



УДК 611.013:616.36

DOI 10.53065/kaznmu.2022.10.40.051

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», г. Алматы, Республика Казахстан<sup>2</sup>ЗКМУ «им.Марата Оспанова» г. Актобе, Республика Казахстан<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» г. Москва, РоссияYedil 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>

## МЕТОДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ, КРИОКОНСЕРВАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

**Резюме.** Хронические диффузные поражения печени (ХДПП) включают широкий спектр нозологических самостоятельных диффузных воспалительных заболеваний печени различной этиологии. Повреждение структуры печени приводит к нарушению функции данного органа, что вызывает различные нарушения, например таких как: обменный процесс, метаболические сдвиги, свертываемость крови, иммунная система, детоксикационная функция и т.д. По глобальным данным ХДПП различной этиологии ежегодно растёт, что в свою очередь вызывает рост реципиентов для трансплантации печени. Это проблема очень актуальна в настоящее время и приводит к поиску новых эффективных методов терапии для восстановления и нормализации функции печени. Применение в биоинженерных технологии дает развитие клеточной терапия (трансплантация).

**Методы:** В обзоре обобщено исследования культивирования и криоконсервации стволовых клеток при лечении печени.

**Результаты:** Клеточная терапия на основе стволовых клеток при заболевании печени включает в себя трансплантацию клеток с технологиями культивирования и криоконсервации.

**Заключение:** Клеточная терапия стволовыми клетками в медицинской биоинженерной технологии может быть одним из потенциальных методов лечения при заболевании печени.

**Ключевые слова:** фетальные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, биотехнологии, *in vitro*, *in vivo*, гепатоциты, заболевание 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., Қазақстан.<sup>2</sup>«Марат Оспанов атындағы» БҚМУ, Актобе, Қазақстан<sup>3</sup>"Дмитрий Рогачев атындағы БГОИ ҰМЗО" ФМБМ. Мәскеу, Ресей.

## БАУЫР АУРУЛАРЫН ЕМДЕУДЕ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫ КУЛЬТИВАЦИЯЛАУ, КРИОКОНСЕРВАЦИЯЛАУ ӘДІСТЕРІ

**Түйін.** Әртүрлі этиологиядағы бауырдың тәуелсіз нозологиялық диффузды қабыну ауруларын кең спектрін қамтитын ол бауырдың созылмалы диффузды зақымдануы. Бауыр құрылымының зақымдануы осы органның функциясының бұзылуына әкеледі, ал ол болса мынадай бұзылыстар шақырады: заталмасу процесі, метаболикалық аутқұлыр, қанның ұюы, иммундық жүйе, детоксикация функциясы және т. б. Әр түрлі этиологиялық бауырдың созылмалы диффузды зақымдануы ғаламдық деректер бойынша жыл сайын өсіп келеді, бұл өз кезегінде бауыр трансплантациясы үшін реципиенттердің көбеюіне әкеледі. Бұл проблема қазіргі уақытта өте өзекті және бауыр функциясын қалыпқа келтіру үшін терапияның жаңа тиімді әдістерін іздеуге әкеледі. Биоинженерлік технологияны қолдану жасушалық терапияны (трансплантацияны) дамытуға мүмкіндік береді.

**Әдістері:** Бұл шолуда бауырдың ауруларын емдеуде бағаналы жасушаларды культивациялау және криоконсервациялай туралы зерттеулер жинақталған.

**Нәтиже:** Бауыр ауруы кезінде бағаналы жасуша негізіндегі терапияны қолдану технологиясы жасушаларды культивациялауды, криоконсервациялауды қажет етеді.

**Қорытынды:** Медициналық биоинженерлік технологияда бағаналы жасушалық терапия потенциалды емдеу әдістерінің бірі болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** фетальды, мезенхимальды бағаналы жасушалар, биотехнологиялар, *in vitro*, *in vivo*, гепатоциттер, бауыр ауруы.

Ye.B.Kurakbayev<sup>1</sup>, S.S.Saparbayev<sup>2</sup>, B.S.Turdaliyeva<sup>1</sup>, V.V.Shcukin<sup>3</sup><sup>1</sup> KМУ "KSPH", Almaty city, Kazakhstan.<sup>2</sup> Marat Ospanov WKMU, Aktobe city, Kazakhstan<sup>3</sup> «Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» Moscow, Russia

## METHODS OF CULTIVATION, CRYOPRESERVATION OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES

**Resume.** Chronic diffuse liver lesions include a wide range of nosological independent diffuse inflammatory liver diseases of various etiologies. Damage to the structure of the liver leads to a violation of the function of this organ, which causes various disorders, such as: metabolic process, metabolic shifts, blood clotting, immune system, detoxification function, etc. According to global data, chronic diffuse liver lesions of various etiologies are growing annually, which in turn causes an increase in recipients for liver transplantation. This problem is very relevant at the present time and leads to the search for new effective therapies to restore and normalize liver function. The use of bioengineering technology gives the development of cell therapy (transplantation).

**Methods:** The review summarizes studies on the cultivation and cryopreservation of stem cells in the treatment of liver.

**Results:** Stem cell-based cell therapy for liver disease includes cell transplantation with culture and cryopreservation technologies.

**Conclusion:** Stem cell therapy in medical bioengineering technology may be one of the potential treatments for liver disease.

**Key words:** fetal cells, mesenchymal stem cells, biotechnology, in vitro, in vivo, hepatocytes, liver disease.

### Введение.

Самая первая трансплантация печени человека была выполнена в 1963 году американским хирургом Томасом Старзлом. К сожалению, осложнения и летальность после трансплантации печени остается высокой несмотря на современное развитие интенсивной терапии [1]. Эффективное управление иммуносупрессией занимает центральное место в достижении оптимальных результатов у реципиентов трансплантата печени. Современные схемы иммуносупрессии высокоэффективны в минимизации потери трансплантата из-за острого и хронического отторжения, но также могут вызывать значительный спектр токсичности [2]. Поэтому ученые всего мира ищут альтернативу трансплантации органов, в нашем случае печени. К примеру, клеточная терапия (трансплантация) стволовыми клетками.

