

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЛИПОАСПИРАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Желтова О.И., Шевела Е.Я., Меледина И.В., Черных Е.Р.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Цирроз печени (ЦП) является серьезной проблемой в плане медикаментозного лечения. Определенные перспективы связывают с разработкой клеточных технологий, основанных на использовании стволовых клеток, в частности мезенхимальных стромальных клеток (МСК). В последние годы существенно возрос интерес к использованию МСК, выделенных из жировой ткани, которые обладают рядом преимуществ по сравнению с костномозговыми МСК. Целью настоящего исследования стала оценка безопасности и переносимости аутологичной трансплантации МСК, полученных из жировой ткани (липоасpirата), в комплексном лечении больных ЦП различного генеза. Исследуемую группу составили 12 пациентов (4 мужчин и 8 женщин), в возрасте от 33 до 67 лет. У 6 пациентов развитие ЦП было обусловлено вирусными гепатитами, у остальных – факторами невирусного генеза, включая токсические воздействия ($n = 3$), первичный билиарный цирроз ($n = 2$) и криптогенный ЦП ($n = 1$). Степень тяжести ЦП по шкале Child-Pugh соответствовала классу А – у 6 пациентов, классу В – у 6 пациентов. Балл по шкале MELD варьировал от 8 до 11. Всем пациентам однократно вводили аутологичные МСК ($12,94 \times 10^6$, $11,3-16,0 \times 10^6$), полученные в результате культивирования клеток липоасpirата в течение 14 дней. Проведение липоасpirации и введение МСК не сопровождалось развитием побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений. Анализ клинической эффективности, проведенный через 6-12 мес. после терапии, позволил выделить две подгруппы: ответившие (подгруппа 1, $n = 6$) и неответившие (подгруппа 2, $n = 6$) на терапию. В подгруппе 1 у 4 пациентов балл по MELD снизился, у 2 – не изменился, у пациентов подгруппы 2 балл по MELD увеличился. Обе подгруппы не различались по этиологии и тяжести ЦП, сопутствующей патологии (COVID-19). Положительная динамика в подгруппе 1 выявлялась по синдромам печеночно-клеточной недостаточности ($n = 1$), цитолиза ($n = 2$), холестаза ($n = 1$). У двух пациентов со стабилизацией балла по MELD показатели стабилизировались в пределах референсных значений. После терапии МСК большинство пациентов (8/12) перенесли новую коронавирусную инфекцию, причем частота заболеваемости была одинаковой в группах с наличием или отсутствием ответа на терапию МСК (по 4 пациента в каждой группе). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о безопасности применения МСК, выделенных из жировой ткани пациентов с циррозом печени, и перспективности данного подхода для стабилизации или улучшения функции печени.

Ключевые слова: цирроз печени, мезенхимальные стромальные клетки, липоасpirат

Адрес для переписки:

Шевела Екатерина Яковлевна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел./факс: 8 (383) 228-21-01.
E-mail: shevelak@mail.ru

Address for correspondence:

Shevela Yekaterina Ya.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630091, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone/fax: 7 (383) 228-21-01.
E-mail: shevelak@mail.ru

Образец цитирования:

О.И. Желтова, Е.Я. Шевела, И.В. Меледина,
Е.Р. Черных «Первый опыт использования
мезенхимальных стромальных клеток липоасpirата
в комплексном лечении пациентов с циррозом печени»
// Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25,
№ 2. С. 167-172. doi: 10.46235/1028-7221-1116-FEI
© Желтова О.И. и соавт., 2022

For citation:

O.I. Zheltova, E.Ya. Shevela, I.V. Meledina, E.R. Chernykh
“First experience in usage of lipoaspirate-derived mesenchymal
stromal cells in combined treatment of the patients with
liver cirrhosis”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 167-172.
doi: 10.46235/1028-7221-1116-FEI
DOI: 10.46235/1028-7221-1116-FEI

