

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-2-88-94

СЛУЧАЙ ВНУТРИПОРТАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК АУТОЛОГИЧНОГО КОСТНОГО МОЗГА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С ЦИРРОЗОМ

А.Р. Шералиев, А.А. Поликарпов, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.А. Гранов
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика
А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

На сегодняшний день единственным эффективным способом лечения пациентов с циррозом является трансплантация печени. В связи с отсутствием других эффективных, альтернативных методов терапии поиск и разработка новых технологий лечения является актуальной проблемой. Развитие клеточных технологий перспективно для использования в клинической практике. На примере данного наблюдения показана безопасность и эффективность технологии клеточной терапии для продленного нахождения пациентки с циррозом в листе ожидания трансплантации печени. После внутривенного введения мононуклеарных клеток аутологичного костного мозга отмечена стабилизация цирроза печени по шкалам CTP, MELD-Na на протяжении 22 мес. наблюдения, что позволило дождаться донорского органа и успешно выполнить трансплантацию печени.

Ключевые слова: мононуклеарные клетки аутологичного костного мозга (МНК), клеточная терапия, стволовые клетки, внутривенное введение, костный мозг, портофлоуметрия, цирроз печени, трансплантация печени.

A CASE REPORT ON INTRAPORTAL INJECTION OF AUTOLOGOUS BONE MARROW-DERIVED MONONUCLEAR CELLS AND LIVER TRANSPLANTATION IN A PATIENT WITH CIRRHOSIS

A.R. Sheraliev, A.A. Polikarpov, I.I. Tileubergenov, A.V. Moiseenko, D.A. Granov
Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg,
Russian Federation

To date, liver transplantation remains the only effective treatment for patients with cirrhosis. Due to lack of other effective, alternative therapeutic methods, the search and development of new treatment technologies is problem number one. The development of cellular technologies is promising for use in clinical practice. Using this observation as an example, the safety and efficacy of cell therapy technology for prolonged stay on the liver transplant waiting list by a patient with cirrhosis is shown. After intraportal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells, liver cirrhosis stabilized on the CTP and MELD-Na scales for 22 months of observation, which allowed the patient to wait for an organ and successfully undergo liver transplantation.

Keywords: autologous bone marrow-derived mononuclear cells, cell therapy, stem cells, intraportal injection, bone marrow, portal flowmetry, liver cirrhosis, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) – терминальное состояние хронического заболевания, вызванного различными этиологическими факторами, сопровождающегося

тяжелым воспалением, некрозом гепатоцитов и фиброзом печени. Это состояние необратимо прогрессирует, приводит к декомпенсации и смерти [1–3]. В настоящее время единственным радикальным спо-

Для корреспонденции: Шералиев Аслан Рахимджонович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 70.
Тел. (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

Corresponding author: Aslan Sheraliev. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation.
Phone: (950) 026-80-74. E-mail: sherali.aslan@gmail.com

собом лечения ЦП является ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [4–6].

Однако в Российской Федерации, как и в других странах, существует значительный дефицит донорских органов, и как следствие, увеличение числа пациентов в листе ожидания [7, 8].

Таким образом, в условиях ограниченности трансплантологической помощи и отсутствия эффективных лекарственных препаратов, повышающих синтетическую функцию печени, актуальным является поиск и разработка новых технологий терапии и поддержки пациентов с конечной стадией заболевания печени. Данная проблема актуальна, в том числе и для пациентов, находящихся в листе ожидания ОТП. По данным ресурса clinicaltrials.gov, на 2020 г. зарегистрировано 104 (26 завершённых) клинических исследований с применением стволовых клеток (СК) в лечении заболеваний печени. Однако данные литературы по способу введения СК при ЦП противоречивы [9–12]. Авторами описаны как упрощённый вариант введения – в периферическую вену, так и внутриаартериальный, внутрипортальный путь введения. В нашем наблюдении у пациентки с терми-

нальной стадией ЦП было апробировано интрапортальное введение СК для достижения повышенной концентрации в печени.

ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка, 54 года, в июле 2015 г. с диагнозом «криптогенный гепатит, ЦП» включена в лист ожидания трансплантации печени ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова». В ходе наблюдения в листе ожидания получала стандартную медикаментозную терапию (гепатопротекторы, диуретики), при этом функция печени прогрессивно ухудшалась.

