

ISSN 1561-8323 (Print)  
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 616.36-004:[616.36-008.64-08:616.155.011]  
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-483-492>

Поступило в редакцию 17.10.2024  
Received 17.10.2024

**Е. Г. Юркина<sup>1</sup>, Д. Ю. Ефимов<sup>1</sup>, С. И. Кривенко<sup>1</sup>, Е. А. Примакова<sup>1</sup>, Е. А. Назарова<sup>1</sup>,  
А. А. Сыманович<sup>1</sup>, Н. И. Дедюля<sup>1</sup>, В. В. Смольникова<sup>1</sup>, Е. А. Янушевская<sup>1</sup>, И. А. Романова<sup>1</sup>,  
В. В. Сазановец<sup>1</sup>, Д. Н. Садовский<sup>2</sup>, И. П. Штурич<sup>1</sup>, С. В. Коротков<sup>1</sup>, А. Е. Щерба<sup>1</sup>,  
академик О. О. Руммо<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,  
Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*«Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента  
Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь*

### **ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ИЗ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА ЧЕЛОВЕКА В КОРРЕКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

**Аннотация.** Исследование проведено с целью оценки безопасности и потенциальной эффективности системного введения мезенхимальных клеток из плацентарно-пуповинного комплекса человека для коррекции печеночной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Проведено открытое интервенционное проспективное случай–контроль исследование, включающее 40 пациентов старше 18 лет с декомпенсированным циррозом печени, находящихся на стационарном лечении в ожидании трансплантации печени. Для терапии использовали биомедицинские клеточные продукты на основе мезенхимальных клеток плацентарно-пуповинного комплекса. Методика системной терапии заключалась в продленной инфузии в кубитальную вену суспензии клеток в физиологическом растворе объемом 40 мл системой инфузомат со скоростью 1 мл/мин, доза клеток составила 2,5 (2,0–3,1) млн/кг массы тела пациента. Системное введение клеток не вызвало побочных явлений, не было ассоциировано с осложнениями введения либо ухудшением клинической картины. Лабораторно эффективность терапии подтверждена статистически значимым снижением уровня общего билирубина, отмечен прирост общего белка, а также стабилизация коагулопатии. Из 20 пациентов 8 (40 %) была успешно выполнена трансплантация печени, у 10 пациентов (50 %) наблюдалась стабилизация клинического течения, что позволило продолжить наблюдение на амбулаторном этапе. 2 (10 %) пациента, у которых клеточная терапия была не эффективна, умерли. Показатель однолетней выживаемости в группе клеточной терапии составил 85 % (против 56,5 % в группе сравнения,  $p = 0,04$ ). Системное введение мезенхимальных клеток плацентарного происхождения является перспективной терапевтической опцией для пациентов с декомпенсированным циррозом печени, позволяющей увеличить сроки ожидания экстренной трансплантации печени и стабилизировать клиническое течение заболевания.

**Ключевые слова:** мезенхимальные клетки человека, плацентарно-пуповинный комплекс, хориальная пластинка, декомпенсированный цирроз печени, HGF

**Для цитирования.** Применение мезенхимальных клеток из плацентарно-пуповинного комплекса человека в коррекции печеночной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени / Е. Г. Юркина [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 6. – С. 483–492. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-483-492>

**Ekaterina G. Yurkina<sup>1</sup>, Denis Yu. Efimov<sup>1</sup>, Svetlana I. Krivenko<sup>1</sup>, Evgenia A. Primakova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Nazarova<sup>1</sup>,  
Alla A. Symanovich<sup>1</sup>, Natalya I. Dedyulya<sup>1</sup>, Victoria V. Smolnikova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Yanushevskaya<sup>1</sup>,  
Irina A. Romanova<sup>1</sup>, Victoria V. Sazanovets<sup>1</sup>, Denis N. Sadovskiy<sup>2</sup>, Ivan P. Shturich<sup>1</sup>, Sergei V. Korotkov<sup>1</sup>,  
Alexey E. Shcherba<sup>1</sup>, Academician Oleg O. Rummo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*“Republican clinical medical center” of Administration President of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

### **USAGE OF MESENCHYMAL CELLS FROM THE HUMAN PLACENTAL-UMBILICAL COMPLEX IN THE CORRECTION OF LIVER FAILURE IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS**

**Abstract.** Acute-on-chronic liver failure is an acute liver decompensation in cirrhotic patients, which leads to organ failures and high short-term mortality. The treatment is based on the management of complications and, in severe cases, liver transplantation. Liver transplantation is the most effective treatment, but the lack of donor livers and a high cost of

transplantation limit its broad application. Human placenta-umbilical cord complex derived mesenchymal stem cells (MSCs) can be considered as an allogeneic source for liver disease. The aim of the study was to assess the safety and potential effectiveness of systemic administration of mesenchymal cells from the human placental-umbilical cord complex for liver failure correction in patients with decompensated cirrhosis of the liver. An open interventional prospective case-control study was conducted, including 40 patients over 18 years of age with decompensated liver cirrhosis who were hospitalized awaiting liver transplantation. Laboratory efficacy of therapy was confirmed by a significant decrease in a total bilirubin level by 39 %, an increase in total protein was noted (by 11 %), as well as stabilization of coagulopathy (decrease in INR by 25 %). Systemic administration of mesenchymal cells of placental origin is a promising therapeutic option for patients with decompensated liver cirrhosis, allowing one to increase the waiting period for emergency liver transplantation and stabilize the clinical course of the disease.

