>1</sup>The difference from negative control, significantly with  $p < 0.05$ . <sup>2</sup>The difference from the positive control is significant with  $p < 0.05$ .

на поиск новых способов лечения фиброза печени. Следует отметить, что в развитии фиброза печени принимают участие разные механизмы: выделение иммунокомпетентными клетками повышенного количества медиаторов и модуляторов воспаления, прогрессирующий ангиогенез и избыточное образование внеклеточного матрикса [19, 20]. Ключевым событием в развитии фиброза печени является дифференцировка клеток Ито и портальных фибробластов в миофибробласты, которые ответственны за избыточную продукцию соединительной ткани, качественно отличающейся от соединительной ткани интактной печени [2, 3]. В ранее проведенных исследованиях был продемонстрирован антифибротический потенциал ММСК, выделенных из костного мозга и жировой ткани. В настоящем исследовании показана способность ММСК, выделенных из хориона плаценты, вызывать регресс фиброзных изменений в печени. Результаты морфологического исследования показали снижение содержания коллагена I и III типов. При этом степень выраженности фиброза, которая была определена полуколичественным методом по шкале METAVIR, после введения плацентарных ММСК снизилась по сравнению с животными, которым не проводилась трансплантация клеток. У 50% мышей, получавших лечение, отмечено снижение степени тяжести фиброза, при этом у 20% мышей зарегистрирована минимальная активность фиброгенеза. Эти изменения могут быть обусловлены противовоспалительным действием ММСК – у лабораторных мышей в сыворотке крови после введения ММСК выявлено снижение уровня медиаторов воспаления, а в печени – уменьшение коли-

чества лейкоцитов. Это находит подтверждение в работах немецких исследователей, которые показали, что снижение степени выраженности фиброза связано с уменьшением площади воспаления [21].

Известно, что миофибробласты являются одним из основных источников TGF-β [18, 19]. В проведенном исследовании установлено снижение количества миофибробластов (α-SMA-положительных клеток), что привело к уменьшению экспрессии TGF-β. Этот фактор роста отвечает за дифференцировку перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты, формируя, таким образом, порочный круг в развитии фиброза печени. Снижение выработки ключевых профиброгенных факторов, в том числе TGF-β, и уменьшение количества миофибробластов приводит к подавлению образования избыточного количества внеклеточного матрикса. С другой стороны, в ходе проведенных исследований обнаружено, что после трансплантации ММСК уровень фактора роста гепатоцитов оказался выше, чем у животных без лечения. Эти изменения можно объяснить блокированием дифференцировки клеток печени Ито в миофибробласты. Данный фактор роста способствует пролиферации гепатоцитов, снижению апоптоза и, таким образом, стимуляции регенерации печени.

Выявленное нами увеличение соотношения MMP13/TIMP1 свидетельствует о смещении баланса в сторону деградации патологического коллагена, что является важным механизмом регресса фиброза. MMP13 играет ключевую роль в разрушении коллагена I типа и восстановлении нормальной архитектоники печени.

Таблица 6 / Table 6

**Биохимические показатели сыворотки крови мышей через 5 недель после моделирования фиброза печени**  
**Biochemical parameters of blood serum of mice 5 weeks after modeling liver fibrosis**

Показатели Indicators	Негативный контроль Negative control	Положительный контроль (без клеток) Positive control (without cells)	Основная группа (ММСК) Main Group (MMSC)
АСТ, ед/л AST, unit/l	57,50 ± 14,89	133,20 ± 10,20 <sup>1</sup>	102,40 ± 11,52 <sup>1,2</sup>
АЛТ, ед/л ALT, unit/l	46,80 ± 11,55	140,90 ± 12,10 <sup>1</sup>	106,40 ± 13,31 <sup>1,2</sup>
Альбумин, г/л Albumin, g/l	38,05 ± 2,84	30,22 ± 2,19 <sup>1</sup>	36,99 ± 1,54 <sup>1,2</sup>
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, mmol/l	5,04 ± 1,17	16,12 ± 1,65 <sup>1</sup>	12,84 ± 2,30 <sup>1,2</sup>

**Примечание.** <sup>1</sup>Отличие от негативного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ . <sup>2</sup>отличие от положительного контроля, достоверно с  $p < 0,05$ .