FIRST EXPERIENCE IN USAGE OF LIPOASPIRATE-DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN COMBINED TREATMENT OF THE PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Zheltova O.I., Shevela E.Ya., Meledina I.V., Chernykh E.R.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Liver cirrhosis (LC) is a serious problem with respect to drug therapy. Certain promises are associated with development of stem cell-based technologies, in particular, mesenchymal stromal cells (MSCs). Over recent years, a significant interest was drawn to the usage of MSCs isolated from adipose tissue, which have a number of advantages over bone marrow MSCs. The aim of this study was to evaluate safety and tolerability of transplantation of autologous MSCs derived from adipose tissue (lipoaspirate) when treating the patients with LC of different origin. The study group consisted of 12 patients (4 men and 8 women), aged 33 to 67 years. In six patients, development of LC was due to viral hepatitis; in other subjects it was caused by non-viral factors, including toxic effects ($n = 3$), primary biliary cirrhosis ($n = 2$) and cryptogenic cirrhosis ($n = 1$). The LC severity assessed by the Child-Pugh scale corresponded to class A (6 cases) or class B (6 patients). The MELD scores varied from 8 to 11. All patients were injected once with autologous MSCs (a mean of 12.94×10^6 , 11.3 to 16.0×10^6) obtained by culturing the lipoaspirate cells for 14 days. Lipoaspiration and injection of MSCs were not accompanied by development of side effects, or serious adverse events. Analysis of clinical efficacy, carried out 6-12 months after therapy, made it possible to distinguish two subgroups: responders to the therapy (subgroup 1, $n = 6$) and non-responders (subgroup 2, $n = 6$). In subgroup 1, the MELD score was found to be decreased in 4 cases, and did not change in 2 patients. In contrast, the MELD score increased in the patients from subgroup 2. Both subgroups did not differ in etiology and severity of LC, or concomitant pathology (COVID-19). Positive dynamics in subgroup 1 was revealed for the signs of hepatocellular insufficiency ($n = 1$), cytolysis ($n = 2$) and cholestasis ($n = 1$). In two patients with MELD score stabilization, the scores reached the reference values. After MSC therapy, the majority of patients (8/12) underwent a new coronavirus infection, and the COVID incidence rate was similar in groups with or without response to MSC therapy (4 patients in each group). The results of the study suggest the safety of using MSCs isolated from the adipose tissue of patients with liver cirrhosis, and the perspectives of such approach in order to stabilize or improve liver function.

Keywords: liver cirrhosis, mesenchymal stem cells, lipoaspirate

Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных и поисковых научных исследований (№ гос. регистрации в ЕГИСУ НИОКТР 122011800324-4 и 122012000367-6 соответственно).

Введение

Цирроз печени (ЦП) представляет исход хронических диффузных заболеваний печени и является серьезной проблемой в плане медикаментозного лечения. Единственным эффективным методом лечения декомпенсированных форм ЦП является трансплантация печени. Однако дефицит донорских органов, необходимость длительной иммуносупрессии и высокая стоимость лечения существенно ограничивают возможности данного подхода и побуждают искать альтернативные пути. В этом направлении большой интерес представляют клеточные технологии, основанные на использовании стволовых клеток, в частности мезенхимальных стромальных клеток (МСК), которые наряду со способностью к самоподдержанию и дифференцировке в клетки

мезенхимального направления, способны дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки *in vivo* и *in vitro* и оказывать стимулирующий эффект на регенерацию гепатоцитов [1, 12]. Кроме того, МСК подавляют активность воспалительного процесса в тканях, препятствуя тем самым прогрессии фиброза [3]. Терапевтическая эффективность костномозговых МСК у пациентов ЦП показана в ряде клинических испытаний [5, 6]. Проведенные нами клинические испытания также показали безопасность и эффективность клеточной терапии, включающей использование костномозговых МСК, в комплексном лечении больных ЦП [10].

Поскольку пролиферативный потенциал МСК костного мозга ограничен и снижается с возрастом [2], в последние годы наблюдается рост числа клинических исследований с использованием МСК, выделенных из жировой ткани. Подобно костномозговым аналогам, МСК жировой ткани характеризуются выраженным противовоспалительным и регенераторным потенциалом, при этом отличаются более высокой пролиферативной активностью, низким коэф-

фициентом старения и генетической стабильностью при культивировании *ex vivo* [11]. Использование жировой ткани в качестве источника МСК представляется более предпочтительным у пациентов с высоким индексом массы тела, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (тяжелая сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет).

