

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, А.Г. МИРЗАКУЛОВ

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF CELL TECHNOLOGIES USING IN ACUTE LIVER FAILURE IN EXPERIMENT

M.D. URAZMETOVA, F.A. KHADJIBAEV, A.G. MIRZAKULOV

Republican Research Center of Emergency Medicine

Резюме. В статье приведены сведения об актуальности проблемы лечения острой печеночной недостаточности. Основные этиологические факторы и общая концепция патогенеза отражены согласно современным достижениям гепатологии. Дисбаланс в иммунной системе рассматривается как одно из основных звеньев патогенеза острой печеночной недостаточности. При этом клеточная терапия представлена как перспективное направление в лечении тяжелого острого поражения печени. В статье конкретизированы возможности применения трансплантации гепатоцитов при печеночной недостаточности.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, клеточные технологии, эксперимент.

Abstract. The article provides information on the relevance of the problem of treating acute liver failure. The main etiological factors and the general concept of pathogenesis are reflected according to the modern achievements of hepatology. An imbalance in the immune system is considered as one of the main links in the pathogenesis of acute liver failure. At the same time, cell therapy is presented as a promising direction in the treatment of severe acute liver damage. The article specifies the possibilities of using hepatocyte transplantation in liver failure.

Key words: combined trauma, anesthesia, complications, personalization of anesthesia, personalized navigation.

https://doi.org/10.54185/TBEM/vol14_iss5/a18

Этиопатогенетическая концепция острой печеночной недостаточности

В последнее время отмечается прогрессивное увеличение числа больных с тяжелыми поражениями печени. Печеночная недостаточность представляет собой патологическое состояние, которое развивается на фоне неполноценной функции гепатоцитов за счет прямого или опосредованного повреждения последних и проявляющееся нарушениями всех видов обмена веществ, интоксикационным синдромом и, как правило, поражением центральной нервной системы [1]. Причем определенная группа авторов считает, что именно наличие признаков поражения головного мозга при заболеваниях печени является основанием для установления диагноза «печеночная недостаточность» [2].

Среди основных причин, приводящих к развитию печеночной патологии, выступают вирусные гепатиты, токсические и лекарственные поражения, в сравнительно меньшей мере отмечается встречаемость наследственных заболеваний, травм и болезней обмена [3]. Причем этиологическими факторами острой печеночной недостаточности выступают состояния, при которых отмечается обширное поражение печеночной ткани [4]. Помимо указанных выше причин некроз гепатоцитов может отмечаться при хирургических вмешательствах,

гемодинамических нарушениях, распространенных ожоговых поражениях, инфекционных и аутоиммунных заболеваниях [5]. В каждом пятом случае развития острой печеночной недостаточности установить этиологический фактор не представляется возможным [6].

Во всем мире примерно четверть миллиарда населения является носителями вирусного гепатита В и около 160 миллионов инфицированы вирусным гепатитом С. При этом прогнозируется, что в течение полувека число хронических носителей вирусных гепатитов останется неизменным, однако за ближайшие 10 лет летальность от данного заболевания уже может исчисляться двумя десятками миллионов человек [7]. К сожалению, несмотря на активную политику по выявлению, диагностике и лечению вирусных гепатитов, сохраняется тенденция устойчивого роста заболевания, в том числе и тяжелых форм, которые осложняются картиной острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что летальность во всем мире от осложнений вирусного гепатита входит в первую десятку, и ежегодно около полутора миллиона человек погибают от явлений острой печеночной недостаточности. Причем доля гепатита В и С в качестве причины смерти выступает практически равной, на долю остальных вирусных гепатитов приходится менее 3% [8].

Наиболее сложными регионами в плане распространенности вирусного гепатита В выступают Африканский континент и страны Восточной Азии, где носительство вируса составляет свыше 6% среди взрослого населения. Более чем в 3 раза этот показатель ниже в странах Европы, а на Американском континенте регистрируется у менее чем 1% взрослого населения [9].

В отношении гепатита С имеется обратная характеристика: наиболее часто среди взрослого населения инфицирование отмечается в странах Европы, где данный показатель превышает 2%. В других регионах показатель заболеваемости среди взрослого населения в целом не превышает 1%, хотя если рассматривать каждую страну в отдельности, то данные будут весьма вариабельны. Как правило, среди инфицированных вирусным гепатитом С примерно в 85% случаев отмечается развитие хронического носительства. В течение последующих 2-х десятилетий риск возникновения декомпенсированного поражения печени с развитием картины острой печеночной недостаточности достигает 30% [10, 11].