В 2017 г. в ходе планового визита предложена внутриаартериальная инфузия моноклеарных клеток аутологичного костного мозга. Предварительно получено разрешение локального этического комитета клиники. После подписания информированного согласия пациентка обследована (табл. 1). Оценен исходный статус больной: Child-Turcotte-Pugh – класс B, MELD-Na – 15 баллов. Выполнена спиральная компьютерная томография грудной клетки, живота, таза с контрастным усилением, оценены

Таблица 1

Оценка клинико-лабораторных результатов крови в динамике на протяжении первых 12 месяцев наблюдения

Assessment of complete blood count and biochemistry panel results during the first 12 month of follow-up

Показатель	До лечения	2 мес.	4 мес.	6 мес.	8 мес.	10 мес.	12 мес.	Единицы измерения
Лейкоциты	4,29	4,08	4,59	4,29	4,64	4,67	4,41	10 ⁹ /л
Эритроциты	3,9	4,14	4,49	4,6	4,78	4,63	4,32	10 ¹² /л
Гемоглобин	109	113	127	127	131	128	135	г/л
Гематокрит	33,1	34,4	38,8	38,9	38,3	39,4	37,1	%
Тромбоциты	88	77	83	101	104	95	105	10 ⁹ /л
Нейтрофилы, абс.	2,27	2,14	2,65	2,52	2,75	2,62	2,51	10 ⁹ /л
Лимфоциты, абс.	1,29	1,15	1,15	0,98	1,15	1,22	1,04	10 ⁹ /л
Моноциты, абс.	0,46	0,57	0,6	0,57	0,5	0,61	0,51	10 ⁹ /л
Эозинофилы, абс.	0,21	0,18	0,15	0,18	0,2	0,17	0,29	10 ⁹ /л
Базофилы, абс.	0,06	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,06	10 ⁹ /л
Глюкоза	5,55	5,42	5,43	5,95	5,57	6,97	5,26	ммоль/л
Мочевина	2,7	3,3	3,9	3,6	3,8	4,3	4,5	ммоль/л
Креатинин	54	49,2	53,1	50,6	53,8	57,8	66,1	мкмоль/л
Билирубин общий	50	38,6	40,8	37,9	34,3	40,2	37,7	мкмоль/л
Билирубин прямой	28,4	20,2	20	17,9	16,7	16,6	15,5	мкмоль/л
АСТ	41	46	49	38	35	37	37	ед/л
АЛТ	17	23	24	19	14	16	19	ед/л
Щелочная фосфатаза	223	196	232	237	228	191	213	ед/л
Калий	3,7	4,3	4,2	4,2	4,3	4,2	4,6	ммоль/л
Натрий	141	139	142	140	137	139	142	ммоль/л
Общий белок	74	71	75	72	70	72	78	г/л
Альбумин (ALB)	31	31	33	33	32	33	34	г/л
Протромбин по Квику	53	56	57	53	58	56	55	%
Протромбиновое время	18,4	17,8	17,7	18,2	17,2	17,5	18,8	с
МНО	1,55	1,49	1,48	1,55	1,44	1,48	1,53	

сосуды печени. На томограммах асцита, тромбоза портальной вены не наблюдалось. Оценено исходное качество жизни реципиента по опроснику SF-36. Результаты физического и психологического здоровья – 45,14 и 41,55 балла соответственно. На основании полученных данных установлено, что у пациентки нет противопоказаний согласно критериям включения (цирроз печени) и исключения (отсутствие злокачественного новообразования, тромбоза воротной вены, активной бактериальной, вирусной инфекции) к процедуре клеточной терапии (патент РФ RU2671560 C1 от 02.11.2018).

В последующем в условиях операционной под общей анестезией методом билатеральной трепан-аспирации из заднего гребня подвздошной кости выполнена аспирация аутологичного костного мозга

при помощи иглы 4G × 70 mm (TSUNAMI MEDICAL, Italy) в объеме 256 мл.

После процедуры получения костного мозга аспират отправлен в трансфузиологическом пакете в условиях термоконтейнера в лабораторию, где осуществлен процесс изоляции моноклеарных клеток (МНК) при помощи автоматизированного сепаратора Maco Press Smart (Maco Pharma, France). Получено 51,8 мл суспензии МНК. Далее проводился качественный анализ МНК и популяции гемопоэтических клеток с оценкой их жизнеспособности при помощи проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter, USA). Результат представлен на рис. 1. В качестве среды для МНК использовался раствор NaCl 0,9%, раствора 20% человеческого альбумина, 2500 ЕД раствора гепарина. Клетки ресуспензированы до конечного объема 93,8 мл.