Учитывая вышесказанное, нами было инициировано поисковое научное исследование, целью которого стала оценка безопасности и переносимости аутологичной трансплантации МСК, полученных из жировой ткани (липоаспираата), в комплексном лечении больных ЦП различного генеза.

Материалы и методы

В исследование последовательно отбирались пациенты с ЦП различной этиологии (обоих полов, в возрасте от 18 до 70 лет), проходившие обследование и лечение на базе иммунологического отделения клиники иммунопатологии НИИФКИ в период с начала 2020 г. по февраль 2022 г. Диагноз «ЦП» базировался на данных гистологического исследования, а также комплекса клинических, лабораторных и радиологических данных у пациентов с явными признаками портальной гипертензии. Критериями невключения являлось одновременное участие в другом клиническом исследовании, несоответствие критериям включения, активный алкоголизм и/или употребление наркотических средств, ВИЧ-инфекция, декомпенсированные заболевания легких и сердца, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, наличие гепатоцеллюлярной карциномы или других онкологических заболеваний, в том числе в анамнезе, острые инфекции, тромбоцитопения ниже $50 \times 10^9/\text{л}$, психические нарушения, беременность, неспособность пациента подписать информированное согласие. Степень тяжести ЦП оценивали по шкалам Child-Pugh и MELD.

Жировую ткань (липоаспираат) получали при проведении операции липосакции под местной анестезией в условиях хирургической операционной. Липоаспираат подвергали ферментативной диссоциации с помощью 0,1% раствора коллагеназы 1А типа (Sigma-Aldrich) в течение 45 мин при 37°C с последующей инактивацией фермента физиологическим раствором. Нерасщепленные фрагменты жировой ткани удаляли фильтрованием через нейлоновые фильтры (размер пор $100\ \mu\text{m}$). Из полученных таким образом ядросодержащих клеток стромально-васкулярной фракции стандартно генерировали мезенхимальные стромальные клетки (МСК) в течение 14 дней. По достижении 80-90% слияния клетки аккуратно снимали с поверхности культурального флакона, используя стерильный апиrogenный скребок для культур клеток, отмывали и вводили

внутривенно капельно в 50 мл физиологического раствора.

Клинико-лабораторное обследование пациентов (включая общий и биохимический анализы крови, оценку по шкале Child-Pugh и MELD) проводили до начала терапии с мониторингом состояния больных через 6-12 месяцев после окончания лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианных значений (Me) и квартильного диапазона ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследуемую группу составили 12 пациентов – 4 мужчины и 8 женщин, в возрасте от 33 до 67 лет (табл. 1). В половине случаев развитие ЦП было обусловлено вирусными гепатитами ($n = 6$), в половине – факторами невирусного генеза, включая токсические (преимущественно алкогольные) воздействия ($n = 3$), первичный билиарный цирроз (ПБЦ, $n = 2$) и криптогенный ЦП ($n = 1$). Степень тяжести ЦП, оцениваемая по шкале Child-Pugh, соответствовала прогностическому классу А – у 6 пациентов (50%), классу В – у 6 (50%) пациентов. Балл по шкале MELD составил 9,0 (Me; 8-11), причем у четырех пациентов балл MELD составлял 11 и более, что свидетельствовало о декомпенсированном ЦП. Две трети пациентов после лечения перенесли новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести.

Всем пациентам однократно вводили аутологичные мезенхимальные стромальные клетки (МСК, $12,94 \times 10^6$, $11,3-16,0 \times 10^6$), полученные в результате культивирования ядросодержащих клеток липоаспираата пациента в течение 14 дней. Данная популяция содержала 85-95% клеток, экспрессирующих специфичные для МСК маркеры (CD73, CD90, CD105), и минимальное количество клеток, экспрессирующих «линейные» маркеры CD3 ($3,9 \pm 1,55\%$), CD20 ($5,3 \pm 1,30\%$), CD16 ($5,6 \pm 1,72\%$), CD14 ($5,6 \pm 2,28\%$), HLA-DR ($1,1 \pm 0,57\%$), а также маркер гемопоэтических клеток CD34 ($0,69 \pm 0,28\%$).

