

of occupational psychological competency in the internal affairs authorities of the Russian Federation. In: Medical and psychological support of the internal affairs authorities of the Russian Federation. Moscow. 2008: 12–18. (In Russ.)]

7. Свидерская Н.Е., Бутнева Л.С., Агаронов В.Р., Глазкова В.А. Многопараметрический сравнительный анализ ЭЭГ при алкоголизме и наркомании // Ж. высш. нервн. деятельн. им. И.П. Павлова. — 2003. — Т. 53, №2. — С. 156–164. [Sviderskaya N.E., Butneva L.S., Agaronov V.R., Glazkova V.A. Multiparametric comparative EEG analysis in alcoholism and narcomania. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2003; 53 (2): 156–164. (In Russ.)]

8. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. — М.: Наука, 1981. — 238 с. [Simonov P.V. Emotional brain. Moscow: Nauka. 1981: 238. (In Russ.)]

9. Чистопольская М.Б., Котлярова Т.В. Применение специальных психофизиологических исследований с использованием полиграфа (СПФИ) для профилактики аддиктивного поведения среди сотрудников ГУВД по г. Москве / В кн.: Медико-психологическое обеспечение органов внутренних дел Российской Федерации. — М., 2008. — С. 49–50. [Chistopol'skaya M.B., Kotlyarova T.V. The use of special psychophysiological polygraph studies for the prevention of addictive behavior among

police department employees in Moscow. In: Medical and psychological support of the internal affairs authorities of the Russian Federation. Moscow. 2008: 49–50. (In Russ.)]

10. Bartholow B.D., Bushman B.D., Sestir M.A. Chronic violent video game exposure and desensitization to violence. Behavioral and event-related brain potential data // J. Experim. Soc. Psychol. — 2006. — Vol. 42. — P. 532–539.

11. Christopher R., Engelhardt A., Bruce D. et al. This is your brain on violent video games: neural desensitization to violence predicts increased aggression following violent video game exposure // J. Experim. Soc. Psychol. — 2011. — Vol. 47. — P. 1033–1036.

12. Farwell L.A., Donchin E. Taking off the top of your head // Electroencephalogr. Neuropsychol. — 1988. — Vol. 70. — P. 510–523.

13. Rosenfeld J.P., Rao A., Soskins M., Miller A.R. P300 scalp distribution as an index of deception: control for task demand // Polygraph. — 2004. — Vol. 33, N 2. — P. 115–129.

14. Vendemia J.M.C. Neural mechanisms of deception and response congruity to general knowledge information and autobiographical information in visual two-stimulus paradigms with motor response. Report No. DoDP199-P0010. — Washington, DC: Department of Defense Polygraph Institute, 2003.

УДК 57.085.23: 576.362: 616.36-004: 616-089.843

Т11

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Беюккиши Ага оглы Агаев¹, Рауф Максуд оглы Агаев¹, Андрей Геннадиевич Попандопуло²,
Расим Эльхан оглы Джафарли^{1*}

¹Азербайджанский медицинский университет, г. Баку,

²Международный центр клеточного культивирования «Biostem», г. Донецк, Украина

Реферат

Цель. Изучение функциональных свойств аутологичных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток у больных циррозом печени различной этиологии.

Методы. Изучали функциональные и фенотипические свойства аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга у 35 пациентов (26 мужчин и 9 женщин) с циррозом печени в возрасте от 19–53 лет. Среди исследуемых пациентов вирусная этиология была диагностирована у 18 (51,4%), алкогольная — у 13 (37,1%), аутоиммунная — у 4 (11,4%) больных циррозом печени.

