

А.И. Искра<sup>1</sup>, С.А. Лепехова<sup>1, 2, 3</sup>

## ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

*В настоящем обзоре представлены и обсуждены современные представления о причинах развития, существующих способах профилактики и коррекции печеночной недостаточности. Неудовлетворительная эффективность традиционной инфузионной и лекарственной терапии данной патологии, а также низкая доступность методов экстракорпоральной детоксикации и трансплантации печени делают необходимой разработку новых патогенетических методов лечения печеночной недостаточности.*

*Представлены современные данные о патогенезе печеночной недостаточности, а также о механизмах саногенеза и регенерации печени. Важнейшую роль в названных процессах играет фактор роста гепатоцитов, рассмотрены важнейшие эффекты данного цитокина.*

*Далее описаны принципы, механизм действия и результаты экспериментального применения биотехнологического метода клеточной трансплантации. Данный метод показал свою эффективность в экспериментах на животных и перспективен для дальнейшего усовершенствования, но не разрешен для клинического применения. В этой связи авторы считают наиболее перспективным направлением создание лекарственного препарата, содержащего регуляторные пептиды печени.*

**Ключевые слова:** печеночная недостаточность, биотехнология, трансплантация клеток

## PROSPECT OF USING BIOTECHNOLOGIES FOR CORRECTION OF LIVER FAILURE (REVIEW OF LITERATURE)

A.I. Iskra<sup>1</sup>, S.A. Lepekhova<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk Scientific Center SB RAMS, Irkutsk;

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk.

*The review presents and discusses modern conceptions about causes of development, existing ways of prevention and correction of liver failure. Unsatisfactory effectiveness of traditional infusion and medicinal therapy, as well as low availability of extracorporeal detoxification and liver transplantation methods generates a need for search of brand new pathogenetically substantiated methods of treatment of liver failure.*

*The data about pathogenesis of liver failure and about sanogenesis and regeneration processes are presented. Hepatocyte growth factor plays leading role in that processes, most important effects of present cytokine are considered.*

*Next part of the article describes principles, mechanism of action and results of experimental use of cell therapy method. This method has shown effectiveness in animal models and it is perspective for further improvement, but not allowed for clinical use. That's why authors consider that the most perspective solution is creation of new drug, containing regulatory peptides of liver.*

**Key words:** liver failure, biotechnology, cell transplantation.

Одной из актуальных проблем современной медицины является лечение различных форм печеночной недостаточности (ПН). Данная патология способна давать осложнения в виде желтухи, коагулопатии и энцефалопатии а также переходить в полиорганную недостаточность [17].

Важной задачей при лечении всех форм ПН является поддержание функций печени и коррекция системных проявлений ПН. Нарушение детоксикационных процессов вызывает накопление в организме токсичных продуктов метаболизма, различающихся по своей химической природе. Интоксикация обуславливает возникновение полиорганной недостаточности, которая делает медикаментозную и инфузионную терапию малоэффективной.

Решением послужило внедрение в медицинскую практику экстракорпоральных методов детоксикации. Среди них наиболее эффективным является метод альбуминового диализа (АлД), позволяющий

удалить из системного кровотока не только водорастворимые, но и связываемые белками крови токсины. Применение АлД сопровождается уменьшением энцефалопатии и нормализацией гемодинамики. АлД с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (МАРС) позволил также увеличить выживаемость пациентов в период ожидания трансплантации и сократить летальность. Вместе с тем метод малоэффективен при полиорганной недостаточности и явлении гепатодепрессии – выпадении всех функций печени в составе полиорганной недостаточности. Применение АлД позволяет лишь временно восполнить детоксикационную функцию печени на время регенерации или в ожидании трансплантации [1, 4, 5, 10].

ПН является ведущим показанием к трансплантации печени. За рубежом на смену классическому методу пересадки трупной печени постепенно приходит метод трансплантации печени от живого донора.

В Японии частота трансплантаций печени живого донора составляет 99 % всех трансплантаций печени. В России наибольшим опытом родственной трансплантации печени располагает РНЦХ, где в настоящее время всем пациентам выполняют пересадку правой доли печени. На начало 2005 г. в РНЦХ выполнено 130 трансплантаций печени, из них 104 родственных [3].

Ведущими показаниями к проведению операции являются, кроме ОПН, также болезни, вызванные холестазами, злокачественные новообразования и метаболические расстройства. Описан клинический случай полного излечения четырнадцатилетней пациентки с развившейся идеосинক্রазией в форме DRESS-синдрома (англ. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами). Смерть при данной патологии в 10 % случаев наступает вследствие ОПН [44].

Развитие хирургической техники позволяет обеспечить послеоперационное выживание всех доноров и не менее 80 % реципиентов. На исход влияют такие факторы, как совместимость по группе крови, возраст реципиента, этиология болезни печени и время трансплантации. Ведущими факторами, влияющими на процессы регенерации печени после операции, являются размер трансплантата, наличие ишемического поражения, вирусы гепатита, возраст донора и стеатоз. В процесс вовлечены такие медиаторы, как фактор роста гепатоцитов (HGF), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [30, 38, 46].