Ни проведение липоаспирации, ни введение МСК не сопровождалось развитием побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений. Пациенты отмечали незначительную болезненность передней брюшной стенки после проведенной липоаспирации, а также кратковременные повышения температуры тела до субфебрильных цифр (не более $37,5$). Сравнительный анализ параметров периферической крови до и через 3 дня после введения клеток также не выявил статисти-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

| | |
|---|---|
| Возраст, Ме (min-max), лет Age, Me (min-max), years | 51,5 (33-67) |
| Пол (М/Ж) Sex (M/F) | 4/8 |
| Этиология ЦП: Etiology of CP: 1) вирусный, n (%) 1) viral, n (%): – HCV, n (%) – HBV ± HDV, n (%) 2) невирусный, n (%) 2) non-viral, n (%): – токсический, n (%) – первичный билиарный цирроз, n (%) – криптогенный, n (%) | 6/12 (50%) 4/12 (33,3%) 2/12 (16,37%) 6/12 (50%) 3/12 (33,33%) 2/12 (16,67%) 1/12 (8,33%) |
| Child-Pugh, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}): – класс А, n (%) – class A, n (%) – класс В, n (%) – class B, n (%) | 6/12 (50%) 6/12 (50%) |
| MELD, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}) | 9,0 (8,0-11,5) |
| COVID, n (%) | 8/12 (66,67%) |

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ / ОТСУТСТВИЕМ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH / WITHOUT RESPONSE TO THERAPY

| | Ответившие Responders (n = 6) | Неответившие Non-responders (n = 6) | Уровень значимости (p) p-value |
|---|--|--|--|
| Возраст, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}) Age, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) | 55,5 (52-59) | 48 (44-51) | 0,044 |
| Пол (М/Ж) Sex (M/F) | 3/3 | 1/5 | 0,22 |
| Этиология (n, %): Etiology (n,%): – вирусные – viral – невирусные – non-viral | 3/6 (50%) 3/6 (50 %) | 3/6 (50%) 3/6 (50 %) | 1,0 1,0 |
| Класс А (n, %) Class A (n, %) | 3/6 (50%) | 3/6 (50%) | 1,0 |
| Класс В (n, %) Class B (n, %) | 3/6 (50%) | 3/6 (50 %) | 1,0 |
| MELD, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75}) – до лечения – before treatment – после лечения – after treatment | 9 (8-11) 8,5 (7-9) | 9,5 (8-13) 11,5 (9-16) | 0,81 p = 0,055 |
| COVID (n, %) | 4/6 | 4/6 | p = 1,0 |

ческих различий по большинству исследуемых показателей (данные не представлены).

Анализ клинической эффективности, проведенный через 6-12 мес. после терапии, позволил выделить две подгруппы: ответившие (подгруппа 1) и неответившие (подгруппа 2) на терапию (табл. 2). Критерием ответа являлось уменьшение/стабилизация прогностического балла по шкале MELD. В подгруппу 1 вошли 6 пациентов (у 4 балл по MELD снизился, у 2 – не изменился), подгруппу 2 составили 6 пациентов, у которых балл по MELD увеличился. Обе подгруппы не различались по этиологии и тяжести ЦП, сопутствующей патологии (COVID) ($p > 0,05$), в то же время ответившие на терапию пациенты были старше. Исходно пациенты не различались по показателю MELD, однако через 6-12 мес. после терапии у пациентов подгруппы 2 балл по шкале MELD был выше ($p = 0,055$).

У четырех ответивших на терапию пациентов этиологическими факторами ЦП были алкогольное поражение печени ($n = 1$), ПБЦ ($n = 1$), хронический вирусный гепатит С ($n = 2$). Положительная динамика в этой подгруппе выявлялась по синдромам печеночно-клеточной недостаточности ($n = 1$), цитолиза ($n = 2$), холестаза ($n = 1$). У двух пациентов со стабилизацией балла по MELD (генез ЦП – хронический вирусный гепатит В и ПБЦ) отмечалась стабилизация показателей в пределах референсных значений.