Стволовые клетки и клеточная терапия широко обсуждаемая тема в медико-биологической сфере. Гипотеза дифференцировки стволовых клеток в направлении специализированных тканей, а также их замещение поврежденных и стареющих клеточных структур [3,4,5].

При поражениях печени инъекцию стволовых клеток могут вводить в воротную вену, в селезенку, в печень, в брюшную полость и внутривенно. Но описывают низкую выживаемость введенных клеток, с онкологическими и инфекционными рисками [6]. Предполагалось, что способность стволовых клеток к дифференцировке в направлении гепатоцитов делает клеточную терапию адекватным методом лечения цирроза печени [7]. Теоретическая основа клеточной терапии (трансплантации) цирроза остается малоизвестной [8], поскольку гепатоциты способны к митозу и гиперрегенерации с образованием при циррозе узлов-регенератов.

Различную клеточную терапию, включая аллотрансплантацию, предлагают в Японии, в частности, здоровым лицам или при наличии показаний [9]. Клеточная терапия широко распространяется в Индии [10]. Пациенты едут и платят за лечение, в том числе за участие в исследовательских программах [11, 12].

Многие вопросы, касающиеся эффективности и безопасности, пока остаются без ответа [13].

**Цель работы.** Обзор литературы культивирования, криоконсервации стволовых клеток различного

происхождения при использовании клеточной терапии с применением биотехнологии.

### Материалы и методика исследования.

Анализирующий поиск материалов и методов проведен с использованием веб-интерфейсов: e-Library, PubMed, Google Scholar и cyberleninka. Поиск проводился по теме и комбинации ключевых слов, инновации в области биотехнологии в медицине для клеточной терапии, включающих трансплантацию. При составлении литературного обзора изучались все доступные публикации по стволовым клеткам. Основная глубина поиска материала была ограничена до 5 лет, некоторые редкие данные взяты глубиной до 10 лет, оригинальный язык – английский и русский. Критерии включения: оригинальные полнотекстовые научные статьи, обзоры, монографии, тематические исследования в области клеточной терапии в открытом доступе на английском и русском языках. Критерии исключения: публикации, не имеющие резюме материалов, личные сообщения, не отражавшие основной значимости. По результатам анализа, есть множество данных об экспериментальном и клиническом исследовании.

**Результаты.** Имеются исследования, что человеческие эмбриональные стволовые клетки могут дифференцироваться в гепатоциты в двух- и трехмерных системах культивирования *in vitro* [14, 15].

Экспериментальные работы на животных продемонстрировали, что мезенхимальные стволовые клетки, введенные крысам через вену, могут защитить их от развития фиброза печени [16]. Введение парентерального негематопозитических стволовых клеток костного мозга может привести к регрессу фиброза у мышей [17]. Клинические исследования, продемонстрировавшие безопасность и положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток на течение хронических диффузных поражений печени различной этиологии: отсутствие проонкогенного потенциала, улучшение биохимических показателей, снижение воспаления в паренхиме печени, снижение процессов коллагенообразования [18, 19]. Также существуют работы, в результате которых не удалось продемонстрировать влияния мезенхимальных стволовых клеток на снижение фиброза печени [20].

*Методы культивирования In vitro.*



Для дифференцировки стволовых клеток в гепатоциты *in vitro*, преимущественно применяют факторы роста и цитокины, такие как активин А, Wnt3а, фактор роста гепатоцитов, онкостатин М, чтобы индуцировать развитие печени *in vitro* [21, 22]. Для культивирования использует дефинитивную энтодерму в качестве интерфазы во время дифференцировки. Он состоит из двух этапов: первый - генерировать дефинитивную энтодерму из стволовых клеток, второй-индуцировать дифференцировку гепатоцитов из дефинитивной энтодермы [23]. Этот двухэтапный протокол доказал, что генерация энтодермальных клеток печени *in vitro* применима к мезенхимальным стволовым клеткам и эмбриональным стволовым клеткам [24].

Одни применяет последовательную трансдукцию факторов транскрипции, таких как белок ФОРКХЕД Бокс А2, белок ФОРКХЕД Бокс А3 гепатоцитарный ядерный фактор - 4а в плюрипотентные стволовые клетки для повышения эффективности дифференцировки [25]. Другие использует ступенчатое титрование факторов роста и цитокинов для имитации сигнальных путей развития печени *in vivo* [26]. Исследования показали, что гепатоциты, дифференцированные стволовыми клетками, хорошо функционируют *in vitro* и способны репопулировать печень после трансплантации на животных моделях. Несмотря на это все еще остаются проблемы. Например, культивируемые стволовые клетки могут иметь генетическую нестабильность, что является проблемой безопасности [27]. Также, созревание дифференцированных клеток все еще нуждается в усовершенствовании. Следующая проблема связана с крупномасштабным производством клеток для терапевтического применения. Обычно для создания функциональных гепатоцитоподобных клеток уходит около одного месяца с использованием более шести видов цитокинов. Длительное время культивирования и непрерывное потребление цитокинов являются большими проблемами для клинического применения из-за высоких затрат. Благодаря лучшему пониманию сигналов, связанных с дифференцировкой клеток, ученые пытаются манипулировать процессом дифференцировки *in vitro* с низкомолекулярными соединениями [28]. Другие предлагают вариант более экономичный с использованием чистых низкомолекулярных коктейлей [29]. Полученные гепатоциты с помощью низкомолекулярного индуцированного подхода экспрессировали высокие уровни гепатоцит специфических маркеров и отображали биологические функции печени.

#### Метод культивирования *in vivo*.

Также метод дифференцировки и культивирования стволовых клеток в гепатоциты может быть достигнута *in vivo* [30]. Мышиные эмбриональные стволовые клетки дифференцировались в смешанную популяцию гепатоцитов различной зрелости [31]. После инъекции эмбриональных стволовых клеток в селезенку обнаженных мышей гистологический анализ показал, что некоторые области тератом содержат типичные гепатоциты, расположенные в синусоидальной структуре. Достижения в этой области делают применение трансплантированных стволовых клеток более вероятным для лечения заболеваний печени. Однако сигнальные пути, контролируемые дифференцировку клеток,

механизмы и условия пролиферации гепатоцитов, должны быть изучены более глубоко. Новые данные могут принести пользу исследованиям по лечению печеночной недостаточности.

