УДК [[616–085^611–018/1]^616/36–004](048)

В.Н. Александров, Т.А. Камилова, Л.И. Калюжная,
А.В. Кривенцов, Д.В. Фирсанов,
В.С. Чирский, Д.И. Григорьевский

Клеточная терапия цирроза печени

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Несмотря на определенный прогресс в понимании роли стволовых клеток в репаративной регенерации печени больных циррозом, а также обнадеживающие результаты клеточной терапии в модельных экспериментах, механизм действия и оптимальный протокол использования клеток исследованы недостаточно. В литературе приводятся доказательства того, что трансплантированные клетки костного мозга могут как ингибировать, так и усиливать развитие экспериментального фиброза печени. Тем не менее, начаты клинические испытания терапии цирроза печени аутологичными клетками. Результаты клеточной терапии аутологичными стволовыми клетками показали ее безопасность и эффективность. Очевидно, что стволовые клетки и их потомство имеют множество предполагаемых функциональных ролей, требующих тщательного изучения их поведения и биологического действия в организме реципиента после трансплантации. Например, мезенхимальные стволовые клетки, в том числе костномозгового происхождения, обладают иммуномодулирующим потенциалом, а клетки кроветворной линии могут оказывать антифибротическое и прорегенеративное действия, что позволяет предполагать очень разные терапевтические эффекты. Основными направлениями и реалистичными целями лечения стволовыми клетками при циррозе печени являются: 1) усиление регенерации и уменьшение фиброзных рубцов при циррозе печени путем модуляции эндогенных регенеративных процессов в органе; 2) подавление иммуно-опосредованного повреждения печени; 3) замещение гепатоцитов трансплантированными печеночными клетками-предшественниками, полученными из стволовых клеток. Таким образом, клеточная терапия является перспективной, но сложной областью гепатологии, предполагающей разработку деталей тактики этого вида терапии.*

Ключевые слова*: цирроз печени, репаративная регенерация, стволовые клетки, клеточная терапия, модель цирроза, костный мозг, клинические испытания, мезенхимальные стволовые клетки, гематопоэтические стволовые клетки, мононуклеары костного мозга.*

Цирроз печени (ЦП) – терминальная стадия хронического заболевания, вызванного инфекцией вируса гепатита С или В, неумеренным потреблением алкоголя или неалкогольной жировой болезнью печени и сопровождающегося тяжелым воспалением, некрозом гепатоцитов и фиброзом печени (ФП) [11, 27, 37]. Это состояние необратимо прогрессирует к декомпенсированной стадии, которая характеризуется рядом клинических симптомов, включая асцит, кровотечение и печеночную энцефалопатию [2, 36].

Ключевыми событиями в патогенезе ФП считаются активация звездчатых клеток печени (ЗКП) и миофибробластов, а также повышение секреции клетками Купфера фиброгенного цитокина TGF-β1 (transforming growth factor β1). TGF-β1 играет важную роль в активации ЗКП и миофибробластов, экспрессирующих коллаген и другие компоненты межклеточного матрикса (МКМ), которые формируют фиброзный рубец в печени [15, 36, 38], и является основным фактором, способствующим развитию фиброзирования органа [10]. Идентифицированы три источника миофибробластов: ЗКП (клетки Ито, липоциты печени) при гепатотоксическом поражении печени, портальные фибробласты при холестатическом поражении печени и фиброциты при любом воспалении печени. При хронической HCV-инфекции (вирус гепатита С) ЗКП в ответ на цитокин TGF-β1, секретируемый клетками Купфера и лимфоцитами, привлеченными в очаг альтерации, проходят трансдифференцировку и, сохраняя экспрессию маркера ЗКП десмина, начинают экспрессировать маркер миофибробластов α-SMA (alpha-smooth muscle actin) [10, 15, 36, 38]. В стадии декомпенсации единственное радикальное лечение – трансплантация донорской печени. Однако в связи с ростом распространенности цирроза, острой нехваткой донорской печени и риском иммунологического отторжения поиск альтернативных подходов представляется актуальным. Одним из таких подходов является клеточная терапия (КТ) – восстановление функции органов и тканей с помощью живых клеток, которые могут быть получены от пациента и использованы в процессе лечения, снимая ряд проблем, связанных с трансплантацией аллогенной ткани/органа [24].