**Keywords:** human mesenchymal cells, placental-umbilical complex, chorionic plate, decompensated liver cirrhosis, HGF

**For citation.** Yurkina E. G., Efimov D. Yu., Krivenko S. I., Primakova E. A., Nazarova E. A., Symanovich A. A., Dedyulya N. I., Smolnikova V. V., Yanushevskaya E. A., Romanova I. A., Sazanovets V. V., Sadovskiy D. N., Shturich I. P., Korotkov S. V., Shcherba A. E., Rummo O. O. Usage of mesenchymal cells from the human placental-umbilical complex in the correction of liver failure in patients with decompensated liver cirrhosis. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 6, pp. 483–492 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-483-492>

**Введение.** Декомпенсированный цирроз печени и другие хронические заболевания печени занимают 14-е место среди наиболее распространенных причин смерти в мире, внося значительный вклад в смертность и продолжительность жизни с поправкой на инвалидность. Смертность от цирроза печени резко возрастает, достигая 80 % в течение одного года, что создает существенную нагрузку для систем здравоохранения во всем мире как на глобальном, так и на региональном уровнях. Единственным радикальным методом лечения декомпенсированного цирроза печени является трансплантация печени. Однако существует проблема доступности органа для экстренной трансплантации печени у пациентов с острой декомпенсацией. Ввиду этого активно разрабатываются альтернативные трансплантации технологии, позволяющие увеличить потенциальные сроки ожидания донорского органа либо достичь стабилизации клинического течения декомпенсации. Наиболее перспективным направлением сегодня является терапия печеночной недостаточности с применением различных клеточных продуктов, а именно – клиническое применение мезенхимальных стромальных клеток человека (МСК).

Терапия с использованием МСК является многообещающей опцией в стимуляции регенерации и репарации при острой печеночной недостаточности и циррозе печени [1; 2]. МСК, полученные из плаценты человека, обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными и антифибротическими свойствами, что обосновывает их клиническое применение у пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися явлениями печеночной недостаточности [3]. Наиболее значимыми завершёнными исследованиями, посвященными применению МСК для терапии печеночной недостаточности, являются следующие.

В [4] изучали влияние МСК на течение печеночной недостаточности у мышей. В ходе исследования было выяснено, что в группе мышей, где применялись МСК, уровни АСТ, АЛТ, аммиака, а также количество гепатоцитов в стадии апоптоза были значительно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В [5] в экспериментах на крысиной модели выявили, что после введения МСК на второй день ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) и пятый день ( $p < 0,001$ ) уровни АСТ, АЛТ и билирубина были значительно ниже, чем в нулевой день. Результаты были лучше в группе внутривенного введения по сравнению с группой интраперитонеального введения. Кроме того, уровень VEGF значительно повышался в обеих группах введения ( $p < 0,001$ ), однако наиболее значимый прирост был в группе внутривенного введения, что позволило авторам сделать заключение о том, что наиболее оптимальный путь введения – внутривенный, а функция МСК сводится не только к замещению некротизированных тканей.

В клиническом исследовании [6] изучали применение МСК, полученных из костного мозга, в терапии пациентов с острой печеночной недостаточностью. В исследовании приняли участие 9 пациентов. Группа сравнения, которая включала в себя 5 пациентов, получала стандартную медикаментозную терапию и плацебо-инфузию физиологическим раствором. В основной группе ( $n = 4$ ) пациенты получали стандартную медикаментозную терапию и 5 инфузий МСК, выделенных из костного мозга (доза клеток 1 млн/кг массы тела пациента) в течение 3 недель. Обе

группы наблюдались в течение 90 дней. Среднее количество инфузий у всех пациентов составило 3 (от 1 до 5). Трое пациентов (2 в группе сравнения и 1 в основной группе) получили все инфузии по протоколу. Побочных эффектов, связанных с инфузией, не наблюдалось, хотя у одного пациента в основной группе после третьей и пятой инфузий развилась гипернатриемия и язва желудка. 90-дневная выживаемость в группе сравнения составила 20 %, по сравнению с основной – 25 %. Пациент, завершивший весь протокол инфузий МСК, полученных из костного мозга, показал значительное улучшение показателей по шкале Child (от C-14 до B-9), по шкале MELD (от 32 до 22) и по степени печеночной недостаточности (от 3 до 0).

Все вышеперечисленное позволяет сформировать гипотезу о том, что системное введение МСК у пациентов с декомпенсированным циррозом печени потенциально может позволить инициировать стабилизацию клинического течения декомпенсированного цирроза печени, обеспечить увеличение сроков ожидания экстренной трансплантации печени, а также оптимизировать применение трансплантационных технологий у данной группы пациентов. Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности и потенциальной эффективности системного внутривенного введения МСК из плацентарно-пуповинного комплекса человека для коррекции печеночной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

**Материалы и методы исследования.** МСК выделяли из образцов плацент, полученных от здоровых обследованных рожениц, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании.