Трансплантация печени является эффективным, но недоступным большинству пациентов методом лечения ОПН. В нашей стране относительно небольшое количество медицинских центров проводит подобные операции. В России в пересадке печени нуждаются 20 пациентов на 1 млн населения. В Москве менее четверти пациентов, ожидающих трансплантацию печени, могут реально рассчитывать на операцию. Ежегодная летальность в списке ожидания в Москве составляет порядка 50 %. Если учитывать, что список ожидания пополняется новыми больными, становится ясно, что потребность в пересадке печени растет в геометрической прогрессии [3].

Таким образом, неудовлетворительная эффективность традиционных методов лечения ПН и низкая доступность экстракорпоральных методов лечения и трансплантации печени, которые характеризуются доказанной эффективностью при данной патологии, диктуют необходимость создания новых патогенетически обоснованных методов лечения ПН на основе использования биотехнологий. Решению данной задачи будут способствовать данные о патогенезе ПН и процессах регенерации печени.

Регенерация печени – это, пожалуй, наиболее хорошо изученный пример компенсаторного роста, направленного на возмещение потери или поражения тканей органа. Гепатоциты, основные функциональные клетки печени, при этом выполняют не только функции пролиферации с целью восстановления утраченной паренхимы, но в то же время в гепатоцитах протекают все процессы, необходимые для поддержания гомеостаза организма. Гепатоциты –

первые клетки, воспринимающие регенеративный стимул, опосредованный рецепторами митогенного фактора роста MET (рецептор фактора роста гепатоцитов) и рецепторов эпидермального фактора роста, а также различных вспомогательных факторов роста. Митогенный стимул обеспечивают различные вспомогательные цитокины. Окончание пролиферации является комплексным процессом, находящимся под воздействием интегрин, и происходит при восстановлении печени до необходимой массы, определяемой потребностями организма (функция гепатостаза). В случае невозможности пролиферации гепатоцитов стволовые клетки печёночного эпителия дифференцируются для восстановления числа гепатоцитов, причём возможен и обратный процесс: гепатоциты дифференцируются для восстановления печёночного эпителия [34].

После резекций печени для начала регенерации гепатоциты должны пройти стадию прайминга, и только после этого они становятся восприимчивыми к действию факторов роста. Стадия прайминга – это явление инициации процесса регенерации печени, включающее активацию и связывание с ДНК комплекса NF $\kappa$ B и других факторов транскрипции, вызываемое предположительно фактором некроза опухолей (TNF) и другими цитокинами. В процессе регенерации зрелые гепатоциты претерпевают один или три цикла репликации, после чего возвращаются в состояние покоя. Данный процесс регулируется различными факторами роста, которые оказывают как стимулирующее, так и подавляющее влияние на пролиферацию клеток [20].

Важнейшим эндогенным пептидом, регулирующим процессы дифференциации и пролиферации клеток печени, является фактор роста гепатоцитов (HGF). Данный фактор был идентифицирован в 1991 году, и к настоящему моменту изучены его основные эффекты. Уже во время беременности HGF играет важную роль в формировании печени плода и плаценты, миграции миогенных клеток-прекурсоров и эпителиальном морфогенезе.

Введение рекомбинантного HGF экспериментальным животным после резекции 70 % печени улучшало регенерацию тканей, а также приводило к повышению уровней специфических для печени белков в дозо-зависимой манере. При этом продукция белков и мРНК альбумина повышалась раньше увеличения числа гепатоцитов, что говорит о прямом стимулирующем влиянии HGF на функции гепатоцитов [28].

Регенеративное действие HGF связано не только с прямым влиянием на гепатоциты, данный медиатор также вовлечён в процессы регенерации, опосредованные стволовыми клетками. У пациентов после обширных резекций печени наблюдаются значимо повышенные уровни периферических гемопоэтических стволовых клеток, которые коррелируют с объёмом удалённой ткани печени. *In vitro* отмечена направленная миграция гемопоэтических стволовых клеток вдоль градиента концентрации HGF. В свою очередь генетическая потеря рецепторов c-Met сопровождается каскадом явлений (тяжёлая дисфункция печени, фиброз и холестаза), приводящих к снижению

мобилизации стволовых клеток печени и гибели экспериментальных животных [29].

На многочисленных экспериментальных моделях показан противовоспалительный эффект HGF на различные ткани. HGF подавляет воспалительную реакцию за счёт переориентации многочисленных патофизиологических процессов, вовлечённых в воспалительный ответ, в том числе ориентации клеток паренхимы, микрососудистой эпителиальной дисфункции, а также экстравазации и хемотаксиса лейкоцитов. Механизм основан на подавлении системы NFκB и, как следствие, нарушении выработки NFκB-зависимых медиаторов воспаления [23]. Также HGF снижал выделение макрофагами костного мозга провоспалительного цитокина ИЛ-6 и повышал выделение противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Таким образом, HGF обладает выраженным прямым противовоспалительным эффектом. Известно, что HGF воздействует на эпителий и эндотелий многочисленных органов, снижая местное воспаление, коагуляцию и апоптоз и стимулируя регенерацию [16, 19, 24, 35].

Механизм противовоспалительного эффекта HGF также включает подавление выполнения Src homology domain 2-containing inositol 5'-phosphatase 2 в рецепторе эпителиального фактора роста (EGFR) и его деградацию, что было показано на модели системного оксидативного стресса, вызванного липополисахаридами. В данном исследовании HGF также значительно снижал образование активных форм кислорода. В эксперименте на сухожилиях HGF также снижал экспрессию генов COX-1, COX-2, и mPGES-1 и выделение клетками зависимых белков. Также *in vitro* HGF полностью блокировал выделение простагландина E2 в клетках сухожилий, а *in vivo* значительно снижал продукцию данного медиатора воспаления [43, 49].

