



УДК 611.36:616.36(075.83)  
DOI 10.53065/kaznmu.2022.59.22.013

Е.Б. Куракбаев<sup>1</sup>, С.С. Сапарбаев<sup>2</sup>, Б.С. Турдалиева<sup>1</sup>, В.В. Щукин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> КМУ «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан.

<sup>2</sup>ЗКМУ «им.Марата Оспанова» Актөбе, Республика Казахстан.

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Москва, Россия.

Yedil Kurakbayev Bekbayevich <https://orcid.org/0000-0003-1481-9618>

Samat Saparbayev <https://orcid.org/0000-0002-9570-4240>

Turdaliev Botagoz <https://orcid.org/0000-0003-4111-6440>

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ДИФФУЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Резюме.** Определение ВОЗ цирроз печени (ЦП) – процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией органа в аномальные узелки в результате следующих процессов: непрерывный некроз гепатоцитов, непрерывная регенерация гепатоцитов, несбалансированный фиброгенез, нарушение архитектоники печеночной долики с появлением ложных долек. До середины двадцатого века единственным лечением оставалось только трансплантация печени, но осложнении и летальность после трансплантации остается очень высока. Поэтому ученые всего мира ищут альтернативу трансплантации печени. Развитие электронных технологии способствует развитию биотехнологии и клеточной трансплантации.

**Методы:** В этом обзоре обобщено исследования в области лечения заболеваний печени на основе стволовых клеток.

**Результаты:** Приведены несколько типов клеток для регенерации печени, это- эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки и гемопоэтические стволовые клетки.

**Заключение:** Терапия на основе стволовых клеток может быть перспективным методом лечения, которая полностью или частично уменьшит осложнения основного заболевания.

**Ключевые слова:** фетальные стволовые клетки, биотехнологии, цирроз печени, гепатоциты, внутривенная трансплантация, диффузные поражения печени.

Е.Б. Куракбаев<sup>1</sup>, С.С. Сапарбаев<sup>2</sup>, Б.С. Турдалиева<sup>1</sup>, В.В. Щукин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «ҚДСЖМ» ҚМУ Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>2</sup> «Марат Оспанов атындағы» БҚМУ, Актөбе қ., Қазақстан Республикасы.

<sup>3</sup> «Дмитрий Рогачев атындағы БГОИ ҰМЗО» ФМБМ. Мәскеу қ., Ресей.

## БАУЫРДЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ ДИФФУЗДЫ ЗАҚЫМДАНУЫН БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫ ҚОЛДАНУ АРҚЫЛЫ ЕМДЕУ

**Түйін** ДДҰ анықтамасы бауыр циррозы - келесі процестер нәтижесінде фиброзбен және ағзаның қалыптан тыс түйіндерге айналуымен сипатталатын процесс: гепатоциттердің үздіксіз некрозы, гепатоциттердің үздіксіз регенерациясы, теңгерімсіз фиброгенез, жалған лобулалардың пайда болуымен бауыр лобуласының архитектурасының бұзылуы. Жиырмасыншы ғасырдың ортасына дейін жалғыз емдеу тек бауырдың трансплантациясы болды, бірақ трансплантациядан кейінгі асқынулар мен өлім-жітім өте жоғары болып қала беруде. Сондықтан бүкіл әлемдегі ғалымдар бауыр трансплантациясына балама іздейді. Электрондық технологиялардың дамуы биотехнология мен жасушалық трансплантацияның дамуымен қатар жүреді.

**Әдістері:** бұл шолуда бағаналы жасушаларға негізделген бауыр ауруларын емдеу бойынша зерттеулер жинақталған. Бұл эмбрионалды бағаналы жасушалар, индукцияланған плюрипотентті бағаналы жасушалар, мезенхималық бағаналы жасушалар және гемопоэтикалық бағаналы жасушалар.

**Қорытынды:** бағаналы жасушаларға негізделген терапия негізгі аурудың асқынуын толығымен немесе ішінара төмендететін перспективті емдік әдіс болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** ұрықтың бағаналы жасушалары, биотехнологиялар, бауыр циррозы, гепатоциттер, тамыр ішілік трансплантация, бауырдың диффузды зақымдануы.



Ye.B. Kurakbayev<sup>1</sup>, S.S. Saparbayev<sup>2</sup>, B.S. Turdaliev<sup>1</sup>, V.V. Shcukin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> KМУ "KSPH", Almaty city, Republic of Kazakhstan.

