

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-134-145

БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

М.Ю. Шагидулин^{1, 2}, Н.А. Онищенко¹, А.И. Костышева², И.А. Лычагин²,
А.О. Никольская¹, С.В. Готье^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель: провести расширенный библиометрический анализ публикаций в период 2008–2024 гг. по проблеме клеточной терапии заболеваний печени с помощью мезенхимальных стромальных клеток (МСК) со стволовыми свойствами для выявления новых путей решения этой проблемы. **Материалы и методы.** Библиометрический анализ опубликованных работ проведен с использованием электронной базы данных Scopus. Поиск проводился по реферату, названию статьи и ключевым словам. База данных была извлечена в формате файлов BibTeX и CSV (для VOSviewer), а затем импортирована в программное обеспечение R (версия 4.4.2) и далее переведена на онлайн-аналитическую платформу Bibliometrix и импортирована в программу VOSviewer, версия 1.6.20. **Результаты.** Исследовано 4 периода публикационной активности, по результатам применения МСК в организме при повреждении печени для индукции в ней процессов восстановительной регенерации. 1-й период (2008–2012 гг.) – проводились ознакомительные исследования терапевтических возможностей МСК, выделенных из разных источников (костный мозг, жировая ткань, клетки пуповины и др.). Установлена перспективность их применения и необходимость продолжения углубленных исследований. 2-й период (2013–2016 гг.) – формируется концепция механизмов реализации регуляторного и терапевтического-регенерационного воздействия МСК на поврежденный орган. Во 2-м периоде мощно активизировались работы по тканевой инженерии, назначение которых состояло в оптимизации условий для обеспечения прологнированной жизнедеятельности апоптотических МСК в организме после их трансплантации. 3-й период (2017–2020 гг.) и особенно 4-й период (2021–2024 гг.) характеризуются расширением, углублением и интенсификацией исследований свойств апоптотических МСК, но особенно изучением свойств и регуляторных возможностей выделяемых ими паракринных и трофических факторов, продуцентами которых становятся экзосомы МСК, их внеклеточные везикулы и апоптотические тельца. **Заключение.** Исследование с применением библиометрического метода анализа позволило выявить вектор дальнейших исследований в области разработки и применения клеточных технологий, в частности МСК, для регенеративной медицины. Эти исследования будут направлены на выявление наиболее активно действующих паракринных и трофических факторов, на определение их химической структуры и биологических свойств, на последующее изготовление химико-фармацевтических препаратов с биологически активными регенерационными свойствами. Такая трансформация исследований позволит стандартизировать изготовление клеточных продуктов МСК и повысит доступность их применения. Используемый библиометрический анализ может быть также использован для определения тенденций дальнейшего развития различных поисковых исследований.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, трансплантация, стволовые клетки, хронические заболевания печени, печеночная недостаточность, фиброз, цирроз, регенеративная медицина, библиометрический анализ.

Для корреспонденции: Шагидулин Мурат Юнусович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 196-87-90. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

Corresponding author: Murat Shagidulin. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 196-87-90. E-mail: dr.shagidulin@mail.ru

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF RESEARCH ON THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN ACUTE AND CHRONIC LIVER DISEASES

M.Yu. Shagidulin^{1, 2}, N.A. Onishchenko¹, A.I. Kostysheva², I.A. Lychagin², A.O. Nikolskaya¹, S.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to conduct a comprehensive bibliometric analysis of publications from 2008 to 2024 on the problem of cell therapy for liver diseases using mesenchymal stem cells (MSCs) with stem-like properties, with the goal of identifying new ways to tackle this problem. **Materials and methods.** A bibliometric analysis was carried out using the Scopus electronic database. The search included article titles, abstracts, and keywords. The dataset was exported in BibTeX and CSV formats for compatibility with VOSviewer and R software. Data were analyzed using R (version 4.4.2) and visualized through the Bibliometrix online analytical platform and VOSviewer (version 1.6.20). **Results.** The analysis identified four distinct periods of publication activity reflecting the evolution of research into the use of MSCs for liver regeneration in cases of liver injury. Period 1 (2008–2012) – This phase was marked by exploratory studies investigating the therapeutic potential of MSCs derived from various sources, including bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord cells. Early findings highlighted the promise of MSC-based therapy and underscored the need for more rigorous and targeted research. Period 2 (2013–2016) – During this period, research focused on elucidating the mechanisms underlying the regulatory and regenerative effects of MSCs on damaged organs. Significant progress was made in the field of tissue engineering, aimed at enhancing the survival and functional integration of apoptotic MSCs post-transplantation. Period 3 (2017–2020), and more notably period 4 (2021–2024), were marked by the expansion, deepening, and intensification of research into the properties of apoptotic MSCs. Particular emphasis was placed on the regulatory functions and therapeutic potential of their secreted paracrine and trophic factors – specifically exosomes, extracellular vesicles, and apoptotic bodies. **Conclusion.** This bibliometric analysis has outlined key directions for further research in the development and application of cell technologies, particularly the use of MSCs in regenerative medicine. Future studies will likely focus on identifying the most active paracrine and trophic factors, elucidating their chemical structures and biological functions, and subsequently manufacturing chemical and pharmaceutical agents with bioactive regenerative properties. Such advancements would help standardize the production of MSC-based therapeutics and increase their availability for clinical use. Moreover, the bibliometric approach applied in this study can serve as a valuable tool for tracking and forecasting trends in related biomedical research fields.

Keywords: mesenchymal stromal cells, transplantation, stem cells, chronic liver disease, liver failure, fibrosis, cirrhosis, regenerative medicine, bibliometric analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хронической печеночной недостаточности (ХПН) во всем мире остается нерешенной проблемой – летальность в мире ежегодно достигает ~2 млн человек (4% всех смертей), причем при тяжелой печеночной недостаточности с исходом в фиброз/цирроз составляет ~50% [1]. Цирроз печени в настоящее время является 11-й по распространенности причиной смерти в мире, а рак печени является 16-й ведущей причиной смерти; в совокупности они составляют 3,5% всех смертей в мире. Цирроз входит в двадцатку основных причин инвалидности и составляет 2,1% в мире [2].

На современном этапе терапевтических возможностей медицины решение этой проблемы достигается только путем выполнения трансплантации донорской печени [2–5].

Между тем неуклонно нарастающий дефицит донорских органов и продолжающееся увеличение численности пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, ограничивает доступность широкого применения этого метода. В сложившихся обстоятельствах, а также в связи с низкой эффективностью используемых медикаментозных и антифиброзных препаратов продолжается поиск более доступных, физиологичных и более эффективных способов лечения заболеваний печени, основанных на индукции собственных регенерационных резервов печени пациента.