Согласно «Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг.», которая была утверждена ВОЗ в 2016 году, основной целью является профилактика, своевременная выявляемость и раннее лечение во избежание развития грозных осложнений, среди которых на первом месте выступает острая печеночная недостаточность. К 2030 году планируется уменьшение на 90% новых случаев заражения вирусным гепатитом, а также существенное снижение летальности на более чем 50% [12].

Безусловно, использование профилактических мер, а также раннее выявление и своевременное лечение могут способствовать снижению числа вновь инфицированных больных. Однако для лечения тяжелых и декомпенсированных форм поражения печени необходима разработка и внедрение новых и перспективных технологий, среди которых особое место занимает клеточная терапия [13].

На настоящий момент имеются различные и порою весьма противоречивые взгляды на определение термина «печеночная недостаточность». Согласно Гальперину Э.И. и соавт., для характеристики состояния печеночной недостаточности достаточно наличия клинических признаков в сочетании с соответствующими изменениями в биохимической картине крови [14]. Однако ряд других исследователей под понятием «печеночная недостаточность» подразумевают наличие изменений в свертывающей системе крови, нарушений пигментного обмена, а также признаков печеночной энцефалопатии. Причем степень печеночной энцефалопатии порою является определяющей в оценке степени печеночной недостаточности [15].

Об острой печеночной недостаточности судят при развитии печеночной энцефалопатии в течение 2 месяцев от появления первых симптомов заболевания [16]. При развитии тяжелых повреждений печеночной ткани и нарушении детоксикационной функции печени отмечается вовлечение в процесс центральной нервной системы, вплоть до коматозного состояния. Из форм острой печеночной недостаточности следует отдельно упомянуть о молниеносной форме заболевания, которая в короткие сроки протекает с обширными некротическими поражениями гепатоцитов, причем развивается на фоне исходно здоровой печени. В европейских источниках данный термин чаще отмечается как fulminantная печеночная недостаточность [17].

В настоящее время нет единства взглядов в отношении определения термина «острая печеночная недостаточность», и мнения разных авторов по данному вопросу

отличаются. Соответственно классификационные признаки в каждом конкретном случае также отображают ту или иную сторону течения патологического процесса [18].

Согласно Хазанову А.И., одним из тяжелых поражений печени выступает гепатаргия, для которой характерны выраженный цитолитический синдром, нарушение желчеотведения, развитие иммунологического воспаления и явления печеночной энцефалопатии. Степень тяжести при печеночной недостаточности автор предлагает определять на основании выраженности того или иного синдрома [19].

Центральным звеном в развитии острой печеночной недостаточности выступает массивный некроз гепатоцитов [20]. По мнению многих исследователей, основополагающим фактором в развитии повреждения печеночных клеток является дисбаланс иммунной системы, который проявляется в развитии иммунологического воспаления против собственной печеночной ткани [21]. Тяжесть течения патологического процесса зависит от количества оставшихся функционально активных гепатоцитов. Чем короче период, в течение которого наблюдается массивный некроз гепатоцитов, тем тяжелее течение острой печеночной недостаточности [22].

На уровне клеточной патоморфологии происходят следующие изменения: цитоплазма приобретает выраженную неоднородную структуру в виде складок, отмечается увеличение объема органелл за счет массивной секвестрации, хроматин дезинтегрируется, прослеживается дислокация органелл внутри клетки. Процесс продолжается вплоть до разрушения внешней мембраны, вследствие чего клетка погибает [23].

При тяжелом поражении печени отмечается разрушение мембран лизосом, что приводит к массивному выбросу гидролаз, расщепляющих и растворяющих внутриклеточные структуры и приводящих к саморазрушению клетки. Поступающие в межклеточное вещество протеолитические ферменты способствуют разрушению окружающих клеток, что вкпе с токсическим воздействием этиологического фактора в короткие сроки способствует развитию картины острой печеночной недостаточности [24].

Помимо токсических метаболитов за массивное разрушение клеток отвечают также иммунологические механизмы, так как лишенные барьера клетки воспринимаются иммунной системой как антигенные и, соответственно, подключаются клеточные и гуморальные компоненты по элиминации. Воспалительный процесс приобретает иммунологический характер, и при поражении свыше 75% клеток печени можно судить о развитии тяжелой картины острой печеночной недостаточности [25].