Через 2,5 часа после получения МНК в рентген-операционной под местной анестезией при помощи ультразвуковой и рентгенонавигации выполняли пункцию воротной вены (ВВ) иглой 22G (Cook Medical, USA). После удаления мандрена и получения из просвета иглы крови на G-образном проводнике 0,35" (Starter, Boston, USA) установили дилатационный катетер размером 4 F (1 F = 0,33 мм, Cook Medical, USA) и выполнили ангиографию из ствола v. portae с 15–20 мл водорастворимого контрастного препарата (Omnipaque 350, Nycomed, USA). Далее на металлическом проводнике (Storq, Cordis, USA) установили прямой аортальный катетер с боковыми отверстиями 5 F (Cook Medical, USA). Учитывая наличие коллатералей, обусловленных портальной гипертензией, до введения суспензии клеток выполняли портофлуометрию автоматическим инъектором с 15–20 мл водорастворимого контрастного препарата. Инъекция производилась со скоростью 0,5; 0,8; 1,0 и 1,5 мл/с для определения оптимальной скорости селективной перфузии сегментарных ветвей ВВ. При скорости введения 0,5 мл/с сегментарные ветви ВВ не визуализировались, контрастное вещество сбрасывалось по внепеченочным коллатералям ВВ. При скорости введения 0,8 мл/с достигнуто равномерное контрастирование всех сегментарных ветвей портальной вены и отмечено отсутствие кровотока по коллатералям (рис. 2). Суспензия МНК объемом 93,8 мл введена с уровня бифуркации портальной вены со скоростью 0,8 мл/с без потери клеток по коллатералям. Пункционный канал пломбирован гемостатической губкой с последующим удалением катетера и фиксацией асептической повязки.

После завершения операции выполнено ультразвуковое исследование, по данным которого исключено кровотечение в месте манипуляции. В раннем послеоперационном периоде в ходе наблюдения за

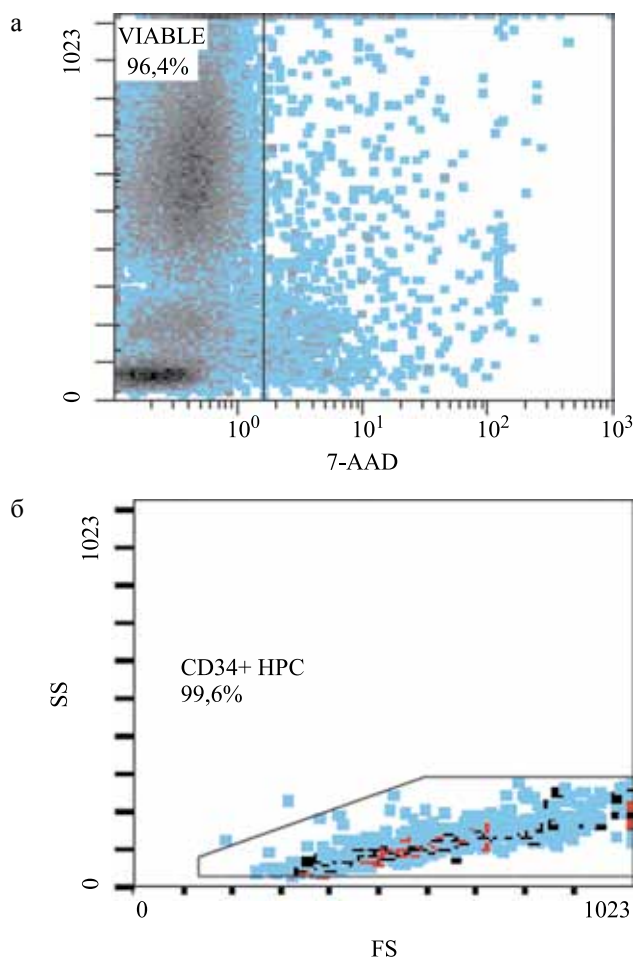


Рис. 1. Результат оценки жизнеспособности суспензии МНК при помощи проточной цитофлуориметрии: а – жизнеспособность всех МНК 96,4%; б – жизнеспособность гемопоэтических стволовых клеток (CD34⁺) в суспензии МНК 99,6%

Fig. 1. Result of MNC suspension viability assessment by flow cytometry: а – viability of all MNC is 96.4%; б – viability of hematopoietic stem cells (CD34⁺) in MNC suspension is 99.6%

пациентом осложнений и клинически значимых нежелательных явлений отмечено не было. После 48 часов госпитального наблюдения и контрольных анализов крови больная выписана.

