

УДК 616.36-008.6

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ

Е. В. ГРИГОРЬЕВ, Г. П. ПЛОТНИКОВ, Д. Л. ШУКЕВИЧ, А. С. ГОЛОВКИН

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
Кемерово, Россия*

Печеночная недостаточность является важнейшим жизнеугрожающим состоянием, ассоциирующимся с высочайшей степенью смертности. В обзоре приводятся основные направления по искусственному замещению функций печени, делается акцент на теоретических и практических возможностях создания биологической искусственной печени, разделов оптимизации: модификации мембран, выбора клеток для протезирования функции и создания благоприятной биологической среды для функционирования клеток.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, искусственная печень, биологический реактор, клетки печени, мембраны.

BIOLOGICAL ARTIFICIAL LIVER

E. V. GRIGORYEV, G. P. PLOTNIKOV, D. L. SHUKEVICH, A. S. GOLOVKIN

*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo, Russia*

Liver failure is a major life-threatening condition associated with the highest degree of mortality. The review provides the basic directions of the artificial liver replacement, the emphasis on the theoretical and practical possibilities of creating a biological artificial liver: modification of membranes, cell selection and creating a favorable environment for the functioning of biological cells.

Key words: hepatic failure, artificial liver, bioreactor, liver cells, membrane.

Замещение функции органа – основа терапии любого критического состояния. Так, временное замещение функции сердца и легких стали основой для кардиохирургии (искусственное кровообращение, экстракорпоральная мембранная оксигенация). Почечная заместительная терапия позволила выжить пациентам с почечной недостаточностью. Однако на этом фоне клинические подходы к лечению печеночной недостаточности далеки от совершенства.

Печень – центральный метаболический и синтетический орган с более чем 50 функциями, чрезвычайно сложно поддающимся протезированию. Нарушения гомеостаза вследствие расстройств функций печени зачастую являются жизнеугрожающими. Следует признать, что развитие искусственной печени значительно задерживается в сравнении с искусственной почкой и искусственным сердцем-легкими [5, 7, 33, 53, 79, 93].

Пересадка печени и очищение крови, включая плазмаферез, гемодиализацию и биологическую искусственную печень, являются вероятными способами лечения больных с тяжелой формой печеночной недостаточности [17, 22, 91, 108]. Из перечисленного ряда методов именно биологическая искусственная печень (БИП) может стать

способом решения проблемы по истинному протезированию функции [1, 9, 41, 43, 91]. Считается, что для создания моста для «переживания» печени и восстановления своих функций путем активной регенерации необходима именно БИП, так как пересадка печени является крайней мерой и используется далеко не во всех случаях острой и хронической печеночной недостаточности. Кроме того, не следует забывать о проблеме недостатка донорских органов, которая далека от своего окончательного решения.

Функции печени

Функции печени – тонко настроенные и критические для существования всего организма. Хотя функции по синтезу и расщеплению белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот свойственны другим клеткам млекопитающих, именно печень воспроизводит все эти функции одновременно. Печень также является центральным местом биотрансформации, активации/инактивации лекарств и химического синтеза. Следовательно, данный орган демонстрирует исключительное комплексирование функций. Замена функции печени – это сложное протезирование для воспроизведения комплекса взаимосвязанных реакций.

Таблица 1

История развития устройств и способов очищения крови при печеночной недостаточности (цит. по [93])

Год	Автор	Вид
1958	Killey	Терапия больного в печеночной коме гемодиализом
1958	Schechter	Терапия гипераммониемии с использованием ионообменных смол
1958	Lee	Обменное переливание крови
1958	Hori	Перекрестный гемодиализ с живой собакой
1965	Yatzidis	Адсорбция билирубина активированным углем
1965	Eisemann	Экстракорпоральная перфузия резецированной печени свиньи
1967	Burnell	Перекрёстный гемодиализ
1968	Sabin	Плазмообмен
1970	Abouna	Экстракорпоральная перфузия ксенопечени в клинике
1976	Opolon	Лечение пациента с фульминантным гепатитом с использованием полиакрилонитратной мембраны
1976	Knell	Коррекция аминокислотного дисбаланса с использованием диализного раствора с аминокислотами
1978	Yamazaki	Инкорпорированная система для плазмафереза и гемодиализа
1980	Brunner	Биореактор с иммобилизованными гепатоцитами
1982	Ozawa	Перекрестный гемодиализ с использованием печени свиньи и обезьяны
1985	Teraoka	Перекрестный плазмообмен и перфузия цельной ксенопечени
1987	Matsumara	Перфузионная система с суспензией гепатоцитов кролика
1988	Marguilis	Перфузионная система с суспензией гепатоцитов свиньи
1992	Yoshiba	Инкорпорированная система плазмафереза и гемодиализа
1993	Demetriou	Биореактор с иммобилизованными свиными гепатоцитами
1994	Gerlach	Биореактор с иммобилизованными гепатоцитами
2000	Stange	Молекулярная адсорбирующая рециркуляционная система (MARS)

Клинически значимыми и критичными функциями печени являются детоксикация ксенобиотиков, регуляция метаболизма нутриентов и синтез ведущих белков транспорта и коагуляции.