Среди механизмов токсического поражения клеток печени, сопровождающихся гибелью последних, следует выделить такие процессы, как повреждение плазматической мембраны с разрушением цитоскелета; нарушение функции митохондрий; дисбаланс ионного гомеостаза внутри клеток; повышение функции внутриклеточных ферментных систем; дисбаланс окислительных и восстановительных интрацеллюлярных систем [26].

Основным механизмом гибели клеток печени на протяжении длительного времени рассматривался некроз. Однако помимо некробиотических процессов существует также другой механизм гибели клетки – апоптоз. При развитии апоптоза у клетки наблюдается появление цитоплазматических выростов, хроматин локализуется по периферии ядра, отмечается фрагментация ядра, органеллы располагаются по складкам цитоплазмы. После запуска процесса самопрограммируемой смерти образуются апоптотические тельца, которые на протя-

жении относительно длительного времени сохраняют свою жизнеспособность [27]. Следует отметить, что при маловыраженных токсических воздействиях на ткани преобладают процессы апоптоза, при более значительных – запускаются некротические процессы [28]. В момент развития острого поражения печеночной ткани каким-либо повреждающим агентом на гепатоциты воздействуют различные по времени воздействия и силе токсические вещества; поэтому порою сложно судить о том, какой из механизмов гибели клетки является преобладающим. В связи с этим в литературе можно встретить термин «некроапоптоз», который является объединяющим для обоих механизмов клеточной смерти, без выделения какого-либо одного [29].

Если рассматривать патогенетические механизмы клеточной смерти, то следует остановиться на интрацеллюлярном компоненте, который обеспечивается через митохондрии, запускается путем активации специфических внутриклеточных факторов (разрушение дезоксирибонуклеиновой кислоты, увеличение содержания ионов кальция и др.). Существует также и экстрацеллюлярный компонент, который реализуется посредством повышения активности так называемых «летальных» рецепторов (апоптозный антиген 1, фактор некроза опухолей и т.д.), локализующихся на поверхности мембран клеток. Характерной особенностью является тесная взаимосвязь обоих компонентов. Повышенная активность «летальных рецепторов» может способствовать как развитию апоптотических, так и некробиотических процессов [30, 31].

В основе развития печеночной энцефалопатии (ПЭ) вплоть до развития глубокой комы лежит нарушение дезинтоксикационной функции печени вследствие массивного некроза и апоптоза печеночных клеток. В связи с этим токсические вещества, поступающие по портальному тракту из кишечника, беспрепятственно переходят в кавальное русло и достигают центральной нервной системы [15].

Патогенетические механизмы развития ПЭ еще находятся на этапе изучения. Среди существующих теорий формирования ПЭ большинство авторов отдают предпочтение дисфункции нейромедиаторных систем: теория воздействия токсических агентов, гипотеза ложных нейротрансмиттеров Фишера, теория нарушения метаболизма γ -аминомасляной кислоты и др. Наличие широкого разнообразия теорий говорит о том, что единого взгляда на патогенетические механизмы развития ПЭ до настоящего времени не существует [32].

Изучение диффузных заболеваний печени на протяжении последних 30 лет привело к улучшению диагностики и появлению новых методов в лечении гепатитов, циррозов печени, а также первичного билиарного цирроза [33]. Действие патогенного агента не должно рассматриваться с позиции единственного фактора, ответственного за развитие и течение патологического процесса. В данном случае важен характер ответа макроорганизма, который может быть различным в зависимости от состояния иммунной системы, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. Недооценка взаимодействия макроорганизма и повреждающего фактора во многом предопределяет недостаточную эффективность лечебных мероприятий, переход патологического процесса в хроническую форму. При лечении острых и хронических гепатитов, цирроза печени для клинициста, помимо устранения действия этиологического фактора, немаловажным остается поддержание функции печени на оптимальном уровне [34].

При отсутствии показаний к проведению противовирусной и иммуносупрессивной терапии профилактика и лечение печеночной недостаточности остаются главной проблемой. Для решения этой проблемы существуют два возможных варианта, а именно: ортотопическая трансплантация печени и стимуляция восстановительных процессов в пораженной печени [35].