Результаты. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки от всех наблюдаемых пациентов были способны к делению. Стволовые клетки, изъятые у больных циррозом печени, отличались по адгезивности, скорости роста, времени культивирования и другими клинико-морфологическими особенностями. Наибольший выход и скорость удвоения клеточных популяций были обнаружены у пациентов с вирусной этиологией цирроза печени. Сравнительные морфометрические исследования первичных культур стволовых клеток, полученных у больных с аутоиммунным и алкогольным гепатитом, показали наличие относительно мелких клеток (менее 20 мкм), составляющих около 30% общего числа клеток. В то же время у больных с вирусной этиологией заболевания в полученных из костного мозга культурах число мелких клеток было в 1,5 раза больше, что в процентном числе составляло около 49% общего числа популяции клеток. Подавляющее большинство культивируемых стволовых клеток вне зависимости от этиологии цирроза печени экспрессировало специфические для последних «стромальные» маркеры — CD73, CD90 и CD105. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из костного мозга больных алкогольным циррозом печени, характеризовались наиболее выраженным провоспалительным, иммунорегуляторным потенциалом.

Вывод. Функциональные и фенотипические свойства аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при различных формах цирроза печени различаются, что требует проведения их адекватной культивации и коррекции перед трансплантацией.

Ключевые слова: цирроз печени, стволовые клетки, функциональные свойства.

FUNCTIONAL PROPERTIES OF MESENCHYMAL MULTIPOTENT STROMAL STEM CELLS OBTAINED FROM BONE MARROW OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

B.A. Agaev¹, R.M. Agaev¹, A.G. Popandopulo², R.E. Dzhabarli¹

¹Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan,

²International cell culture center «Biostem», Donetsk, Ukraine

Aim. To study of the functional properties of autologous mesenchymal multipotent stem cells in patients with cirrhosis of different etiologies.

Methods. Studied were the functional and phenotypic properties of autologous mesenchymal stem cells derived from the bone marrow in 35 patients (26 men and 9 women) with cirrhosis of the liver at the age of 19–53 years. Among the patients studied viral etiology was diagnosed in 18 (51.4%), alcohol – in 13 (37.1%), autoimmune – in 4 (11.4%) patients with liver cirrhosis.

Results. Autologous mesenchymal stem cells from all of the observed patients were able to divide. The highest yield and the doubling rate of cell populations were observed in patients with viral cirrhosis. Comparative morphometric study of primary cultures derived stem cells in patients with autoimmune and alcoholic hepatitis, showed the presence of relatively small cells (less than 20 microns), which make up about 30% of the total number of cells. At the same time, in bone marrow derived cell cultures of patients with viral etiology of the disease the number of small cells was 1.5 times greater which makes approximately 49% of the total cell population. The vast majority of cultured stem cells, regardless of the etiology of cirrhosis express specific for these cells «stromal» markers – CD73, CD90 and CD105. Autologous mesenchymal stem cells isolated from bone marrow of patients with alcoholic liver cirrhosis characterized by the most pronounced pro-inflammatory, immunoregulatory potential.

Conclusion. Functional and phenotypic properties of autologous mesenchymal stem cells in various forms of cirrhosis are different which requires adequate cultivation and correction before their transplantation.

Keywords: cirrhosis of the liver; stem cells; functional properties.

Аутологичные мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (АММСК) – соматические клетки, способные к самоподдержанию и дифференцировке в различных направлениях [2, 3, 7, 8]. Проводятся научные исследования, направленные на изучение эффективности использования АММСК для стимуляции регенераторного и репаративного потенциала в повреждённых тканях [4]. Экспериментальные исследования на моделях подтвердили положительный клинический эффект при лечении различных заболеваний, в том числе цирроза печени (ЦП) [5, 6].

Ряд исследователей высказывают мнение о том, что положительный клинический эффект при ЦП преимущественно связан не с приживлением или трансдифференцировкой трансплантированных АММСК, а с паракринным и опосредованным воздействием на повреждённые ткани [2]. Данная гипотеза была подтверждена исследованиями биологических свойств АММСК на их способность вызывать неоваскуляризацию в поражённых тканях, оказывать антиапоптотический эффект и стимулировать на этом фоне репаративные процессы [1].