Основные типы клеток для лечения ЦП. *Первичные гепатоциты* нетрудно выделить и размножить и казалось, что их трансплантация представляет собой терапию выбора у пациентов с ЦП. Однако их применение ограничено низкой жизнеспособностью изолированных гепатоцитов, потерей при криоконсервации молекул клеточной адгезии, необходимых для экстравазации гепатоцитов, риском образования при трансплантации клеточных эмболов, вызывающих портальную гипертензию или фатальную эмболию [16].

Клетки-предшественники гепатоцитов (КПГ, овальные клетки или региональные стволовые клетки печени)

локализованы в перипортальной области печеночной дольки и канале Геринга. Количество КПГ, покоящихся в физиологических условиях, очень мало, но резко возрастает в ответ на стойкое повреждение. КПГ способны пролиферировать бесконечно и мигрировать в поврежденную область, непосредственно замещая не только гепатоциты, но и, благодаря бипотентности, холангиоциты, обеспечивая физиологическую и отчасти репаративную регенерацию паренхимы и желчевыводящих протоков [24, 28]. Хотя КПГ являются абсолютно самодостаточными для клеточной терапии, их выделение и размножение до терапевтических количеств представляет сложную проблему. По этим причинам основными трансплантабельными клетками сегодня являются аутологичные стволовые клетки костного мозга (КМ) или иных тканей пациента.

Клетки костного мозга. С тех пор как N.D. Theise и соавт. [33] и M.R. Alison и соавт. [3] обнаружили Y-позитивные гепатоциты и холангиоциты при аутопсии женщин, получивших трансплантацию КМ от доноров-мужчин, внимание сосредоточено на КМ в качестве источника клеток для регенеративной терапии печени [3, 33]. Клетки КМ могут играть активную роль как в патогенезе, так и в разрешении ЦП, ибо они, с одной стороны, являются источником матрикс-продуцирующих фиброцитов и миофибробластов и с другой – способствуют подавлению воспалительной реакции и разрешению ЦП после прекращения действия фиброгенных раздражителей: естественные киллеры (NK-клетки) участвуют в апоптозе активированных ЗКП и миофибробластов, а клетки миеломоноцитарной линии секретируют матриксные металлопротеиназы (ММР), разрушающие фиброзный рубец [15].

В клеточной терапии используют гетерогенную фракцию мононуклеарных клеток КМ (МНК) или изолированные из нее популяции гемопоэтических (ГСК) и мезенхимальных (МСК) стволовых клеток. T. Shupe и B.E. Petersen [28] считают доказанной способность МНК дифференцироваться в функциональные гепатоциты и клетки желчных протоков, но не в ЗКП и портальные фибробласты [15].

МСК часто используют в качестве инструмента регенеративной терапии благодаря их иммуномодулирующим свойствам [27]. МСК могут быть выделены из КМ, пуповинной крови, амниотической жидкости, плаценты и жировой ткани. Хотя инфузия МСК часто приводит к улучшению состояния реципиента, это может быть вызвано скорее секрецией цитокинов трансплантированными клетками, нежели их трансдифференцировкой в гепатоциты [16, 36, 37]. Однако существует проблема безопасности трансплантации МСК в связи с тем, что они обладают потенциалом дифференцировки в миофибробласты и участвуют в формировании рубцовой ткани в печени [37]. Вероятно, именно поэтому использование цельного КМ в клеточной терапии цирроза у грызунов привело в ряде случаев к усилению фиброза [24, 34]. В этой связи преинкубация МСК в присутствии гепатогенных ростовых факторов HGF (hepatocyte growth factor), FGF (fibroblast growth factor) и EGF (epidermal growth factor), обеспечивающих дифференцировку МСК в гепатоцитоподобные клетки [38], может оказаться оправданной процедурой, предшествующей трансплантации.

Пути доставки клеток в печень. Клетки могут быть доставлены в печень реципиента через систему общего кровообращения, например периферическую вену, или через систему регионарного кровообращения – воротную вену, печеночную артерию, селезенку и даже посредством внутрибрюшинной инфузии [22, 38].