Основаниями для забора плаценты являлись отрицательные результаты обследования рожениц на наличие инфекций (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ, сифилис, токсоплазмоз) и отсутствие онкологических заболеваний. Промежуток времени от момента забора до выделения клеток составлял не более 6 ч.

Выделение МСК из децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона и амниотической мембраны проводили путем ферментативного расщепления тканей плаценты раствором ферментов Коллагеназы I типа (Gibco, Великобритания) и Диспазы (Gibco, Великобритания) по ранее разработанному протоколу [7; 8] с некоторыми модификациями. Подсчет мононуклеарных клеток производили по стандартной методике с уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Клетки засеивали в культуральные флаконы для адгезивных культур с разной площадью поверхности дна в зависимости от количества выделенных мононуклеарных клеток. Из пупочного канатика клетки получали методом экспланта. После механической гомогенизации кусочки пупочного канатика помещали в культуральные флаконы в среду для культивирования клеток.

Клеточные культуры исследовали на универсальном инвертированном микроскопе (Micros, Австрия и Nikon, Япония) с применением методов фазового контраста. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего.

Для идентификации МСК методом проточной цитофлуориметрии использовали следующую панель моноклональных антител (МКАТ): CD45 PE, CD34 APC, CD105 PE, CD90 FITC, CD13 PE, CD9 FITC, CD44 PE, CD31 (Beckman Coulter).

Для сравнения скорости пролиферации *in vitro* для каждой исследуемой культуры клеток определяли значение PDT (время удвоения популяции клеток). PDT рассчитывали по формуле

$$PDT = \frac{t \times \ln 2}{\ln(N_f / N_i)},$$

в которой  $t$  – время культивирования в часах;  $N_i$  – количество посаженных клеток; а  $N_f$  – количество выращенных клеток.

Адипогенную, остеогенную и хондрогенную дифференцировку проводили в соответствии с протоколами к наборам для дифференцировки МСК человека (Thermo Fisher Scientific, США).

Определение концентрации продуктов секреции МСК проводили на анализаторе Luminex 200 мультиплексным анализом с использованием магнитных частиц в составе наборов Milliplex MAP Kit (Merck KGaA, Германия).

Стерильность клеточного продукта определяли на автоматизированном анализаторе ВaсТ/ALERT 3D (Франция) с использованием факультативно-анаэробных сред на основе триптиказо-соевого бульона. В ходе исследования проводилось тестирование на анаэробную и аэробную флору, а также грибковые инфекции. Во всех случаях были получены отрицательные результаты.

В проспективное интервенционное случай–контроль исследование было включено 40 пациентов (20 в основную группу и 20 в группу сравнения). Исследование одобрено на заседании независимого этического комитета ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (протокол № 1 от 11.02.2022). Критериями включения являлись наличие декомпенсированного цирроза печени, уровень общего билирубина более 100 ммоль/л, потенциальная необходимость в трансплантации печени, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: тромбоз воротной вены, сепсис, наличие злокачественного новообразования, продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение.

Методика системного введения заключалась в продленной инфузии в кубитальную вену суспензии клеток в физиологическом растворе объемом 40 мл системой инфузомат со скоростью 1 мл/мин в дозе  $(2-3)10^6$  на кг массы тела реципиента. После введения в динамике осуществляли мониторинг стандартных лабораторных маркеров и общеклинических показателей. Оценивали следующие лабораторные показатели и клинические исходы: уровень общего билирубина, маркеры синтетической функции печени (общий белок, альбумин), показатели коагулограммы, а также однолетнюю выживаемость.

Анализ результатов исследования проведен с использованием программы Statistica (Ver. 10, StatSoftInc.), Microsoft Office и Microsoft Excel. Параметры распределения количественных переменных, которое было отличным от нормального, представлены медианой с 25 % и 75 % квартилями. Для анализа сравнения были применены непараметрические методы: для сравнения двух независимых групп по одной количественной переменной использовали *U*-тест Манна–Уитни, а для сравнения в трех и более выборках использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий частот бинарных переменных в двух независимых группах выполняли Chi-Square или двусторонний тест точного критерия Фишера (Fisher's exact).

**Результаты и их обсуждение.** МСК, полученные из разных тканей плаценты, имеют ряд общих характеристик, однако они также демонстрируют значительные отличия по биологическим свойствам, что может влиять на их клиническую эффективность. В связи с этим была проведена сравнительная характеристика МСК, выделенных из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса.

Иммунофенотипически МСК плацентарно-пуповинного комплекса экспрессировали на своей поверхности стромально-ассоциированные маркеры (CD90, CD105, CD13, CD44, CD29, CD73), при отсутствии эндотелиальных и гемопоэтических маркеров (CD34, CD45, CD14 и CD31) и HLA-DR.