Внедрение в клиническую практику аутологичных клеточных линий оказалось безопасным. Полученные из костного мозга больных ЦП АММСК отвечают критериям для их культивации и использования в последующем для клеточной трансплантации [5].

Цель работы – изучение функциональных свойств АММСК у больных ЦП различной этиологии.

Изучены функциональные и фенотипические свойства АММСК, полученных из костного мозга у 35 пациентов (26 мужчин и 9 женщин) с ЦП в возрасте 19–53 года. Среди исследуемых пациентов вирусная этиология была диагностирована у 18 (51,4%), алкогольная – у 13 (37,1%), аутоиммунная – у 4 (11,4%)

больных ЦП. Все наблюдаемые больные получали стационарное лечение в Донецком институте неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (Украина).

Степень тяжести исследуемых больных оценивали по шкале Чайлд-Пью (Child-Pugh, класс А – n=18, класс В – n=14, класс С – n=3).

Предварительно пациенты были ознакомлены с планируемыми манипуляциями, методикой трансплантации, возможными побочными эффектами, осложнениями и применяемыми технологиями. В последующем согласие пациента подтверждалось в письменной форме.

Проводили полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование каждого пациента.

Получение АММСК осуществляли путём извлечения костного мозга пункцией крыла подвздошной кости. Полученную суспензию разбавляли раствором Хенкса («Биолот», Россия) в соотношении 1:2,5. Центрифужные пробирки ёмкостью 5 мл заполняли градиентом Histopaque 1077 («Sigma», США), на который насаивали разбавленный костный мозг (в соотношении 1:1) и центрифугировали при комнатной температуре в режиме 1800–2000 оборотов в минуту в течение 30–40 мин. Образовавшееся интерфазное кольцо с ядросодержащими клетками костного мозга промывали раствором Хенкса и осаждали центрифугированием при 800–1000 оборотах в минуту в течение 8–10 мин. Процедуру отмывки повторяли 3 раза. Образовавшийся осадок смешивали с ростовой средой, содержащей смесь модифицированной по способу Дульбекко среды Игла и субстрата Хэма F-12 (DMEM/F12, «Sigma», США), 20% эмбриональную телячью сыворотку (ЭТС, «Биолот», Россия), митогены. Затем высевали на пластиковые флаконы площадью 75 см² («Nuclon», США)

Таблица 1

Сравнительная характеристика количества клоногенных предшественников и пролиферативный потенциал аутологичных мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток

Этиология цирроза печени Изучаемые показатели	Вирусная (n=18)	Алкогольная (n=13)	Аутоиммунная (n=4)	Показатели нормы (n=10)
Количество КОЕ-Ф на 10 ⁶ МНК	25,8±4,1 (14–38)	16,4±3,8* (13–32)	19,3±5,6 (11–28)	33,3±4,8 (25–52)
Длительность первичного культивирования, дни	14,5±3,5 (13–32)	15,8±4,4* (14–22)	17,1±5,9 (13–20)	13,8±0,9 (11–18)
Выход АММСК в расчёте на 1 КОЕ-Ф	860±155 (580–1350)	818±161** (610–1230)	890±120 * (620–1400)	1600±280 (900–2600)
Количество удвоений клеточной популяции	12,5±0,5 (8,3–13,4)	11,5±0,6 (7,5–12,5)	11,7±0,8 (8,1–13,1)	11,5±0,8 (8–14)

Примечание. Статистическая значимость различий между наблюдаемыми больными по критерию U – Вилкоксона-Манна-Уитни: *p < 0,05, **p < 0,01; КОЕ-Ф – фибробластная колониеобразующая единица; МНК – мононуклеарные клетки; АММСК – аутологичные мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки.

с плотностью 1–2×10⁵ клеток на 1 см² и помещали в СО₂-инкубатор (37 °С, 5% СО₂).