W. Zhao и соавт. [38] сравнили терапевтический эффект трех путей (внутрибрюшинного, внутривенного и внутриселезеночного) трансплантации 300 мкл клеточной суспензии гепацитоподобных клеток крысам с CCl_4-индуцированным хроническим поражением печени. Внутривенная трансплантация оказалась эффективнее, чем другие пути доставки клеток. Различия выявлялись не только в патобиохимии печени и отложении коллагена, но и в распределении трансплантированных клеток в печени реципиента. Трансплантированные клетки обнаружены вокруг печеночных долек у всех животных, но в наибольшем количестве – при внутривенном введении. Обнаружение клеток в печени, введенных внутривенно, свидетельствует о том, что этот путь проще, безопаснее и клинически эффективнее [7, 13, 17, 30, 31]. Однако клинических данных, подтверждающих это, крайне мало. Пациентам клетки, как правило, трансплантируют через воротную систему печени или печеночную артерию, очевидно, с целью ограничить их потерю в селезенке, иной лимфоидной ткани. У 90 пациентов, получивших трансплантацию $0{,}5\times10^8$ ГСК $CD34^+$ и $CD133^+$ через V. porta, никаких осложнений, кроме кратковременной лихорадки, отмечено не было. Нормализация печеночных функций наблюдалась только у 54% пациентов [26].

Региональная, внутриартериальная трансплантация, в частности, инфузия клеток через печеночную артерию, в отличие от системной, внутривенной, трансплантации, оказалась небезопасной. Лечение больных с декомпенсированным циррозом инфузией $3–10\times10^6$ аутогенных ГСК $CD34^+$, выделенных из аутологичного костного мозга (АКМ), через печеночную артерию было досрочно прекращено из-за смерти одного пациента вследствие развития нефропатии и гепаторенального синдрома [19]. В другом исследовании $2–15\times10^8$ клеток КМ, трансплантированных через печеночную артерию 8 пациентам, обеспечили значимое улучшение биохимических показателей печени у большинства реципиентов клеток, но в отдаленном периоде у всех пациентов имели место разнообразные тяжелые осложнения [6].

Количество клеток, оптимальное для клеточной терапии цирроза печени (как и оптимальный путь их доставки в печень), не определено. В модельных экспериментах терапии цирроза количество трансплантированных клеток независимо от их фенотипа, пути введения и вида животных (крысы, мыши) колеблется в широких пределах, в частности, от 10^4 до 10^7 клеток

[5, 11, 22, 27, 38]. Не меньший диапазон концентраций клеток используется и в клеточной терапии цирроза у пациентов – от 1×10^6 до 5×10^9 [8, 22, 32].

Механизм репаративной регенерации печени трансплантированными клетками. Полагают, что репаративная регенерация печени, инициируемая трансплантированными клетками, осуществляется преимущественно по паракринным механизмам прямого и опосредованного действия (рис.). Прямое действие реализуется продукцией коллагеназ, в том числе ММР-9, непосредственно деградирующих интерстициальный коллаген и другие макромолекулы МКМ; опосредованное действие – секрецией МНК ростовых факторов, таких как HGF [2], обусловливающих пролиферацию КПГ, резидентных гепатоцитов, ингибицию их апоптоза, индукцию дифференцировки донорских МСК в эндотелиальные предшественники и усиление апоптоза и/или ингибирование фиброгенной трансформации ЗКП [14, 15, 30, 31]. Показано подавление экспрессии фиброгенных генов и активация антифиброгенных генов в печени мышей-реципиентов после трансплантации. Через 4 недели после инъекции 10^5 клеток КМ непосредственно в долю печени экспрессия фиброгенного белка α-SMA и коллагена Iαl – маркеров ЗКП – была значительно редуцирована. Данные эффекты и сопровождающую их редукцию фиброза в основном связывают с клетками макрофагальной фракции и МСК [10]. Однократная интрапортальная инфузия 10^6 макрофагов КМ редуцирует фиброз и усиливает регенерацию в мышиной модели цирроза печени. Макрофаги экспрессируют противовоспалительный цитокин interleukin 10 (IL-10) – ингибитор цитокинов IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF-β) и transforming growth factor beta 1 (TGF-β 1), стимулирующих фиброзирование, антифибротическую протеиназу matrix metalloproteinase 13 (MMP-13), прорегенеративный фактор tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) и хемотактические медиаторы macrophage chemoattractant protein 1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1a (MIP-1a), macrophage inflammatory protein 2 (MIP-2), которые обнаруживаются в печени реципиентов [34, 38]. Макрофаги, купферовские и NK-клетки активно участвуют в клиренсе апоптотических клеток и деградации белков МКМ [15]. МСК изменяют профиль генной экспрессии в цирротической печени, подавляя воспаление и активируя процессы регенерации. Трансплантированные МСК способны подавлять гены, связанные с антигенной презентацией, супрессировать патогенную активацию Т-хелперов и снижать соотношение Т-лимфоцитов $CD8^+/CD4^+$ [27], индуцировать регуляторные Т-лимфоциты, продуцировать HGF и другие цитокины [36, 37], ингибировать активацию и уменьшать количество ЗКП – основного источника МКМ – путем секреции цитокинов IL-10 и TNF [1], то есть подавлять воспаление, активировать репаративную регенерацию и, возможно, проходить трансдифференцировку с образованием гепатоцитов [24]. Размножение клеток in vitro и несколько повторных инъекций могут преодолеть низкую способность МСК к движению в органы-мишени и повысить эффективность МСК-терапии [23].