Использование мезенхимальных стромальных клеток (МСК) со стволовыми свойствами, выделенных из аутологических или аллогенных тканей человека, стало новой многообещающей терапевтической стратегией, которая разрабатывается во всем мире с последней трети XX столетия.

Исследования терапевтических возможностей МСК при заболеваниях печени продолжают и в настоящее время. Однако нам не удалось найти работ, освещающих и оценивающих тенденции и закономерности дальнейшего развития медико-биологических исследований в этой области в наступившем XXI веке, что могло бы приблизить решение проблемы клеточной терапии и сделать доступным широкое применение МСК, а также продуктов из МСК в клинике.

Цель настоящей работы – провести расширенный библиометрический анализ опубликованных исследований, выполненных за последние 16 лет (2008–2024 гг.) по проблеме клеточной терапии заболеваний печени с помощью МСК для выявления возможных новых путей решения этой проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании библиометрический (количественный) анализ проведен с помощью набора (комплекса) методов, использующих количественные инструменты на большом объеме данных для описания состояния, а также для выявления закономерностей и тенденций дальнейшего развития научных направлений в исследованиях по применению МСК в мире при лечении болезней печени за последние 16 лет (2008–2024 гг.). Библиометрический анализ проводился с использованием электронной базы данных Scopus, которая предоставляет большое количество данных (авторы, ключевые слова, страна, цитируемость статьи и т. д.) и позволяет проводить разносторонний тщательный библиометрический анализ в динамике (по годам).

Поиск проводился по реферату (абстракту), названию статей и ключевым словам с использованием следующего поискового запроса: («hepatic*» OR «liver*») AND («mesenchymal stem cell*» OR «mesenchymal stromal cell*»). Для оценки доли клинических исследований в первоначальной выборке статей был сформирован дополнительный поисковый запрос, содержащий дополнительные слова поиска – treatment or case report, or treat, or clinical trial. Исследование было проведено 24 декабря 2024 года, все необходимые файлы скачаны в один день, чтобы избежать ошибок, возникающих вследствие ежедневного обновления сайта. База данных, содержащая полные записи публикаций и цитируемые ссылки, была извлечена в формате файлов BibTeX и CSV (при работе с сайта Scopus скачивали необходимые публикации в нескольких форматах, а именно в текстовом, CSV, Bib). Затем файл формата Bib был импортирован в программное обеспечение R (версия 4.4.2) и далее на онлайн-аналитическую платформу <https://www.bibliometrix.org/home/index.php/download> [6]. Для визуального построения облаков тегов (ключевых слов) был использован файл в формате CSV (как скачать, описано выше) и импортирован в програм-

му VOSviewer, версия 1.6.20 (<https://www.vosviewer.com/>) [7]. Для настоящего анализа использовались следующие фильтры: тип документа (статья) и период публикации (2008–2024 гг.), без ограничений по языку и месту публикации.

При работе на платформе в Bibliometrix проводился библиометрический анализ, который учитывал описание основных статистических данных. Далее учитывались информация и показатели, предоставленные авторами. Наконец, рассматривали страны. Затем каждая из основных категорий тщательно анализировалась с учетом следующих данных: годовая научная активность, источники публикаций, количество статей на одного автора, частотное распределение научной активности, ключевые слова автора, тематическая дендрограмма, цитируемость статей, публикационная активность страны, цитируемость страны, карта сотрудничества стран.

Для анализа ключевых слов использовались наиболее часто встречаемые. При этом были составлены ряды синонимов и объединены под одним ключевым словом или словосочетанием – первое слово в строке было выбрано ключевым.

1. Mesenchymal stem cell, mesenchymal stem cells, mesenchymal stromal cell, mesenchymal stromal cells, stem cells, stem cell, mscs, mesenchymal stem cells (mscs), msc, mesenchymal stromal cell.
2. Stem cell transplantation, mesenchymal stem cell transplantation, stem cell therapy, stem cell transplantation, cell transplantation, cellular therapy.
3. Rat, rats, rats sprague-dawley.
4. Animals, animal, animal experiment, animal model, disease models.
5. Mouse, mice, mice inbred C57BL, C57BL mouse.
6. Exosome, exosomes.
7. Cell culture, cells cultured.
8. Bone marrow cell, bone marrow, bone marrow cells, bone marrow mesenchymal stem cell, bone marrow-derived mesenchymal stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells, bmscs.
9. Human, humans.
10. Umbilical cord, human umbilical.
11. Liver fibrosis, fibrosis, hepatic fibrosis.
12. Regenerative medicine, regeneration.
13. Liver cirrhosis, cirrhosis.
14. Differentiation, cell differentiation.
15. Hepatocyte, hepatocytes.
16. Acute liver failure, acute liver injury.
17. Chronic liver failure, Chronic liver injury.
18. Immunotherapy, immunomodulation, immunosuppression.

Был выделен ряд стоп-слов, которые были исключены из анализа:

1. Article.
2. Priority Journal.
3. Review.

Для построения таблиц и графиков использовалась программа Excel (версия 2411).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было обнаружено 6527 статей, разработан алгоритм подбора тематических публикаций. В общее число выявленных публикаций входили оригинальные статьи/article (4181); обзоры/review (1844); редакционный материал/editorial (123); главы книг/book chapter (113); доклады с конференций/conference paper (75); примечания/note (57); краткие обзоры/hort survey (47); письма/letter (41); опечатки/erratum (33); изъятые из публикаций/retracted (8); обзоры с конференций/conference review (2); книги/book (2) и документы с данными/data paper (1). Для настоящего анализа использовались только оригинальные статьи (4181). Из анализа было исключено 2346 публикаций, т. к. они не являлись оригинальными статьями. Далее при отборе публикаций учитывали временные рамки, и в исследование были включены только статьи, опубликованные в период с 2008-го по 2024 г. без ограничений по языку и месту публикации. В результате было исключено из анализа 244 статьи и конечное число анализируемых публикаций составило 3937. При этом доступными для анализа на платформе Bibliometrix (<https://bibliometric.com/>) оказалось лишь 3892, т. к. 45 статей были недоступны вследствие применения указанной аналитической программы. 6527 статей при первичном поиске были написаны на таких языках, как английский (5925), китайский (486), русский (63), японский (9), французский (9), немецкий (7), украинский (5), польский (4), персидский (4), корейский (4), венгерский (4), португальский (3), испанский (2), чешский (1), арабский (1). Подсчет статей с использованием дополнительного поискового запроса позволил установить, что значительную часть выполненных публикаций составляют клинические исследования, число которых достигло 2304, или 58,6%

от общего количества публикаций, доступных для анализа (3892) в исследуемый период.

Динамика изменения публикационной активности в течение всего исследуемого срока (2008–2024 гг.) анализировались нами в течение периодов с помощью поискового запроса, указанного выше (по реферату, названию статьи и по ключевым словам).