<sup>2</sup> WKMU "named after Marat Ospanov", Aktobe city, Republic of Kazakhstan.

<sup>3</sup> «Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» Moscow, Russia.

## TREATMENT OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DAMAGE USING STEM CELLS

**Resume.** WHO Definition cirrhosis of the liver is a process characterized by fibrosis and transformation of an organ into abnormal nodules as a result of the following processes: continuous necrosis of hepatocytes, continuous regeneration of hepatocytes, unbalanced fibrogenesis, violation of the architectonics of the hepatic lobule with the appearance of false lobules. Until the middle of the twentieth century, the only treatment was organ transplantation (liver), but complications and mortality after transplantation remain very high. Therefore, scientists around the world are looking for an alternative to liver transplantation. The development of electronic technology accompanies the development of biotechnology and cell transplantation.

**Methods:** This review summarizes research in the field of treatment of liver diseases based on stem cells.

**Results:** Several types of cells for liver regeneration are given, these are embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells.

**Conclusion:** Stem cell-based therapy may be a promising treatment method that will completely or partially reduce the complications of the underlying disease.

**Key words:** fetal stem cells, biotechnologies, liver cirrhosis, hepatocytes, intravenous transplantation, diffuse liver lesions.

### Введение.

Диффузные изменения в печени вызываются различными причинами, к одним из грозных диффузных поражений относится цирроз печени. Цирроз печени (греческий *kirrhos* лимонно-желтый + *-osis*) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся разрастанием соединительной ткани, патологической регенерацией ткани печени и перестройкой структуры органа, проявляющееся выраженными в разной степени признаками функциональной недостаточности печени и портальной гипертензии [1]. Первое описание этого заболевания было за авторством Гиппократ в пятом веке до нашей эры [2]. Термин «цирроз печени» был введен в 1819 году Р. Лаэннеком из-за желтоватого цвета больной печени [3].

Цирроз печени является одним из наиболее распространённых хронических диффузных поражений печени во всем мире. Этиология цирроза различная, начиная от вирусного гепатита до аутоиммунного гепатита и т.д. Чаще всего, употребление алкогольных напитков может привести к циррозу, а также усугубить уже имеющиеся заболевания печени. На сегодняшний день все еще не существует четкого единого мнения о лечении цирроза [4]. Единственным способом является борьба с осложнениями в виде различных синдромов и симптомов, к замедлению дальнейшего прогрессирования цирроза. Если печень сильно повреждена, единственным вариантом лечения может быть только пересадка печени [5]. Невзирая на современные успехи интенсивной терапии в трансплантологии уровень летальности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, по прогнозу ВОЗ в течение последующих лет летальность от заболеваний печени будет только возрастать.

Для многих людей с терминальной стадией заболевания печени единственным вариантом лечения является трансплантация печени. Тем не менее, отторжение трансплантата печени наблюдается у 24% -80% пациентов, и пожизненные лекарственные схемы, которые следуют за процедурой трансплантации, которая приводят к серьезным побочным эффектам [6].

Глобальные показатели смертности от заболеваний печени составляют около двух миллионов в год. Это включает в себя один миллион смертей, вызванных осложнениями из-за цирроза, и остальные вследствие

вирусного гепатита и рака печени. Несмотря на то, что трансплантация печени является второй наиболее распространенной процедурой трансплантации во всем мире, доступность подходящей печени для трансплантации низкая и не соответствует высокому спросу, менее 10% глобальных потребностей в трансплантации удовлетворяются нынешними темпами. [7].

Например, приблизительно 30 миллионов человек в США имеют заболевания печени, и около 40 000 из них будут прогрессировать до конечной стадии заболевания печени, которое ответственно за >30 000 смертей ежегодно в США Единственным лечением пациентов с терминальной печеночной недостаточностью является трансплантация органа. Нехватка донорской печени, высокая стоимость процедуры и потребность в пожизненной иммуносупрессии являются ограничениями для ее рутинного применения [8]. По данным ресурса World Life Expectancy смертность от заболевания печени в Республике Казахстан за 2018 год составил 45,60 на 100 000 населения, определив 14 место по этому показателю в рейтинге с участием 183 стран мира [9].

**Цель работы.** Анализ литературы трансплантации стволовых клеток в регенеративной медицине с применением биотехнологии.