Через 3 сут среду DMEM/F12 заменяли на среду Дульбекко, модифицированную по способу Исков (IMDM) с 10% ЭТС, 2 ммоль L-глутамин и 10^{–4} моль 2-меркаптоэтанол («Sigma», США), удаляя не прикрепившиеся гемопоэтические клетки, и культивировали полученные ММСК в течение 42 дней. Обязательным было исследование биологического материала на стерильность по отношению к возможной бактериальной либо вирусной контаминации.

Деление АММСК оценивали получением конфлюэнтного роста в первичной культуре (первый пассаж), а также по числу «дочерних» клеток в расчёте на 1 фибробластную колониеобразующую единицу (КОЕ-Ф).

На начальном этапе исследования число клоногенных прекурсоров АММСК изучали по числу КОЕ-Ф. Для этого 1×10⁶ АММСК костного мозга в течение 14 сут культивировали в чашках Петри («Nunc», Дания) в минимальной среде Игла, альфа-модификация с 20% эмбриональной сывороткой теленка. После указанной процедуры полученные клеточные линии окрашивали по Романовскому-Гимзе и осуществляли подсчёт числа колоний, которые содержали не меньше 50 фибробластоподобных клеток.

Для изучения иммуносупрессивных свойств АММСК использовали метод проточной цитофлюориметрии с использованием FITC- или PE-меченых моноклональных анти-CD3, -CD14, -CD16, -CD20, -CD34, -CD73, -CD90, -CD105, -HLA-DR антител на лазерном клеточном анализаторе (FACS Calibur, США). Определение относительного содержания CD4⁺CD45RO⁺, CD4⁺CD45RA⁺,

CD8⁺CD45RO⁺ и CD8⁺CD45RA⁺ Т-лимфоцитов, а также CD4⁺CD25^{high} и CD4⁺FOXP3⁺ регуляторных Т-клеток использовали FITC-меченные анти-CD4, -CD8 и -CD25 («Сорбент», Россия) и PE-меченные анти-CD45RO, -CD45RA и FOXP3 моноклональные антитела («Becton Dickinson», США).

Определение функциональной активности АММСК изучали по концентрации цитокинов в супернатантах конфлюэнтных и стандартизированных культур, исследование осуществляли на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе «BioPlex Protein Assay System» (США) с использованием тест-систем «Human Cytokine 17-Plex Panel».

Содержание эритропоэтина оценивали с помощью иммуноферментного анализа («Pro-Con EPO-HS», «Протеиновый контур», Россия), определяли количество инсулиноподобного фактора роста-1 («Diagnostic System Laboratories», США), основного фактора роста фибробластов («Biosource», Бельгия), фактора роста эндотелия сосудов («Human VEGF Immunoassay Kit», «Invitrogen», США) и HLA-G («Exbio», Чехия).

При статистической обработке вычисляли средние значения полученных выборок (M), стандартные ошибки (m), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Для проверки и уточнения полученных результатов использован непараметрический критерий – W-критерий Уайта.

Исследования показали, что стволовые клетки, изъятые у больных ЦП, отличались между собой адгезивностью, скоростью роста, временем культивирования, а также другими клинко-морфологическими особенностями.