Установлено, что в 2008–2012 годах было опубликовано 655 статей, в 2013–2016 годах – 914 статей, в 2017–2020 годах – 1027 статей, а в 2021–2024 годах – 1296 статей, т. е. анализ публикационной активности по исследуемым периодам выявил тенденцию неуклонного увеличения тематических публикаций.

Анализ ежегодной публикационной активности также показал рост от 89 статей в 2008 г. до 353 в 2021 году. При этом четко видно 2 пика наивысшего интереса в 2015 и 2021 годах (рис. 1).

Количество статей, публикующих результаты ежегодных клинических исследований, также неуклонно увеличивалось. Так, в 2008 году они составили 33,7% от общего количества публикаций (30 от 89), в 2016 г. – 54,9% (134 от 244), а в 2024 г. – 71,25% (228 от 320). Проведенный анализ позволил выявить ежегодно возрастающий интерес клиницистов к возможностям клеточной терапии, причем большинство публикаций имело характер пилотных исследований и было связано с начальными стадиями клинических испытаний.

На следующем этапе нашего исследования мы приступили к обобщению сведений о библиометрических данных опубликованных статей по выбранным параметрам в период с 2008-го по 2024 г.

Анализируемые источники (журналы, книги) суммарно составили 1148; общее количество статей – 3892; ежегодный темп роста публикаций – 8,33%; средний возраст исследуемого документа – 6,46 года; количество цитирований на один документ – 29,65; ключевые слова автора (Author's Keywords – DE) – 6481; общее количество авторов составило 16 245;

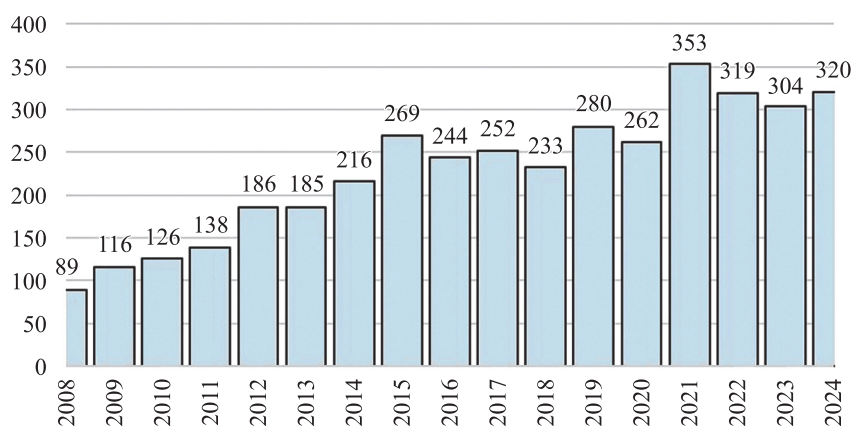


Рис. 1. Динамика изменения ежегодного количества тематических публикаций в мире с 2008-го по 2024 г.

Fig. 1. Trends in the annual number of global publications on the use of mesenchymal stem cells in liver diseases, 2008–2024

среднее количество соавторов в каждой статье достигло 7,9; международное соавторство достигло 17,78%. Таким образом, библиометрический анализ статей по выбранным нами параметрам позволил установить ежегодный прирост публикаций на 8,33%, и тот факт, что публикуемые статьи являются результатом коллективного творчества авторов при высоком уровне международного сотрудничества (17,78%).

На рис. 2 представлены результаты изучения динамики изменения публикационной активности в 10 наиболее популярных тематических журналах и приведен перечень этих журналов, напечатавших статьи по исследуемой тематике в период с 2008-го по 2024 г.

Анализ результатов подтверждает, что из года в год количество публикаций в наиболее популярных и тематических журналах по исследуемой тематике неуклонно возрастает.

Далее наше исследование было направлено на выявление тех авторитетных статей по исследуемой тематике, которые цитируются чаще всего, и тех авторов, которые наиболее активно работают. В табл. 1 представлен перечень 25 наиболее цитируемых статей, в котором указаны название, первый автор, журнал, год публикации и DOI.

Проведенный нами одновременно анализ публикационной активности 25 наиболее активно работающих авторов позволил установить их высокую публикуемость во все исследуемые нами периоды, начиная с 2008 года, а также выявить их редкое присутствие во главе списка авторов 25 наиболее цитируемых статей (табл. 1). Такой результат нашего исследования позволил предположить, что редкое присутствие наиболее активно публикуемых авторов во главе наиболее цитируемых статей является

результатом творчества коллективов, работающих под руководством наиболее активно публикующихся авторов.

На следующем этапе нашего исследования был произведен анализ общей научной активности в разных странах по исследуемой тематике. Анализ производили по 5 критериям: Articles – число выпущенных статей; Articles % – число выпущенных тематических статей в процентном соотношении к общему количеству научных публикаций в стране; SCP – single country publications (количество публикаций от авторов одной страны), без соавторов из других стран; MCP – multiple country publications (количество публикаций от авторов нескольких стран), т. е. с участием соавторов из других стран; MCP % – количество статей, выполненных с соавторами из других стран к общему количеству тематических публикаций из тех же стран.

Анализ результатов, представленных на рис. 3, свидетельствует о том, что по исследуемой тематике наиболее активно работают в таких странах, как Китай, США, Корея, Япония, Иран, Египет и Германия, однако самый высокий % тематических публикаций выявлен в Китае, причем подавляющее количество публикаций из Китая выполнено только авторами этой страны. Из анализа следует также, что в странах с менее высоким уровнем публикационной активности существенно возрастает процент их участия в международном сотрудничестве: в Швейцарии он достигает 71,4% в Саудовской Аравии – 61,5%, в Швеции – 58,5%.

Для выявления дальнейших тенденций развития проблемы применения МСК для лечения острых и хронических заболеваний печени, а также выявления возможных новых путей решения этой проблемы