Перспективы использования клеточных технологий при лечении острой печеночной недостаточности

Лечение ПН с помощью трансплантации зрелых соматических и фетальных гепатоцитов является новым этапом развития практической гепатологии [36]. Трансплантация гепатоцитов направлена на восстановление утраченных функций печени пациента и активацию регенерации неповрежденной паренхимы печени. Такой подход объясняется тем, что даже в очень сильно поврежденной печени часть паренхиматозных клеток, окружающих зоны некроза, является жизнеспособной и при определенных условиях может регенерировать [37].

Фетальные клетки имеют существенные преимущества перед зрелыми клетками взрослых доноров. В первую очередь они имеют слабо экспрессированные комплексы главных антигенов гистосовместимости, а это имеет важную роль в профилактике осложнений, которые могут развиваться после трансплантации. К тому же эмбриональные ткани и органы состоят из стволовых клеток, для которых характерна высокая пролиферативная активность. При этом трансплантированная стволовая клетка может дать целый пул активно делящихся и функционирующих клеток. Кроме того, стволовые клетки синтезируют большое количество цитокинов и факторов роста, благодаря которым усиливаются процессы регенерации в организме реципиента [38].

В доступных источниках литературы имеются лишь единичные сообщения о применении фетальных тканей при лечении ОГ, ХГ и ЦП, осложненных ПН. Клиническому исследованию предшествовала экспериментальная работа. Однако механизмы действия трансплантируемых клеток до сих пор остаются далеки от окончательного понимания. Известны данные о том, что пересаженные клетки могут как обладать органотропностью, так и активировать собственные эндогенные механизмы регуляции восстановительных процессов в поврежденном органе за счет наличия в трансплантате регуляторных компонентов. Кроме того, трансплантируемые клетки, в частности ИГ, при патологиях печени не столько увеличивают клеточную массу печени, сколько активизируют функции оставшихся гепатоцитов реципиента путем выработки регуляторных пептидов, среди которых ведущая роль принадлежит факторам роста. В экспериментальных исследованиях показана возможность изменения цитокинового профиля и состояния реципиента при патологии печени путем экзогенного введения ростовых факторов. Таким образом, изучение механизмов регрессии патологического процесса при использовании клеточной терапии путем исследования эффективности трансплантации целых клеток и их отдельных компонентов остается по-прежнему актуальным [39].

Имеется опыт трансплантации фетальных клеток печени плодов человека при хронической гепатоцеллюлярной недостаточности. Улучшение морфофункционального состояния печени ассоциировалось с изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, выражавшемся в снижении провоспалительных цитокинов и повышении противовоспалительных [40].

Амниотические эпителиальные клетки человека из плаценты обладают свойствами, подобными ство-

ловым клеткам, и могут дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки. Кроме того, они обладают низкой иммуногенностью и оказывают иммуномодулирующие эффекты, облегчающие аллогенную трансплантацию [36].

Из-за недостаточного количества гепатоцитов рассматривается возможность использования гепатоцитоподобных клеток, генерируемых из стволовых клеток. Полагают, что при ОПН регенерация печени наступает в значительной степени за счет дифференциации стволовых клеток печени. Внутривенное введение плюрипотентных стволовых клеток мышам с острой/фульминантной ПН, вызванной тиацетамидом, показало их способность дифференцироваться в гепатоцитоподобные клетки. Наблюдалось уменьшение участков некроза в печени, улучшение ее функций, предотвращение летального исхода, что позволило авторам сделать вывод о возможном использовании этого типа клеток в лечении ОПН [41]. Аналогичный эффект был достигнут при введении индуцированных плюрипотентных стволовых клеток без репрограммирующего фактора (3-генные индуцированные плюрипотентные стволовые клетки) мышам с ОПН, вызванным CCl_4 , установлены приживляемость трансплантированных клеток и их homing-свойства [17].

Трансплантация костномозговых клеток снижает продукцию α -фактора некроза опухоли (ФНО) и проницаемость гематоэнцефалического барьера и улучшает выживаемость мышей с ОПН, вызванной ацетаминофеном, не влияя при этом на активность сывороточных аминотрансфераз, площадь печеночного некроза, число воспалительных клеток и уровень цитокинов в печени. Наблюдаемый эффект, возможно, связан с иммуномодулирующим действием трансплантации на продукцию ФНО- α [32].

Однократная трансплантация аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга здоровых доноров на начальном этапе развития хронического фиброзирующего повреждения печени (на 3 сутки), вызванного введением мышам CCl_4 , снижает интенсивность развития фиброзной ткани в поврежденной печени по сравнению с контролем [39].