МСК, полученные из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, в целом характеризовались высокой скоростью пролиферации. При сравнении кривых роста отчетливо видно, что клетки, выделенные из хориальной пластинки, амниотической мембраны и пупочного канатика, обладали более высокой пролиферативной активностью по сравнению с клетками, полученными из децидуальной ткани и ворсинок хориона (рис. 1).

Была проведена оценка способности МСК, полученных из плаценты человека, к дифференцировке в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях.

В культурах МСК, полученных из пупочного канатика и амниотической мембраны, регистрировали специфическое красное окрашивание единичных липидных включений, в отличие от культур клеток, полученных из децидуальной ткани, хориальной пластинки и ворсинок хориона. Данный факт свидетельствует о более низком дифференцировочном потенциале клеток из указанных тканевых источников в адипогенном направлении.

Все культуры МСК, выделенные из разных тканей плаценты, дифференцировались в остеогенном направлении. Однако более высокая продукция внеклеточных преципитатов солей кальция наблюдалась в культурах клеток, полученных из хориальной пластинки, ворсинок хориона

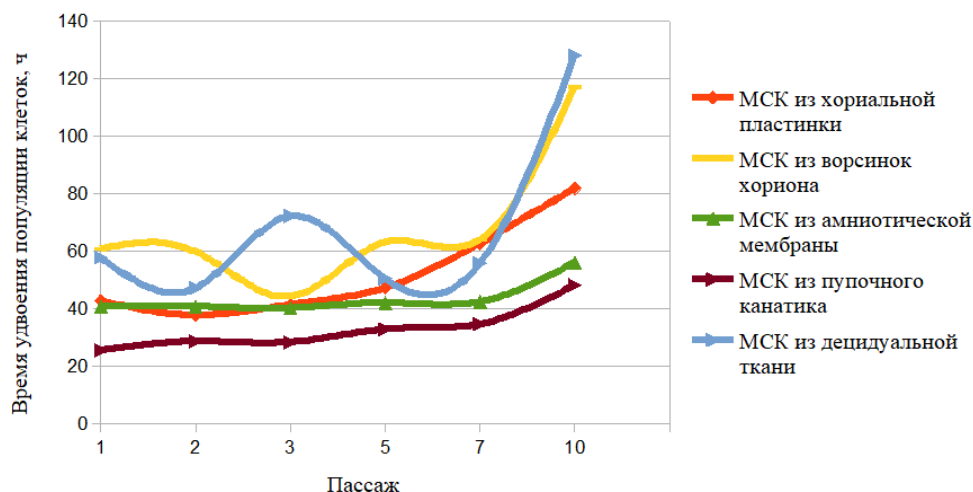


Рис. 1. Проллиферативная активность мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса

Fig. 1. Proliferative activity of mesenchymal stem cells isolated from various tissues of the placental-umbilical cord complex

и амниотической мембраны. Данный факт свидетельствует о том, что эти клетки все же обладают более высоким дифференцировочным потенциалом в остеогенном направлении, по сравнению с клетками, полученными из децидуальной ткани и пупочного канатика.

Существенных различий в способности к дифференцировке в хондрогенном направлении выявлено не было.

МСК секретируют различные факторы роста и ангиомодуляторы, такие как HGF (фактор роста гепатоцитов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), IL-6 (интерлейкин-6), VCAM-1 (молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа), которые поддерживают жизнеспособность и пролиферацию поврежденных гепатоцитов [9; 10]. Секреция HGF, VEGF и IL-6 посредством паракринного эффекта способствует регенерации кровеносных сосудов и клеток печени, а также подавляет запрограммированную гибель гепатоцитов [11; 12]. Экспрессия VEGF усиливает плюрипотентность МСК и способствует хоумингу МСК в печени [13]. Особенности секреторной функции МСК играют важную роль в реализации клинических эффектов клеточной терапии.

В нашем исследовании МСК из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса показали значительные различия в уровнях секреции продуцируемых ростовых факторов и цитокинов. Наиболее высокие концентрации HGF определялись в образцах супернатантов культур МСК, выделенных из хориальной пластинки (68317,37 [11901,48; 689235,59] пк/мл) и ворсинок хориона (56610,78 [26168,12; 1477592,01] пк/мл), тогда как для МСК из децидуальной ткани данный показатель составил 19829,61 [6148,90; 32334,20] пк/мл, из амниотической мембраны – 10294,65 [3378,86; 19182,05] пк/мл и из пупочного канатика – 30631,79 [8093,27; 63615,28] пк/мл соответственно ( $p = 0,0004$ ) (рис. 2).

МСК, выделенные из децидуальной ткани (669,66 [620,20; 719,13] пк/мл), хориальной пластинки (21,02 [1,75; 1180,20] пк/мл) и ворсинок хориона (58,11 [19,39; 602,13] пк/мл), характеризовались более высоким уровнем секреции VEGF по сравнению с МСК, полученными из амниотической мембраны (9,97 [1,75; 38,24] пк/мл) и пупочного канатика (12,07 [3,58; 15,89] пк/мл) ( $p = 0,03$ ).