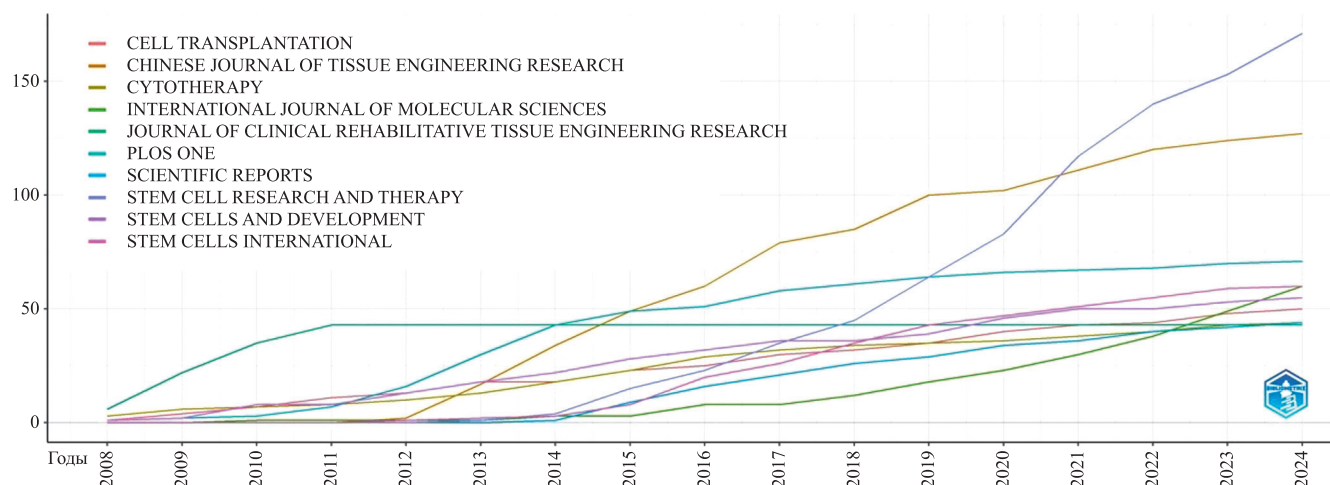


Рис. 2. Динамика увеличения количества публикаций в 10 наиболее популярных тематических журналах мира за период с 2008-го по 2024 г. (перечень журналов представлен на рисунке)

Fig. 2. Trends in the number of publications from 2008 to 2024 in the 10 most prominent thematic journals in the world (journal names indicated in the figure)

Таблица 1

Перечень наиболее цитируемых статей по исследуемой тематике
Most cited articles on the use of MSCs in liver disease: a bibliometric overview

Статья	DOI	Общее количество цитирований
A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. HARE JM, 2009, J AM COLL CARDIOL	10.1016/j.jacc.2009.06.055	1161
Extracellular vesicle <i>in vivo</i> biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. WIKLANDER OPB, 2015, J EXTRACELL VESICLES	10.3402/jev.v4.26316	1103
Multivascular networks and functional intravascular topologies within biocompatible hydrogels. GRIGORYAN B, 2019, SCI	10.1126/science.aav9750	1007
Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. FISCHER UM, 2009, STEM CELLS DEV	10.1089/scd.2008.0253	993
Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. LONGO M, 2019, INT J MOL SCI	10.3390/ijms20092358	975
Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. LI H, 2020, INT J ANTIMICROB AGENTS	10.1016/j.ijantimicag.2020.105951	822
Aggregation of human mesenchymal stromal cells (MSCs) into 3D spheroids enhances their antiinflammatory properties. BARTOSH TJ, 2010, PROC NATL ACAD SCI USA	10.1073/pnas.1008117107	783
Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. LI T, 2013, STEM CELLS DEV	10.1089/scd.2012.0395	733
Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. KRAMANN R, 2015, CELL STEM CELL	10.1016/j.stem.2014.11.004	725
Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. SINGER NG, 2011, ANNU REV PATHOL MECH DIS	10.1146/annurev-pathol-011110-130230	713
Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of <i>E. coli</i> endotoxin-induced acute lung injury in the <i>ex vivo</i> perfused human lung. LEE JW, 2009, PROC NATL ACAD SCI USA	10.1073/pnas.0907996106	621
Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. EGGENHOFER E, 2012, FRONT IMMUNOL	10.3389/fimmu.2012.00297	614
Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using <i>in vivo</i> bioluminescent imaging. KIDD S, 2009, STEM CELLS	10.1002/stem.187	594
Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. LOU G, 2015, J HEMATOL ONCOL	10.1186/s13045-015-0220-7	587
Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. DE MIGUEL MP, 2012, CURR MOL MED	10.2174/156652412800619950	568
Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. COVAS DT, 2008, EXP HEMATOL	10.1016/j.exphem.2007.12.015	523
Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. COLLINO F, 2010, PLOS ONE	10.1371/journal.pone.0011803	521
Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . VAN POLL D, 2008, HEPATOLOGY	10.1002/hep.22236	473
Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. TAN CY, 2014, STEM CELL RES THER	10.1186/scrt465	459

Окончание табл. 1

Статья	DOI	Общее количество цитирований
Stem cell therapy for liver disease: parameters governing the success of using bone marrow mesenchymal stem cells. KUO TK, 2008, GASTROENTEROLOGY	10.1053/j.gastro.2008.03.015	428
Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. KURODA Y, 2010, PROC NATL ACAD SCI USA	10.1073/pnas.0911647107	416
Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. VAN HAAFTEN T, 2009, AM J RESPIR CRIT CARE MED	10.1164/rccm.200902-0179OC	395
Improvement of liver function in liver cirrhosis patients after autologous mesenchymal stem cell injection: a phase I–II clinical trial. KHARAZIHA P, 2009, EUR J GASTROENTEROL HEPATOL	10.1097/MEG.0b013e32832a1f6c	395
Immunomodulation by therapeutic mesenchymal stromal cells (MSC) is triggered through phagocytosis of MSC by monocytic cells. DE WITTE SFH, 2018, STEM CELLS	10.1002/stem.2779	391
Bone marrow stromal/stem cell-derived extracellular vesicles regulate osteoblast activity and differentiation <i>in vitro</i> and promote bone regeneration <i>in vivo</i> . QIN Y, 2016, SCI REP	10.1038/srep21961	380