Рассматриваются возможности ксенотрансплантации гепатоцитов и клеток селезенки свиней в качестве временной меры перед аллотрансплантацией печени и разрабатываются условия оптимизации культивирования и криоконсервации ксеногепатоцитов и клеток селезенки. В эксперименте показана способность экстракта из печени неонатального поросенка восстанавливать функциональную активность печени на двух моделях: после 70% резекции печени и введения тиацетамида [42].

Для повышения силы регенерационного стимула на гепатоциты поврежденной печени, обеспечения более мощной регуляции восстановительных процессов предложено применение сочетания клеток донорской печени с клетками органов иммуногенеза – селезенки, вилочковой железы. Репаративная регенерация (РР) печени проявляется пролиферацией паренхимы, которая способствует не только поддержанию основных функций печени, но и резорбции внеклеточного матрикса. При оценке результатов подключения систем БПП не отмечено влияния дозы и времени экспозиции донорских гепатоцитов на выраженность клинического эффекта [43].

По мнению исследователей, это связано со стимуляцией процессов РР в пораженной печени больных теми факторами регенерации, которые выделяют донорские гепатоциты в процессе культивирования. В случае применения цитозоля ткани печени в системах БПП не

исключается воздействие на РР стромальных элементов [44].

В последние годы появились сообщения об использовании для стимуляции регенераторных процессов в печени факторов роста, в частности, HGF (фактор роста гепатоцитов), повышающего митотическую активность гепатоцитов и участвующего в регуляции матрикс-разрушающих протеаз [45, 46].

Таким образом, новые технологии лечения ОПН методом ТГ могут позволить пациентам, находящимся в листе ожидания на трансплантацию печени, стабилизировать состояние и дожидаться донорского органа.

Применение метода ТГ может способствовать уменьшению смертности при ОПН и улучшать результаты лечения метаболических болезней печени.

Резюмируя мировой опыт клинического использования трансплантации гепатоцитов за последние 10 лет, можно сделать следующие выводы:

- 1) метод позволяет надежно корректировать метаболические дефекты (как наследственные, так и приобретенные (появляющиеся при развитии ОПН различного генеза), связанные с нарушением функции гепатоцитов, в течение нескольких месяцев;
- 2) метод доступен только в специализированных на лечении ОПН клиниках;
- 3) метод может служить в качестве «моста» перед трансплантацией печени;
- 4) более широкому распространению методов клеточной терапии в клинике и развитию ТГ будет способствовать поиск новых источников клеточного материала (культивирование собственных гепатоцитов, генно-измененных алло- и ксено-гепатоцитов, клеточных линий, стволовых клеток трупной печени, клеток костного мозга, дифференцировка и экспансия собственных стволовых клеток).

Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение характеристик состояния вводимых клеток, способа их введения, определение количества вводимых клеток, определение временных границ, когда пациентам еще возможна ТГ.

Литература

1. Amathieu R., Levesque E., Merle J.C., Chemit M., Costentin C., Compagnon P., Dhonneur G. Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2013;32(6):416-421. doi: 10.1016/j.annfar.2013.03.004.
2. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Этиология и патогенез острой печеночной недостаточности. *Клиническая физиология кровообращения.* 2016;13(2):75-84. [Yarustovskij M.B., Abramyan M.V., Komardina E.V. Etiology and pathogenesis of acute liver failure. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya.* 2016;13(2):75-84. (in Russian)].
3. Дмитриева Е.В., Буеверов А.О., Москалева Е.У. Иммунопатогенез хронических вирусных гепатитов. *Медицинская иммунология.* 2001;3(2):218-219. [Dmitrieva E.V., Bueverov A.O., Moskaleva E.U. Immunopathogenesis of chronic viral hepatitis. *Meditsinskaya immunologiya.* 2001;3(2):218-219. (in Russian)].
4. Faria L.C., Ychai P., Saliba F. et al. Etiology, outcome and early causes of death in 427 patients with acute liver failure (ALF): A 20 year single-center experience. *J. Hepatol.* 2006;44(2):61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(06\)80140-80146](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(06)80140-80146).