МСК накапливаются в поврежденных тканях печени с помощью молекул адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые воздействуют на гепатоциты посредством межклеточного контакта и секреции тропных факторов HGF и VEGF [5; 14]. Уровень продукции VCAM-1 был сопоставим для исследованных культур МСК из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса (децидуальная ткань 32957,39 [24892,69; 37794,97] пк/мл, хориальная пластинка 27640,90 [7217,36; 101825,32] пк/мл, ворсинки хориона 33777,04 [22453,81; 40309,26] пк/мл, амниотическая мембрана 21505,98 [17350,47; 24488,82] пк/мл и пупочный канатик 22961,90 [17992,91; 29272,31] пк/мл при уровне значимости  $p = 0,08$ ).

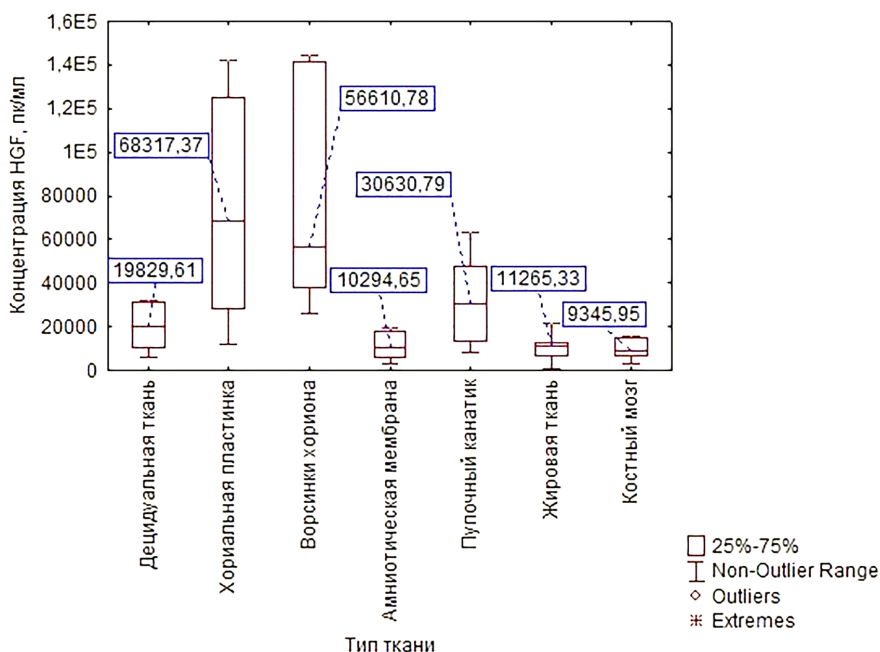


Рис. 2. Уровень секреции HGF в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса

Fig. 2. Level of HGF secretion in samples of MSC supernatants isolated from tissues of the placental-umbilical cord complex

IL-6 играет ключевую роль в таких процессах, как регуляция иммунного ответа, воспаление, выживание клеток, апоптоз, пролиферация клеток [15]. Концентрации IL-6, секретируемого МСК, полученными из децидуальной ткани 2049,92 [1935,74; 2143,40] пк/мл, хориальной пластинки 2440,96 [2118,53; 2736,27] пк/мл, ворсинок хориона 2258,01 [1192,45; 3657,11] пк/мл и пупочного канатика 2011,76 [669,98; 3163,59] пк/мл характеризовались более высоким уровнем секреции IL-6 по сравнению с МСК, выделенными из амниотической мембраны, 922,92 [579,08; 2951,12] пк/мл.

На основании сравнительного анализа показателей пролиферативной активности (время удвоения популяции клеток), потенциала дифференцировки, а также уровня продукции HGF, VEGF, VCAM-1 и IL-6 МСК, полученных из различных тканей плацентарно-пуповинного комплекса, для терапии пациентов с печеночной недостаточностью были выбраны МСК из хориальной пластинки.

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, уровню билирубина, тяжести состояния по шкале MELD на момент включения в исследование (табл. 1). Так, в основной группе возраст составил 44 [36; 56] года (в группе сравнения – 44 [36; 56] года,  $p = 0,8$ ), показатель MELD – 29 [24; 32,5] (в группе сравнения – 30 [26; 34],  $p = 0,42$ ), уровень общего билирубина – 336 [119; 468] ммоль/л (в группе сравнения – 238 [103; 690] ммоль/л,  $p = 0,42$ ).