В табл. 1 наглядно показаны результаты

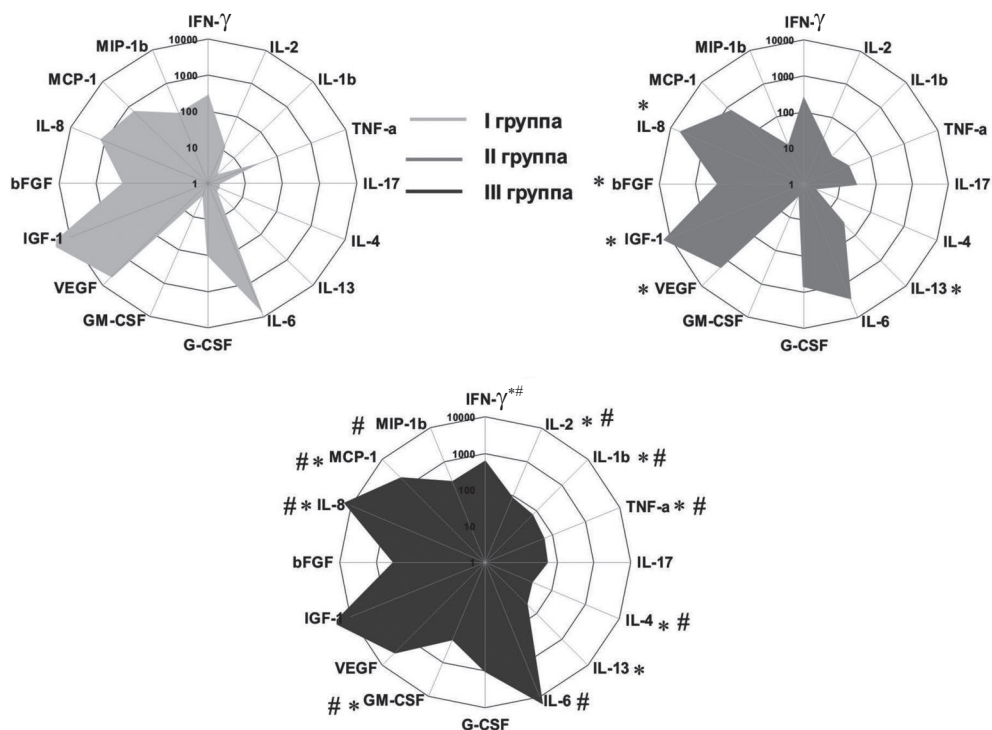


Рис. 1. Спонтанный синтез цитокинов (пг/мл) в культурах аутологичных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток у больных циррозом печени аутоиммунной (I группа), вирусной (II группа) и алкогольной (III группа) этиологии; * $p < 0,05$ в сравнении с I группой; # $p < 0,05$ в сравнении со II группой больных; MIP – макрофагальный воспалительный протеин; MCP-1 – хемотаксический для макрофагов белок-1; IFN- γ – интерферон γ ; IL – интерлейкин; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; bFGF – основной фактор роста фибробластов; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1.

изучаемых показателей функциональных и фенотипических свойств АММСК. Показатели нормы получены исследованием АММСК у 10 человек, получавших лечение в международном центре клеточного культивирования «Biostem» по поводу омоложения организма в профилактических целях. У указанных пациентов соматических заболеваний в анамнезе не было.

Анализ исходного количества АММСК показал (см. табл. 1), что у пациентов с алкогольной этиологией развития ЦП количество КОЕ-Ф составляло в среднем 32 колонии на 10^6 мононуклеарных клеток. Содержание КОЕ-Ф при аутоиммунной форме развития ЦП было сопоставимым с аналогичным вышеуказанной категории больных. У больных с вирусной этиологией развития ЦП оно было в 1,5 раза выше.

АММСК, полученные у всех наблюдаемых пациентов, были способны к делению. Наибольший выход и скорость удвоения клеточных популяций были обнаружены у пациентов с вирусной этиологией развития ЦП (см. табл. 1).

Сравнительные морфометрические исследования первичных культур АММСК, полученных у больных с аутоиммунным и алкогольным гепатитом, показали наличие относительно мелких клеток (менее 20 мкм), составляющих около 30% среди общего числа клеток. В то же время у больных с вирусной этиологией заболевания в полученных из костного мозга культурах число мелких клеток было в 1,5 раза больше, что в процентном соотношении составляло около 49% общего числа популяции клеток.

Фенотипический анализ АММСК показал, что подавляющее большинство культивируемых АММСК вне зависимости от этиологии развития ЦП экспрессировало специфичные для последних «стромальные» маркеры типа CD73, CD90 и CD105.