#### Двумерные (2D) культуральные системы.

В последние десятилетия тканевая инженерия внесла наибольший вклад в внедрение 2D. Благодаря использованию 2D культуры было получено множество информации, эта система не может экономически эффективно генерировать количество клеток, необходимых для многих методов лечения, и не полностью воспроизводит условия *in vivo*. Печеночные канальцевые структуры значительно теряются при 2D - культивировании [32]. 2D-платформы для культивирования клеток не масштабируются с минимальной способностью к расширению, достижение высокой плотности клеток в 2D-системе потребует дорогостоящих мероприятий, включая значительные ручные усилия, лабораторное пространство и персонал. Последние инновации в системах культивирования суспензий обеспечивают надежные, контролируемые и масштабируемые платформы, выходящие за рамки традиционных 2D-подходов [33,34].

#### Трехмерные (3D) культуральные системы.

Гепатоцитоподобные клетки, генерируемые многими протоколами, дифференцируются в несколько типов клеток, что указывает на необходимость стадии очистки на заключительном этапе процесса дифференцировки. Кроме того, сообщалось, что фенотип гепатоцитоподобных клеток ближе к фетальным гепатоцитам, чем к зрелым гепатоцитам взрослых [35]. Трехмерные культуральные системы широко применяются в онкологических исследованиях для имитации микроокружения опухоли *in vivo* [36]. В области исследований на основе стволовых клеток система культивирования 3D - печеночных сфероидов является одним из наиболее перспективных методов для гепатоцитоподобных клеток, напоминающих функции печени, такие как активность ферментов и транспорт лекарств. 3D - сфероиды состоят из клеток на разных стадиях, включая пролиферирующие, покоящиеся и апоптотические клетки. Внешние слои 3D - сфероида подвергаются воздействию среды, поэтому клетки внешнего слоя в основном являются пролиферирующими клетками. Внутренние слои испытывают недостаток кислорода, факторов роста и питательных веществ, поэтому внутренние клетки предпочитают оставаться в состоянии покоя. 3D-культуральные модели имеют длительную экспрессию альбумина и высокую секрецию мочевины, выступающую на поверхность [37]. Основным ограничением 3D-культур является отсутствие установленных стандартов. В системах на основе каркасов/матриц клетки высевают на 3D - матрицу или диспергируют в жидкой матрице, затем затвердевают или полимеризуются. Системы на основе 3D без каркасов используют метод принудительного плавления, метод висячих капель или подходы, основанные на перемешивании. Наиболее часто используемыми матрицами/каркасами являются агарозы, коллаген, фибронектин, желатин, ламинин и витронектин. Модель почек печени человека была способна имитировать печеночную ткань *in vitro*. И трансплантация почек печени спасла лекарственно-



индуцированную печеночную недостаточность у мышей.

#### *Биореакторная культура для масштабирования.*

Есть работы по масштабируемую культуру биореактора с перемешанной суспензией гепатоцитоподобных клеток из плюрипотентных стволовых клеток человека [38]. Рапамицин для фазы “эффекта предшествования” и активин А для индукции использовали для стимулирования начальной дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток в биореакторе с перемешанной суспензией. Клетки были дополнительно дифференцированы в гепатоцитоподобные клетки, которые демонстрировали множество особенностей первичных гепатоцитов, включая экспрессию специфических для печени маркеров, секрецию альбумина, выработку мочевины, синтез коллагена. Этот метод масштабирования обеспечивает новую платформу для создания функциональных гепатоцитоподобных клеток и облегчает медицинское применение гепатоцитов, полученных из стволовых клеток.

#### *Технология инкапсуляции клеток.*

Технология инкапсуляции клеток относится к иммобилизации клеток внутри биосовместимой и полупроницаемой мембраны, которая обеспечивает диффузию поступающего кислорода и питательных веществ, а также выводимых наружу метаболитов и отходов жизнедеятельности [39]. Преимуществом инкапсуляции клеток является предотвращение отторжения трансплантата. Эта технология защищает клетки от иммунной системы реципиента и уменьшает использование иммуносупрессивного препарата. Другие преимущества инкапсуляции включают расширение клеток, поддержание жизнеспособности и контроль дифференцировки клеток в направлении желаемой линии [40, 41]. Поэтому инкапсулированные клетки рассматриваются как привлекательный подход для терапевтического применения.

#### *Подготовка трансплантата мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга.*

Берут костный мозг в объеме 40–60 мл за 35–45 дней до введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Для получения аутогенного трансплантата МСК применяли технологию Исайкина Я.И. Модификация заключалась в трехкратном отмывании клеток через 48 часов после удаления неадгезированной фракции. Выполняют несколько пассажей, при которых МСК наращивали *in vitro* в среде IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium) с 10 % эмбриональной телячьей сывороткой (Sigma, США), 2 мМ L-глутамин и 10<sup>-4</sup> М 2-меркаптоэтанол до нужного объема в зависимости от массы тела пациента. Клетки дважды отмывают в Sol. NaCl 0,9%- 10 мл для дальнейшей инфузии пациенту. Принадлежность полученных данным методом клеток к МСК подтверждали наличием поверхностных маркеров CD105, CD90, CD44, CD140. Неспецифическое связывание МКА оценивали с помощью изотипического контроля. К образцу добавляли 20 мкл специфических МКА и изотипического контроля и инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение 25-30 мин. После инкубации с антителами клетки дважды отмывают в фосфатном буфере путем центрифугирования в течение 5 мин при 300 г. Для анализа жизнеспособности клетки окрашивали 0,4 % раствором трипанового синего. При помощи

светового микроскопа визуально подсчитывали в камере Горяева окрашенные были мертвые и неокрашенные были живые [42].