В исследовании [22] была отмечена способность стволовых клеток, полученных из костного мозга, замедлять развитие фиброза лёгких, индуцированного блеомицином. Данную активность авторы связывают со способностью стволовых клеток костного мозга секретировать HGF.

Однако широкомасштабному введению HGF в медицинскую практику препятствует не до конца выясненная роль данного цитокина в патогенезе онкологических заболеваний. Известно, что HGF усиливает ангиогенез, который является важнейшим условием опухолевого роста [41].

На ранних стадиях гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается повышенная экспрессия HGF и c-Met в опухолевых клетках. Также было показано усиление роста колоректальных метастазов после резекции печени при повышенной экспрессии HGF и c-Met в опухолевых клетках и окружающей паренхиме. Также при почечно-клеточной карциноме повышенная экспрессия c-Met коррелирует с тяжестью заболевания и его исхода [15, 26, 27].

Уже описаны противоопухолевые агенты, эффект которых обусловлен подавлением системы HGF/c-Met. В их числе малая ядерная РНК miR-34c, способная подавлять опухолевый рост при раке предстатель-

ной железы, а также моноклональные антитела к HGF, показавшие выраженную противоопухолевую активность на модели ксенотрансплантата клеток глиобластомы человека [25, 45].

Имеются доказательства того, что наиболее активно способствуют восстановлению поврежденной печени биотехнологические методы, связанные с использованием свиных тканей, в том числе биоискусственные системы при различных вариантах печеночной недостаточности. Одним из подобных перспективных методов лечения ПН является «клеточная терапия» – трансплантация ксено- или аллогенных гепатоцитов а также стволовых клеток. Данный метод позволяет снизить потребность в донорском материале, а также снять ряд этических проблем [6, 7].

Предпочтительно проводить клеточную ксено-трансплантацию в иммунологически обособленные органы, а также в низковаскуляризованные ткани. В органах с развитой сосудистой сетью высока вероятность возникновения иммунного ответа. Выживаемость гепатоцитов в трансплантате возможно значительно улучшить путём микроинкапсулирования клеток. В этом случае трансплантат защищён от воздействия клеток иммунной системы макроорганизма, а выделяемые клетками трансплантата биологически активные вещества могут покидать пределы микрокапсулы. В составе микрокапсул гепатоциты трансплантата оставались жизнеспособными после двух и более недель нахождения в организме. В свою очередь улучшение выживаемости экспериментальных животных с ОПН после трансплантации свободных ксеногенных гепатоцитов без предварительной иммуносупрессии было на уровне плацебо. В другом исследовании после трансплантации ксеногенных гепатоцитов обезьянам после стандартной иммуносупрессии трансплантат сохранял жизнеспособность более 80 дней, а после ретрансплантации – более 253 дней [32, 33, 36, 40].

Считается, что улучшение выживаемости животных с ОПН после трансплантации гепатоцитов обусловлено органозамещающей функцией трансплантата. Так, в исследовании A. Sgroi et al. [42] трансплантация гепатоцитов экспериментальным животным с ОПН улучшала выживаемость и показатели метаболизма, однако скорость регенерации значительно не отличалась от таковой у плацебо. У животных также наблюдались достоверно более низкие уровни HGF и ИЛ-6. Гепатоциты трансплантата за счёт своей метаболической поддержки снижают воспалительный стресс тканей печени. В то же время было показано, что трансплантация культуры криоконсервированных гепатоцитов приводила к положительным изменениям морфологии печени животных с ОПН: снижалось количество повреждённых гепатоцитов, поддерживалась балочная структура, уменьшалось количество жировых включений и вакуолизованных клеток [8].

В исследовании M.H. Zheng et al. [50] авторский коллектив использовал трансплантат, полученный в результате совместного микроинкапсулирования гепатоцитов и клеток Сертоли – клеток гематоте-

стикулярного барьера. Трансплантация данного микроинкапсулированного препарата улучшала метаболическую функцию у экспериментальных животных с ОПН. В исследовании T.W. Link et al. [31] авторы указали на то, что наилучший результат в улучшении выживаемости животных с экспериментальной ОПН достигается при трансплантации свежих микрокапсулированных гепатоцитов, т. е. не подвергавшихся криоконсервированию.

Предложен также метод совместного микрокапсулирования гепатоцитов с наночастицами сверхпарамагнитного оксида железа. Полученный таким способом трансплантат можно обнаружить с помощью метода магнитно-резонансной томографии [39].

Гепатоциты перед трансплантацией также могут подвергаться различным генетическим модификациям. Интересные результаты получены в результате иммортализации гепатоцитов. Установлено, что после иммортализации гепатоциты сохраняли такие определяющие функции, как синтез альбумина, мочевины и метаболизм лекарственных препаратов (диазепам), а при трансплантации экспериментальным животным с ОПН улучшали выживаемость. При этом гепатоциты не приобретали свойство онкогенности [39]. Другой авторский коллектив указал, что, по сравнению с первичными, иммортализованные гепатоциты *in vitro* характеризуются более низким, но стабильным уровнем продукции альбумина. Первичные гепатоциты в этих условиях выделяли больше альбумина, но с постепенным снижением в течение одной недели. В эксперименте с ОПН иммортализованные гепатоциты повышали выживаемость животных в значительно меньшей степени, чем первичные гепатоциты [32].