При определении цитокинового профиля было обнаружено, что изъятые из костного мозга наблюдаемых больных ЦП АММСК синтезировали интерферон γ , интерлейкин-6 (IL-6), хемокины – IL-8 и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, а также основной фактор роста фибробластов,

гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор роста эндотелия сосудов и инсулиноподобный фактор роста-1 (рис. 1).

Однако отмечены некоторые их особенности. Так, при вирусной и аутоиммунной этиологии ЦП АММСК по уровню и профилю секретируемых Th1/про- и Th2/противовоспалительных цитокинов практически были одинаковы. Исключение составил IL-13. Он не синтезировался при вирусном гепатите, но определялся в супернатантах при аутоиммунной форме заболевания. При аутоиммунном ЦП полученные АММСК отличались сниженной интенсивностью секреции фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного фактора роста-1 и макрофагального воспалительного протеина-1 β и повышенным уровнем образования IL-8. При алкогольном поражении печени (в отличие от вирусной и аутоиммунной форм поражения) АММСК сравнительно интенсивно секретируют интерферон γ , IL-2, IL-1 β , фактор некроза опухоли α , IL-4, IL-6, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, фактор, стимулирующий колонии макрофагов-гранулоцитов, и хемокины. Таким образом, судя по уровню синтеза цитокинов, АММСК, выделенные из костного мозга больных алкогольным ЦП, характеризовались наиболее выраженным провоспалительным и иммунорегуляторным потенциалом.

Сравнительный анализ изучения иммуносупрессивных свойств полученных АММСК показал, что наиболее выраженной супрессией в анти-CD3-стимулированных культурах отличались клетки, изъятые у больных ЦП вирусной этиологии. Последние в соотношении 1:1-1:4 подавляли пролиферацию Т-клеток в среднем на 51 и 42% соответственно. Антипролиферативная же активность полученных АММСК при аутоиммунном и алкогольном поражении печени в соотношении 1:1 была сопоставимой (39 и 68% супрессии). У последних при уменьшении числа АММСК в культуре отмечалось отчётливое ослабление иммуносупрессивного потенциала.

Учитывая вышеуказанное, можно обнаружить, что АММСК различного тканевого происхождения в целом отвечают минимальным критериям, для использования последних для трансплантации при лечении ЦП. Однако необходимо иметь ввиду их определённые тканеспецифические особенности и по возможности проводить коррекцию. Как показали исследования, АММСК

при алкогольном поражении печени отличаются максимальным количеством клоногенных прекурсоров, при аутоиммунном гепатите — наибольшей пролиферативной активностью, при вирусном гепатите отличаются выраженным остеогенным потенциалом.

При ЦП у всех наблюдаемых больных число клоногенных прекурсоров АММСК (КОЕ-Ф), изъятых из пунктата костного мозга больных, было снижено. Наиболее выраженное и статистически значимое снижение количества КОЕ-Ф отмечено у пациентов с алкогольным и аутоиммунным ЦП.

Характерно, что, несмотря на сниженное число КОЕ-Ф, культуры АММСК вне зависимости от этиологии ЦП отличались большей продолжительностью культивирования и снижением количества «дочерних» клеток, которые генерируются одной КОЕ-Ф. Данный факт не зависел от количества КОЕ-Ф, что указывает на нарушение пролиферативного потенциала АММСК при ЦП.

Результаты исследования секреторной активности показали, что МСК больных обладали функциональным потенциалом для поддержания стимуляции неоваскулогенеза/ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов) и нейрорегенерации (инсулиноподобный фактор роста-1, основной фактор роста фибробластов, IL-6).

