

И.Ю. Маклакова^{1,2}, В.В. Базарный¹, Д.Ю. Гребнев^{1,2}, В.Ч. Вахрушева¹

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ММСК ЖИВОТНЫМ С ТОКСИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

¹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», г.
Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Воспаление как типический патологический процесс лежит в основе множества заболеваний. Современные тенденции лечения воспалительных заболеваний предполагают все более широкое использование клеточных технологий. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), обладая иммуномодулирующими свойствами, могут применяться для снижения воспалительных процессов и восстановления функционального состояния печени при её токсическом повреждении. **Целью исследования** было изучить влияние ММСК на изменение морфофункционального состояния печени при её токсическом повреждении. **Материалы и методы.** В исследовании проводилась трансплантация ММСК в количестве 4 млн кл./кг мышам в физиологических условиях и в условиях токсического повреждения печени. Токсическое повреждение печени моделировалось путем введения четыреххлористого углерода (CCl₄) 50 мкл. на мышь внутрибрюшинно, однократно. Оценка морфометрических показателей печени осуществлялась на 7 сутки после моделирования патологии печени. Также производился анализ активности ферментов репарации ДНК семейства Поли-АДФ-рибозаполимеразы (PARP). **Результаты.** Трансплантация ММСК животным с токсическим повреждением печени приводит к повышению митотической активности гепатоцитов, увеличению количества двуядерных гепатоцитов, повышению площади ядра. Также введение ММСК способствует активации ферментов репарации ДНК семейства PARP, что привело к снижению запрограммированной клеточной гибели, уменьшению количества гепатоцитов с микроядрами. **Заключение.** В данном исследовании было показано, что трансплантация ММСК не влияет на физиологическую регенерацию печени, но при токсическом повреждении печени обеспечивает восстановление ее морфофункционального состояния.

Ключевые слова: плацентарные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, регенерация печени, токсическое повреждение печени

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Гребнев Дмитрий Юрьевич

dr-grebnev77@mail.ru

Дата поступления 26.11.2020 г.

Образец цитирования:

Маклакова И.Ю., Базарный В.В., Гребнев Д.Ю., Вахрушева В.Ч. Морфофункциональные показатели печени после трансплантации ММСК животным с токсическим повреждением печени. <http://vestnikural.ru/article/1156> [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2020, Том 17, №4, с. 340–346, DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-340-346

Введение

Статья посвящена проблеме восстановления структуры печени после её токсического повреждения четыреххлористым углеродом. Недостаточная эффективность современных методов терапии острой печеночной недостаточности отражается в высоком уровне смертности, частоте осложнений, а также в снижении качества жизни пациентов.

В настоящем исследовании проводилась аллогенная трансплантация плацентарных ММСК лабораторным мышам с токсическим повреждением печени. Выбор данного вида стволовых клеток был определен их биологическими особенностями. ММСК способны к синтезу противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, TGF-β),

факторов роста [1]. Иммуномодулирующее действие ММСК позволяет проводить аллогенную трансплантацию этих клеток [2, 3]. Плацентарные ММСК имеют ряд преимуществ перед ММСК, полученными из других источников. Они обладают большим пролиферативным потенциалом, а также их получение возможно неоперативным путем [4].

Цель исследования: оценка морфофункционального состояния печени после трансплантации ММСК мышам с токсическим повреждением печени

Материалы и методы

ММСК были выделены из хориона плаценты 10 мышей. Культивирование осуществлялось с использованием CO₂ инкубатора (Thermo Fisher Scientific, США) при температуре 37°C с содержанием углекислого газа 5% и влажностью 90%. Состав среды для культивирования ММСК: MesenCult MSC Basal Medium Mouse и MesenCult™ Proliferation Supplements Mouse («StemCell Technologies», Канада) в соотношении 4 : 1. Также в состав данной среды входило 2 ммоль раствора L-глутамин («StemCell Technologies», Канада) и антибиотики — пенициллин 50 ед./мл и стрептомицин 50 мкг/мл («StemCell Technologies», Канада). Подтверждение принадлежности выделенных клеток к ММСК осуществлялось с помощью набора первичных и вторичных антител Mesenchymal Stem Cell Characterization Kit, содержащего позитивные (integrin β 1, CD54, collagen type I и fibronectin) и негативные маркеры (CD 14, CD 45). Для оценки функциональных свойств ММСК производилась дифференцировка их в остеогенном и адипоцитарном направлении [5]. Жизнеспособность трансплантируемых клеток составила 94-96%.