Ксенотрансплантацию гепатоцитов возможно также использовать для генетической терапии. В исследовании T.H. Nguyen et al. [37] в свиные гепатоциты был внедрён вирусный вектор. 80 % гепатоцитов получили способность к экспрессии векторного гена после однократного воздействия вирусного вектора под воздействием как специфических для печени, так и общих промоторов. Способность сохранялась после криоконсервирования.

Следующим этапом развития клеточной терапии можно считать использование стволовых клеток. Имеется значительное количество работ, в которых гепатоциты для трансплантации получены путём дифференциации стволовых клеток. Показано, что стволовые клетки костного мозга человека в процессе дифференциации невосприимчивы к вирусам гепатита В *in vitro* и *in vivo* [48].

Описана клеточная терапия животных с вызванной четырёххлористым углеродом ОПН. Была проведена трансплантация гепатоцитоподобных клеток, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека. После трансплантации клетки сохраняли способность к экспрессии специфических для печени белковых маркеров, выработке альбумина, продукции мочевины а также активность цитохрома р450 с возможностью индукции. Также данные клетки были способны к депонированию гликогена и поглощению липопротеидов низкой плотности. По-

сле трансплантации полученные клетки остановили развитие летальной фульминантной печёночной недостаточности у экспериментальных животных [18]. В исследовании M. Vosough et al. [47] гепатоцитоподобные клетки из плюрипотентных стволовых клеток человека получали в ходе масштабируемого суспензионного культивирования. Полученные таким образом гепатоцитоподобные клетки также проявляли ряд функций зрелых гепатоцитов.

Представленная выше информация свидетельствует о том, что ксенотрансплантация гепатоцитов, несмотря на явные успехи, остаётся недостаточно исследованным и законодательно неразрешенным методом клеточной терапии. Альтернативой клеточной терапии с применением ксеногенных гепатоцитов может служить разработка лекарственных препаратов биологически активных веществ печени животных.

Известно, что лекарственные препараты, полученные из органов и тканей животных, оказывают терапевтический эффект при заболеваниях органов, из которых они получены [9]. Так, имеются препараты Витапрост и Раверон, содержащие экстракт предстательной железы рогатого скота. Витапрост эффективен при простатите, на ранних стадиях аденомы простаты, нормализует мочеиспускание после хирургических вмешательств, установлено также иммуномодулирующее действие [2, 9, 12].

Получены и широко применяются в неврологии экстракционные препараты коры головного мозга: Церебролизин и Кортексин. Данные препараты содержат комплекс соединений, включающих нейропептиды, аминокислоты, витамины и микроэлементы. Оба препарата оказывают нейропротекторное и ноотропное действие, вследствие чего основной областью применения препаратов является неврология и педиатрия – доказана эффективность кортексина и церебролизина при нарушениях умственного развития [11, 13].

Однако упомянутые препараты являются суммарными. К настоящему моменту разработан препарат для цитокинотерапии Спленопид, подвергнутый более тонкой очистке от балластных веществ. Препарат представляет собой полученную из селезёнки свиньи пептидную фракцию с диапазоном молекулярной массы 400–50000 дальтон и содержащую IL-1,2,3, TNF-α, γ-интерферон и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Фармакологическая группа препарата – иммуномодулятор. Препарат усиливает клеточный и гуморальный иммунитет. Показано, что применение спленоида оказывает иммуномодулирующий, детоксикационный, антиаллергический и противовоспалительный эффекты в организме, а также повышает специфическую и неспецифическую резистентность организма. В настоящее время также показана высокая эффективность препарата при лечении язвы желудка, а также рассеянного склероза, онкологических патологий, диабетической стопы, пиелонефрита, геморрагической лихорадки, полиорганной недостаточности [14, 21].

Таким образом, новым потенциальным средством коррекции печёночной недостаточности может слу-

жить препарат, содержащий регуляторные пептиды печени. Для подобного препарата можно прогнозировать регенерирующее, антифиброзное и противовоспалительное действие.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009 – 251 с.
2. Гундорова Л.В. Новое в лечении хронического простатита [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.nedug.ru/library/простатит/Новое-лечение-хронического-простатита>.
3. Ефанов М.Г., Кубышкин В.А., Вишневский В.А., Чжао А.В. и др. Пересадка печени от живого донора взрослому реципиенту: состояние проблемы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 89–96
4. Кутепов Д.Е. Оптимизация лечения печеночной недостаточности на основе молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005 – 113 с.
5. Кутепов Д.Е., Семенов В.Н., Денисов А.Ю., Пасечник И.Н. Использование экстракорпоральных методов лечения в терапии печеночной недостаточности // *Вестник интенсивной терапии*. – 2004. – № 2. – С. 65–68
6. Лепехова С.А. Саногенез печеночной недостаточности под влиянием ксенотрансплантации клеток печени и селезенки: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Иркутск, 2010 – 47 с.
7. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Зарицкая Л.В., Постовая О.Н. и др. Влияние ксенотрансплантации культуры клеток печени на изменения неспецифической резистентности организма при остром токсическом повреждении печени // *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск)*. – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 101–104
8. Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Апарцин К.А., Прокопьев М.В. Дифференцированный подход к клеточной коррекции острой печеночной недостаточности при остром токсическом повреждении. Морфологическое обоснование выбора способа лечения // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2013. – № 2 (90), Ч. 1. – С. 128–192.
9. Лечение простатита: Витапрост [Электронный ресурс] // *РМЖ (Русский медицинский журнал)*. – Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_1180.htm](http://www.rmj.ru/articles_1180.htm).
10. Никулин А.В. Заместительное лечение острой печеночной недостаточности методом альбуминового диализа: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 111 с.
11. Савустьяненко А.В. Церебролизин: полный спектр нейропротекторной активности [Электронный ресурс] // *Международный неврологический журнал*. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12207>.
12. Соловьева Л.А. Простатиты: диагностика, лечение [Электронный ресурс] // *Медицинский портал о здоровье EuroLab*. – Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44989>.
13. Студеникин В.М., Пак Л.А., Балканская С.В., Шелковский В.И. и др. Пептидные биорегуляторы и их применение: от неонатологии до геронто-