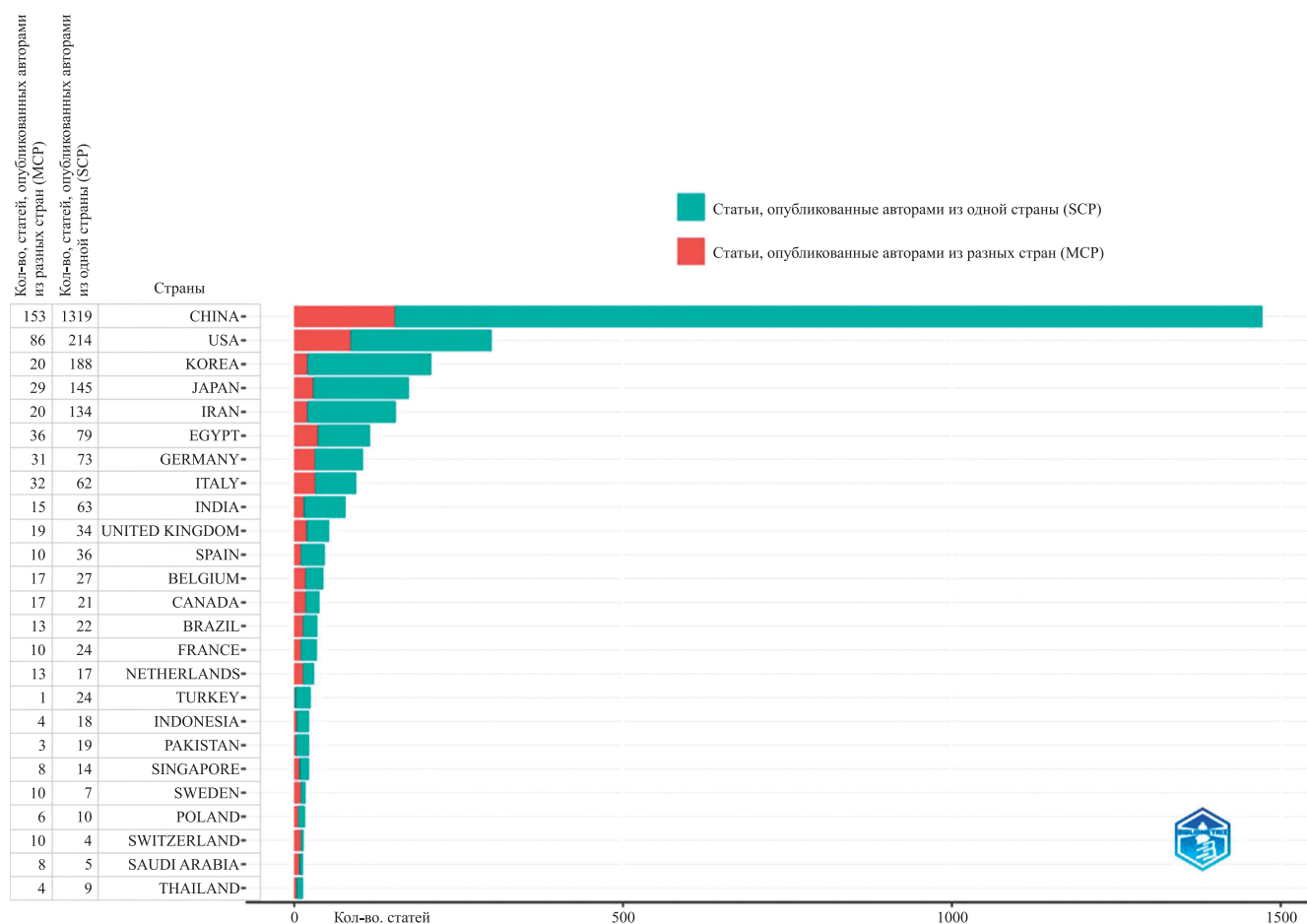


Рис. 3. Общее количество тематических публикаций из разных стран, выполненных сотрудниками только этих стран (SCP – single country publications, публикации от одной страны) и путем международного сотрудничества (MCP – multiple country publications, публикации от нескольких стран)

Fig. 3. Total number of thematic publications on MSCs in liver disease, categorized by country. The bars represent the number of publications produced solely by authors from the same country (SCP, single-country publications) and those resulting from international collaborations (MCP, multiple country publications)

нами был проведен анализ изменения частоты использования основных авторских ключевых слов в различные временные периоды.

Проанализировав 3892 статьи за период с 2008-го по 2024 г. (2008–2012 гг. = 655, 2013–2016 гг. = 914, 2017–2020 гг. = 1027, 2021–2024 гг. = 1296 статей) и выявив 52 авторских ключевых слова, мы отобрали, как нам представляется, 32 наиболее важных смысловых (тематических) ключевых слова, которые использовались в статьях по лечению заболеваний печени с помощью МСК. На основании анализа частоты их употребления в статьях в год в каждом исследуемом периоде мы построили тренды по каждому

из наиболее важных ключевых слов. Результаты этой работы представлены в табл. 2, где номер ключевого слова указан под тем номером, под которым его расположила программа, проводившая аналитический отбор.

Для того чтобы получить абсолютное значение числа употреблений слова по исследуемым периодам, нужно число, указанное в периоде «2008–2012», умножить на 5 (количество лет в периоде), а в последующие периоды – на 4 (количество лет в периоде) и сложить полученные значения. Так, например, $\text{mesenchymal stem cell} = 50,2 \times 5 + 88 \times 4 + 93,75 \times 4 + 116,75 \times 4 = 1445$.

Таблица 2

Динамика изменения частоты употребления ключевых слов в статьях по годам в разные временные периоды

Trends in keyword usage over time: annual frequency of key terms in publications across distinct time periods

№	Ключевые слова	Периоды исследования					Тренд 2008–2024 гг.
		2008– 2024 гг.	2008– 2012 гг.	2013– 2016 гг.	2017– 2020 гг.	2021– 2024 гг.	
		Всего	В год	В год	В год	В год	
1	Mesenchymal stem cell	1445	50,2	88	93,75	116,75	
2	Bone marrow cell	275	10,6	21	17,25	17,25	
3	Liver fibrosis	254	3,8	8,75	17	47	
4	Stem cell transplantation	172	5,6	14	14	8	
5	Cell therapy	164	4,4	5	15,5	15	
6	Hepatocyte	155	8	12,25	9	7,5	
7	Liver cirrhosis	149	3	11,25	10,75	11,5	
8	Liver	139	5,4	5	10,75	12,25	
9	Differentiation	132	10	9,75	5	5,75	
10	Exosomes	110	0,2	2	12,25	28,75	
12	Acute liver failure	97	2	8,25	6	7,5	
13	Transplantation	96	4,8	10	5	3	
14	Extracellular vesicles	95	0	1	6,25	16,5	
15	Tissue engineering	91	0,8	6,75	11,25	3,75	
16	Inflammation	90	1	2,5	6,75	12	
18	Liver regeneration	86	2	6,5	5,5	7	
19	Apoptosis	84	2,2	6,75	5,25	6,25	
20	Hepatic differentiation	65	3,6	4	5,5	2,25	
21	Immunotherapy	58	1,4	1	5,5	6,25	
22	Liver injury	58	1,4	2,25	5	5,5	
23	Adipose tissue	54	2,4	2,75	3,25	4,5	
24	Oxidative stress	54	0,2	1,25	3,5	8,5	
25	Liver transplantation	53	1,2	3	3,5	5,25	
26	Hepatic stellate cells	51	1,4	2,75	3	5,25	
27	Hepatocyte-like cells	47	2,2	4,25	4	0,75	
28	Cirrhosis	44	1	3,5	3	3,25	
30	Liver failure	43	0,8	2,25	4,5	3	
31	Hepatocyte growth factor	41	2	3	2,5	2,25	
32	Regeneration	40	0,4	2	3,75	3,75	
36	Autophagy	33	0	0,75	3	4,5	
44	Acute liver injury	26	0,6	1,5	2,25	2	
50	Liver disease	24	1	1,5	1,5	1,75	