ММСК третьего пассажа были введены в хвостовую вену мышам в физиологических условиях, в условиях токсического повреждения печени в количестве 4 млн. кл./кг [6]. Токсическое повреждение печени моделировалось путем введения четыреххлористого углерода (CCl₄) 50 мкл. на мышь внутривенно, однократно. Трансплантация клеток осуществлялась однократно через 1 час после моделирования патологии печени.

Животные подразделялись на 2 группы (опытная и контрольная) по 7 животных в каждой. Интактные животные — это животные без токсического повреждения печени. Животным опытных групп в хвостовую вену вводилась суспензия ММСК в дозе 4 млн кл./кг, животным контрольных групп вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл.

Производилась оценка морфометрических показателей печени на 7 сутки после моделирования патологии печени. Подготовку образцов печени для гистологического исследования осуществляли на автоматическом процессоре Leica EG 1160 (Leica, Германия) с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы печени толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином. Для морфометрического анализа данных использовали компьютерную программу анализа изображений (Biovision, Австрия). С этой целью производили микрофотографию случайных полей зрения гистологических препаратов цифровой камерой CAM V 400 (Vision, Австрия) на базе микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия) при увеличении $\times 100$, $\times 400$, $\times 1000$ (не менее 10 полей зрения в каждом гистологическом срезе). Производилась оценка следующих морфометрических показателей печени: ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), количество двухъядерных гепатоцитов на 1 мм², площадь гепатоцитов, площадь ядра гепатоцитов, площадь цитоплазмы гепатоцитов, митотический индекс (МИ), апоптотический индекс (АИ), число клеток с микроядрами. Ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) определяли, как отношение ядра и цитоплазмы клетки. Митотический и апоптотический индексы выражали в промилле.

С целью оценки выраженности репаративных процессов в клетках печени производился анализ количества Поли-АДФ-рибозополимера (PARP), который является продуктом реакции Поли-АДФ-рибозилирования. Определение уровня данного показателя осуществлялось в клетках печени с использованием первичных (Anti-Poly (ADP-Ribose) Polymer antibody, abcam) и вторичных антител (Rabbit Anti-Chicken IgY H&L (FITC), abcam) на проточном цитометре Beckman Coulter по методу A. Kunzmann, D. Lui, K. Annett на 7 сутки после моделирования токсического повреждения печени. Определялась средняя интенсивность флуоресценции популяции клеток (MFI), которая служит количественным критерием, характеризующим экспрессию антигенов (плотность рецепторов) внутри клетки.

Достоверность отличий в сравниваемых выборках проведено с применением непараметрического (рангового) метода Манна-Уитни. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics (версия 17,0).

Результаты и обсуждения

При анализе показателей морфофункционального состояния печени лабораторных животных на седьмые сутки после введения CCl₄ было отмечено увеличение митотического индекса на 2232,0 % ($17,06 \pm 1,64$, $p < 0,05$). Подобный эффект можно объяснить совместным действием цитокинов и факторов роста, вырабатываемых клетками печени при повреждении. В то же время было зарегистрировано увеличение площади ядра гепатоцитов на 20,78% ($60,94 \pm 4,68$, $p < 0,05$), ядерно-цитоплазматического индекса на 81,86% ($0,43 \pm 0,04$, $p < 0,05$) на фоне умень-

шения площади гепатоцитов на 22,65% ($204,71 \pm 16,27$, $p < 0,05$), площади цитоплазмы гепатоцитов на 32,88% ($143,77 \pm 14,80$, $p < 0,05$). Уменьшение площади гепатоцитов и площади цитоплазмы гепатоцитов обусловлено снижением содержания гликогена в гепатоцитах на ранних сроках после воздействия четыреххлористым углеродом [7]. Также было отмечено увеличение количества двухъядерных гепатоцитов на 63,76% ($388,57 \pm 30,94$, $p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы. Увеличение числа двухъядерных гепатоцитов вероятно происходит путем бимитоза и ацитокINETического митоза, что более энергетически выгодно при повреждении. Было выявлено увеличение апоптотического индекса на 849,28 % ($3,74 \pm 0,31$, $p < 0,05$) и числа клеток с микроядрами на 160% ($5,46 \pm 0,43$, $p < 0,05$) по сравнению с интактными животными. Данный факт может быть обусловлен повышением числа патологических митозов. Активность ферментов семейства PARP в клетках печени была увеличена на 190 % ($388,57 \pm 30,94$, $p < 0,05$) по сравнению с интактной группой, что свидетельствует о компенсаторной активации процессов репарации на фоне повреждения печени (таблица 1).