Иммуносупрессивная активность АММСК, полученных из костного мозга больных ЦП, проявлялась только при высоких количествах (при соотношении АММСК и отвечающих Т-клеток 1:1-1:2). При низких концентрациях АММСК (соотношения 1:10 и 1:100) либо не подавляли (при вирусной этиологии ЦП), либо усиливали (у больных аутоиммунным и алкогольным ЦП) пролиферативную активность Т-клеток.

Таким образом, наши исследования показали снижение супрессивной и возрастание иммуностимулирующей активности АММСК при ЦП вне зависимости от этиологии заболевания.

Учитывая литературные данные о сопряжённости пролиферативного и дифференцировочного потенциалов АММСК, мы с помощью коррекции пролиферативной активности поставили цель усилить их дифференцировочный и супрессивный потенциал при ЦП различной этиологии. В качестве корригирующего ростового факто-

ра мы использовали основной фактор роста фибробластов. Наши исследования показали, что добавление основного фактора роста фибробластов в культуры АММСК приводило к снижению длительности культивирования до получения монослоя, а также возрастанию числа клеток в соответствующей фазе (S/G2M) клеточного цикла (с $2,86 \pm 0,94$ до $8,72 \pm 2,31$) в общем числе наблюдаемых нами больных.

Следует отметить, что возрастание пролиферативной активности АММСК под воздействием основного фактора роста фибробластов не при каждой форме ЦП (в зависимости от этиологии заболевания) приводило к усилению супрессивной активности. Усиление супрессивной активности в присутствии основного фактора роста фибробластов отмечено в культурах АММСК, полученных из костного мозга больных с алкогольной и аутоиммунной формами заболевания. Основной фактор роста фибробластов не усиливал супрессивную активность АММСК больных с аутоиммунной этиологией развития ЦП.

Таким образом, АММСК больных ЦП в зависимости от этиологии характеризуются изменениями количества клоногенных предшественников в костном мозге, а также нарушениями пролиферативной и иммунорегуляторной их активности в культуре *in vitro*. Основной фактор роста фибробластов повышает пролиферативный, дифференцировочный и иммуносупрессивный потенциал АММСК, что позволяет использовать его для стимуляции роста и коррекции функциональной активности, исключением при котором является аутоиммунный гепатит.

ВЫВОД

Функциональные и фенотипические свойства аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при различных формах цирроза печени различаются, что требует проведения адекватной их культивации и коррекции перед трансплантацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng J., Sadeghi Z., Levine A. et al. The role of CXCL12 and CCL7 chemokines in immune regulation, embryonic development, and tissue regeneration // Cytokine. — 2014. — Vol. 69. — P. 277–283.
2. Filomeno P., Dayan V., Tourico C. Stem cell research and clinical development in tendon repair // Muscles Musc. Ligaments Ligam. Tendons J. — 2012. — Vol. 2, N 3. — P. 204–211.
3. Li T., Zhu J., Ma K. et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes liver regeneration after portal vein embolization in cirrhotic rats // J. Surg. Res. — 2013. — Vol. 184, N 2. — P. 1161–1173.
4. Rahbarghazi R., Nassiri S., Ahmadi S. et al. Dynamic induction of pro-angiogenic milieu after transplantation of marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction // Int. J. Cardiol. — 2014. — Vol. 15. — P. 453–466.
5. Salama H., Zekri A., Zern M. Efficacy of autologous stem cell transplantation in 57 patients with end stage chronic liver disease // Cell Transplant. — 2010. — Vol 19. — P. 1475–1486.
6. Terai S., Ishikawa T., Omori K. Improved liver function in liver cirrhosis patients after autologous bone marrow cell infusion therapy // Stem. Cells. — 2006. — Vol. 24. — P. 2292–2298.
7. Yuan S.F., Jiang T. Use of bone mesenchymal stem cells to treat rats with acute liver failure // Genet. Mol. Res. — 2014. — Vol. 30. — P. 13.
8. Zakharov Y., Makarova E. Regulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells of bone marrow // Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. — 2013. — Vol. 99, N 4. — P. 417–432.