### Материалы и методика исследования.

Информационный поиск материалов был проведен с использованием веб-интерфейсов: e-Library, PubMed, MEDLINE и cyberleninka. Поиск проводился по теме и комбинации ключевых слов, инновации в области биоинженерии органов для регенеративной медицины, включающих трансплантацию. Для составления обзора изучались все доступные публикации по данной теме. Глубина поиска не была ограничена, оригинальный язык – английский и русский. Критерии включения: оригинальные полнотекстовые научные статьи, обзоры литературы, систематические обзоры, методические рекомендации ВОЗ, тематические исследования в области регенеративной медицины в открытом доступе на английском и русском языках. Критерии исключения: публикации, не имеющие доказательной базы, резюме материалов, личные сообщения, не отражавшие основной значимости. По результатам анализа, есть множество данных об экспериментальных выполненных трансплантациях у животных, например, на органы почек,



поджелудочной железы, печени, сердца, легких и кишечника. Последние достижения в клеточной биологии показывают терапевтический потенциал стволовых клеток [10,11,12].

**Результаты.** Трансплантация органов по прогнозам, будет увеличиваться по мере роста продолжительности жизни и заболеваемости. Биоинженерные технологии в регенеративной медицине, бросают вызов эффективности текущей модели трансплантации органов аллотрансплантата. Проблемы трансплантации — это огромный спрос и стратегия без иммуносупрессии [13]. Они возникают из-за увеличения разрыва между спросом и предложением, необходимости пожизненной иммуносупрессии, которая может сопровождаться инвалидностью реципиента и донора. Регенеративная медицина предназначена для замены тканей и регенерации органов для функционального восстановления органа и в целом всего организма, что представлять собой решение вышеперечисленных проблем. Трансплантация органов последние годы переходит в регенеративную эру в тандеме с другими разработками, такими как биоинженерная технология и трансплантация между группами крови или между несовместимыми донорами [14,15]. В настоящее время при органной трансплантации, проводится долгосрочное ведение реципиентов трансплантата, которая сосредоточено на снижении заболеваемости и смертности, при этом балансируя побочные эффекты иммуносупрессивных препаратов с риском недостаточности трансплантата. Лечение хронических заболеваний можно назвать технологией на полпути, потому что основное внимание уделяется не лечению [16]. Трансплантацию органов следует рассматривать как половинчатую технологию по двум причинам: она не нацелена непосредственно на основное заболевание, а долгосрочная иммуносупрессия вызывают побочные эффекты, изменяющие жизнь. Регенеративная медицина может сделать трансплантацию органов полноценной технологией, если можно будет избежать медикаментозного лечения. Что доказана имплантацией участков мочевыводящих путей или верхних дыхательных путей, но это только вопрос времени, когда сложные органы будут воспроизведены с помощью биоинженерии. Современный арсенал лекарственных средств, используемый в лечении хронических диффузных поражениях печени эффективен лишь в коррекции манифестных форм хронического гепатита. Высокая частота побочных эффектов, как от консервативной терапии хронических диффузных поражений печени, так и при широкомасштабных хирургических вмешательствах требует лечения данной категории больных в крупных гепатологических центрах. Пересадка печени - радикальное, но одновременно технически сложное лечение таких больных. Высокая стоимость операции, ее трудоемкость, необходимость в пожизненном применении дорогостоящих лекарственных препаратов реально делают трансплантацию печени недоступной для основной массы пациентов. Возникающие в послеоперационном периоде различные осложнения, особенно инфекционные, риск хронического отторжения, развитие лимфолиферативных и других осложнений резко снижают эффективность данного лечения [17].

Новое направление клинической трансплантологии – внутривенная клеточная трансплантация - позволяет избежать многих недостатков от пересадки цельной печени [18]. Пожизненная иммуносупрессия исключается так как это третий тип дифференцировки стволовых клеток в которых нет антиген-презентирующих CD-клеток, но в них заложены ядро (ДНК) мишени гепатоцитов в случае некорректного мейоза или митоза (процесс деления клеток) наступает апоптоз (регулируемый процесс программируемой клеточной гибели) за счет уже имеющего ДНК. Многие исследования показали, что различные типы стволовых клеток являются перспективными кандидатами на замену клеток печени [19].