**Note.** <sup>1</sup>The difference from negative control, significantly with  $p < 0.05$ . <sup>2</sup>The difference from the positive control is significant with  $p < 0.05$ .

Подтверждением комплексного положительного эффекта терапии служат результаты биохимического анализа крови: снижение уровней АЛТ, АСТ, билирубина и повышение уровня альбумина отражает улучшение функционального состояния печени. Предполагается, что снижение активности трансаминаз связано с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ .

Таким образом, полученные данные на модели т-трахлорметан-индуцированного фиброза демонстрируют высокий терапевтический потенциал плацентарных ММСК. Их использование представляет собой перспективный и неинвазивный метод лечения фиброза печени,

способный не только замедлять прогрессирование заболевания, но и вызывать регресс патологических изменений. Особенно важно, что у значительной части животных после терапии выявлена минимальная степень фиброза, что свидетельствует о возможности достижения клинически значимого эффекта.

Данная работа вносит существенный вклад в развитие клеточных технологий для лечения хронических заболеваний печени и открывает новые перспективы для разработки инновационных терапевтических стратегий, направленных на восстановление структуры и функции печени при фиброзе.

## Литература

### (п.п. 1–10; 12–13; 15–16; 18–21 см. References)

11. Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Гречина А.В., Крашенинников М.Е., Никольская А.О., Волкова Е.А. и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности в эксперименте путем имплантации клеточно-инженерных конструкций: морфофункциональные характеристики. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24(4): 60–72. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-60-72>
14. Маклакова И.Ю., Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю. Изменение морфометрических и цитологических показателей селезенки при острой кровопотере на фоне введения стволовых клеток. *Успехи геронтологии*. 2015; 28(2): 218–221.
17. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Ястребов А.П. Перспектива использования стволовых клеток для активации кроветворения в условиях возрастной инволюции на фоне воздействия ионизирующего излучения. *Успехи геронтологии*. 2014; 27(2): 348–352.

## References

1. Lee Y.S., Seki E. In Vivo and In Vitro Models to Study Liver Fibrosis: Mechanisms and Limitations. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2023; 16(3): 355–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.05.010>
2. Lee Ch., Kim M., Han J., Yoon M., Jung Y. Mesenchymal Stem Cells Influence Activation of Hepatic Stellate Cells, and Constitute a Promising Therapy for Liver Fibrosis. *Biomedicines*. 2021; 9(11): 1598. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111598>
3. Lv Y.-F., Xie Ch.-Sh., Liu Z.-X., Kang M.-D., Liu Y., Liao Z.-Q. et al. Sevelamer Reverses Liver Fibrosis by Deactivation of Hepatic Stellate Cells. *Biochemical Pharmacology*. 2024; 8: 116121. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116121>
4. Beeravolu N., McKee C., Alamri A., Mikhael S., Brown Ch., Petez-Cruet M. et al. Isolation and Characterization of Mesenchymal Stromal Cells from Human Umbilical Cord and Fetal Placenta. *Journal of Visualized Experiments*. 2017; 122: 55224. <https://doi.org/10.3791/55224>
5. Stamatopoulos A., Stamatopoulos T., Gamie Z., Kenanidis E., Ribeiro R., Rankin K. et al. Mesenchymal Stromal Cells for Bone Sarcoma Treatment: Roadmap to Clinical Practice. *Journal of Bone Oncology*. 2019; 16: 100231. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100231>
6. Peng Y.-Q., Wu Z.-C., Xu Z.-B., Fang S.-B., Chen D.-H., Zhang H.-Y. et al. Mesenchymal Stromal Cells-Derived Small Extracellular Vesicles Modulate DC Function to Suppress Th2 Responses via IL-10 in Patient with Allergic Rhinitis. *European Journal of Immunology*. 2022; 52(7): 1129–40. <https://doi.org/10.1002/eji.202149497>
7. Moslem M., Valojerdi R.M., Pourmasr B., Muhammadnejad H.B., Baharvand H. et al. Therapeutic Potential of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells in Mice with Lethal Fulminant Hepatic Failure. *Cell Transplantation*. 2013; 22(10): 1785–99. <https://doi.org/10.3727/096368912X662462>
8. Li W., Jiang H., Feng J.-M. Isogenic Mesenchymal Stem Cells Transplantation Improves a Rat Model of Chronic Aristolochic Acid Nephropathy via Upregulation of Hepatic Growth Factor and Downregulation of Transforming Growth Factor  $\beta$ 1. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012; 368(1–2): 137–45. <https://doi.org/10.1007/s11010-012-1352-5>
9. El-Derany M.O., Said R.S., El-Demerdash E. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Reverse Radiotherapy-Induced Premature Ovarian Failure: Emphasis on Signal Integration of TGF- $\beta$ , Wnt/ $\beta$ -Catenin and Hippo Pathways. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2021; 17(4): 1429–45. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10135-9>
10. Xu Z., He B., Jiang Y., Zhang M., Tian Y., Zhou N. et al. Igfbp2 Knockdown Improves CCl4-Induced Liver Fibrosis and TGF- $\beta$ -Activated Mouse Hepatic Stellate Cells by Regulating Tgfbp1. *International Immunopharmacology*. 2022; 110: 108987. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108987>
11. Shagidulin M., Onishchenko N., Grechina A.V., Krashennnikov M., Lyundup A., Nikolskaya A. et al. Experimental Correction of Chronic Liver Failure by Implantation of Cellular Engineering Structures: Morphofunctional Characteristics. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24(4): 60–72. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-60-72> (In Russian)