Таблица 1

Показатели морфофункционального состояния печени мышей на 7-е сутки после введения CCl_4 , $M \pm m$, $n=7$

Показатели	Значение	
	NaCl	CCl_4
Площадь гепатоцитов, мкм^2	$264,67 \pm 20,02$	$204,71 \pm 16,27^1$
Площадь ядра гепатоцитов, мкм^2	$50,46 \pm 3,29$	$60,94 \pm 4,68^1$
Площадь цитоплазмы гепатоцитов, мкм^2	$214,21 \pm 19,50$	$143,77 \pm 14,80^1$
ЯЦИ	$0,24 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,04^1$
Количество двухъядерных гепатоцитов на мм^2	$237,29 \pm 18,24$	$388,57 \pm 30,94^1$
МИ %	$0,73 \pm 0,06$	$17,06 \pm 1,64^1$
АИ %	$0,39 \pm 0,03$	$3,74 \pm 0,31^1$
Число клеток с микроядрами	$2,10 \pm 0,17$	$5,46 \pm 0,43^1$
Активность ферментов семейства PARP в клетках печени, MFI, усл.ед.	$45,2 \pm 4,1$	$91,3 \pm 8,8^1$

Примечание: ¹ – отличие от интактных лабораторных животных, достоверно с $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели морфофункционального состояния печени мышей на 7-е сутки после трансплантации ММСК после введения CCl_4 , $M \pm m$, $n=7$

Показатели	Значение	
	NaCl	ММСК
Количество гепатоцитов на 1 мм^2	$1\,970,71 \pm 139,96^1$	$1\,766,0 \pm 102,0$
Площадь гепатоцитов, мкм^2	$204,71 \pm 16,27^1$	$230,27 \pm 20,72^2$
Площадь ядра гепатоцитов, мкм^2	$60,94 \pm 4,68^1$	$82,56 \pm 5,09^{1,2}$
Площадь цитоплазмы гепатоцитов, мкм^2	$143,77 \pm 14,80^1$	$150,24 \pm 16,25^1$
ЯЦИ	$0,43 \pm 0,04^1$	$0,56 \pm 0,05^{1,2}$
Количество двухъядерных гепатоцитов на мм^2	$388,57 \pm 30,94^1$	$471,71 \pm 31,96^{1,2}$
МИ %	$17,06 \pm 1,64^1$	$22,51 \pm 1,79^2$
АИ %	$3,74 \pm 0,31^1$	$2,81 \pm 0,27^{1,2}$
Число клеток с микроядрами	$5,46 \pm 0,43^1$	$3,79 \pm 0,27^{1,2}$
Активность ферментов семейства PARP в клетках печени, MFI, усл.ед.	$91,3 \pm 8,8^1$	$131,4 \pm 12,0^{1,2}$

Примечание: ¹ — отличие от интактных лабораторных животных, достоверно с $p < 0,05$; ² – отличие от контрольной группы лабораторных животных, достоверно с $p < 0,05$.

В то же время на фоне введения CCl_4 после трансплантации ММСК было выявлено достоверное увеличение митотического индекса на 31,99% ($22,51 \pm 1,79$, $p < 0,05$). Повышение митотического индекса может быть обусловлено продукцией ММСК фактора роста гепатоцитов (HGF). При его взаимодействии со специфическим рецептором c-met (трансмембранная тирозиновая киназа) на гепатоцитах происходит стимуляция пролиферативной активности гепатоцитов. Вместе с тем площадь гепатоцитов увеличилась на 21,33% ($230,27 \pm 20,72$, $p < 0,05$) и достигла значений интактных животных, а площадь ядра гепатоцитов увеличилась на 35,47% ($82,56 \pm 5,09$, $p < 0,05$), что привело к повышению ядерно-цитоплазматического индекса на 15,72% ($0,56 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Количество двухъядерных гепатоцитов также было увеличено на 21,40% ($471,71 \pm 31,96$, $p < 0,05$). Вместе с тем было