Инновационные биоинженерные технологии в регенеративной медицине направлены на восстановление и регенерацию плохо функционирующих органов. Одной из целей является достижение улучшения общего состояния.

Стволовые клетки можно разделить на эмбриональные и взрослые. Одной из самых ранних форм технологии это использование эмбриональных стволовых клеток. Эмбриональные стволовые клетки, которые находятся во внутренней клеточной массе эмбрионов стадии бластоцисты, сохраняют свою способность дифференцироваться во все типы взрослых клеток. В некоторых исследованиях сообщалось, что гепатоциты, полученные из эмбриональных стволовых клеток, демонстрируют печеночные характеристики [20]. Человеческие эмбриональные стволовые клетки, способствуют восстановлению поврежденных тканей печени на мышиной модели путем замены клеток и доставки трофических факторов, поддерживающих регенерацию печени [21]. Дифференцированные клетки смогли репопулировать печень и спасти функцию печени у мышей с острой токсичностью, вызванной ацетаминофеном [22]. Однако метод остается ограниченным из-за этических дилемм, связанных с использованием человеческих эмбрионов [23].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки, впервые разработанная лабораторией Синьи Яманаки показали, что взрослые клетки могут быть перепрограммированы обратно в плюрипотентное состояние, обладающее неограниченной способностью к дифференцировке. Эти клетки называются индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками [24]. При использовании индуцированных плюрипотентных клеток неизвестность иммунного ответа остается еще открытым и спорным вопросом.

Стволовые клетки взрослых являются мультипотентными стволовыми клетками с ограниченным клеточным потенциалом. Они включают нервные стволовые клетки, которые дают начало различным нервным клеткам, и гемопоэтические стволовые клетки, которые генерируют все типы клеток крови.

Мезенхимальные стволовые клетки являются еще одним клеточным ресурсом для лечения поврежденной ткани печени. Они наиболее “мультипотентные” в организме человека, что означает, что они могут дифференцироваться во многие типы клеток [25]. Мезенхимальные стволовые клетки обладают пластичностью, их потенциальное терапевтическое применение в области регенерации



привлекает много внимания. Тем не менее, исследования в успешном лечении заболеваний печени все еще необходимы.

Гемопоэтические стволовые клетки выделяются из костного мозга и пуповинной крови. Они могут генерировать во все типы клеток крови. Было продемонстрировано, что они также могут быть индуцированы для генерации гепатоцитов в лечении поврежденных тканей и улучшения функции печени [26]. Однако механизм действия еще неясен. Также ученые ищут другие источники стволовых клеток.

Технологии, связанные с клеточной терапией на основе стволовых клеток при поражениях печени включает в себя не только трансплантацию клеток, но и технологии их культивирования, которая охватывает различные методики и требует его литературного анализа в будущем. Регенеративная медицина имеет перспективы в широком спектре областей, которая может стать новым рубежом для трансплантационной медицины [27].

**Заключение.** В настоящее время проводится множество клинических испытаний, и эти исследования позволят получить представление о клиническом применении клеточной терапии при заболевании печени. Данный обзор направлен на выявление опыта регенеративной медицины, а именно на использование стволовых клеток при хронических диффузных поражениях печени. Последние достижения в клинических исследованиях, механизмов терапевтических эффектов, безопасности и эффективности также будут способствовать клиническому применению в практике на основе стволовых клеток в этой области. Потому что пациенты с циррозом представляют собой особую хирургическую проблему из-за повышенного риска заболеваемости и смертности при любом вмешательстве.

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о долгосрочном воздействии клеточной

терапии при циррозах печени. Ключевым предложением этого исследования заключалось в том, что клеточная терапия даст свои результаты, как улучшение состояния, профилактика осложнения основного заболевания, частичный или полный отказ от иммуносупрессорной терапии и т.д.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

**Финансирование** – не проводилось.

**Авторлардың үлесі.** Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

**Мүдделер қақтығысы** – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ.

**Қаржыландыру** жүргізілмеді.

**Authors' Contributions.** All authors participated equally in the writing of this article.

**No conflicts of interest** have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work.

**Funding** - no funding was provided.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание/ Том 27. Цирроз печени.

2 Cohn, Stephen M. Cohn, Steven T. Brower. Surgery: Evidence-Based Practice. — PMPH-USA, 2012. — 1018 с. — ISBN 9781607951094.