Далее каждые 2 месяца оценивались показатели функции печени по шкалам MELD – Na, CTP (табл. 2), качество жизни в динамике (табл. 3).

За 22 месяца наблюдения у больной улучшились функциональные показатели печени – снижение уровня общего билирубина и печеночных трансаминаз, увеличилась концентрация альбумина в сыворотке крови. Достигнута стабилизация степени печеночной недостаточности согласно шкалам CTP (7 баллов) и MELD-Na (14 баллов). Улучшились показатели качества жизни пациентки согласно опроснику SF-36 (физическое здоровье – 56,44 балла, психическое здоровье – 53,25 балла).

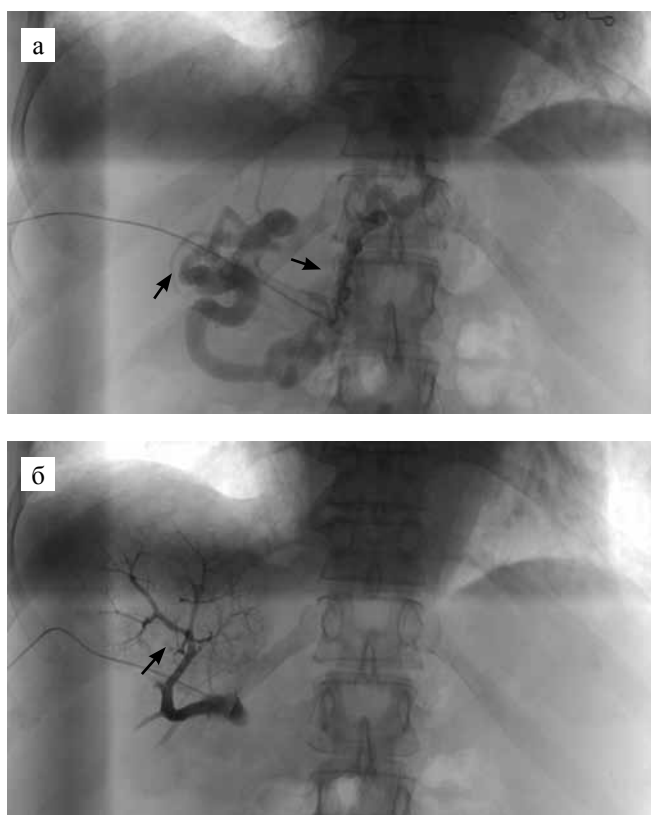


Рис. 2. Ангиограммы пациентки: а – портограмма с введением контрастного вещества со скоростью 1 и 1,5 мл/с: визуализировались ствол и коллатерали ВВ (черные стрелки); б – портограмма с введением контрастного вещества со скоростью 0,8 мл/с: получена перфузия только сегментарных ветвей ВВ (оптимальная скорость)

Fig. 2. Angiograms of the patient: a – portogram with contrast agent injection at the rate of 1 mL/sec and 1.5: the portal vein trunk and collaterals were visualized (black arrows); б – portogram with contrast agent injection at a rate of 0.8 mL/sec: only the portal vein segmental branches were perfused (optimal speed)

При морфологической оценке до введения клеток отмечена выраженная лейкоцитарная инфильтрация, воспаление, количество двуядерных клеток составило 12 клеток/мм², митозов не обнаружено (рис. 3). По данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования экспрессия маркера Ki67 составила 2%, альфа-фетопротейн не экспрессировался.

Через 2 месяца после применения клеточной терапии выполнена повторная трепан-биопсия печени из этого же сегмента с последующей морфологической и ИГХ-оценкой (рис. 4). Отмечено снижение воспалительной инфильтрации, существенное увеличение количества двухъядерных клеток – с 12 до 19 клеток/мм². Митозов не обнаружено. Экспрессия Ki67 – 3% (без существенной динамики), альфа-фетопротейн не экспрессировался.

По истечении 22 месяцев наблюдения после введения МНК пациенту выполнена ОТП от посмертного донора по методике имплантации Piggy back с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены реципиента.