Из анализа результатов оценки частоты использования ключевых слов, представленных в табл. 2, следует, что проблема лечения острой и хронической печеночной недостаточности с помощью клеточных технологий остается актуальной и до конца еще не решенной проблемой, о чем свидетельствует последовательно увеличивающееся общее количество публикаций по применению МСК для лечения заболеваний печени в исследуемые периоды, а также нарастающее количество клинических исследований, имеющих преимущественно пилотный характер. Мы констатировали, что в заданном контексте нарастает количество исследований по влиянию МСК на индукцию процессов восстановительной регенерации печени и печеночных stellate клеток, а также по влиянию МСК на регуляцию как иммунного воспаления в печени, так и иммунного гомеостаза в организме, создающего адекватные условия для восстановительной регенерации. Из источников получения МСК наряду с использованием МСК костного мозга повышается интерес к МСК из жировой ткани, как к более доступному источнику. Повышается также интерес к изучению регуляторной роли механизмов апоптоза и окислительного стресса в реализации действия МСК. Но самое главное, появляются в большом количестве в 3-м периоде (2017–2020 гг.) и особенно в 4-м периоде (2021–2024 гг.) новые слова, такие как экзосомы, экстрацеллюлярные везикулы,

которые свидетельствуют о дальнейшем развитии технологии применения МСК, но уже не в виде клеток, а в виде клеточных фрагментов, которые получили название паракринных и трофических факторов.

Для выявления особенностей динамики развития и исследования проблемы в разные периоды наблюдения нами была построена диаграмма Санки (Sankey diagram), которая представлена на рис. 4. Диаграмма показывает динамику взаимодействия разных ключевых слов в различные периоды. На первом этапе исследований (2008–2012 гг.) часть используемых слов не была тесно связана с исследованием мезенхимальных клеток, но эти слова были объединены на втором этапе в кластер мезенхимальных клеток. Во втором периоде (2013–2016 гг.) выявляется также отдельная группа слов, которая не употреблялась в первом периоде. Однако на третьем этапе слова этой группы сливаются в кластеры «liver regeneration» и «hepatocyte» так как они отражают источники получения клеток, а также и заболевания печени, которые пытаются с их помощью корректировать. На третьем этапе (2017–2020 гг.) рассматриваются отдельные слова, вытекающие из кластера мезенхимальных клеток второго этапа, участвующие в реализации механизмов их терапевтического потенциала на используемых моделях. На четвертом этапе (2021–2024 гг.) начинается более детальное изучение влияния мезенхимальных клеток на сопутствующие состояния

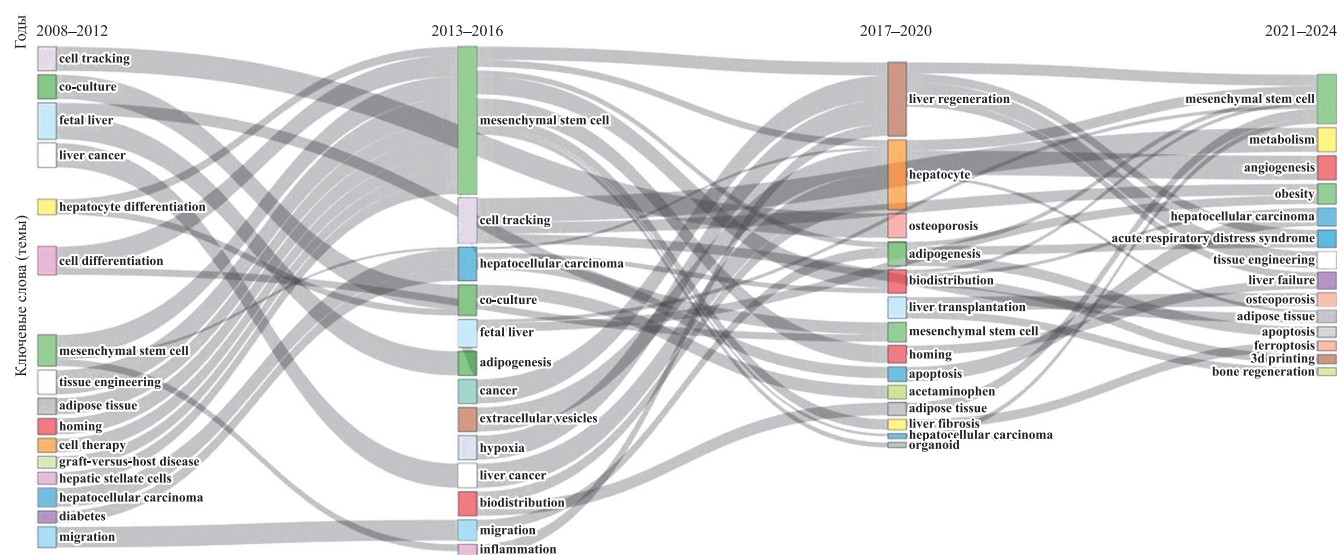


Рис. 4. Волновая динамика эволюции частоты использования и взаимосвязи ключевых тематических слов в период с 2008-го по 2024 г. (Диаграмма Санки – Sankey diagram). Узел – место, где начинаются/заканчиваются/пересекаются потоки, их величина отображает пропорциональное количество употреблений в статьях и их популярность в разные периоды. Поток – линии, соединяющие узлы, их ширина прямо пропорциональна количеству употребления данных ключевых слов/выражений в статьях и показывает тенденцию перехода в новые ключевые точки исследований

Fig. 4. Wave dynamics illustrating the evolution of keyword frequency and thematic interrelationships in publications from 2008 to 2024 (Sankey diagram). Nodes represent key thematic terms – points where flows begin, end, or intersect. The size of each node reflects the relative frequency and prominence of the keyword in a given period. Flows (connecting lines) indicate the continuity and transition of research themes across time. The width of each flow is proportional to the number of articles in which the linked terms co-occurred, demonstrating how research focus has shifted or evolved over the years

и осложнения при заболеваниях печени, а также их влияние на факторы и механизмы, обеспечивающие реализацию терапевтического эффекта.

Таким образом, рис. 4 дает представление о векторе и интенсивности развития приоритетных направлений в разные исследовательские периоды исходя из анализа частоты использования наиболее употребляемых ключевых слов в эти периоды.