В группе пациентов, не ответивших на терапию, генез ЦП был вирусным (хронический вирусный гепатит С, $n = 2$, и В, $n = 1$), алкогольным ($n = 2$) и невыясненным (криптогенный ЦП, $n = 1$). Увеличение прогностического балла по MELD в этой подгруппе ассоциировалось с усилением синдрома холестаза ($n = 3$), цитолиза ($n = 3$) и печеночно-клеточной недостаточности ($n = 3$).

Отметим, что данное клиническое исследование проводилось в период пандемии COVID-19. После терапии МСК большинство рекрутированных пациентов (8/12) перенесли новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести, причем частота заболеваемости была совершенно одинаковой в группах с наличием или отсутствием ответа на терапию МСК (4/6 в каждой группе). Один пациент со стабилизацией состояния по ЦП умер впоследствии от осложнений COVID-19.

Первые сообщения об экспериментальном использовании МСК, выделенных из жировой ткани, в модели фиброза печени появились сравнительно недавно. В 2017 г. две группы исследователей сообщили о сравнимом противовоспалительном и антифибротическом эффекте МСК костного мозга и жировой ткани в модели CCl₄-индуцированного фиброза печени у мышей [7] и крыс [4], а также о более выраженном антипролиферативном и проапоптогенном эффекте

МСК жировой ткани в отношении звездчатых клеток печени [4].

В литературе имеются также единичные сообщения об использовании МСК жировой ткани у человека. Имеются результаты проведенного в 2017 г. исследования эффективности свежeweделенных стволовых клеток липоаспирата, выделенных с использованием системы Celution [8]. Авторы сообщают об отсутствии серьезных нежелательных явлений у четырех рекрутированных пациентов в течение месяца после терапии. У 3 из 4 пациентов концентрация сывороточного альбумина оставалась неизменной или повышалась в течение 6 мес., оставаясь на достигнутом уровне до 12 мес. у одного пациента. Через 24 часа после введения клеток повышался уровень факторов, связанных с регенерацией печени (фактор роста гепатоцитов и интерлейкин-6). В отличие от нашего подхода, в этом исследовании были использованы свежeweделенные клетки жировой ткани.

В 2021 году опубликованы результаты многоцентрового клинического испытания стволовых клеток, полученных из аутологичной жировой ткани, у 7 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и жировой дистрофией печени [9]. В отличие от используемого нами внутривенного введения генерированных МСК, в данном исследовании использовали свежeweделенные клетки, которые вводились через печеночную артерию. Авторы сообщили об отсутствии каких-либо нежелательных явлений. Через 24 недели у большинства пациентов улучшилась концентрация сывороточного альбумина (у 6/7) и протромбиновая активность (у 5/7).

Особенностью нашего исследования является его проведение в период пандемии COVID-19, и две трети пациентов после терапии МСК перенесли новую коронавирусную инфекцию разной степени тяжести. Важно, что такие пациенты были как в группе ответивших на терапию МСК, так и среди неответивших. Согласно последним данным, у пациентов с циррозом и хроническими заболеваниями печени общий уровень смертности может достигать 40% после заражения COVID-19, что значительно превышает показатели смертности при этом заболевании. В нашем исследовании зарегистрирован единственный летальный исход, что составляет 12,5%. Эти данные позволяют предположить, что новая коронавирусная инфекция не вызывает ухудшение функции печени при ЦП.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что применение МСК, выделенных из жировой ткани пациентов с циррозом печени, является безопасным и потенциально перспективным для стабилизации или улучшения функции печени.