выявлено снижение апоптотического индекса на 24,81% ($2,81 \pm 0,27$, $p < 0,05$) и числа клеток с микроядрами на 30,58% ($3,79 \pm 0,27$, $p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы. В то же время активность ферментов семейства PARP в клетках печени на фоне токсического повреждения при введении ММСК достоверно повысилась на 43,92% ($131,4 \pm 12,0$, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Повышение активности ферментов репарации ДНК семейства PARP может быть вызвано способностью ММСК посредством межклеточных контактов вызывать экспрессию генов, кодирующих синтез белков теплового шока с молекулярной массой 70 кДа. Белки теплового шока (70 кДа) являются шаперонами, обеспечивающими стабильность структурных и функциональных белков клетки, в том числе ферментов, участвующих в репарации ДНК. Следствием этого будет устранение нарушений в структуре ДНК. В результате этого снижается уровень патологических митозов. Достоверных данных об отличии площади цитоплазмы гепатоцитов от показателей контрольной подгруппы не установлено (таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют, что у лабораторных животных с токсическим повреждением печени отмечается увеличение активности репаративной регенерации печени на фоне трансплантации ММСК. При этом регистрируется снижение запрограммированной клеточной гибели, числа клеток с микроядрами, повышение активности ферментов репарации ДНК семейства PARP относительно контрольной группы.

Выводы

Таким образом, проведенные исследования отражают, что введение ММСК влияет на репаративную регенерацию печени. Восстановление морфофункционального состояния печени у лабораторных животных при введении ММСК на фоне ее токсического повреждения может быть обусловлено способностью ММСК выделять биологически активные вещества и создавать микроокружение для клеток поврежденной печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Progress in mesenchymal stem cell-based therapy for acute liver failure / Y-H Wang, D-B Wu, B. Chen [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2018. – Vol. 9(1). – P. 1–9.
2. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells in tissue engineering / H. Li, S. Shen, H. Fu, [et al.] // *Stem Cells International*. – 2019. – P. 1–18.
3. Insights into inflammatory priming of mesenchymal stromal cells: functional biological impacts / M. Najar, M. Krayem, M. Merimi [et al.] // *Inflammation Research*. – 2018. – Vol. 67(6). – P. 467–477.
4. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international workshop on placenta derived stem cells / O. Parolini, F. Alviano, G. P. Bagnara, G. Bilic // *Stem cells*. – 2008. – Vol. – 26. – P. 300–311.
5. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, J. Middleton // *In Vivo*. – 2007. – Vol. 25. – P. 2730–2749.
6. Dong S. Mechanisms of CCl₄-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis / S. Dong, Q. Chen, Y. Song // *The Journal of Toxicological Sciences*. – 2016. – Vol. 4. – P. 561–572.
7. Лебедева, Е. И. Качественные и количественные показатели содержания гликогена в печени крыс в динамике развития токсического цирроза / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 1. – С. 31–35.
8. Hu, C. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo / Chenxia Hu, Lanjuan Li // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 22(3). – P. 1428–1442.
9. Overexpression of c-Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure / K. Wang, Y. Li, T. Zhu [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2017. – Vol. 8(162). – P. 1–10.
10. Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response / K. Le Blanc, L. C. Davies // *Immunology Letters*. – 2015. – Vol. 168(2). – P. 140–146.
11. Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в лечении острой печеночной недостаточности после обширной резекции печени в эксперименте / В.С. Рудаков, С.Э. Восканян, И.И. Еремин // *Гены & Клетки* Том XI, № 4, 2016.
12. Human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against SCA3 by modulating the level of 70 kD heat shock protein / T. Li, Y. Liu, L. Yu [et al.] // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2018. – Vol 38. – P. 641–655.

Авторы

Маклакова Ирина Юрьевна

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса 22а
makliu@mail.ru

Базарный Владимир Викторович
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
vlad-bazarny@yandex.ru

Гребнев Дмитрий Юрьевич
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий
Старший научный сотрудник
Российская Федерация, 620026, г. Екатеринбург, ул. Карла Маркса 22а
dr-grebnev77@mail.ru

Вахрушева Виктория Чаукатовна
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Ассистент кафедры патологической физиологии
Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
ezhik_13@inbox.ru

I.Yu. Maklakova^{1,2}, V.V.Bazarnyi¹, D.Yu. Grebnev^{1,2}, V.Ch. Vahrusheva¹

MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS OF THE LIVER AFTER MMSC TRANSPLANTATION IN ANIMALS WITH TOXIC LIVER DAMAGE