Экспериментальные и клинические исследования. Базовой моделью для исследований в области клеточной терапии ЦП чаще всего служит модель цирроза, индуцированного четыреххлористым углеродом (CCl_4) при многократном интраперитонеальном или ингаляционном его введении в организм экспериментального животного. Клетки КМ, трансплантированные внутривенно в количестве 10^4 или 10^5, мигрируют и через сутки обнаруживаются в перипортальной области цирротически поврежденной печени реципиента, заселяя через 4 недели до 25% ткани печени, значимо редуцируют фиброз, нормализуют синтетическую функцию печени и повышают выживаемость животных [10, 11, 22, 30, 31]. Трансплантация 2×10^4 или 1×10^5 МСК через 2 недели после инъекции через портальную/селезеночную вену также восстанавливала продукцию альбумина, ограничивала фиброзирование печени в модели цирроза у мышей [27]. Внутривенная инфузия МСК, предифференцированных в гепатотоцитоподобные клетки, крысам с CCl_4-индуцированным циррозом способствовала нормализации патобиохимии печени, ограничению ее фиброзирования [38].

Позитивные результаты клеточной терапии ЦП в эксперименте послужили основанием для начала клинических испытаний. В 2003 г. впервые была проведена клеточная терапия пациентам, страдающим ЦП. В качестве клеточного продукта использовали АКМ. Пациентам, отвечающим требованиям протокола клеточной терапии (общий билирубин ≤3,0 мг/дл, тромбоциты ≥ $5,0\times10^{10}$/л, отсутствие пищеводно-желудочного варикоза и гепатоклеточной карциномы, хорошая легочно-сердечная функция и отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний), были внутривенно введены 5×10^9 МНК АКМ. В течение 6-месячного периода наблюдения возросли уровни сывороточного альбумина и общего белка и улучшились показатели тяжести заболевания, увеличился индекс proliferating cell nuclear antigen (PCNA) печени, свидетельствуя об индуцированной пролиферации резидентных гепатоцитов. Достигнутое улучшение было подтверждено через 15 месяцев [32]. С тех пор эффективность и безопасность АКМ-терапии цирроза печени показаны также другими институтами [6, 14, 21, 25, 29–31]. A.C. Lyra и соавт. [17] выполнили первое рандомизированное контролируемое исследование. Ответ на внутривенную инфузию 3×10^8 АКМ включал в себя усиленную репликацию гепатоцитов вокруг очагов некроза на 20 сутки, значительное улучшение функции печени в течение первых 30 дней и снижение CTP-статуса через 3 месяца. В многоцентровом клиническом исследовании LRCT (Liver Regeneration with Cell Transplantation) [30] продемонстрирована эффективность трансплантации клеток АКМ пациентам с декомпенсированным циррозом, связанным с вирусом гепатита В, и алкогольным циррозом печени. Вырос уровень альбумина, улучшились показатели шкалы CTP и клиническое состояние пациентов. В биоптатах печени увеличилось число