5. Etogo-Asse F.E., Vincent R.P., Hughes S.A. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int.* 2011;32:128-136.
6. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: Медицина; 2000. [Haitov R.M. Immunologiya. Moscow: Medicina; 2000. (in Russian).]
7. Лифшиц В.Б., Белоглазова Г.И., Михайленко О.А. и соавт. Компьютерное моделирование прогноза течения патологического процесса в клинике внутренних болезней. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2011;5:33. [Lifshic V.B., Beloglazova G.I., Mihajlenko O.A. et al. Computer modeling of the prognosis of the course of the pathological process in the clinic of internal diseases. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy.* 2011;5:33].
8. Singhal A., Neuberger J. Acute liver failure: Briding to transplant or recovery – are we there yet? *J. Hepatol.* 2007;46(4):557-564. doi.org/10.1016/j.jhep. 2007. 01.010
9. Daniel R.G., Jody R., Jorge R. Acute Liver Failure of Indeterminate Etiology: A Comprehensive Systematic Approach by An Expert Committee to Establish Causality. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):13-19. doi: 10.1038/s41395-018-0160-2.
10. Datta G., Fuller B.J., Davidson B.R. Molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury: insights from transgenic knockout models. *World J. Gastroenterol.* 2013. 2021;19(11):1683-1698. doi: 10.3748/wjg.v19. i11.1683..
11. DeLeve L.D. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1861-1866. doi: 10.1172/JCI66025.
12. Yanzhen B., Xiyu L., Chuanping S et al. Transplanted adult human hepatic stem/progenitor cells prevent histogenesis of advanced hepatic fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride. *Am J Transl Res.* 2019;11(4):2350-2358. E Collection 2019.
13. Zhang Z., Wang F.S. Stem Cell Therapies for Liver Failure and Cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013;59(1):183-185. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.018.
14. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Платонова Л.В., Атауллаханов Р.И., Ионовкина Н.Н., Погосян Г.С., Кочергин М.В. Уменьшение повреждения печени при ее обширной резекции и токсическом поражении (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии.* 2008;1:51-55. [E.I. Galperin, T.G. Dyuzheva, L.V. Platonova, R.I. Ataullakhanov, N.N. Ionochkina, G.S. Pogosjan, M.V. Kochergin. Liver Injury Reduction During it's Extended Resection and Toxic Lesions (Experimental Investigation). *Annaly hirurgicheskoygepatologii.* 2008;1:51-55. (in Russian).]
15. Bémeur C., Butterworth R.F. Liver-brain proinflammatory signalling in acute liver failure: role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema. *Metab. Brain. Dis.* 2013;28(2):145-150. doi: 10.1007/s11011-012-9361-3.
16. Ge P.S., Runyon B.A. Serum ammonia level for the evaluation of hepatic encephalopathy. 2014;312(6):643-644. doi: 10.1001/jama.2014.2398.
17. Baine A.M., Hori T., Chen F., Gardner L.B., Uemoto S., Nguyen J.H. Fulminant liver failure models with subsequent encephalopathy in the mouse. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(6):611-619. doi: 10.1016/s1499-3872(11)60104-60105.
18. Sundaram S.S., Alonso E.M., Narkewicz M.R., Zhang S., Squires R.H. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J. Pediatr.* 2011;159(5):813-818.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.016.
19. Хазанов А.И. Усовершенствование системы Child-Pugh в целях повышения точности прогноза цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2002;12(2):16-20. [Hazanov A.I. Improvement of the Child-Pugh system to improve the accuracy of the prognosis of liver cirrhosis. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2002;12(2):16-20. (in Russian).]
20. Du K., Farhood A., Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Toxicol.* 2017;91(2):761-773. doi: 10.1007/s00204-016-1692-0.
21. Wu C.X., Zou Q., Zhu Z.Y., Gao Y.T., Wang Y.J. Intrahepatic transplantation of hepatic oval cells for fulminant hepatic failure in rats. *World J Gastroenterol.* 2009;15(12):1506-1511. doi: 10.3748/wjg.15.1506.
22. Xie Y., Ramachandran A., Breckenridge D.G., Liles J.T., Lebofsky M., Farhood A., Jaeschke H. Inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1 protects against acetaminophen-induced liver injury. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;286(1):1-9. doi: 10.1016/j.taap.2015.03.019.
23. Hongxia L., Ke H., Teng S., et al. Mesenchymal Stem Cell/Red Blood Cell-Inspired Nanoparticle Therapy in Mice with Carbon Tetrachloride-Induced Acute Liver Failure. *ACS Nano.* 2018 Jul 24;12(7):6536-6544. doi: 10.1021/acsnano.8b00553.
24. Hussaini S.H., Farrington E.A. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):67-81. doi: 10.1517/14740338.2013.828032.
25. Juliane I.B., Luping G., Swati J-B. Fibrin-mediated integrin signaling plays a critical role in hepatic regeneration after partial hepatectomy in mice. *Ann Hepatol.* Sep-Oct. 2016;15(5):762-772. doi: 10.5604/16652681.1212587.
26. Woolbright B., Jaeschke H. The impact of sterile inflammation in acute liver injury. *J Clin Transl Res.* 2017;3(1):170-188. doi: 10.18053/jctres.03.2017S1.003.
27. Katselis C., Apostolou K., Feretis T., Papanikolaou I., Zografos G.C., Toutouzas K., Papalois A. Role of stem cells transplantation in tissue regeneration after acute or chronic acetaminophen induced liver injury. *J Invest Surg.* 2016;29(2):112-120. doi: 10.3109/08941939.2015.1086040.
28. Xie Y., McGill M.R., Du K., Dorko K., Kumer S.C., Schmitt T.M., Ding W.-X., Jaeschke H. Mitochondrial protein adducts formation and mitochondrial dys-