Т а б л и ц а 1. Характеристика пациентов основной группы и пациентов группы контроля на момент включения в исследование

Table 1. Characteristics of patients in the main group and patients in the control group at the time of inclusion in the study

| Показатель<br>Index                   | Основная группа ( $n = 20$ )<br>Main group ( $n = 20$ ) | Группа сравнения ( $n = 20$ )<br>Comparison group ( $n = 20$ ) | $p$ , Манна–Уитни<br>$p$ , Mann–Whitney |
|---------------------------------------|---|--|---|
| 1. Уровень общего билирубина, ммоль/л | 336 [119; 468]  | 238 [103; 690]   | 0,42                                    |
| 2. Уровень общего белка, г/л          | 52 [50; 62]   | 56 [52; 65]  | 0,59                                    |
| 3. Уровень МНО                        | 2,0 [1,4; 2,2]  | 2,1 [1,2; 3,2]   | 0,5                                     |
| 4. MELD                               | 29 [24; 32,5]   | 30 [26; 34]  | 0,42                                    |

При оценке безопасности клеточной терапии пациентов с декомпенсированным циррозом печени было установлено, что системное введение МСК не вызывает побочных явлений, не ассоциировано с осложнениями введения либо ухудшением клинической картины. Эффективность клеточной терапии подтверждена стабилизацией лабораторных показателей: прирост общего белка после терапии на 6 г/л (на 11 %), стабилизация коагулопатии (снижение международного нормализованного отношения (МНО)) на 0,37 (на 25 %), а также значимое снижение уровня общего билирубина в среднем на 133 ммоль/л с максимального значения (доля снижения уровня билирубина – 39 %) и соответственно снижение показателя MELD на 37 % (с 29 до 18) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Динамика лабораторных показателей и MELD пациентов основной группы

T a b l e 2. Dynamics of laboratory parameters and MELD in patients of the main group

| Показатель<br>Index                   | Результаты<br>Results                               |   | <i>p</i> , Манна–Уитни<br><i>p</i> , Mann–Whitney |
|---------------------------------------|---|---|---|
|                                       | до клеточной терапии МСК<br>before MSC cell therapy | после клеточной терапии МСК<br>after MSC cell therapy |   |
| 1. Уровень общего билирубина, ммоль/л | 336 [119; 468]                                      | 144 [29; 186]   | 0,008   |
| 2. Уровень общего белка, г/л          | 52 [50; 62]   | 62 [56; 70]   | 0,0001  |
| 3. МНО                                | 2,0 [1,4; 2,2]                                      | 1,44 [1,2; 1,7]                                       | 0,09  |
| 4. MELD                               | 29 [24; 32,5]                                       | 18 [8; 20]  | 0,002   |

Из 20 пациентов основной группы в 8 случаях (40 %) была успешно выполнена трансплантация печени, в то время как 2 (10 %) пациента умерли: один – из-за профузного варикозного кровотечения через 8 дней после инфузии, а другой – из-за тяжелой пневмонии через 8 месяцев. У остальных 10 пациентов (50 %) наблюдалась стабилизация клинического течения, что позволило продолжить их наблюдение на амбулаторном этапе. Однолетняя выживаемость в интервенционной группе составила 85 %, что значительно выше данного показателя контрольной группы – 56,5 % (точный критерий Фишера,  $p = 0,04$ ).

**Заключение.** Результаты настоящего исследования показали, что клиническое применение МСК из плацентарно-пуповинного комплекса человека путем системного внутривенного введения позволило улучшить выживаемость (однолетняя: 85 % против 56,5 %, основная группа против группы сравнения;  $p = 0,04$ ) и оптимизировать применение трансплантации печени у пациентов с печеночной недостаточностью на фоне декомпенсированного цирроза печени. Эффективность применения МСК из плацентарно-пуповинного комплекса человека подтверждена значимым снижением уровня общего билирубина, а также улучшением синтетической и метаболической функции печени, что в большинстве случаев обеспечивает стабилизацию клинического течения печеночной недостаточности, позволяющей оптимизировать применение трансплантационных технологий.

Таким образом, системное введение биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных клеток из плацентарно-пуповинного комплекса человека является перспективной терапевтической опцией для пациентов с печеночной недостаточностью на фоне декомпенсированного цирроза печени, позволяющей увеличить сроки ожидания экстренной трансплантации печени и стабилизировать клиническое течение заболевания.

### Список использованных источников

1. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis / V. Volarevic [et al.] // *Stem Cells*. – 2014. – Vol. 32, N 11. – P. 2818–2823. <https://doi.org/10.1002/stem.1818>
2. Cao, Y. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis/cirrhosis / Y. Cao, C. Ji, L. Lu // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, N 8. – Art. 562. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.119>
3. Advancements in mesenchymal stem cell therapy for liver cirrhosis: Unveiling origins, treatment mechanisms, and current research frontiers / Z. Wang [et al.] // *Tissue Cell*. – 2023. – Vol. 84. – Art. 102198. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102198>
4. Mesenchymal stem cell-secreted prostaglandin E2 ameliorates acute liver failure via attenuation of cell death and regulation of macrophage polarization / J. Wang [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 15. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02070-2>