логии [Электронный ресурс] // *Лечащий врач*. – 2010. – № 6. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2010/06/14354644/>

14. Цыпин А.Б. Спленид – новый перспективный иммуномодулятор // *Венеролог*. – 2006. – № 5. – С. 34–36
15. Ang C.S., Sun M.Y., Huitzil-Melendez D.F., Chou J.F. et al. c-MET and HGF mRNA expression in hepatocellular carcinoma: correlation with clinicopathological features and survival // *Anticancer Res*. – 2013. – N 33 (8) – P. 3241–3245
16. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., Massimiliano M.C. et al. Molecular basis of antiinflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- $\kappa$ B inhibition via HGF // *J. Cell. Phys.* – 2010. – N 225 (3). – P. 757–766.
17. Bravo L.C., Gregorio V.G., Shafi F., Block H.L. et al. Etiology, incidence and outcomes of acute hepatic failure in 0-18 year old Filipino children // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 2012. – Vol. 43, N 3. – P. 764–772.
18. Chen Y.F., Tseng C.Y., Wang H.W., Kuo H.C. et al. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol // *Hepatology*. – 2012. – N 55 (4). – P. 1193–1203.
19. Coudriet G.M., He J., Trucco M. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2010. – N 5 (11). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015384>.
20. Fausto N., Laird A.D., Webber E.M. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration // *FASEB J*. – 1995. – N 9 (15). – P. 1527–1536.
21. Gadzhiev D.N., Tagiev É.G., Guseinaliev A.G., Gadzhiev N.D. The cytokine profile in the patients with acute calculous cholecystitis and correction of its disorders [Электронный ресурс] // *Klin. Khir.* – 2013. – N 4. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888711>.
22. Gazdhar A., Susuri N., Hostettler K., Gugger M. et al. HGF expressing stem cells in usual interstitial pneumonia originate from the bone marrow and are antifibrotic [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2013. – N 8 (6). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0065453>.
23. Gong R. Multi-target anti-inflammatory action of hepatocyte growth factor // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2008. – N 9 (11). – P. 1163–1170.
24. Gong R., Rifai A., Ge Y., Shan C. et al. Hepatocyte growth factor suppress proinflammatory NF $\kappa$ B activation through GSK3 $\beta$  inactivation in renal tubular epithelium cells // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 12. – P. 7401–7410.
25. Hagman Z., Hafliadottir B.S., Ansari M., Persson M. et al. The tumour suppressor miR-34c targets MET in prostate cancer cells // *Br. J. Cancer*. – 2013. – N 109 (5). – P. 1271–1278.
26. Harshman L.C., Choueiri T.K. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma // *Cancer J*. – 2013. – N 19 (4). – P. 316–323.

27. Harun N., Costa P., Christophi C. Tumor growth stimulation following partial hepatectomy in mice is associated with increased upregulation of c-Met // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2014. – N 1. – P. 1–14

28. Ishii T., Sato M., Sudo K., Suzuki M. et al. Hepatocyte Growth Factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats // *J. Biochem.* – 1995. – Vol. 117, N 5. – P. 1105–1112.

29. Ishikawa T., Factor V.M., Marquardt J.U., Raggi C. et al. Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met signaling is required for stem cell mediated liver regeneration // *Hepatology*. – 2012. – N 5. – P. 1215–1226.

30. Kasahara M., Umeshita K., Inomata Y., Uemoto S. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society // *Am. J. Transplant.* – 2013. – N 13 (7). – P. 1830–1839.

31. Link T.W., Arifin D.R., Long C.M., Walczak P. et al. Use of magnetocapsules for in vivo visualization and enhanced survival of xenogeneic HepG2 Cell transplants // *Cell Med.* – 2012. – N 4 (2). – P. 77–84.

32. Mai G., Nguyen T.H., Morel P., Mei J. et al. Treatment of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated primary or immortalized xenogeneic hepatocytes // *Xenotransplantation* – 2005. – N 12 (6). – P. 457–464.

33. Mei J., Sgroi A., Mai G., Baertschiger R. et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice // *Cell Transplant.* – 2009. – N 18 (1). – P. 101–110.

34. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis // *Compr. Physiol.* – 2013. – N 1. – P. 485–513.

35. Mizuno S., Nakamura T. Improvement of sepsis by Hepatocyte Growth Factor, an anti-inflammatory regulator: emerging insights and therapeutic potential [Электронный ресурс] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2012. – N 1. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909350>.