- function during N-acetyl-m-aminophenol (AMAP)-induced hepatotoxicity in primary human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;289(2):213-222. doi: 10.1016/j.taap.2015.09.022.
29. Duan L., Davis J.S., Woolbright B.L., Du K., Cahkraborty M., Weemhoff J., Jaeschke H., Bourdi M. Differential susceptibility to acetaminophen-induced liver injury in sub-strains of C57BL/6 mice: 6N versus 6J. *Food Chem Toxicol.* 2016;98(Pt B):107-118. doi: 10.1016/j.fct.2016.10.021.
 30. Du K., Xie Y., McGill M.R., Jaeschke H. Pathophysiological significance of c-jun N – terminal kinase in acetaminophen hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(11):1769-1779. doi: 10.1517/17425255.2015.1071353. Epub 2015 Jul 20
 31. Mossanen J.C., Krenkel O., Ergen C., et al. Chemokine (C-C motif) receptor 2-positive monocytes aggravate the early phase of acetaminophen-induced acute liver injury. *Hepatology.* 2016;64(5):1667-1682. doi: 10.1002/hep.28682.
 32. Chastre A., Bélanger M., Beauchesne E., Nguyen B.N., Desjardins P., Butterworth R.F. Inflammatory cascades driven by tumor necrosis factor- α play a major role in the progression of acute liver failure and its neurological complications. *PLoS One.* 2012;7(11):49670. doi: 10.1371/journal.pone.0049670.
 33. Альперович Б.И., Орлов А.В., Киселёва Ю.В. Криодеструкция как метод лечения цирроза печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2005;10(3):26-31. [Al'perovich B.I., Orlov A.V., Kiselyova Y.V. Cryodestruction as a method of treating liver cirrhosis. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii.* 2005;10(3):26-31. (in Russ).]
 34. Michalopoulos G.K. Hepatostat: liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017;65(4):1384-1392. doi: 10.1002/hep.28988
 35. Park J.H., Kim K.H., Lee W.R., Han S.M., Park K.K. Protective effect of melittin on inflammation and apoptosis in acute liver failure. *Apoptosis.* 2012;17(1):61-69. doi: 10.1007/s10495-011-0659-0.
 36. Kuhn A., Weiler-Normann C., Schramm C., Kluge S., Behne M.J., Lohse A.W., Bente D. Acute liver failure following minocycline treatment – a case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2012;50(8):771-775. doi: 10.1055/s-0031-1299443.
 37. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P., Verslype C., Fevery J., Nevens F. Review article: non – biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):351-363. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02765.x.
 38. Anand A.C. Bio-artificial liver from cultured human fetal hepatocytes: feasibility and prospects. *Trop Gastroenterol.* Jan-Mar 2000;21(1):22-27.
 39. Scheving L.A., Zhang X., Stevenson M.C., Threadgill D.W., Russell W.E. Loss of hepatocyte EGFR has no effect alone but exacerbates carbon tetrachloride-induced liver injury and impairs regeneration in hepatocyte Met-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308(5):364-377. doi: 10.1152/ajpgi.00364.2014
 40. Schwarz K.B., Dell O.D., Lobritto S.J., et al. Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Analysis of viral testing in nonacetaminophen pediatric acute liver failure. *JPediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(5):616-623. doi: 10.1097/MPG.0000000000000512.
 41. Рунович А.А., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Никифоров С.Б., Бери́на А.А., Марченко В.И. Изменения показателей липидного обмена и системы гемостаза при внутривенной и внутрипеченочной трансплантации неонатальных аллогенных гепатоцитов в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии. *Патофизиология и экспериментальная терапия.* 2005;1:14-16. [Runovich A.A., Pivovarov Yu.I., Kuril'skaya T.E., Nikiforov S.B., Berina A.A., Marchenko V.I. Changes in lipid metabolism and hemostasis system during intravenous and intrahepatic transplantation of neonatal allogeneic hepatocytes under conditions of experimental hypercholesterolemia. *Patofiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2005;1:14-16. (In Russian)].
 42. Li J., Zhang L., Xin J., et al. Immediate intraportal transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cells prevents death from fulminant hepatic failure in pigs. *Hepatology.* 2012;56(3):1044-1052. doi: 10.1002/hep.25722.
 43. Liu W.H., Ren L.N., Wang T., Navarro-Alvarez N., Tang L.-J. The involving roles of intrahepatic and extrahepatic stem/progenitor cells (SPCs) to liver regeneration. *Int J Biol Sci.* 2016;12(8):954-963. doi: 10.7150/ijbs.15715.
 44. Lutkewitte A.J., Schweitzer G.G., Kennon-McGill S., Clemens M.M., James L.P., Jaeschke H., Finck B.N., McGill M.R. Lipin deactivation after acetaminophen overdose causes phosphatidic acid accumulation in liver and plasma in mice and humans and enhances liver regeneration. *Food Chem Toxicol.* 2018;115:273-283. doi: 10.1016/j.fct.2018.03.014
 45. Ma Y., Lv X., He J., Liu T., Wen S., Wang L. Wnt agonist stimulates liver regeneration after small-for-size liver transplantation in rats. *Hepatol Res.* 2016;46(3):154-164. doi: 10.1111/hepr.12553.
 46. Stutchfield B.M., Antoine D.J., Mackinnon A.C. et al. CSF1 Restores Innate Immunity Following Liver Injury in Mice and Serum Levels Indicate Outcomes of Patients with Acute Liver Failure. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1896-1909.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.053.