Вектор развития приоритетных направлений характеризуется волновой динамикой развития научных интересов, их слиянием и взаимовлиянием друг на друга и на последующее развитие недавно проведенных и будущих исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из анализа результатов проведенного исследования следует, что в 1-й (ранний) период (2008–2012 гг.) в мире проводилось ознакомительное исследование терапевтических возможностей МСК. Использовались мезенхимальные клетки из разных источников (преимущественно костного мозга (КМ), жировой ткани, клетки пуповины и др.), которые применяли в организме с поврежденной печенью (острая и хроническая печеночная недостаточность, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома) с целью нормализации в ней процессов восстановительной регенерации ее гепатоцитов и печеночных stellatных клеток. В этот период начали также проводиться исследования механизмов терапевтического воздействия МСК, которые первоначально связывали с возможностью их дифференцировки в гепатоцитоподобные клетки с выработкой гепатоцитарного ростового фактора или с механизмами их хоминга. Однако в дальнейшем большая значимость этих факторов была не подтверждена и исследования в этом направлении стали сворачиваться [8–13]. Было отмечено также, что в 1-м периоде проведенного исследования полностью отсутствует употребление таких слов, как экзосомы, внеклеточные везикулы, тканевая инженерия, оксидативный стресс, иммуномодуляция, иммуносупрессия, частота применения которых увеличивается во 2-м, но особенно в 3-м и 4-м периодах проводимого нами анализа. Эти результаты свидетельствуют о том, что уже во 2-м периоде исследований создается концепция механизмов реализации регуляторного и терапевтического регенерационного воздействия МСК на поврежденный орган. Действительно, в 2005 году появилась первая работа Thum et al. [12], в которой была высказана гипотеза, в дальнейшем триумфально подтвердившаяся, что терапевтическая эффективность применения МСК и других стволовых клеток обусловлена их апоптозом, развивающимся после изоляции, и выделением в окружающую среду многочисленных паракринных и трофических факторов (экзосомы, внеклеточные везикулы, апоптотические тельца, а также ростовые факторы, различные типы

РНК, липиды, аминокислоты, цитокины, хемокины и др.), которые выступают в роли биологически адекватных – регуляторов адаптогенов для клеток поврежденного органа [14, 15].

Во 2-м периоде мощно активизировались работы по тканевой инженерии, назначение которых состояло в оптимизации условий для обеспечения прологнированной жизнедеятельности апоптотических МСК в организме после их трансплантации [16–19]. Получение позитивных и обнадеживающих результатов способствовало в 3-м и 4-м периодах исследований распространению и углублению нового направления исследований по применению МСК, и особенно выделяемых ими паракринных факторов. Оказалось, что паракринные факторы (экзосомы, внеклеточные везикулы и апоптотические тельца), и трофические факторы (фактор роста гепатоцитов и др.), выделенные из МСК, обладают не менее активной способностью корректировать структурно-функциональные нарушения в печени и других органах, а также корректировать иммунный гомеостаз в организме, обеспечивающий благоприятные условия для восстановительной регенерации поврежденного органа [20–26]. Об этом свидетельствует резкое нарастание в 3-м и особенно в 4-м периоде частоты использования таких слов, как экзосомы, внеклеточные везикулы, кондиционная среда, воспаление, иммуномодуляция и иммуносупрессия. Преимущество использования паракринных факторов перед МСК состоит в том, что они обладают иммуносупрессивными, но не обладают онкогенными свойствами.

На основании проведенного исследования результатов биометрического анализа можно предположить, что дальнейшие исследования в области разработки и применения клеточных технологий, в частности МСК для регенеративной медицины, будут направлены на выявление наиболее активно действующих паракринных и трофических факторов, на определение их химической структуры и биологических свойств, а также на последующее изготовление химико-фармацевтических препаратов с биологически активными регенерационными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в отечественной литературе использован библиометрический метод для количественного анализа закономерностей и тенденций развития в мире исследований перспективности использования МСК для терапии заболеваний печени.

Установлено, что в исследуемый период с 2008-го по 2024 г. происходило ежегодное повышение исследовательской активности (в том числе и клинической), причем выявляется 2 пика наивысшей продуктивности исследований (по количеству публикаций) в 2015 и 2021 годах.

Установлено, что материалы и результаты исследований, посвященных МСК в контексте применения для коррекции заболеваний печени, опубликованы в высокорейтинговых специализированных научных изданиях, а авторы этих статей работают в странах с высоким научным потенциалом, главным образом в Китае, США, Корее, Японии, Иране, Германии и др., в которых поддерживается высокий уровень международного сотрудничества.

Исследование частоты использования ключевых слов и понятий в статьях в разные периоды работы позволило выявить научные закономерности и практические тенденции процесса разработки технологии получения и применения МСК.

В 1-й, ранний период 2008–2012 гг. проводились ознакомительные исследования биологических возможностей и достоинств применения МСК в качестве терапевтического средства (cell therapy) при фиброзе и циррозе печени. Редкое использование в публикациях слов «апоптоз», «регенеративная медицина», «воспаление», «генная терапия» и отсутствие слов «экзосомы», «внеклеточные везикулы», «оксидативный стресс», «кондиционная среда», «иммунотомодуляция» и «тканевая инженерия» свидетельствует об отсутствии в этот период представлений как о паракринных механизмах действия МСК, так и путях пролонгирования сроков сохранения их жизнеспособности в организме методами тканевой инженерии.

Период с 2013-го по 2016 г. (второй период) характеризуется интенсивной разработкой методов тканевой инженерии, а также изучением механизмов терапевтического воздействия МСК из разных источников (КМ, жировой ткани, пуповинной крови и др.) через вовлечение их в апоптоз, с высвобождением паракринных и трофических факторов, оказывающих терапевтическое воздействие.

Периоды с 2017-го по 2020 г. (третий период) и с 2021-го по 2024 г. (четвертый период) характеризуются интенсификацией изучения механизмов терапевтического воздействия МСК, влияния их паракринных и трофических факторов (экзосомы, внеклеточные везикулы, факторы роста, различные типы РНК и др.) на восстановление иммунного гомеостаза в организме (воспаление, иммуномодуляция, иммуносупрессия) и структурно-функционального гомеостаза в печени (восстановление клеток печени – гепатоцитов, печеночных stellate клеток и активации процессов дефиброзирования матрикса).

Следующий этап исследований, по-видимому, будет направлен на идентификацию более активно действующих паракринных и трофических факторов, определение их химической структуры и свойств, а также изготовление химико-терапевтических препаратов с биологически активными свойствами.