#### *Подготовка трансплантата и криоконсервация фетальных гепатоцитов в Казахстане.*

В качестве донорского материала использовали печень плода человека после индуцированного выкидыша при прерывании беременности по социальным показаниям (согласно приказу МЗ РК № КР ДСМ-122/2020 от 09.10.2020г.) со сроком гестации 16-20 недель. Вес плода при антропометрии составлял 200,0-350,0 г. и соответствовал данным, «ВОЗ критерии живорождения и мертворождения». Способ криоконсервации фетальных стволовых клеток (ФСК) включает гомогенизацию печени плода, получение отмытой взвеси первичной культуры клеток, после помещают в среду Хенкса, добавляя стерильный раствор глицерина в качестве криопротектора, охлаждают полученную смесь до +4°C, затем замораживают до -25°C, после замораживают до -85°C, затем продолжают хранить полученные клетки в низкотемпературном холодильнике при -86°C градусов. Способ обеспечивает длительную криоконсервацию фетальных стволовых клеток и позволяет создать банк ФСК со сроком хранения до 1 года. После разморозки на водяной бане при 37°C, одноклеточную культуру клеток отмывают от криопротектора в 199 питательной среде, его разводят на Sol. NaCl 0,9% до 20ml, и вводят внутривенно. При микроскопии перед трансплантацией, после подсчета на камере Горяева процент жизнеспособных клеток составлял в 5 ml клеточной взвеси есть 6-9x10<sup>6</sup> клеток это 75-80%, а оставшая масса клеток после апоптоза.

Выделяют специфический и неспецифический механизм действия ФСК. Специфический механизм действия — это заместительная клеточная терапия - введение живых эмбриональных клеток, живущих в организме некоторое время и компенсирующих специфические дефекты функций органов и тканей реципиента. Неспецифический механизм действия проявляется в стимуляции регенераторных процессов за счет стадийспецифических белков, пептидов (ростовые факторы, цитокины, тканевые гормоны). Фетальные клетки не вызывают иммунной реакции отторжения, поскольку в 1 и 2 триместрах гестации еще не экспрессированы белки гистосовместимости 1 и 2 класса [43-55].

**Обсуждение.** Множество положительных результатов, полученных в экспериментах не является бесспорным доказательством эффективности. В современном мире наблюдается рост числа медицинских кабинетов и клиник, предлагающих клеточную терапию с недоказанной клинической эффективностью и недостаточно изученными побочными эффектами [56]. Распространение «стволового туризма» производится с помощью рекламы через интернет, к сожалению эффективность может часто преувеличиваться. В просторах интернета публикуются описания успешной клеточной терапии вплоть до создания органов *in vitro* с последующим функционированием *in vivo*, в том числе у человека. Увеличение интереса «клеточного туризма», главным образом в странах Азии и Латинской Америки. Один из главных недостатков такого туризма это отсутствие дальнейшего наблюдения пациента. Например, по поводу безопасности методов клеточной терапии,



применяемых в Китае [57]. Различную клеточную терапию, аллотрансплантацию, предлагают в Японии [58]. Широко применяется клеточная терапия и в Индии [59]. В виду множество таких предложении и без дальнейшего контроля пациентов после имплантации, а также неизвестного происхождения стволовых клеток, в сети есть сообщения об опасных для жизни осложнениях, но могут ли быть они обоснованными и вызванными чистой культурой вопрос спорный. Не исключено что некоторые ученые предвзято относятся к клеточной терапии. Пожалуй, методы лечения должны применяться в рамках методологический корректных исследованиях, которые будут свободны от конфликта интересов. Ввиду развития «туризма с применением стволовых клеток» во многих странах, необходимы независимые исследования для оценки эффективности клеточной терапии в клинической практике на международном уровне с использованием чистой культуры во избежание побочных осложнений.

**Выводы.** Регенеративная медицина на основе терапии стволовыми клетками перспективный терапевтический метод для пациентов с терминальной стадией заболевания печени, что может облегчить необходимость трансплантации печени в будущем. Положительные результаты, поступающие из лабораторий по всему миру, полезны для клинического применения. Клиническое использование стволовых клеток имеет смысл, если с их участием формируется адекватно функционирующая ткань или происходит замена поврежденных клеточных элементов с отсутствием побочных эффектов.

**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 Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, et al., Livertransplantation: history, outcomes and perspectives. Einstein (Sao Paulo). 2015 Jan-Mar;13(1):149-52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164.
- 2 Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al., International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 2018 May;102(5):727-743. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.
- 3 Lau A., Kennedy B.K., Kirkland J.L., Tullius S.G. Mixing old and young: enhancing rejuvenation and accelerating aging. J. Clin. Invest. 2019; 129 (1): 4–11. doi: 10.1172/JCI123946.
- 4 Nguyen N., Sussman M.A. Rejuvenating the senescent heart. Curr. Opin. Cardiol. 2015; 30 (3): 235– 239. doi: 10.1097/HCO.000000000000161.
- 5 Neves J., Sousa-Victor P., Jasper H. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging. Cell Stem Cell. 2017; 20 (2): 161–175. doi: 10.1016/j.stem.2017.01.008.
- 6 Kang S.H., Kim M.Y., Eom Y.W., Baik S.K. Mesenchymal stem cells for the treatment of liver disease: Present and perspectives. Gut Liver. 2020; 14 (3): 306–315. doi: 10.5009/gnl18412.
- 7 Guo Y., Chen B., Chen L.-J., Zhang C.-F., Xiang C. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2016; 17: 831–841. doi: 10.1631/jzus. B1600101.
- 8 Nicolas C., Wang Y., Luebke-Wheeler J., Nyberg S.L. Stem cell therapies for treatment of liver disease. Biomedicines. 2016; 4 (1): 2. doi: 10.3390/biomedicines4010002.
- 9 Fujita M., Hatta T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. Regen. Med. 2016; 11 (1): 23–32. doi: 10.2217/rme.15.64.
- 10 Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. Cell Stem Cell. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.
- 11 Knoepfler P. Stem cells: an insider's guide. Singapore: World scientific, 2014. 368 p.
- 12 Zarzeczny A., Clark M. Unproven stem cell-based interventions & physicians' professional obligations; a qualitative study with medical regulatory authorities in Canada. BMC Med. Ethics. 2014; 15: 75. doi: 10.1186/1472-6939-15-75.
- 13 Herbets C., Kwa M., Hermsen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. J. Transl. Med. 2011; 9: 29. doi: 10.1186/1479-5876-9-29.
- 14 Baharvand H., Hashemi S.M., Ashtiani S.K. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into hepatocytes in 2D and 3D culture systems in vitro. Int J Dev Biol. 2006; 50(7): 645-652. doi: 10.1387/ijdb.052072hb.
- 15 Takatsugu T., Yoshikawa M., Kanda S. et al. In vitro differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells identified by cellular uptake of indocyanine green. Stem Cells. 2002; 20(2): 146-154. doi: 10.1634/stemcells.20-2-146.
- 16 Zhao D.-C., Lei J.-X., Chen R. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver



- fibrosis in rats. *World J Gastroenterol.* 2005; 11(22): 3431-3440. doi: 10.3748/wjg.v11.i22.3431.
- 17 Sakaida I, Terai S, Yamamoto N. et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology.* 2004; 40(6): 1304-1311. DOI: 10.1002/hep.20452.
- 18 Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Слупская В.А. и др. Мезенхимальные стволовые клетки в лечении хронических заболеваний печени — от эксперимента к клинической практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012; 6: 13–18.
- 19 Esmaeilzadeh A., Ommati H., Kooshyar M.M. et al. Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Liver Cirrhosis after Correcting Nutritional Anomalies, A Controlled Clinical Study. *Cell J.* 2019; 21(3): 268–272. doi: 10.22074/cellj.2019.6108.
- 20 Kotkas I.E., Erukashvili N., Asadulayev Sh.M. et al. Autologous mesenchymal stem cells in treatment of liver cirrhosis: evaluation of effectiveness and visualization method. *Science and Innovations in Medicine.* 2020; 5(3): 197-203. doi:10.35693/2500-1388-2020-5-3-197-203.
- 21 Touboul T, Hannan NR, Corbinau S, Martinez A, Martinet C, Branchereau S, et al. Generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells under chemically defined conditions that recapitulate liver development. *Hepatology.* 2010;51: 1754-1765.
- 22 Siller R, Greenhough S, Naumovska E, Sullivan GJ. Small-molecule-driven hepatocyte differentiation of human pluripotent stem cells. *Stem cell Reports.* 2015;4: 939-952.
- 23 Toivonen S, Lundin K, Balboa D, Ustinov J, Tamminen K, Palgi J, et al. Activin A and Wnt-dependent specification of human definitive endoderm cells. *Exp Cell Res.* 2013;319: 2535-2544.
- 24 Borowiak M, Maehr R, Chen S, Chen AE, Tang W, Fox JL, et al. Small molecules efficiently direct endodermal differentiation of mouse and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell.* 2009;4: 348-358.
- 25 Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Katayama K, Higuchi M, Tashiro K, et al. Efficient generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells by HNF4 $\alpha$  transduction. *Mol Ther.* 2012;20: 127-137.
- 26 Noto FK, Duncan SA. Generation of hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells. In: Sell S, editor. *Stem Cells Handbook.* New York: Humana Press; 2013. pp. 139–47.
- 27 Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell.* 2015; 160:299–312.
- 28 Zhou M, Li P, Tan L, Qu S, Ying QL, Song H. Differentiation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes induced by a combination of cytokines and sodium butyrate. *J Cell Biochem.* 2010;109: 606-614.
- 29 Du C, Feng Y, Qiu D, Xu Y, Pang M, Cai N, et al. Highly efficient and expedited hepatic differentiation from human pluripotent stem cells by pure small-molecule cocktails. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9:58.
- 30 Duan Y, Catana A, Meng Y, Yamamoto N, He S, Gupta S, et al. Differentiation and enrichment of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cells.* 2007;25:3058-3068.
- 31 Choi D, Oh HJ, Chang UJ, Koo SK, Jiang JX, Hwang SY, et al. In vivo differentiation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes. *Cell Transplant.* 2002;11:359-368.
- 32 Meng Q. Three-dimensional culture of hepatocytes for prediction of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:733-746.
- 33 Kropp C., Massai D., Zweigerdt R. Progress and challenges in large-scale expansion of human pluripotent stem cells. *Process Biochem.* 2017;59:244–254. doi: 10.1016/j.procbio.2016.09.032.
- 34 Shafa M., Panchalingam K.M., Walsh T., Richardson T., Baghbaderani B.A. Computational fluid dynamics modeling, a novel, and effective approach for developing scalable cell therapy manufacturing processes. *Biotechnol. Bioeng.* 2019;116:3228-3241. doi: 10.1002/bit.27159.
- 35 Baxter M, Withey S, Harrison S, Segeritz CP, Zhang F, Atkinson-Dell R, et al. Phenotypic and functional analyses show stem cell-derived hepatocyte-like cells better mimic fetal rather than adult hepatocytes. *J Hepatol.* 2015;62:581-589.
- 36 Shamir ER, Ewald AJ. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15: 647-664.
- 37 Meng Q. Three-dimensional culture of hepatocytes for prediction of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:733-746.
- 38 Vosough M, Omidinia E, Kadivar M, Shokrgozar MA, Pournasr B, Aghdami N, et al. Generation of functional hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells in a scalable suspension culture. *Stem Cells Dev.* 2013; 22:2693-2705.
- 39 Kang A, Park J, Ju J, Jeong GS, Lee SH. Cell encapsulation via microtechnologies. *Biomaterials.* 2014; 35:2651–2663.
- 40 Hashemi M, Kalalinia F. Application of encapsulation technology in stem cell therapy. *Life Sci.* 2015;143: 139-146.
- 41 Meier RP, Montanari E, Morel P, Pimenta J, Schuurman HJ, Wandrey C, et al. Microencapsulation of hepatocytes and mesenchymal stem cells for therapeutic applications. *Methods Mol Biol.* 2017;1506: 259-271.
- 42 Лукашик С.П., Алейникова О.В., Цыркунов В.М., Карпов И.А., Исайкина Я.И., Красько О.В. Оценка трансплантации мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга у пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита С (пилотное исследование). *Архивъ внутренней медицины* • № 2 • 2021, с 132-145. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-132-145.
- 43 Туганбекова С.К., Рахметова В.С., Кутманова А.З., Кузембекова К.У., Шаймарданова Г.М., Аскарлов М.Б., Сапарбаев С.С., Попова Н.В., Досатаева Г.С. Регенеративные основы клеточных технологий при циррозе печени: монография Астана, 2015.// УДК 616.3(035.3), ББК: 54.13, ISBN 978-601-244-277-9.
- 44 Сапарбаев С.С., Альжанова Д.С., Сравнительная оценка клиничко-нейровизуальных особенностей и качества жизни у больных синингомиелией на фоне клеточной терапии: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 53.5, ISBN 978-601-80818-5-9.
- 45 Сапарбаев С.С., Таубалдиева Ж.С., Рустемова К.Р., Опыт клеточной терапии при гипотериозе и клиничко-функциональная характеристика при трансплантации фетальных тиреоцитов: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 51.1, ISBN 978-601-80818-2-8.
- 46 Сапарбаев С.С., Букеева Ж.К., Акполатова Г.М., Таржанова Д.Ш., Влияние медиаторных веществ фетальных клеток на течение острого и хронического гепатита у крыс: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 54.1, ISBN 978-601-80818-7-3.
- 47 Сапарбаев С.С., Каюпов Б.А., Шакинов А.Д., Применение фетальных нефроцитов в хирургическом