5. Mesenchymal stem cells accelerate liver regeneration in acute liver failure animal model / A. Putra [et al.] // *Biomedical Research and Therapy*. – 2018. – Vol. 5, N 11. – P. 2802–2810. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i11.498>
6. Bone marrow mesenchymal stem cells in acute-on-chronic liver failure grades 2 and 3: A phase I–II randomized clinical trial / F. C. Schacher [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 2021, N 1. – Art. 3662776. <https://doi.org/10.1155/2021/3662776>
7. Isolation and expansion of mesenchymal stem/stromal cells derived from human placenta tissue / R. A. Pelekanos [et al.] // *J. Vis. Exp.* – 2016. – N 112. – Art. e54204. <https://doi.org/10.3791/54204>
8. Human amnion-derived mesenchymal stem cells are a potential source for uterine stem cell therapy / K. Han [et al.] // *Cell Prolif.* – 2008. – Vol. 41, N 5. – P. 709–725. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2008.00553.x>
9. Hu, C. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells / C. Hu, Z. Wu, L. Li // *Int. J. of Biol. Sci.* – 2020. – Vol. 16, N 5. – P. 893–903. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39725>
10. Intraportal mesenchymal stem cell transplantation prevents acute liver failure through promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis / J. F. Sang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2016. – Vol. 15, N 6. – P. 602–611. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(16\)60141-8](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60141-8)
11. *In vivo* hepatic differentiation potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: therapeutic effect on liver fibrosis/cirrhosis / G. Z. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23, N 46. – P. 8152–8168. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8152>
12. Mesenchymal stromal cells engineered to produce IGF-I by recombinant adenovirus ameliorate liver fibrosis in mice / E. J. Fiore [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2015. – Vol. 24, N 6. – P. 791–801. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0174>
13. Wang, Y. H. Mesenchymal stem cell therapy in acute liver failure / Y. H. Wang, E. Q. Chen // *Gut Liver*. – 2023. – Vol. 17, N 5. – P. 674–683. <https://doi.org/10.5009/gnl220417>
14. Henschler, R. Homing of mesenchymal stem cells / R. Henschler, E. Deak, E. Seifried // *Transfus. Med. Hemother.* – 2008. – Vol. 35, N 4. – P. 306–312. <https://doi.org/10.1159/000143110>
15. Matsuda, T. The physiological and pathophysiological role of IL-6/STAT3-mediated signal transduction and STAT3 binding partners in therapeutic applications / T. Matsuda // *Biol. Pharm. Bull.* – 2023. – Vol. 46, N 3. – P. 364–378. <https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00887>

## References

1. Volarevic V., Nurkovic J., Arsenijevic N., Stojkovic M. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis. *Stem Cells*, 2014, vol. 32, no. 11, pp. 2818–2823. <https://doi.org/10.1002/stem.1818>
2. Cao Y., Ji C., Lu L. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis/cirrhosis. *Annals of Translational Medicine*, 2020, vol. 8, no. 8, art. 562. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.119>
3. Wang Z., Yao L., Hu X., Yuan M., Chen P., Liu P., Zhang Q., Xiong Z., Dai K., Jiang Y. Advancements in mesenchymal stem cell therapy for liver cirrhosis: Unveiling origins, treatment mechanisms, and current research frontiers. *Tissue and Cell*, 2023, vol. 84, art. 102198. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102198>
4. Wang J., Liu Y., Ding H., Shi X., Ren H. Mesenchymal stem cell-secreted prostaglandin E2 ameliorates acute liver failure via attenuation of cell death and regulation of macrophage polarization. *Stem Cell Research and Therapy*, 2021, vol. 12, art. 15. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02070-2>
5. Putra A., Antari A. D., Kustiyah A. R., Intan Y. S. N., Sadyah N. A. C., Wirawan N., Astarina S., Zubir N., Munir D. Mesenchymal stem cells accelerate liver regeneration in acute liver failure animal model. *Biomedical Research and Therapy*, 2018, vol. 5, no. 11, pp. 2802–2810. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i11.498>
6. Schacher F. C., Pezzi da Silva A. M., Silla L. M. R., Álvares-da-Silva M. R. Bone marrow mesenchymal stem cells in acute-on-chronic liver failure grades 2 and 3: A phase I–II randomized clinical trial. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, vol. 2021, no. 1, art. 3662776. <https://doi.org/10.1155/2021/3662776>
7. Pelekanos R. A., Sardesai V. S., Futrega K., Lott W. B., Kuhn M., Doran M. R. Isolation and expansion of mesenchymal stem/stromal cells derived from human placenta tissue. *Journal of Visualized Experiments*, 2016, no. 112, art. e54204. <https://doi.org/10.3791/54204>
8. Han K., Lee J. E., Kwon S. J., Park S. Y., Shim S. H., Kim H., Moon J. H., Suh C. S., Lim H. J. Human amnion-derived mesenchymal stem cells are a potential source for uterine stem cell therapy. *Cell Proliferation*, 2008, vol. 41, no. 5, pp. 709–725. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2008.00553.x>
9. Hu C., Wu Z., Li L. Mesenchymal stromal cells promote liver regeneration through regulation of immune cells. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, vol. 16, no. 5, pp. 893–903. <https://doi.org/10.7150/ijbs.39725>
10. Sang J. F., Shi X. L., Han B., Huang T., Huang X., Ren H. Z., Ding Y. T. Intraportal mesenchymal stem cell transplantation prevents acute liver failure through promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 2016, vol. 15, no. 6, pp. 602–611. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(16\)60141-8](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60141-8)
11. Zhang G. Z., Sun H. C., Zheng L. B., Guo J. B., Zhang X. L. *In vivo* hepatic differentiation potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: therapeutic effect on liver fibrosis/cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2017, vol. 23, no. 46, pp. 8152–8168. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8152>
12. Fiore E. J., Bayo J. M., Garcia M. G., Malvicini M., Lloyd R., Piccioni F., Rizzo M., Peixoto E., Sola M. B., Atorrasagasti C., Alaniz L., Camilletti M. A., Enguita M., Prieto J., Aquino J. B., Mazzolini G. Mesenchymal stromal cells



engineered to produce IGF-I by recombinant adenovirus ameliorate liver fibrosis in mice. *Stem Cells and Development*, 2015, vol. 24, no. 6, pp. 791–801. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0174>