3 Ariel Roguin. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The Man Behind the Stethoscope // Clinical Medicine and Research. — 2006-9. — Т. 4, (3): 230–235. — ISSN 1539-4182.

4 Lee. N. Y., & Suk. K. T. (2020). The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. International Journal of Molecular Sciences, 2021 22(1),199. Published online 2020 Dec 28. doi: 10.3390/ijms22010199

5 Shankar Prinja , Pankaj Bahuguna , Ajay Duseja , Manmeet Kaur , Yogesh Kumar Chawla , Cost of Intensive Care Treatment for Liver Disorders at Tertiary Care Level in India. Pharmcoecon Open 2018 Jun; 2(2): 179–190. Published online 2017 Jul 14. doi: 10.1007/s41669-017-0041-4

6 Wang X, MacParland SA, Perciani CT. Immunological Determinants of Liver Transplant Outcomes Uncovered by the Rat Model. Transplantation. 2021 Sep 1;105(9):1944–1956. doi: 10.1097/TP.0000000000003598.

7 Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. J. Hepatol. 2019;70:151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.

8 Takeishi et al., 2020, Cell Reports 31, 107711 June 2, 2020 <sup>a</sup> 2020 The Author(s). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107711>

9 Заболевание печени, смертность от заболевания печени в странах на 100000 человек, данные ВОЗ от 2018 года. [www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/](http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/)

10 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;32:2818–2823.

11 Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. Cell Stem Cell. 2015;17:11–22.

12 Lane SW, Williams DA, Watt FM. Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. Nat Biotechnol. 2014;32:795–803. [

13 Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: kidney. Am J Transplant 2019; 19: 19–123.

14 Asch DA, Volpp KG. Reimagining halfway technologies with behavioral science. Ann Intern Med 2017; 167: 505–506.

15 Bozek DN, Dunn TB, Kuhr CS, et al. Complete chain of the first global kidney exchange transplant and 3-yr follow-up. Eur Urol Focus 2018; 4: 190–197.





16 Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med* 2016; 374: 940–950.

17 Бралов А.З. Монография: Опыт применением фетальной трансплантации в комплексном лечении хронический диффузных поражений печени в малоинвазивной хирургии. НУР-СУЛТАН 2021.

18 Сапарбаев С.С. Монография: Регенеративная медицина и клеточные технологии в практической медицине. Астана-2020.

19 Kopp JL, Grompe M, Sander M. Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration. *Nat Cell Biol.* 2016;18:238-245.

20 Kuai XL, Shao N, Lu H, Xiao SD, Zheng Q. Differentiation of nonhuman primate embryonic stem cells into hepatocyte-like cells. *J Dig Dis.* 2014;15:27–34.

21 Woo DH, Kim SK, Lim HJ, Heo J, Park HS, Kang GY, et al. Direct and indirect contribution of human embryonic stem cell-derived hepatocyte-like cells to liver repair in mice. *Gastroenterology.* 2012;142:602–611.

22 Tolosa L, Caron J, Hannoun Z, Antoni M, López S, Burks D, et al. Transplantation of hESC-derived hepatocytes

protects mice from liver injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:246.

23 Orlando G, Murphy SV, Bussolati B, et al. Rethinking regenerative medicine from a transplant perspective (and vice versa). *Transplantation* 2019; 103: 237–249.

24 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663-676.

25 Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater.* 2010;20:121-133.

26 Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med.* 2000;6:1229-1234.

27 Куракбаев Е.Б. Биоинженерные технологии в регенеративной медицине и трансплантологии. «Южно-Казахстанская медицинская академия» Вестник № 4 (94): 53-55, 2021, Республиканский научный журнал.

## REFERENCES

1 Bol'shaya Meditsinskaya Entsiklopediya (BME), pod redaktsiyey Petrovskogo B.V., 3-ye izdaniye/ Tom 27. Tsirroz pecheni.

2 Cohn, Stephen M. Cohn, Steven T. Brower. *Surgery: Evidence-Based Practice.* — PMPH-USA, 2012. — 1018 c. — ISBN 9781607951094.

3 Ariel Roguin. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The Man Behind the Stethoscope // *Clinical Medicine and Research.* — 2006-9. — Т. 4, (3): 230–235. — ISSN 1539-4182.