Таблица 2

Оценка в динамике тяжести печеночной недостаточности по шкалам MELD-Na и CTP
Assessment of liver failure based on MELD-Na and CTP scales

Период наблюдения	MELD-Na, баллы	Child-Turcotte-Pugh, баллы
До лечения	15	Класс В – 8
2 мес.	14	Класс В – 8
4 мес.	15	Класс В – 8
6 мес.	14	Класс В – 7
8 мес.	14	Класс В – 7
10 мес.	14	Класс В – 7
12 мес.	15	Класс В – 8
18 мес.	14	Класс В – 7
22 мес.	14	Класс В – 7

Таблица 3

Оценка качества жизни в динамике (опросник SF-36)

Quality of life assessment (SF-36 questionnaire)

Период наблюдения	Физическое здоровье	Психическое здоровье
До лечения	45,14	41,55
1 мес.	47,00	45,00
4 мес.	50,53	48,48
8 мес.	54,43	52,09
12 мес.	54,77	39,78
18 мес.	51,10	46,11
22 мес.	56,44	53,25

В посттрансплантационном периоде осложнений не отмечено. Функция трансплантата удовлетворительна. Пациентка жива и регулярно наблюдается в амбулаторном центре трансплантации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным радикальным способом лечения пациентов с ЦП остается ОТП. Длительное ожидание донорского органа сопровождается смертностью пациентов в листе ожидания. Пациенты до ОТП с целью коррекции функции печени получают только медикаментозную терапию. Отсутствие конкурентной эффективной терапии подталкивает к поиску

других способов решения данной проблемы. Наиболее вероятным методом снижения смертности от печеночной недостаточности могут послужить технологии регенеративной медицины и клеточной терапии.

В ходе клинических испытаний на ограниченной выборке пациентов была доказана безопасность и эффективность применения СК при ЦП [11–14]. Однако в процессе терапии СК КМ человека перед исследователями возникают три главных вопроса: способ получения СК, путь введения – доставки и выбор популяции клеток для достижения лучшего терапевтического эффекта.

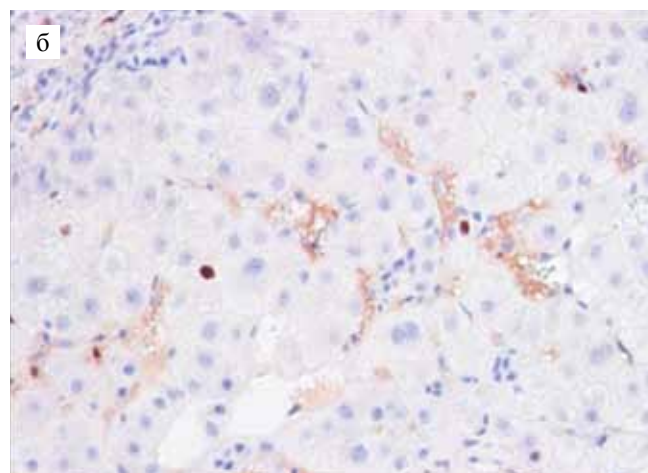
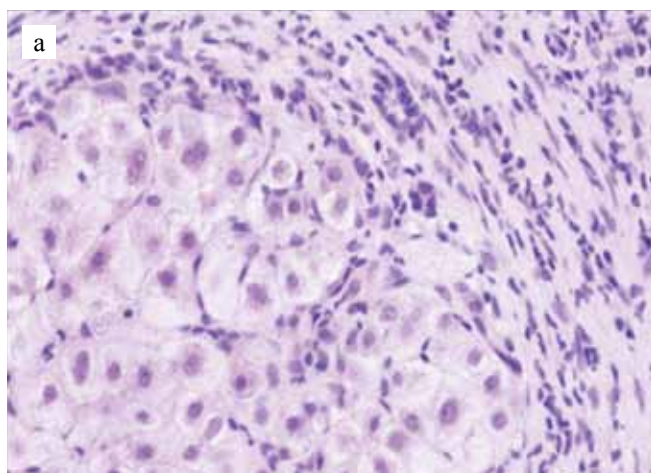


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптатов печени до введения МНК: а – лейкоцитарная инфильтрация, воспаление; б – ИГХ, экспрессия маркера Ki67 – 2%, альфа-фетопротеин не экспрессировался

Fig. 3. Histological examination of liver biopsies before MNC infusion: а – infiltration by WBC, inflammation; б – IHC, expression of the Ki67 marker – 2%, alpha-fetoprotein was not expressed