Предложенный метод библиометрического анализа может быть использован как универсальный

алгоритм для определения тенденций дальнейшего развития различных поисковых исследований, а также при написании диссертационных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yang X, Li Q, Liu W, Zong C, Wei L, Shi Y, Han Z. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023; 20 (6): 583–599. doi: 10.1038/s41423-023-00983-5. Epub 2023 Feb 24.
2. Halliday N, Wesrtbrook RH. Liver transplantation: need, indications, patient selection and pre-transplant care. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 78 (5): 252–259. doi: 10.12968/hmed.2017.78.5.252.
3. Olivo R, Guarrera JV, Pyrsopoulos NT. Liver Transplantation for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018; 22 (2): 409–417. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.014.
4. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. М.: Лаборатория знаний, 2018; 319. Transplantologija i iskusstvennye organy: uchebnik / Pod red. akad. RAN S.V. Gautier. M.: Laboratorija znanij, 2018; 319.
5. Готье СВ, Константинов БА, Цирульникова ОМ. Трансплантация печени. М.: МИА, 2008; 246. Gautier SV, Konstantinov BA, Cirul'nikova OM. Transplantacija pecheni. M.: MIA, 2008; 246.
6. <https://bibliometric.com/>.
7. <https://www.vosviewer.com/>.
8. Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest*. 2002; 109 (10): 1291–1302. doi: 10.1172/JCI15182.
9. Chivu M, Dima SO, Stancu CI, Dobrea C, Uscatescu V, Necula LG et al. In vitro hepatic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells under differential exposure to liver-specific factors. *Transl Res*. 2009; 154 (3): 122–132. doi: 10.1016/j.trsl.2009.05.007. Epub 2009 Jun 24.
10. Lange C, Bassler P, Lioznov MV, Bruns H, Kluth D, Zander AR, Fiegel HC. Liver-specific gene expression in mesenchymal stem cells is induced by liver cells. *World J Gastroenterol*. 2005; 11 (29): 4497–4504. doi: 10.3748/wjg.v11.i29.4497.Chivu.
11. Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience*. 2019; 15: 421–438. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004. Epub 2019 May 9.Liesveld.
12. Thum T, Bauersachs J, Poole-Wilson PA, Volk HD, Anker SD. The dying stem cell hypothesis: immune modulation as a novel mechanism for progenitor cell therapy in cardiac muscle. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (10): 1799–1802. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.053. Epub 2005 Oct 17.

13. Liesveld JL, Sharma N, Aljotawi OS. Stem cell homing: From physiology to therapeutics. *Stem Cells*. 2020; 38 (10): 1241–1253. doi: 10.1002/stem.3242. Epub 2020 Jul 21.
14. Онищенко НА, Никольская АО, Гоникова ЗЗ, Кирсанова ЛА, Шагидулин МЮ, Севастьянов ВИ. Апоптотические моноклеарные клетки костного мозга ускоряют регенерационные процессы в печени после обширной резекции. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 85–93. Onishchenko NA, Nikolskaya AO, Gonikova ZZ, Kirsanova LA, Shagidulin MYu, Sevastianov VI. Apoptotic bone marrow-derived mononuclear cells Accelerate liver regeneration after extended resection. *Russian Journal Of Transplantology And Artificial Organs*. 2022; 24 (4): 85–93. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-4-85-93>.
15. Kholodenko IV, Kholodenko RV, Majouga AG, Yarygin KN. Apoptotic MSCs and MSC-Derived Apoptotic Bodies as New Therapeutic Tools. *Curr Issues Mol Biol*. 2022; 44 (11): 5153–5172. doi: 10.3390/cimb44110351.
16. Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Ильинский ИМ, Можейко НП и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование). *Вестник РАМН*. 2013; 4: 44–51. Gautier SV, Shagidulin MY, Onishchenko NA, Krashennnikov ME, Il'inskii IM, Mozheiko NP et al. Correction of cronic liver failure by transplantation of liver cells suspension and cell-engineering designs (experimental investigation). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013; 4: 44–51.
17. Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Ильинский ИМ, Лjungдуп АВ, Можейко НП и др. Трансплантация клеточно-инженерных конструкций в печень обеспечивает длительную поддержку процессов восстановительной регенерации в поврежденной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (2): 64–74. Shagidulin MJu, Onishhenko NA, Krashennnikov ME, Il'inskij IM, Ljungdup AV, Mozhejko NP et al. Transplantacija kletочно-inzhenernih konstrukcij v pechen' obespechivaet dlitel'nuju podderzhku processov vosstanovitel'noj regeneracii v povrezhdennoj pecheni. *Russian Journal Of Transplantology And Artificial Organs*. 2013; 15 (2): 64–74.
18. Franquesa M, Hoogduijn MJ, Eggenhofer E, Pinxteren J, Christ B, Shagidulin M et al. The MiSOT Study Group. Mesenchymal Stem Cells in Solid Organ Transplantation (MiSOT) Fourth Meeting: Lessons Learned from First Clinical Trials. *Transplantation*. 2013; 96 (3): 234–238.
19. Шагидулин МЮ, Онищенко НА. Трансплантация стволовых клеток костного мозга как новый способ лечения печеночной недостаточности. Современное состояние проблемы. *Фарматека*. 2013; 18: 130–135. Shagidulin MJu, Onishhenko NA. Bone marrow stem cells transplantation as a new method of treatment of hepatic failure. The current state of the problem. *Farmateka*. 2013; 18: 130–135.
20. Zhao T, Sun F, Liu J, Ding T, She J, Mao F et al. Emerging Role of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Regenerative Medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2019; 14 (6): 482–494. doi: 10.2174/1574888X14666190228103230.
21. Fu Q, Ohnishi S, Sakamoto N. Conditioned Medium from Human Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells Regulates Activation of Primary Hepatic Stellate Cells. *Stem Cells Int*. 2018; 8: 4898152. doi: 10.1155/2018/4898152. eCollection 2018.
22. Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One*. 2007; 2 (9): e941. doi: 10.1371/journal.pone.0000941.
23. Ohara M, Ohnishi S, Hosono H, Yamamoto K, Yuyama K, Nakamura H et al. Extracellular Vesicles from Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Hepatic Inflammation and Fibrosis in Rats. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 3212643. doi: 10.1155/2018/3212643. eCollection 2018.
24. Nooshabadi VT, Mardpour S, Yousefi-Ahmadipour A, Allahverdi A, Izadpanah M, Daneshimehr F et al. The extracellular vesicles-derived from mesenchymal stromal cells: A new therapeutic option in regenerative medicine. *J Cell Biochem*. 2018; 119 (10): 8048–8073. doi: 10.1002/jcb.26726. Epub 2018 Jun 22.
25. Mardpour S, Hassani SN, Mardpour S, Sayahpour F, Vosough M, Ai J et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (12): 9330–9344. doi: 10.1002/jcp.26413. Epub 2018 Jun 19.
26. Lei Qin, Nian Liu, Chao-le-Meng Bao, Da-Zhi Yang, Gui-Xing Ma, Wei-Hong Yi et al. Mesenchymal stem cells in fibrotic diseases – the two sides of the same coin. *Acta Pharmacol Sinica*. 2023; 44 (2): 268–287. doi: 10.1038/s41401-022-00952-0.

Статья поступила в редакцию 9.02.2025 г.
The article was submitted to the journal on 9.02.2025