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

²Institute of Medical Cell Technologies», Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Inflammation, as a typical pathological process, is the basis of many diseases. With the modern approach to the treatment of inflammatory diseases, cellular technologies are used. Multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs), having immunomodulatory properties, can be used to reduce inflammatory processes and restore the functional state of the liver in case of toxic damage. **The aim of the study** was to study the effect of MMSCs on changes in the morphofunctional state of the liver during its toxic damage. **Materials and methods.** In the study, MMSCs were transplanted in the amount of 4 million cells/kg of weight to mice under physiological conditions and under conditions of toxic liver damage. Toxic liver damage was modeled by introducing carbon tetrachloride (CCl₄) 50 µl. per mouse intraperitoneally, once. Assessment of liver morphometric parameters was performed on day 7 after modeling of liver pathology. The activity of DNA repair enzymes of the Poly-ADP-ribosopolymerase (PARP) family was also analyzed. **Results.** Transplantation of MMSCs to animals with toxic liver damage leads to an increase in the mitotic activity of hepatocytes, an increase in the number of binuclear hepatocytes, and an increase in the area of the nucleus. Also, the introduction of MMSC promotes the activation of DNA repair enzymes of the PARP family, which led to a decrease in programmed cell death and a decrease in the number of hepatocytes with micronuclei. **Conclusion.** In this study, it was shown that MMSC transplantation does not affect the physiological regeneration of the liver, but in case of toxic damage to the liver, it provides restoration of its morphofunctional state.

Keywords: placental multipotent mesenchymal stromal cells, liver regeneration, toxic liver damage

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Dmitry Yu. Grebnev
dr-grebnev77@mail.ru

Received 26.11.2020

For citation:

Maklakova I.Yu., Bazarnyi V.V., Grebnev D.Yu., Vahrusheva V.Ch. Morphofunctional parameters of the liver after MMSC transplantation in animals with toxic liver damage. <http://vestnikural.ru/article/1156> [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2020, Vol. 17, no. 4, pp. 340–346. DOI: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-340-346 (In Russ)

REFERENCES

1. Progress in mesenchymal stem cell-based therapy for acute liver failure / Y-H Wang, D-B Wu, B. Chen [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2018. – Vol. 9(1). – P. 1–9.
2. Immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells in tissue engineering / H. Li, S. Shen, H. Fu, [et al.] // *Stem Cells International*. – 2019. – P. 1–18.
3. Insights into inflammatory priming of mesenchymal stromal cells: functional biological impacts / M. Najar, M. Krayem, M. Merimi [et al.] // *Inflammation Research*. – 2018. – Vol. 67(6). – P. 467–477.
4. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international workshop on placenta derived stem cells / O. Parolini, F. Alviano, G. P. Bagnara, G. Bilic // *Stem cells*. – 2008. – Vol. – 26. – P. 300–311.
5. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton, J. Middleton // *In Vivo*. – 2007. – Vol. 25. – P. 2730–2749.
6. Dong S. Mechanisms of CCl₄-induced liver fibrosis with combined transcriptomic and proteomic analysis / S. Dong, Q. Chen, Y. Song // *The Journal of Toxicological Sciences*. – 2016. – Vol. 4. – P. 561–572.
7. Lebedeva, E. I. Qualitative and quantitative indicators of glycogen content in rat liver in the dynamics of toxic cirrhosis development / E. I. Lebedeva, O. D. Myadelec // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. – 2015. – № 1. – S. 31–35. (in Russ)
8. Hu, C. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo / Chenxia Hu, Lanjuan Li // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 22(3). – P. 1428–1442.
9. Overexpression of c-Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure / K. Wang, Y. Li, T. Zhu [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2017. – Vol. 8(162). – P. 1–10.
10. Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells and the innate immune response / K. Le Blanc, L. C. Davies // *Immunology Letters*. – 2015. – Vol. 168(2). – P. 140–146.
11. The use of multipotent mesenchymal stromal cells in the treatment of acute liver failure after extensive liver resection in an experiment / V.S. Rudakov, S.E. Voskanyan, I.I. Eremin // *Geny & Kletki Tom XI, № 4, 2016* (in Russ)
12. Human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against SCA3 by modulating the level of 70 kD heat shock protein / T. Li, Y. Liu, L. Yu [et al.] // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2018. – Vol 38. – P. 641–655.

Authors

Irina Yu. Maklakova
Ural State Medical University
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology
3 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
Institute of Medical Cell Technologies
Senior Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
makliu@mail.ru

Vladimir V. Bazarnyi
Ural State Medical University
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology
3 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
vlad-bazarnyi@yandex.ru

Dmitry Yu. Grebnev
Ural State Medical University
Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Physiology

3 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
Institute of Medical Cell Technologies
Senior Researcher
22a Karl Marks str. Yekaterinburg Russian Federation, 620026
dr-grebnev77@mail.ru

Victoria C. Vahrusheva
Ural State Medical University
Assistant at the Department of Pathological Physiology
3 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation, 620028
ezhik_13@inbox.ru