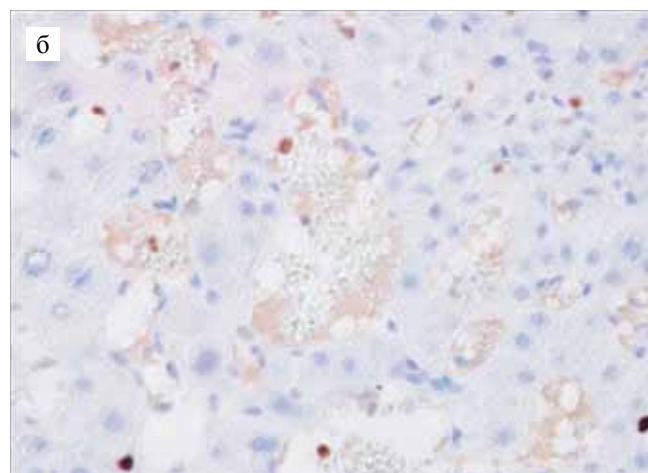
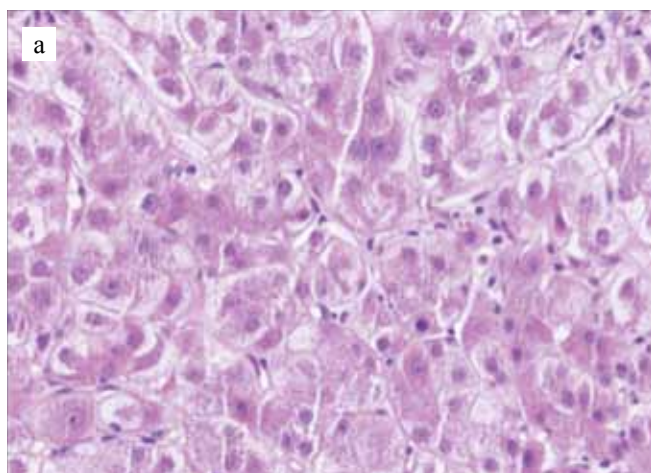


Рис. 4. Гистологическое исследование биоптатов печени после введения МНК (2 мес.): а – уменьшение лейкоцитарной инфильтрации, увеличение количества двухъядерных клеток (19 клеток/мм²); б – ИГХ, экспрессия маркера Ki67 – 3%, альфа-фетопротеин не экспрессировался

Fig. 4. Histological examination of liver biopsies after MNC infusion (2 months): а – infiltration by WBC and inflammation decreased, the number of binucleated cells increased (19 cells/mm²); б – IHC, expression of the Ki67 marker – 3%, alpha-fetoprotein was not expressed

В нашем случае источником СК служили МНК, полученные из аутологичного костного мозга пациентки с ЦП. Аппаратная сепарация МНК позволила получить суспензию клеток с высокой жизнеспособностью.

По результатам обзора литературы, ранее авторами не детализировалась и не обосновывалась скорость введения клеток и преимущества портального пути введения при наличии венозных коллатералей [15–18].

В представленном клиническом случае мы продемонстрировали методику портофлоуметрии, позволяющую предотвратить потерю суспензии клеток по порто-системным венозным коллатералям при введении через ВВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Апробированная технология клеточной терапии безопасна и позволяет улучшить лабораторные показатели печеночной функции и стабилизировать течение ЦП по прогностическим шкалам СТР (от 8 до 7 баллов), MELD-Na (от 15 до 14 баллов) в процессе нахождения в листе ожидания ОТП.