36. Nagata H., Nishitai R., Shirota C., Zhang J.L. et al. Prolonged survival of porcine hepatocytes in cynomolgus monkeys // *Gastroenterology*. – 2007. – N 132 (1). – P. 321–329.

37. Nguyen T.H., Khakhoulina T., Simmons A., Morel P. et al. A simple and highly effective method for the stable transduction of uncultured porcine hepatocytes using lentiviral vector // *Cell Transplant.* – 2005. – N 14 (7). – P. 489–496.

38. Oh S.H., Kim K.M., Kim D.Y., Kim Y. et al. Improved outcomes in liver transplantation in children with acute liver failure // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – N 58 (1). – P. 68–73

39. Pan X., Du W., Yu X., Sheng G. et al. Establishment and characterization of immortalized porcine hepatocytes for the study of hepatocyte xenotransplantation // *Transplant. Proc.* – 2010. – N 42 (5). – P. 1899–1906

40. Poncelet A.J., Denis D., Gianello P. Cellular xenotransplantation // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* – 2009. – N 14 (2). – P. 168–174.

41. Sengupta S., Sellers L.A., Cindrova T., Skepper J. et al. Cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor-induced angiogenesis // *Cancer Res.* – 2013. – N 63 (23). – P. 8351–8359.

42. Sgroi A., Mai G., Morel P., Baertschiger R.M. et al. Transplantation of encapsulated hepatocytes during acute liver failure improves survival without stimulating native liver regeneration // *Cell Transplant.* – 2011. – N 20 (11–12). – P. 1791–1803.

43. Shimizu K., Taniyama Y., Sanada F., Azuma J. et al. Hepatocyte growth factor inhibits lipopolysaccharide-induced oxidative stress via epithelial growth factor receptor degradation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – N 32 (11). – P. 2687–2693.

44. Song S.M., Cho M.S., Oh S.H., Kim K.M. et al. Liver transplantation in a child with acute liver failure resulting from drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – N 56 (5). – P. 224–226.

45. Song S.W., Lee S.J., Kim C.Y., Song J.K. et al. Inhibition of tumor growth in a mouse xenograft model by the humanized anti-HGF monoclonal antibody YYB-101 produced in a large-scale CHO cell culture // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2013. – N 23 (9). – P. 1327–1338.

46. Taki-Eldin A., Zhou L., Xie H.Y., Zheng S.S. Liver regeneration after liver transplantation // *Eur. Surg. Res.* – 2012. – N 48 (3). – P. 139–153.

47. Vosough M., Omidinia E., Kadivar M., Shokrgozar M.A. et al. Generation of functional hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells in a scalable suspension culture // *Stem Cells Dev.* – 2013. – N 22 (20). – P. 2693–2705.

48. Xie C., Zheng Y.B., Zhu H.P., Peng L. et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells are resistant to HBV infection during differentiation into hepatocytes in vivo and in vitro // *Cell Biol. Int.* – 2009. – N 33 (4). – P. 493–500.

49. Zhang J., Middleton K.K., Fu F.H. et al. HGF mediates the anti-inflammatory effects of PRP on injured tendons [Электронный ресурс] // *PLoS One*. – 2013. – N 8 (6). – Режим доступа: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0067303>.

50. Zheng M.H., Lin H.L., Qiu L.X., Cui Y.L. et al. Mixed microencapsulation of rat primary hepatocytes and Sertoli cells improves the metabolic function in a D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced rat model of acute liver failure // *Cytotherapy*. – 2009. – N 11 (3). – P. 326–329.

## REFERENCES

1. Aleksandrova I.V. Extracorporeal haemocorrection in complex treatment of kidney failure: dis. ... d-ra med. nauk. – M., 2009 – 251 s.

2. Gundorova L.V. New in the treatment of chronic prostatitis [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.nedug.ru/library/prostatit/Novoe-lecheniihronicheskogo-prostatita>.

3. Efanov M.G., Kubyshevskij V.A., Vishnevskij V.A., Chzhao A.V. i dr. Liver transplantation from live donor to an adult recipient: state of problem // *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. – 2006. – T. 11, № 1. – S. 89–96