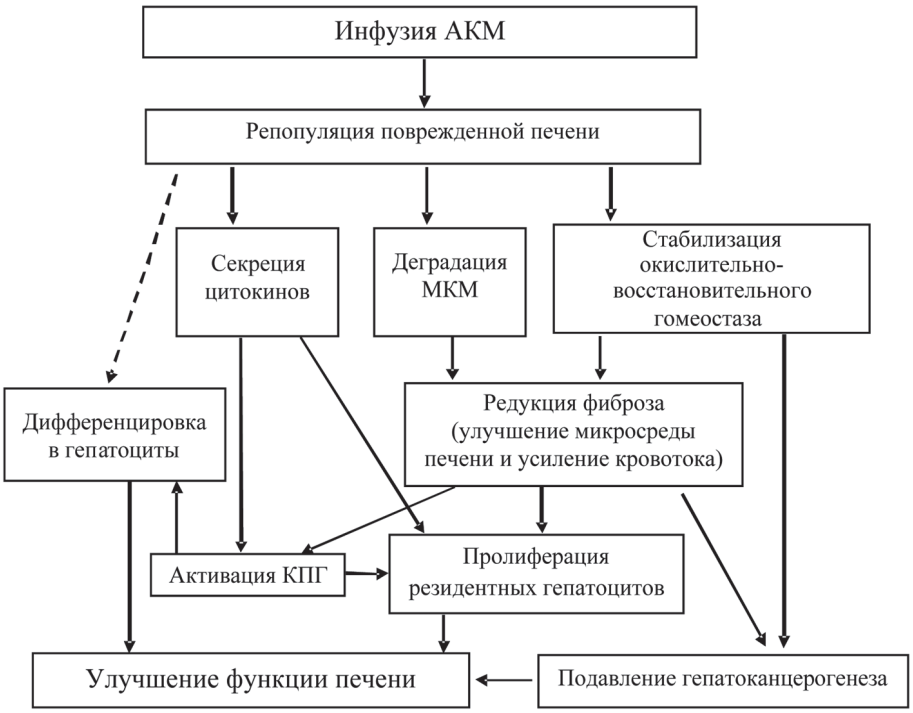

Рис. Предполагаемые механизмы инициации репаративной регенерации клетками КМ [30]

цитокератин-7$^+$ клеток, что указывает на активацию КПГ как потенциальный триггер изменений [14, 25, 31].

АКМ-терапия, включающая в себя аспирацию КМ под общим наркозом, не показана пациентам, которые плохо его переносят [30]. В этой связи часто используют ГСК CD34$^+$, мобилизованные в кровь из костного мозга Г-КСФ (гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) [24]. Г-КСФ-мобилизованные CD34$^+$ клетки, введенные в относительно небольшом количестве 2×10^6 больным алкогольным ЦП через печеночную артерию, обеспечили нормализацию уровней билирубина и альбумина более чем у 50% пациентов в течение 60-дневного периода наблюдения. Наблюдение в течение 18 месяцев подтвердило безопасность процедуры с терапевтическим эффектом, сохранявшимся на протяжении 12 месяцев [22, 24]. E. Yannaki и др. [35] описали результаты внутривенной инфузии $2,3–4\times10^6$ Г-КСФ-мобилизованных ГСК CD34$^+$ пациентам с алкогольным циррозом. Процедура хорошо переносится, улучшение показателей шкал CTP и MELD (model for end-stage liver disease) наблюдали в течение всего периода исследования (30 месяцев). В работе A.A. Khan и коллег [12] 10^8 Г-КСФ-мобилизованных CD34$^+$ клеток, трансплантированных через печеночную артерию пациентам с печеночной недостаточностью, инициировали улучшение лабораторных показателей у всех пациентов через месяц после клеточной терапии. У пациентов с циррозом вирусной природы инфузия $10^7–10^8$/кг Г-КСФ-мобилизованных CD34$^+$ ГСК через печеночную артерию хорошо переносилась и улучшила лабораторные и клинические показатели функции печени через 6 месяцев после лечения по сравнению с пациентами, получившими только мобилизацию Г-КСФ [8]. Следует, однако, подчеркнуть, что при назначении Г-КСФ для мобилизации ГСК у пациентов с циррозом печени и спленомегалией необходима осторожность в связи с риском разрыва селезенки [30].

Результаты клинических исследований по МСК-терапии цирроза противоречивы и не совпадают с результатами экспериментальных исследований. Возможно, это отражает наличие различий между человеческим и мышиным ответами на МСК-терапию, затрудняющих экстраполяцию экспериментальных данных на человека [7]. Тем не менее, неконтролируемые клинические исследования показали, что инфузия $3–5\times10^7$ аутологичных МСК в портальную или периферическую вену безопасна, хорошо переносится, дает положительный эффект и снижение смертности у пациентов с ЦП различной этиологии [9, 13, 20, 37]. В исследовании L. Peng и соавт. [23] у пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной природы, получивших внутриартериально 10^7 аутологичных МСК, наблюдали улучшение функции печени и снижение смертности в раннем периоде (4–36 недель), но не улучшение отдаленного прогноза. Однако долгосрочное (192 недель) наблюдение выявило тенденцию к снижению риска развития гепатоклеточной карциномы, согласующуюся с подавлением гепатоканцерогенеза при подобной терапии в экспериментальной модели цирроза у мышей [18]. Необходимо отметить, что ЦП является онкогенным состоянием. В этой связи заслуживает внимания тот факт, что трансплантация мононуклеаров КМ мышам гепатоканцерогенной линии с CCl_4-индуцированным