Исследование по целевой доставке суспензии клеток в печень при портальном способе введения позволяет сделать вывод о необходимости персонализированного подхода в применении технологии клеточной терапии. Дальнейшее рандомизированное исследование на увеличенной выборке пациентов представляет большой научный интерес.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Александров ВН, Камилова ТА, Калюжная ЛИ, Кривенцов АВ, Фирсанов ДВ, Чирский ВС и др. Клеточная терапия цирроза печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014; 1 (45): 197–202. Alexandrov VN, Kamilova TA, Kalyuzhnaya LI, Kriventsov AV, Firsanov DV, Chirsky VS et al. Cell therapy in liver cirrhosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014; 1 (45): 197–202. (In Russ.).
2. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Сиволоп ЮП, Луньков ВД, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (6): 20–40. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Sivolap YuP, Lunkov VD, Zharkova MS et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27 (6): 20–40. (In Russ.). doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40.
3. Goldberg D, Ditch IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus infection, nonalcoholic steatohepatitis, and alcoholic liver disease among patients with cirrhosis or liver failure on the waitlist for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2017; 152 (5): 1090–1099. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.003.
4. Гранов АМ, Гранов ДА, Жеребцов ФК, Герасимова ОА, Боровик ВВ, Осовских ВВ и др. Трансплантация печени в РНЦПХТ. Опыт 100 операций. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 14 (4): 11–16. Granov AM, Granov DA, Zherebtsov FK, Gerasimova OA, Borovik VV, Osovskikh VV et al. Liver Transplantation. A Single Center Experience of 100 Cases. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012; 14 (4): 11–16. (In Russ.).
5. Готье СВ. Трансплантация печени в России: 25-летний опыт и современные возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 7 (2): 93–95. Gautier SV. Liver Transplantation in Russia: 25-year experience and current solutions. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 7 (2): 93–95. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-93-95.
6. Pais R, Barritt 4th AS, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *Journal of hepatology*. 2016; 65 (6): 1245–1257. doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033.
7. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 7–22. Gautier SV, Moysyuk YG, Khomyakov SM. Organ Donation and Transplantation in the Russian Federation in 2014 7th Report of National Register. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (2): 7–22. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2015-2-7-22.
8. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018. 20 (2): 6–28. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ Donation and Transplantation In Russian Federation In 2017 10th Report of the National Registry. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 6–28. (In Russ.). doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-6-28.
9. Yannaki E, Anagnostopoulos A, Kapetanios D, Xagorari A, Iordanidis F, Batsis I et al. Lasting amelioration in the clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis with boost infusions of mobilized peripheral blood stem cells. *Exp Hematol*. 2006; 34: 1583–1587. doi.org/10.1016/j.exphem.2006.06.012.

10. Peng L, Xie DY, Lin BL, Liu J, Zhu HP, Xie C et al. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Liver Failure Patients Caused by Hepatitis B: Short-Term and Long-Term Outcomes. *Hepatology*. 2011; Sept: 820–828. doi.org/10.1002/hep.24434.
 11. Newsome PN, Fox R, King AL, Barton D, Than NN, Moore J et al. Granulocyte colony-stimulating factor and autologous CD133-positive stem-cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): an open-label, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 25–36. doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30326-6.
 12. Chung SJ, Lee TY, Lee YH, Baik K, Jung JH, Yoo HS et al. Phase I Trial of Intra-arterial Administration of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients with Multiple System Atrophy. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-62544/v1.
 13. Feng Y, Wang AT, Jia HH, Zhao M, Yu H. A Brief Analysis of Mesenchymal Stem Cells as Biological Drugs for the Treatment of Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF): Safety and Potency. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2020; 15 (3): 202–210. doi.org/10.2174/1574888X15666200101124317.
 14. Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagozaka H, Terashima T, Komura T et al. 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. *Regenerative Therapy*. 2017; 6: 52–64. doi.org/10.1016/j.reth.2016.12.001.
 15. Am Esch JS 2nd, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW et al. Portal Application of Autologous CD133+ Bone Marrow Cells to the Liver: A Novel Concept to Support Hepatic Regeneration. *Stem Cells*. 2005; 23: 463–470. doi.org/10.1634/stemcells.2004-0283.
 16. Levicar N, Pai M, Habib NA, Tait P, Jiao LR, Marley SB et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+cells in patients with chronic liver disease. *Cell Proliferation*. 2008; 41: 115–125.
 17. Mahmoud SZ, Abdo EF, Helal SR, Eldien HS, Abdelawab D, Abd-Elkader AS. Clinical and laboratory outcomes of stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis: single-arm pilot trial. *Journal of Current Medical Research and Practice*. 2019; 4 (1): 44. doi: 10.4103/JCMRP.JCMRP_30_18.
 18. Коткас ИЕ. Изменение гемодинамики печени после ее резекции на фоне применения клеточных технологий. *Медицина и здравоохранение в современном обществе: сборник*. 2020: 38. Kotkas IE. Changes in the hemodynamics of the liver after its resection with the use of cellular technologies. *Medicina i zdravoohranenie v sovremenom obshestve: Supplement*. 2020: 38. (In Russ.).
- Статья поступила в редакцию 2.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 2.12.2020*