13. Wang Y. H., Chen E. Q. Mesenchymal stem cell therapy in acute liver failure. *Gut and Liver*, 2023, vol. 17, no. 5, pp. 674–683. <https://doi.org/10.5009/gnl220417>

14. Henschler R., Deak E., Seifried E. Homing of mesenchymal stem cells. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 2008, vol. 35, no. 4, pp. 306–312. <https://doi.org/10.1159/000143110>

15. Matsuda T. The physiological and pathophysiological role of IL-6/STAT3-mediated signal transduction and STAT3 binding partners in therapeutic applications. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2023, vol. 46, no. 3, pp. 364–378. <https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00887>

## Информация об авторах

*Юркина Екатерина Геннадьевна* – ст. науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ekatherina999@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0966-7456.

*Ефимов Денис Юрьевич* – канд. мед. наук, доцент, врач-хирург. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: den.efimoff@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6834-8538.

*Кривенко Светлана Ивановна* – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: svtl\_kr@tut.by. ORCID: 0000-0002-6813-4465.

*Примакова Евгения Алексеевна* – врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gane\_sel@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3011-2287.

*Назарова Екатерина Александровна* – канд. биол. наук, врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: k.nazarova-86@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7147-4834.

*Сыманович Алла Александровна* – канд. биол. наук, врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alefityna@tut.by. ORCID: 0000-0003-1521-1620.

*Дедюля Наталья Ивановна* – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nata\_2010@tut.by. ORCID: 0000-0001-9807-2093.

*Смольникова Виктория Владимировна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5947-8285.

*Янушевская Екатерина Андреевна* – врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: cat7102@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-1174-4179.

*Романова Ирина Александровна* – науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: romirina1978@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6577-9738.

## Information about the authors

*Yurkina Ekaterina G.* – Senior Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ekatherina999@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0966-7456.

*Efimov Denis Yu.* – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Surgeon. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: den.efimoff@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6834-8538.

*Krivenko Svetlana I.* – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: svtl\_kr@tut.by. ORCID: 0000-0002-6813-4465.

*Primakova Evgeniya A.* – Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gane\_sel@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3011-2287.

*Nazarova Ekaterina A.* – Ph. D. (Biology), Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: k.nazarova-86@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7147-4834.

*Symanovich Alla A.* – Ph. D. (Biology), Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alefityna@tut.by. ORCID: 0000-0003-1521-1620.

*Dedyulya Natalia I.* – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nata\_2010@tut.by. ORCID: 0000-0001-9807-2093.

*Smolnikova Victoria V.* – Ph. D. (Biology), Leading Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5947-8285.

*Yanushevskaya Ekaterina A.* – Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: cat7102@yandex.ru. ORCID: 0009-0003-1174-4179.

*Romanova Irina A.* – Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: romirina1978@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6577-9738.

*Сазановец Валерия Владимировна* – врач-хирург. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: v\_valeries@outlook.com. ORCID: 0009-0005-1592-9271.

*Садовский Денис Николаевич* – канд. мед. наук, доцент, врач-хирург. «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Ждановичский с/с, 81/5, район аг. Ждановичи, Минская область, Республика Беларусь). E-mail: id14@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6351-1006.

*Штурич Иван Павлович* – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ivan.shturich@mail.ru. ORCID: 0009-0002-3017-8056.

*Коротков Сергей Владимирович* – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: skorotkov@tut.by. ORCID: 0000-0002-8536-6911.

*Щерба Алексей Евгеньевич* – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по хирургической работе. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina@tut.by. ORCID: 0000-0003-0569-6150.

*Руммо Олег Олегович* – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by. ORCID: 0000-0001-7023-4767.

*Sazanovets Valeria V.* – Surgeon. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v\_valeries@outlook.com. ORCID: 0009-0005-1592-9271.

*Sadovskiy Denis N.* – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Surgeon. “Republican Clinical Medical Center” of the Administration President of Belarus (81/5, Zhdanovichsky s/s, Zhdanovich district, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: id14@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6351-1006.

*Shturich Ivan P.* – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ivan.shturich@mail.ru. ORCID: 0009-0002-3017-8056.

*Korotkov Sergey V.* – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: skorotkov@tut.by. ORCID: 0000-0002-8536-6911.

*Shcherba Aleksey E.* – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Surgical Work. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina@tut.by. ORCID: 0000-0003-0569-6150.

*Rummo Oleg O.* – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by. ORCID: 0000-0001-7023-4767.