циррозом печени существенно влияла на опухолевый процесс – число и размер опухолей были значительно меньше после инфузии 10^6 сингенных клеток КМ в хвостовую вену, чем у мышей, не получивших КТ [18].

Эффективность клеточной терапии ЦП предопределена процентом клеток клеточного трансплантата, заселивших печень, и процентом их выживаемости в органе. В этом контексте заслуживают внимания результаты сравнительного исследования клеточной терапии, проведенной после спленэктомии или без нее. Спленэктомия перед инфузией клеток КМ активирует миграцию и приживление трансплантированных клеток в печени. Наиболее выраженное улучшение функции печени, измеряемой уровнем альбумина в сыворотке крови после инфузии КМ, выявлено у тех мышей с CCl_4-индуцированным циррозом, которые подверглись спленэктомии, по сравнению с мышами без предшествующей терапии спленэктомии. Инфузия 10^5 клеток КМ в хвостовую вену в сочетании со спленэктомией привела к увеличению числа MMP9-экспрессирующих трансплантированных клеток, более выраженному снижению экспрессии TGF-β1 и белка α-SMA, бульшей степени уменьшения фиброза, более эффективной регенерации печени, чем инфузия такого же количества клеток КМ без спленэктомии и спленэктомия без инфузии КМ. Спленэктомия, выполненная пациентам с тромбоцитопенией/спленомегалией до трансплантации, видимо, предотвращает захват системно трансплантированных клеток, улучшая тем самым репопуляцию печени, микросреду в ней, способствуя приживлению клеток трансплантата и более значимому восстановлению функции органа, чем терапия без предварительной спленэктомии. Отмечено повышение уровня альбумина, экспрессии MMP9 и PCNA и уменьшение областей фиброза [10].

Важным условием для развития клеточной терапии является придание того или иного преимущества трансплантированным клеткам. Привлекательным подходом является такое воздействие на клетки перед трансплантацией или на пациентов после трансплантации, которое создаст в печени среду, способствующую пролиферации трансплантированных клеток, например воздействие ростовыми факторами. Из этих двух вариантов предпочтительнее первый, так как системное действие факторов роста может иметь нежелательные последствия для других органов. К факторам роста, регулирующим фенотип клеток-предшественников, кроме Г-КСФ, относятся HGF, FGF, stromal cell derived factor 1 (SDF-1), TGFβ и другие. Каждый из этих факторов влияет по меньшей мере на один аспект клеточного фенотипа предшественников гепатоцитов (миграцию, пролиферацию и/или дифференцировку) и может быть включен в протокол КТ для максимальной репопуляции печени реципиента [28]. Например, M.E. Amer и соавт. [4] реинфузировали аутологичные МСК, культивированные в среде с цитокином HGF, в селезенку или непосредственно в печень пациентам с печеночной недостаточностью, связанной с гепатитом С, что нормализовало функции печени.

К настоящему времени выполнено более 170 клинических испытаний КТ ЦП. Возможно, в ближайшем будущем будут получены ответы на вопросы, касающиеся отдаленных прогнозов клеточной терапии цирроза печени в части биологической безопасности, эффективности и оптимальных (по фенотипу клеток, их числу в клеточном продукте, пути доставки и т.д.) протоколов процедуры, то есть на открытые [37] по настоящее время вопросы.

Таким образом, клеточная терапия цирроза печени находится в стадии активных экспериментальных и клинических исследований. На моделях и в клинике в целом показана эффективность и достаточная безопасность КТ цирроза при минимальной инвазивности процедуры. Обозначены показания к КТ, предложены варианты клеточных продуктов, допустимые количества клеток в них, возможные пути доставки в печень, условия, способные повысить эффективность терапии. Однако имеющиеся сегодня факты не отменяют необходимость дальнейших исследований в целях создания протокола, исключающего риски каких-либо осложнений и максимально эффективного в части инициации клеточной репаративной регенерации печени.