Список литературы / References

1. Alison M.R., Poulsom R., Jeffery R., Dhillon A.P., Quaglia A., Jacob J., Novelli M., Prentice G., Williamson J., Wright N.A. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature*, 2000, Vol. 406, no. 6793, 257. doi: 10.1038/35018642.
2. Beane O.S., Fonseca V.C., Cooper L.L., Koren G., Darling E.M. Impact of aging on the regenerative properties of bone marrow-, muscle-, and adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 12, e115963. doi: 10.1371/journal.pone.0115963.
3. Christ B., Bruckner S., Winkler S. The therapeutic promise of mesenchymal stem cells for liver restoration. *Trends Mol. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 11, pp. 673-686.
4. Hao T., Chen J., Zhi S., Zhang Q., Chen G., Yu F. Comparison of bone marrow vs. adipose tissue derived mesenchymal stem cells for attenuating liver fibrosis. *Exp. Ther. Med.*, 2017, Vol. 14, no. 6, pp. 5956-5964. doi: 10.3892/etm.2017.5333.
5. Jang Y.O., Kim Y.J., Baik S.K., Kim M.Y., Eom Y.W., Cho M.Y., Park H.J., Park S.Y., Kim B.R., Kim J.W., Kim H.S., Kwon S.O., Choi E.H., Kim Y.M. Histological improvement following administration of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: a pilot study. *Liver Int.*, 2014, Vol. 34, no. 1, pp. 33-41.
6. Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Mohyeddin-Bonab M., Bagheri M., Bashtar M., Ghanaati H., Baharvand H., Ghavamzadeh A., Malekzadeh R. Phase I trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch. Iran Med.*, 2007, Vol. 10, no. 4, pp. 459-466.
7. Nguyen N., Le T., Do H., Ngo D., Le H., Truong N. Comparative treatment efficiency of adipose and bone marrow derived allogenic mesenchymal stem cell transplantation in mouse models of liver fibrosis. *Biomed. Res. Ther.*, 2017, Vol. 4, no. 6, pp. 1374-1387.
8. Sakai Y., Takamura M., Seki A., Sunagozaka H., Terashima T., Komura T., Yamato M., Miyazawa M., Kawaguchi K., Nasti A., Mochida H., Usui S., Otani N., Ochiya T., Wada T., Honda M., Kaneko S. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regen. Ther.*, 2017, Vol. 6, pp. 52-64.
9. Sakai Y., Fukunishi S., Takamura M., Kawaguchi K., Inoue O., Usui S., Takashima S., Seki A., Asai A., Tsuchimoto Y., Nasti A., Ho T.T.B., Imai Y., Yoshimura K., Murayama T., Yamashita T., Arai K., Yamashita T., Mizukoshi E., Honda M., Wada T., Harada K., Higuchi K., Kaneko S. Clinical trial of autologous adipose tissue-derived regenerative (stem) cells therapy for exploration of its safety and efficacy. *Regen. Ther.*, 2021, Vol. 18, pp. 97-101.
10. Shevela E.Y., Starostina N.M., Pal'tsev A.I., Shipunov M.V., Zheltova O.I., Meledina I.V., Khvan L.A., Leplina O.Y., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Kozlov V.A. Efficiency of cell therapy in liver cirrhosis. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, Vol. 160, no. 4, pp. 542-547.
11. Strioga M., Viswanathan S., Darinskas A., Slaby O., Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.*, 2012, Vol. 21, no. 14, pp. 2724-2752.
12. Terai S., Sakaida I., Yamamoto N., Omori K., Watanabe T., Ohata S., Katada T., Miyamoto K., Shinoda K., Nishina H., Okita K. An *in vivo* model for monitoring trans-differentiation of bone marrow cells into functional hepatocytes. *J. Biochem.*, 2003, Vol. 134, no. 4, pp. 551-558.

Авторы:

Желтова О.И. — к.м.н., врач — аллерголог-иммунолог иммунологического отделения клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Шевела Е.Я. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммуноterapiи ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Меледина И.В. — к.м.н., заведующая иммунологическим отделением клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Черных Е.Р. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммуноterapiи ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Zheltova O.I., PhD (Medicine), Allergist-Immunologist, Department of Immunopathology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shevela E.Ya., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Meledina I.V., PhD (Medicine), Head, Department of Immunopathology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Chernykh E.R., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Cellular Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 13.05.2022
Принята к печати 29.05.2022

Received 13.05.2022
Accepted 29.05.2022