4. Kutepov D.E. Optimization of treatment of kidney failure based on molecular adsorbing recirculating system: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2005 – 113 s.
5. Kutepov D.E., Semenov V.N., Denisov A.Ju., Pasechnik I.N. Use of extracorporeal methods of treatment in therapy of kidney failure // *Vestnik intensivnoj terapii.* – 2004. – № 2. – S. 65–68
6. Lepehova S.A. Sanogenesis of hepatic failure under the influence of xenotransplantation of liver and spleen cells: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. – Irkutsk, 2010 – 47 s.
7. Lepehova S.A., Aparcin K.A., Zarickaja L.V., Postovaja O.N. i dr. Influence of xenotransplantation of liver cells culture on the changes of non-specific resistance of an organism at acute toxic liver damage // *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk).* – 2009. – T. 90, № 7. – C. 101–104
8. Lepehova S.A., Gol'dberg O.A., Aparcin K.A., Prokop'ev M.V. Differentiated approach to the cell correction of hepatic failure at acute toxic damage. Morphologic substantiation of the choice of treatment method // *Bjul. VSNC SO RAMN.* – 2013. – № 2 (90), Ch. 1. – C. 128–192.
9. Treatment of prostatitis: Vitaprost [Jelektronnyj resurs] // *RMZh (Russkij medicinskij zhurnal).* – Rezhim dostupa: [http://www.rmj.ru/articles\\_1180.htm](http://www.rmj.ru/articles_1180.htm).
10. Nikulin A.V. Substitutive treatment of acute hepatic failure by albumen dialysis: dis. ... kand. med. nauk. – M., 2010. – 111 s.
11. Savust'janenko A.V. Cerebrolyzin: full spectrum of neuroprotective activity [Jelektronnyj resurs] // *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal.* – 2010. – № 3. – Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12207>.
12. Solov'eva L.A. Prostatitis: diagnostics, treatment [Jelektronnyj resurs] // *Medicinskij portal o zdorov'e Eurolab.* – Rezhim dostupa: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44989>.
13. Studenikin V.M., Pak L.A., Balkanskaja S.V., Shelkovskij V.I. i dr. Peptide bioregulators and their appliance: from neonatology to gerontology [Jelektronnyj resurs] // *Lechashhij vrach.* – 2010. – № 6. – Rezhim dostupa: <http://www.lvrach.ru/2010/06/14354644/>
14. Cypin A.B. Splenopid – new prospective immunomodulator // *Venerolog.* – 2006. – № 5. – S. 34–36
15. Ang C.S., Sun M.Y., Huitzil-Melendez D.F., Chou J.F. et al. c-MET and HGF mRNA expression in hepatocellular carcinoma: correlation with clinicopathological features and survival // *Anticancer Res.* – 2013. – N 33 (8) – P. 3241–3245.
16. Bendinelli P., Matteucci E., Dogliotti G., Massimiliano M.C. et al. Molecular basis of antiinflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- $\kappa$ B inhibition via HGF // *J. Cell. Phys.* – 2010. – N 225 (3). – P. 757–766.
17. Bravo L.C., Gregorio V.G., Shafi F., Block H.L. et al. Etiology, incidence and outcomes of acute hepatic failure in 0-18 year old Filipino children // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2012. – Vol. 43, N 3 – P. 764–772
18. Chen Y.F., Tseng C.Y., Wang H.W., Kuo H.C. et al. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol // *Hepatology.* – 2012. – N 55 (4). – P. 1193–1203.
19. Coudriet G.M., He J., Trucco M. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases [Jelektronnyj resurs] // *PLoS One.* – 2010. – N 5 (11). – Rezhim dostupa: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0015384>.
20. Fausto N., Laird A.D., Webber E.M. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration // *FASEB J.* – 1995. – N 9 (15). – P. 1527–1536.
21. Gadzhiev D.N., Tagiev É.G., Guseinaliev A.G., Gadzhiev N.D. The cytokine profile in the patients with acute calculous cholecystitis and correction of its disorders [Jelektronnyj resurs] // *Klin. Khir.* – 2013. – N 4. – Rezhim dostupa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23888711>.
22. Gazdhar A., Susuri N., Hostettler K., Gugger M. et al. HGF expressing stem cells in usual interstitial pneumonia originate from the bone marrow and are antifibrotic [Jelektronnyj resurs] // *PLoS One.* – 2013. – N 8 (6). – Rezhim dostupa: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0065453>.
23. Gong R. Multi-target anti-inflammatory action of hepatocyte growth factor // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2008. – N 9 (11). – P. 1163–1170.
24. Gong R., Rifai A., Ge Y., Shan C. et al. Hepatocyte growth factor suppress proinflammatory NF $\kappa$ B activation through GSK3 $\beta$  inactivation in renal tubular epithelium cells // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, N 12. – P. 7401–7410.
25. Hagman Z., Haflidadottir B.S., Ansari M., Persson M. et al. The tumour suppressor miR-34c targets MET in prostate cancer cells // *Br. J. Cancer.* – 2013. – N 109 (5). – P. 1271–1278.
26. Harshman L.C., Choueiri T.K. Targeting the hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in renal cell carcinoma // *Cancer J.* – 2013. – N 19 (4). – P. 316–323.
27. Harun N., Costa P., Christophi C. Tumor growth stimulation following partial hepatectomy in mice is associated with increased upregulation of c-Met // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2014. – N 1. – P. 1–14
28. Ishii T., Sato M., Sudo K., Suzuki M. et al. Hepatocyte Growth Factor stimulates liver regeneration and elevates blood protein level in normal and partially hepatectomized rats // *J. Biochem.* – 1995. – Vol. 117, N 5. – P. 1105–1112.
29. Ishikawa T., Factor V.M., Marquardt J.U., Raggi C. et al. Hepatocyte Growth Factor (HGF)/c-Met signaling is required for stem cell mediated liver regeneration // *Hepatology.* – 2012. – N 5. – P. 1215–1226.
30. Kasahara M., Umeshita K., Inomata Y., Uemoto S. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society // *Am. J. Transplant.* – 2013. – N 13 (7). – P. 1830–1839.
31. Link T.W., Arifin D.R., Long C.M., Walczak P. et al. Use of magnetocapsules for in vivo visualization and

enhanced survival of xenogeneic HepG2 Cell transplants // Cell Med. – 2012. – N 4 (2). – P. 77–84.