Литература

1. Akiyama, K. Mesenchymal stem cell induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis / K. Akiyama [et al.] // Cell stem cell. – 2012. – Vol. 10, № 5. – P. 544–555.
2. Ali, G. Bone marrow cells ameliorate liver fibrosis and express albumin after transplantation in CCl_4-induced fibrotic liver / G. Ali, M.S. Masoud // Saudi j. gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 263–267.
3. Alison, M.R. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells / M.R. Alison [et al.] // Nature. – 2000. – Vol. 406, № 6793. – P. 257.
4. Amer, M.E. Clinical and laboratory evaluation of patients with end-stage liver cell failure injected with bone marrow-derived hepatocyte-like cells / M.E. Amer [et al.] // Eur. j. gastroenterol. hepatol. – 2011. – Vol. 23, № 10. – P. 936–941.
5. Cho, K.A. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow / K.A. Cho [et al.] // Cell biol. int. – 2009. – Vol. 33, № 7. – P. 772–777.
6. Couto, B.G. Bone marrow mononuclear cell therapy for patients with cirrhosis: a Phase 1 study/ B.G. Couto [et al.] // Liver int. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 391–400.
7. Forbes, S.J. New horizons for stem cell therapy in liver disease / S.J. Forbes, P.N. Newsome // J. hepatol. – 2012. – Vol. 56, № 2. – P. 496–499.
8. Han, Y. Controlled trials in hepatitis B virus-related decompensate liver cirrhosis: peripheral blood monocyte transplant versus granulocyte-colony-stimulating factor mobilization therapy / Y. Han [et al.] // Cytotherapy. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 390–396.
9. Ismail, A. Stem cell therapy improves the outcome of liver resection in cirrhotics / A. Ismail [et al.] // J. gastrointest. cancer. – 2010. – Vol. 41, № 1. – P. 17–23.
10. Iwamoto, T. Splenectomy enhances the anti-fibrotic effect of bone marrow cell infusion and improves liver function in cirrhotic mice and patients / T. Iwamoto [et al.] // J. gastroenterol. – 2012. – Vol. 47, №3. – P. 300–312.
11. Iwamoto, Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice / T. Iwamoto [et al.] // Cell tissue res. – 2013. – Vol. 351, № 3. – P. 487–495.

12. Khan, A.A. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study / A.A. Khan [et al.] // Transplant. proceedings. – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 1140–1144.

13. Kharaziha, P. Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I-II clinical trial / P. Kharaziha [et al.] // Eur. j. gastroenterol. hepatol. – 2009. – Vol. 21, № 10. – P. 1199–1205.

14. Kim, J.K. Autologous bone marrow infusion activates the progenitor cell compartment in patients with advanced liver cirrhosis / J.K. Kim [et al.] // Cell Transplant. – 2010. – Vol. 19, № 10. – P. 1237–1246.

15. Kisseleva, T. The phenotypic fate and functional role for bone marrow-derived stem cells in liver fibrosis / T. Kisseleva, D.A. Brenner // J. hepatol. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 965–972.

16. Kisseleva, T. Recent advances in liver stem cell therapy / T. Kisseleva, E. Gigante, D.A. Brenner // Cur. opin. gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 395–402.

17. Lyra, A.C. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study / A.C. Lyra [et al.] // Eur. j. gastroenterol. hepatol. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 33–42.

18. Maeda, M. Autologous bone marrow cell infusions suppress tumor initiation in hepatocarcinogenic mice with liver cirrhosis / M. Maeda [et al.] // J. gastroenterol. hepatol. – 2012. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 104–111.

19. Mohamadnejad, M. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis / M. Mohamadnejad [et al.] // World j. gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 24. – P. 3359–3363.

20. Mohamadnejad, M. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis / M. Mohamadnejad [et al.] // Arch. iran. med. – 2007. – Vol. 10, № 4. – P. 459–466.

21. Muraca, M. Evolving concepts in cell therapy of liver disease and current clinical perspectives / M. Muraca // Dig. liver. dis. – 2011. – Vol. 43, № 3. – P. 180–187.

22. Pai, M. Autologous bone marrow stem cells in the treatment of chronic liver disease / M. Pai [et al.] // Int. j. hepatology. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 307165. – P. 1–7

23. Peng, L. Autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in liver failure patients caused by hepatitis B: Short-term and long-term outcomes / L. Peng [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 820–828.