12. Shagidulin M., Onishchenko N., Sevastianov V., Krasheninnikov M., Lyundup A., Nikolskaya A. et al. Experimental Correction and Treatment of Chronic Liver Failure Using Implantable Cell-Engineering Constructs of the Auxiliary Liver Based on a Bioactive Heterogeneous Biopolymer Hydrogel. *Gels*. 2023; 9(6): 456. <https://doi.org/10.3390/gels9060456>
13. Maruyama M., Rhee C., Utsunomiya T., Zhang N., Ueno M., Yao Z. al. Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11: 386. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00386>
14. Maklakova I.Yu., Yastrebov A.P., Grebnev D.Yu. Changes in the morphometric and cytological indices of the spleen after acute blood loss followed by stem cell injection. *Advances in Gerontology*. 2015; 5(4): 231–233. <https://doi.org/10.1134/S2079057015040153>
15. Arai Y., Lee S.-H. MMP12-Overexpressing Mesenchymal Stem Cells Enhance Bone Tissue Formation in the Presence of Collagen Hydrogel. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2023; 20(3): 461–71. <https://doi.org/10.1007/s13770-023-00535-y>
16. Hakki S., Bozkurt B.S., Hakki E.E., Karaoz E., Unlu A., Kayis S.A. SDF-1 Modulates Periodontal Ligament-Mesenchymal Stem Cells (pdl-MSCs). *Journal of Periodontal Research*. 2021; 56(4): 774–81. <https://doi.org/10.1111/jre.12876>
17. Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Yastrebov A.P. The Prospect of Using Stem Cells to Activate Hematopoiesis in Conditions of Age-Related Involution Against the Background of the Exposure to Ionizing Radiation. *Advances in Gerontology*. 2014; 27(2): 151-155. <https://rucont.ru/efd/547795> (In Russian)
18. Zhang X., Sharma P., Maschmeyer P., Hu Y., Lou M., Kim J. et al. GARP on Hepatic Stellate Cells is Essential for the Development of Liver Fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2023; 79(5): 1214–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.043>
19. Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Role in Liver Cancer. *Experimental Biology and Medicine*. 2020; 245(2): 96–108. <https://doi.org/10.1177/1535370219898141>
20. Roehien N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020; 9(4): 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
21. Krenkel O., Puenge T., Govaere O., Abdallah A., Mossanen J.C., Kohlhepp M. et al. Therapeutic Inhibition of Inflammatory Monocyte Recruitment Reduces Steatohepatitis and Liver Fibrosis. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1270–83. [https://journals.lww.com/hep/abstract/2018/04000/therapeutic\\_inhibition\\_of\\_inflammatory\\_monocyte.20.aspx](https://journals.lww.com/hep/abstract/2018/04000/therapeutic_inhibition_of_inflammatory_monocyte.20.aspx)

#### Сведения об авторах:

**Гребнев Дмитрий Юрьевич**, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ст. науч. сотр. лаб. антивозрастных технологий ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»;

**Маклакова Ирина Юрьевна**, доктор мед. наук, зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ст. науч. сотр. лаб. антивозрастных технологий ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»;

**Слаутин Василий Николаевич**, аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; **Александрова Анастасия Дмитриевна**, ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.