лечении хронической почечной недостаточности: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 61.6, ББК: 54.5, ISBN 978-601-80818-3-5.

48 Сапарбаев С.С., Таржанова Д.Ш., Влияние «медиаторных веществ» фетальной ткани печени на течение экспериментального сахарного диабета: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 54.1, ISBN 978-601-80817-8-1.

49 Сапарбаев С.С., Аполлатова Г.М., Влияние «медиаторных веществ» фетальной тканей печени на изменения адаптивных реакции организма при стрессе, вызванном иммобилизацией и гипоксией (экспериментальное исследование): монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 54.1, ISBN 978-601-80817-9-8.

50 Сапарбаев С.С., Кушенова С.Ж., Клеточные медиаторы в комплексной интенсивной терапии послеоперационного синдрома ДВС: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 54.10, ISBN 978-601-80817-7-4.

51 Сапарбаев С.С., Конакбай Б.К., Шакинов А.Д., Роль клеточных медиаторов в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации у больных с осложненными формами эхинококкоза: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 54.19, ISBN 978-601-80817-6-7.

52 Сапарбаев С.С., Регенеративная медицина и клеточные технологии в практической медицине: монография Астана, 2020.// УДК 616-003, ББК: 54.1, ISBN 978-601-80817-3-6.

53 Сапарбаев С.С., Сыздыкова Б.Р., Влияние трансплантации фетальных нейроцитов на клинико-

иммунологические показатели у больных рассеянным склерозом: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 53.3, ISBN 978-601-80818-4-2.

54 Сапарбаев С.С., Коррекция состояния в клинической практике в комплексном лечении синдромов интоксикации и ДВС-синдрома фетальными медиаторами гепатоцитов: монография Нур-Султан, 2020.// УДК 616, ББК: 54.1, ISBN 978-601-80818-6-6.

55 Baigenjin A.K., Kayupov B.A., Saparbaev S.S., Askarov M.B., Doskaliev Zh.A., Akhaeva A.A., Zhakupova A.H., Sembaev K.D., Title: Method for producing lyophilizate from human hepatocytes: Patent (PCT) 15 ноября 2012 (15.11.2012) W P O I P C T // WO 2012/154016 A 1, PCT/KZ2011/000009.

56 Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell*. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.

57 Jiang L., Dong B.H. Fraudsters operate and officialdom turns a blind eye: a proposal for controlling stem cell therapy in China. *Med. Health Care Philos.* 2016; 19 (3): 403–410. doi: 10.1007/s11019-016-9692-7.

58 Fujita M., Hatta T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. *Regen. Med.* 2016; 11 (1): 23–32. doi: 10.2217/rme.15.64.

59 Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell*. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.

#### REFERENCES

1 Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, et al., Livertransplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015 Jan-Mar;13(1):149-52. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3164.

2 Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Hemibach J, Rinella M, et al., International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018 May;102(5):727-743. doi: 10.1097/TP.0000000000002147.

3 Lau A, Kennedy B.K, Kirkland J.L., Tullius S.G. Mixing old and young: enhancing rejuvenation and accelerating aging. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (1): 4–11. doi: 10.1172/JCI123946.

4 Nguyen N., Sussman M.A. Rejuvenating the senescent heart. *Curr. Opin. Cardiol.* 2015; 30 (3): 235–239. doi: 10.1097/HCO.000000000000161.

5 Neves J, Sousa-Victor P., Jasper H. Rejuvenating strategies for stem cell-based therapies in aging. *Cell Stem Cell*. 2017; 20 (2): 161–175. doi: 10.1016/j.stem.2017.01.008.

6 Kang S.H., Kim M.Y., Eom Y.W., Baik S.K. Mesenchymal stem cells for the treatment of liver disease: Present and perspectives. *Gut Liver*. 2020; 14 (3): 306–315. doi: 10.5009/gnl18412.

7 Guo Y., Chen B., Chen L.-J., Zhang C.-F., Xiang C. Current status and future prospects of mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2016; 17: 831–841. doi: 10.1631/jzus. B1600101.

8 Nicolas C., Wang Y., Luebke-Wheeler J., Nyberg S.L. Stem cell therapies for treatment of liver disease. *Biomedicines*. 2016; 4 (1): 2. doi: 10.3390/biomedicines4010002.

9 Fujita M., Hatta T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. *Regen. Med.* 2016; 11 (1): 23–32. doi: 10.2217/rme.15.64.

10 Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. *Cell Stem Cell*. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.