32. Mai G., Nguyen T.H., Morel P., Mei J. et al. Treatment of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated primary or immortalized xenogeneic hepatocytes // Xenotransplantation – 2005. – N 12 (6). – P. 457–464.

33. Mei J., Sgroi A., Mai G., Baertschiger R. et al. Improved survival of fulminant liver failure by transplantation of microencapsulated cryopreserved porcine hepatocytes in mice // Cell Transplant. – 2009. – N 18 (1). – P. 101–110.

34. Michalopoulos G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis // Compr. Physiol. – 2013. – N 1 – P. 485–513.

35. Mizuno S., Nakamura T. Improvement of sepsis by Hepatocyte Growth Factor, an anti-inflammatory regulator: emerging insights and therapeutic potential [Jelektronnyj resurs] // Gastroenterology Research and Practice. – 2012. – N 1. – Rezhim dostupa: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/909350>.

36. Nagata H., Nishitai R., Shiota C., Zhang J.L. et al. Prolonged survival of porcine hepatocytes in cynomolgus monkeys // Gastroenterology. – 2007. – N 132 (1). – P. 321–329.

37. Nguyen T.H., Khakhoulina T., Simmons A., Morel P. et al. A simple and highly effective method for the stable transduction of uncultured porcine hepatocytes using lentiviral vector // Cell Transplant. – 2005. – N 14 (7). – P. 489–496

38. Oh S.H., Kim K.M., Kim D.Y., Kim Y. et al. Improved outcomes in liver transplantation in children with acute liver failure // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – N 58 (1). – P. 68–73

39. Pan X., Du W., Yu X., Sheng G. et al. Establishment and characterization of immortalized porcine hepatocytes for the study of hepatocyte xenotransplantation // Transplant. Proc. – 2010. – N 42 (5). – P. 1899–1906

40. Poncelet A.J., Denis D., Gianello P. Cellular xenotransplantation // Curr. Opin. Organ. Transplant. – 2009. – N 14 (2). – P. 168–174.

41. Sengupta S., Sellers L.A., Cindrova T., Skepper J. et al. Cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit Hepatocyte Growth Factor/Scatter

Factor-induced angiogenesis // Cancer Res. – 2013. – N 63 (23). – P. 8351–8359.

42. Sgroi A., Mai G., Morel P., Baertschiger R.M. et al. Transplantation of encapsulated hepatocytes during acute liver failure improves survival without stimulating native liver regeneration // Cell Transplant. – 2011. – N 20 (11–12). – P. 1791–1803.

43. Shimizu K., Taniyama Y., Sanada F., Azuma J. et al. Hepatocyte growth factor inhibits lipopolysaccharide-induced oxidative stress via epithelial growth factor receptor degradation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – N 32 (11). – P. 2687–2693.

44. Song S.M., Cho M.S., Oh S.H., Kim K.M. et al. Liver transplantation in a child with acute liver failure resulting from drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome // Korean J. Pediatr. – 2013. – N 56 (5). – P. 224–226.

45. Song S.W., Lee S.J., Kim C.Y., Song J.K. et al. Inhibition of tumor growth in a mouse xenograft model by the humanized anti-HGF monoclonal antibody YYB-101 produced in a large-scale CHO cell culture // J. Microbiol. Biotechnol. – 2013. – N 23 (9). – P. 1327–1338.

46. Taki-Eldin A., Zhou L., Xie H.Y., Zheng S.S. Liver regeneration after liver transplantation // Eur. Surg. Res. – 2012. – N 48 (3). – P. 139–153.

47. Vosough M., Omidinia E., Kadivar M., Shokrgozar M.A. et al. Generation of functional hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells in a scalable suspension culture // Stem Cells Dev. – 2013. – N 22 (20). – P. 2693–2705.

48. Xie C., Zheng Y.B., Zhu H.P., Peng L. et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells are resistant to HBV infection during differentiation into hepatocytes in vivo and in vitro // Cell Biol. Int. – 2009. – N 33 (4). – P. 493–500.

49. Zhang J., Middleton K.K., Fu F.H. et al. HGF mediates the anti-inflammatory effects of PRP on injured tendons [Jelektronnyj resurs] // PLoS One. – 2013. – N 8 (6). – Rezhim dostupa: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0067303>.

50. Zheng M.H., Lin H.L., Qiu L.X., Cui Y.L. et al. Mixed microencapsulation of rat primary hepatocytes and Sertoli cells improves the metabolic function in a D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced rat model of acute liver failure // Cytotherapy. – 2009. – N 11 (3). – P. 326–329.

#### Сведения об авторах

**Искра Алексей Ильич** – лаборант научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (e-mail: [iskra\\_ai@mail.ru](mailto:iskra_ai@mail.ru))

**Лепехова Светлана Александровна** – доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, а/я 15; тел.: 8 (3952) 40-76-67)

#### Information about the authors

**Iskra Aleksey Iljich** – laboratorian of scientific department of experimental surgery with vivarium of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (e-mail: [iskra\\_ai@mail.ru](mailto:iskra_ai@mail.ru))

**Lepekhova Svetlana Aleksandrovna** – doctor of biological sciences, head of scientific department of experimental surgery with vivarium of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, chief research officer of the department of medical-biological researches and technologies of Irkutsk Scientific Center SB RAS (Yubileynyi microdistrict, 100, P.O.B. 15, Irkutsk, 664049; tel.: +7 (3952) 40-76-67)