ЎТКИР ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ХУЖАЙРА ТЕХНОЛОГИЯЛАРИДАН ТАЖРИБАДА ФОЙДАЛАНИШ ИМКОНИАТЛАРИ ВА ИСТИҚБОЛЛАРИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

М.Д. УРАЗМЕТОВА, Ф.А. ХАДЖИБАЕВ, А.Г. МИРЗАКУЛОВ

Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада ўткир жигар етишмовчилигини даволаш муаммосининг долзарблиги ҳақида маълумот берилган. Гепатологиянинг замонавий ютуқларига кўра асосий этиологик омиллар ва патогенезнинг умумий тушунчаси ўз аксини топган. Иммуни тизимидаги номутаносиблик ўткир жигар етишмовчилиги патогенезидаги асосий босқичлардан бири бўлиб ҳисобланади. Шу билан бирга, хужайра технологиялари оғир ўткир жигар шикастланишини даволашда истиқболли йўналиш сифатида тақдим этилади. Мақолада жигар етишмовчилигида гепатоцитларнинг трансплантация имкониятлари келтирилган.

Калит сўзлар: етишмовчилик, хужайра технологиялари, тажриба.

Сведения об авторах:

Уразметова Маиса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая экспериментальной лабораторией РНЦЭМП.

Хаджибаев Фарход Абдухакимович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экстренной хирургии РНЦЭМП.

Мирзакулов Акмал Гафуржанович – кандидат медицинских наук, специалист по новым медицинским технологиям отдела внешних связей и новых технологий РНЦЭМП.
E-mail: akmalka84@mail.ru,
Тел.: +998946398024.

Поступила в редакцию 08.07.2021

Information about authors:

Urazmetova Maisa Dmitrievna – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Experimental Laboratory of the RRCEM.

Khadjibaev Farkhod Abdukhakimovich – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Emergency Surgery of the Republican Research Center of Emergency Medicine.

Mirzakulov Akmal Gafurjanovich – PhD, Specialist in New Medical Technologies, Department of External Relations and New Technologies, RRCEM.
E-mail: akmalka84@mail.ru.

Received 08.07.2021