11 Knoepfler P. Stem cells: an insider's guide. Singapore: World scientific, 2014. 368 p.

12 Zarzeczny A., Clark M. Unproven stem cell-based interventions & physicians' professional obligations; a qualitative study with medical regulatory authorities in Canada. *BMC Med. Ethics*. 2014; 15: 75. doi: 10.1186/1472-6939-15-75.

13 Herbets C., Kwa M., Hermsen H. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J. Transl. Med.* 2011; 9: 29. doi: 10.1186/1479-5876-9-29.

14 Baharvand H., Hashemi S.M., Ashtiani S.K. et al. Differentiation of human embryonic stem cells into hepatocytes in 2D and 3D culture systems in vitro. *Int J Dev Biol*. 2006; 50(7): 645-652. doi: 10.1387/ijdb.052072hb.

15 Takatsugu T., Yoshikawa M., Kanda S. et al. In vitro differentiation of embryonic stem cells into hepatocyte-like cells identified by cellular uptake of indocyanine green. *Stem Cells*. 2002; 20(2): 146-154. doi: 10.1634/stemcells.20-2-146.

16 Zhao D.-C., Lei J.-X., Chen R. et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against experimental liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(22): 3431-3440. doi: 10.3748/wjg.v11.i22.3431.

17 Sakaida I., Terai S., Yamamoto N. et al. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in



- mice. *Hepatology*. 2004; 40(6): 1304-1311. DOI: 10.1002/hep.20452.
- 18 Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Slupskaja V.A. i dr. Mezenhimal'nye stvolovye kletki v lechenii hronicheskikh zabojevanij pecheni — ot jeksperimenta k klinicheskoj praktike. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2012; 6: 13–18.
- 19 Esmaeilzadeh A., Ommati H., Kooshyar M.M. et al. Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplantation in Liver Cirrhosis after Correcting Nutritional Anomalies, A Controlled Clinical Study. *Cell J*. 2019; 21(3): 268–272. doi: 10.22074/cellj.2019.6108.
- 20 Kotkas I.E., Erukashvili N., Asadulayev Sh.M. et al. Autologous mesenchymal stem cells in treatment of liver cirrhosis: evaluation of effectiveness and visualization method. *Science and Innovations in Medicine*. 2020; 5(3): 197-203. doi:10.35693/2500-1388-2020-5-3-197-203.
- 21 Touboul T, Hannan NR, Corbinau S, Martinez A, Martinet C, Branchereau S, et al. Generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells under chemically defined conditions that recapitulate liver development. *Hepatology*. 2010;51: 1754-1765.
- 22 Siller R, Greenhough S, Naumovska E, Sullivan GJ. Small-molecule-driven hepatocyte differentiation of human pluripotent stem cells. *Stem cell Reports*. 2015;4: 939-952.
- 23 Toivonen S, Lundin K, Balboa D, Ustinov J, Tamminen K, Palgi J, et al. Activin A and Wnt-dependent specification of human definitive endoderm cells. *Exp Cell Res*. 2013;319: 2535-2544.
- 24 Borowiak M, Maehr R, Chen S, Chen AE, Tang W, Fox JL, et al. Small molecules efficiently direct endodermal differentiation of mouse and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2009;4: 348-358.
- 25 Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Katayama K, Higuchi M, Tashiro K, et al. Efficient generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells by HNF4 $\alpha$  transduction. *Mol Ther*. 2012;20: 127-137.
- 26 Noto FK, Duncan SA. Generation of hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells. In: Sell S, editor. *Stem Cells Handbook*. New York: Humana Press; 2013. pp. 139–47.
- 27 Huch M, Gehart H, van Boxtel R, Hamer K, Blokzijl F, Verstegen MM, et al. Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell*. 2015; 160:299–312.
- 28 Zhou M, Li P, Tan L, Qu S, Ying QL, Song H. Differentiation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes induced by a combination of cytokines and sodium butyrate. *J Cell Biochem*. 2010;109: 606-614.
- 29 Du C, Feng Y, Qiu D, Xu Y, Pang M, Cai N, et al. Highly efficient and expedited hepatic differentiation from human pluripotent stem cells by pure small-molecule cocktails. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9:58.
- 30 Duan Y, Catana A, Meng Y, Yamamoto N, He S, Gupta S, et al. Differentiation and enrichment of hepatocyte-like cells from human embryonic stem cells in vitro and in vivo. *Stem Cells*. 2007;25:3058-3068.
- 31 Choi D, Oh HJ, Chang UJ, Koo SK, Jiang JX, Hwang SY, et al. In vivo differentiation of mouse embryonic stem cells into hepatocytes. *Cell Transplant*. 2002;11:359-368.
- 32 Meng Q. Three-dimensional culture of hepatocytes for prediction of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6:733-746.
- 33 Kropp C., Massai D., Zweigerdt R. Progress and challenges in large-scale expansion of human pluripotent stem cells. *Process Biochem*. 2017;59:244–254. doi: 10.1016/j.procbio.2016.09.032.
- 34 Shafa M., Panchalingam K.M., Walsh T., Richardson T., Baghbaderani B.A. Computational fluid dynamics modeling, a novel, and effective approach for developing scalable cell therapy manufacturing processes. *Biotechnol. Bioeng*. 2019;116:3228-3241. doi: 10.1002/bit.27159.
- 35 Baxter M, Withey S, Harrison S, Segeritz CP, Zhang F, Atkinson-Dell R, et al. Phenotypic and functional analyses show stem cell-derived hepatocyte-like cells better mimic fetal rather than adult hepatocytes. *J Hepatol*. 2015;62:581-589.
- 36 Shamir ER, Ewald AJ. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15: 647-664.
- 37 Meng Q. Three-dimensional culture of hepatocytes for prediction of drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6:733-746.
- 38 Vosough M, Omidinia E, Kadivar M, Shokrgozar MA, Pournasr B, Aghdami N, et al. Generation of functional hepatocyte-like cells from human pluripotent stem cells in a scalable suspension culture. *Stem Cells Dev*. 2013; 22:2693-2705.
- 39 Kang A, Park J, Ju J, Jeong GS, Lee SH. Cell encapsulation via microtechnologies. *Biomaterials*. 2014; 35:2651–2663.
- 40 Hashemi M, Kalalinia F. Application of encapsulation technology in stem cell therapy. *Life Sci*. 2015;143: 139-146.
- 41 Meier RP, Montanari E, Morel P, Pimenta J, Schuurman HJ, Wandrey C, et al. Microencapsulation of hepatocytes and mesenchymal stem cells for therapeutic applications. *Methods Mol Biol*. 2017;1506: 259-271.
- 42 Lukashik S.P., Alejnikova O.V., Cyrkunov V.M., Karpov I.A., Isajkina Ja.I., Kras'ko O.V. Ocenka transplantacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok iz kostnogo mozga u pacientov s cirrozom pecheni, vyzvannym virusom gepatita S (pilotnoe issledovanie). *Arhiv# vnutrennej mediciny* • № 2 • 2021, s 132-145. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-132-145.
- 43 Tuganbekova S.K., Rahmetova V.S., Kutmanova A.Z., Kuzembekova K.U., Shajmardanova G.M., Askarov M.B., Saparbaev S.S., Popova N.V., Dosataeva G.S. *Regenerativnye osnovy kletochnyh tehnologij pri cirroze pecheni: monografija Astana, 2015.// UDK 616.3(035.3), BBK: 54.13, ISBN 978-601-244-277-9.*
- 44 Saparbaev S.S., Al'zhanova D.S., Sravnitel'naja ocenka kliniko-nejrovizual'nyh osobennostej i kachestva zhizni u bol'nyh siringomieliej na fone kletochnoj terapii: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 53.5, ISBN 978-601-80818-5-9.
- 45 Saparbaev S.S., Taubaldieva Zh.S., Rustemova K.R., Opyt kletochnoj terapii pri gipoterioze i kliniko-funkcional'naja harakteristika pri transplantacii fetal'nyh tireocitov: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 51.1, ISBN 978-601-80818-2-8.
- 46 Saparbayev S.S., Bukeeva Zh.K., Akpolatova G.M., Tarzhanova D.Sh., Vlijanie mediatornyh veshhestv fetal'nyh kletok na techenie ostrogo i hronicheskogo gepatita u krys: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 54.1, ISBN 978-601-80818-7-3.
- 47 Saparbaev S.S., Kajupov B.A., Shakenov A.D., Primenenie fetal'nyh nefrocitov v hirurgicheskom lechenii hronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 61.6, BBK: 54.5, ISBN 978-601-80818-3-5.
- 48 Saparbaev S.S., Tarzhanova D.Sh., Vlijanie «mediatornyh veshhestv» fetal'noj tkani pecheni na techenie jeksperimental'nogo saharnogo diabeta:





monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 54.1, ISBN 978-601-80817-8-1.

49 Saparbaev S.S., Akpolatova G.M., Vlijanie «mediatornyh veshhestv» fetal'noj tkanej pecheni na izmeneniya adaptivnyh reakcii organizma pri stresse, vyzvanom immobilizaciej i gipoksiej (jeksperimental'noe issledovanie): monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 54.1, ISBN 978-601-80817-9-8.

50 Saparbaev S.S., Kushenova S.Zh., Kletochnye mediatory v kompleksnoj intensivnoj terapii posleoperacionnogo sindroma DVS: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 54.10, ISBN 978-601-80817-7-4.

51 Saparbaev S.S., Konakbaj B.K., Shakenov A.D., Rol' kletochnyh mediatorov v kompleksnom lechenii sindroma jendogennoj intoksikacii u bol'nyh s oslozhnennymi formami jehinokokkoza: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 54.19, ISBN 978-601-80817-6-7.

52 Saparbaev S.S., Regenerativnaja medicina i kletochnye tehnologii v prakticheskoj medicine: monografija Astana, 2020.// UDK 616-003, BBK: 54.1, ISBN 978-601-80817-3-6.

53 Saparbaev S.S., Syzdykova B.R., Vlijanie transplantacii fetal'nyh nejrocitov na kliniko-immunologicheskie pokazateli u bol'nyh rassejannym sklerozom: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 53.3, ISBN 978-601-80818-4-2.

54 Saparbaev S.S., Korrekcija sostojanii v klinicheskoj praktike v kompleksnom lechenii sindromov intoksikacii i DVS-sindroma fetal'nymi mediatorami gepatocitov: monografija Nur-Sultan, 2020.// UDK 616, BBK: 54.1, ISBN 978-601-80818-6-6.

55 Baigenjin A.K., Kayupov B.A., Saparbaev S.S., Askarov M.B., Doskaliev Zh.A., Akhaeva A.A., Zhakupova A.H., Sembaev K.D., Title: Method for producing lyophilizate from human hepatocytes: Patent (PCT) 15 ноября 2012 (15.11.2012) W P O I P C T// WO 2012/154016 A 1, PCT/KZ201 1/000009.

56 Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. Cell Stem Cell. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.

57 Jiang L., Dong B.H. Fraudsters operate and officialdom turns a blind eye: a proposal for controlling stem cell therapy in China. Med. Health Care Philos. 2016; 19 (3): 403–410. doi: 10.1007/s11019-016-9692-7.

58 Fujita M., Hatta T., Ozeki R., Akabayashi A. The current status of clinics providing private practice cell therapy in Japan. Regen. Med. 2016; 11 (1): 23–32. doi: 10.2217/rme.15.64.

59 Tiwari S.S., Desai P.N. Unproven stem cell therapies in India: regulatory challenges and proposed paths forward. Cell Stem Cell. 2018; 23 (5): 649–652. doi: 10.1016/j.stem.2018.10.007.

#### Сведения об авторах

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

**Сапарбаев Самат Сагатович**, руководитель, к.м.н., профессор, проректор по стратегическому развитию и международному сотрудничеству ЗКГМУ им. Марата Оспанова, г. Актобе, РК.

e-mail: samat-saparbayev@mail.ru,

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

Щукин В.В. к.м.н., заведующий отделением анестезиологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва», г. Москва, Россия.  
e-mail: schukinv@gmail.com