4 Lee. N. Y., & Suk. K. T. (2020). The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021 22(1),199. Published online 2020 Dec 28. doi: 10.3390/ijms22010199

5 Shankar Prinja , Pankaj Bahuguna , Ajay Duseja , Manmeet Kaur , Yogesh Kumar Chawla , Cost of Intensive Care Treatment for Liver Disorders at Tertiary Care Level in India. *Pharmacoecon Open* 2018 Jun; 2(2): 179–190. Published online 2017 Jul 14. doi: 10.1007/s41669-017-0041-4

6 Wang X, MacParland SA, Perciani CT. Immunological Determinants of Liver Transplant Outcomes Uncovered by the Rat Model. *Transplantation.* 2021 Sep 1;105(9):1944-1956. doi: 10.1097/TP.0000000000003598.

7 Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70:151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.

8 Takeishi et al., 2020, *Cell Reports* 31, 107711 June 2, 2020 <sup>a</sup> 2020 The Author(s). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107711>

9 Liver disease, mortality from liver disease in countries per 100,000 people, WHO data from 2018. [www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/](http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/liver-disease/by-country/)

10 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;32:2818-2823.

11 Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell Stem Cell.* 2015;17:11-22.

12 Lane SW, Williams DA, Watt FM. Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Nat Biotechnol.* 2014;32:795-803.

13 Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S et al. OPTN/SRTR 2017 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2019; 19: 19–123.

14 Asch DA, Volpp KG. Reimagining halfway technologies with behavioral science. *Ann Intern Med* 2017; 167: 505–506.

15 Bozek DN, Dunn TB, Kuhr CS, et al. Complete chain of the first global kidney exchange transplant and 3-yr follow-up. *Eur Urol Focus* 2018; 4: 190–197.

16 Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival benefit with kidney transplants from HLA-incompatible live donors. *N Engl J Med* 2016; 374: 940–950.

17 Bralov A.Z. Monografiya: Opyt primeneniym fetal'noy transplantatsii v kompleksnom lechenii khronicheskiiy diffuznykh porazheniy pecheni v maloinvazivnoy khirurgii. NUR-SULTAN 2021.

18 Saparbayev S.S. Monografiya: Regenerativnaya meditsina i kletochnyye tekhnologii v prakticheskoy meditsine. Astana- 2020.

19 Kopp JL, Grompe M, Sander M. Stem cells versus plasticity in liver and pancreas regeneration. *Nat Cell Biol.* 2016;18:238-245.

20 Kuai XL, Shao N, Lu H, Xiao SD, Zheng Q. Differentiation of nonhuman primate embryonic stem cells into hepatocyte-like cells. *J Dig Dis.* 2014;15:27–34.

21 Woo DH, Kim SK, Lim HJ, Heo J, Park HS, Kang GY, et al. Direct and indirect contribution of human embryonic stem cell-derived hepatocyte-like cells to liver repair in mice. *Gastroenterology.* 2012;142:602–611.

22 Tolosa L, Caron J, Hannoun Z, Antoni M, López S, Burks D, et al. Transplantation of hESC-derived hepatocytes protects mice from liver injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6:246.

23 Orlando G, Murphy SV, Bussolati B, et al. Rethinking regenerative medicine from a transplant perspective (and vice versa). *Transplantation* 2019; 103: 237–249.

24 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663-676.

25 Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater.* 2010;20:121-133.

26 Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can



differentiate into hepatocytes in vivo. Nat Med. 2000;6:1229-1234.

27 Kurakbayev Ye.B. Bioinzhenernyye tekhnologii v regenerativnoy meditsine i transplantologii. "Vestnik" of

**Сведения об авторах**

**Куракбаев Едил Бекбаевич**, докторант PhD «Медицина». КМУ «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан. e-mail: [edil\\_747@inbox.ru](mailto:edil_747@inbox.ru)

**Сапарбаев Самат Сагатович**, руководитель, к.м.н., профессор, проректор по стратегическому развитию и международному сотрудничеству ЗКМУ «им.Марата Оспанова» г. Актобе, РК. e-mail: [samat-saparbayev@mail.ru](mailto:samat-saparbayev@mail.ru)

the South-Kazakhstan medicina academy Republican scientific journal.

**Турдалиева Ботагоз Саитовна**, д.м.н., профессор КМУ «ВШОЗ» г. Алматы, Республика Казахстан.

**Щукин В.В.** к.м.н., заведующий отделением анестезиологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», г. Москва, Россия. e-mail: [schukinv@gmail.com](mailto:schukinv@gmail.com)