24. Russo, F.P. Stem cells in liver failure / F.P. Russo, M. Parola // Best practice res. clin. gastroenterol. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 35–45.

25. Saito, T. Potential therapeutic application of intravenous autologous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis / T. Saito [et al.] // Stem cells dev. – 2011. – Vol. 20, № 9. – P. 1503–1510.

26. Salama, H. Autologous CD34+ and CD133+ stem cells transplantation in patients with end stage liver disease / H. Salama [et al.] // World j. gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 42. – P. 5297–5305.

27. Seki, A. Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a murine steatohepatitis-induced cirrhosis model / A. Seki [et al.] // Hepatology. – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 1133–1142.

28. Shupe, T. Potential applications for cell regulatory factors in liver progenitor cell therapy / T. Shupe, B.E. Petersen // Int. j. biochem. cell. biol. – 2011. – Vol. 43, № 2. – P. 214–221.

29. Souza, B.S. Current status of stem cell therapy for liver diseases / B.S. Souza [et al.] // Cell transplant. – 2009. – Vol. 18, № 12. – P. 1261–1279.

30. Takami, T. Advanced therapies using autologous bone marrow cells for chronic liver disease / T. Takami, S. Terai, I. Sakaida // Discov. med. – 2012. – Vol. 14, № 74. – P. 7–12.

31. Takami, T. Stem cell therapy in chronic liver disease / T. Takami, S. Terai, I. Sakaida // Curr. opin. gastroenterol. – 2012. – Vol. 28, № 3. – P. 203–208.

32. Terai, S. Current status of autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis patients / S. Terai, I. Sakaida // Hepatol. res. – 2008. – Vol. 38, Suppl. 1. – S72–S75.

33. Theise, N.D. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells in mice after radiationinduced myeloablation / N.D. Theise [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 235–240.

34. Thomas, J.A. Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration and function / J.A. Thomas [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 6. – P. 2003–2015.

35. Yannaki, E. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells / E. Yannaki [et al.] // Exp. hematol. – 2006. – Vol. 34, № 11. – P. 1583–1587.

36. Zhang, Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients / Z. Zhang [et al.] // J. gastroenterol. hepatol. 2012. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 112–120.

37. Zhang, Z. Stem cell therapies for liver failure and cirrhosis / Z. Zhang, F.S. Wang // J. hepatol. – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 183–185.

38. Zhao, W. Intravenous injection of mesenchymal stem cells is effective in treating liver fibrosis / W. Zhao, J.J. Li, D.Y. Cao // World j. gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 1048–1058.

V.N. Alexandrov, T.A. Kamilova, L.I. Kalyuzhnaya, A.V. Kriventzov, D.V. Firsanov, V.S. Chirsky, D.I. Grigorjevsky

Cell therapy in liver cirrhosis

Abstract. *Whilst there have been advances in our understanding of the role of stem cells in liver cirrhosis and repair as well as encouraging results using stem cells as cell therapy in pre-clinical animal models, the precise mode of action and optimal cell usage has not been completely defined. The literature provides evidence that bone marrow cells might contribute to increase or to inhibit experimental liver fibrosis. Nonetheless, clinical trials of autologous cell therapy for liver cirrhosis have begun. Cell therapy studies with autologous adult stem cells have demonstrated safety and suggested possible benefit. It is clear that stem cells and their progeny have a variety of putative functional roles, requiring careful thought as to what biological action is intended after their infusion. For example, mesenchymal stem cells have immunomodulatory capacity and cells of the haematopoietic lineage may have anti-fibrotic and proregenerative effects, suggesting that the therapeutic effect may be very different. The main areas and a realistic aim of stem cell therapy in liver cirrhosis are: 1) to improve regeneration and reduce scarring in liver cirrhosis by modulating the liver's own regenerative processes; 2) to down-regulate immune mediated liver damage; 3) to use stem cell derived hepatic progenitor cells for cell transplantation to supplement or replace hepatocyte function. Cell therapy is an exciting but challenging frontier in hepatology, offering the potential for a range of new therapeutic interventions. This reinforces the need to develop strategies to improve liver regeneration.*

Key words: *liver cirrhosis, liver fibrosis, liver regeneration, stem cells, cell therapy, animal cirrhosis models, clinical trials, bone marrow cells, mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells.*

Контактный телефон +7(921)-637-46-51; e-mail: kamilovaspb@mail.ru