Функции печени:

- метаболизм углеводов: глюконеогенез и гликогенолиз,
- липиды: синтез липопротеинов и холестерина,
- синтез белков: альбумин, глобулины, фибриноген, факторы свертывания, трансферрин, альфа-фетопротеин,
- конъюгация желчных кислот, конверсия гема в билирубин и биливердин,
- детоксикация: трансформация метаболитов, токсинов и гормонов в водорастворимые формы (цитохром P450, конъюгация с глюкуронилтрансферазой),
- биотрансформация и детоксикация лекарственных препаратов,
- сохранность эссенциальных нутриентов
- регенерация.

Печеночная недостаточность

В сравнении с остальными органами печень обладает наивысшей потенциальной возможностью к регенерации. Удаление или деструкция большей части

паренхимы печени стимулирует рост оставшейся части органа. У экспериментальных животных при резекции двух третей печени полная регенерация происходит в течение шести суток. Подобное свойство используют при трансплантации доли печени с надеждой на регенерацию части органа до целого.

Острая фульминантная печеночная недостаточность (ОПен) – результат массивного некроза гепатоцитов, индуцируемый токсическими веществами в течение недель и месяцев. Позднее проявление ОПен – токсическая печеночная энцефалопатия – ассоциируется с далеко зашедшим катаболизмом. Летальность при подобной патологии достигает 90 %. Ранняя пересадка печени – единственный радикальный выход из сложившейся ситуации.

Хроническая печеночная недостаточность встречается более часто, активно прогрессирует, ассоциируется с морфологией цирроза. Трансплантация обычно проблемна из-за системного поражения внепеченочных органов.

Варианты поддержки функции печени

Концепция по поддержке функции печени прежде всего касается моделирования функции детоксикации, то есть удаления токсинов, которые обычно аккумулируются в организме. Данные ток-

сины усиливают печеночную дисфункцию за счет повреждения гепатоцитов, увеличивают эффект транслокации бактерий из-за нарушения работы клеток Купфера и за счет ингибирования регенерации клеток печени. Системная эндотоксинемия, так же как и массивный некроз гепатоцитов, увеличивает интенсивность системного воспаления за счет моноцитов и макрофагов, что формирует ПОН. Основные технологии замещения сконцентрированы именно на протезировании функции детоксикации как ведущей причины фатальных осложнений, хотя этот подход является неполным и неокончательным решением терапии ОПЕН [1, 33, 79, 96].

Гемодиализ

С использованием мембран с разными цифрами отсечки (2000 дальтон для целлюлозы и 1500–5000 дальтон для полисульфона и полиакрилонитрила) помогает восстановить электролитный баланс и КОС и может снизить уровень аммиака в крови, но не элиминирует большие молекулы и токсины, связанные с белками. Улучшение состояния больного временное. Не вызывает улучшения выживаемости. Гемофильтрация в качестве процедуры с высоким уровнем отсечки (примерно 50 000 дальтон). Имеет временный эффект по детоксикации путем конвективного транспорта [108].

Гемоперфузия

Циркуляция крови вне организма через неспецифические сорбенты (например, активированный уголь и прочее). Использование селективных сорбентов по аналогии с высокоафинной хроматографией позволяет удалять белоксвязанные субстанции, не проходящие через мембраны. Неспецифические сорбенты обладают сорбцией важных биологически активных субстанций. Важным является и факт гемонесовместимости сорбента, что вызывает нарушение функции тромбоцитов.

Имеются данные об эффективности селективной перфузии и сорбции цитокинов и эндотоксина при ОПЕН [23, 108].

Системы липофильных мембран

Так как липофильные токсины доминируют при фульминантной печеночной недостаточности, есть идея элиминировать их с использованием гидрофобной (полисульфоновой) мембраны с заполнением пустот нетоксичным липидом. После диффузии токсины могут становиться водорастворимыми путем взаимодействия с основным раствором, что профилактирует их возврат в циркуляцию [15].

Реактор с иммобилизованными ферментами

В диализатор вводятся ферменты (уреаза, тирозиназа, L-аспарагиназа, глутаминаза, глюкуро-

нилтрансфераза), которые либо фиксируются на мембране, либо циркулируют в закрытом пространстве (компарimente), либо вводятся в проникаемые капсулы. Были проведены эксперименты *ин витро* и *ин vivo*, доказавшие эффективность подобной технологии. К сожалению, до клинических испытаний подобные устройства не были доведены [14].

Параболический диализ

Процедура, когда компартмент диализата обменивается с кровью донора. Трудности в воспроизведении данной процедуры не позволили вывести технологию в клинику [1].

Обменное переливание крови

Замена практически всего объема циркулирующей крови или мембранный плазмаферез с удалением всего объема циркулирующей плазмы и возвратом эритроцитов в системную циркуляцию с заменой донорской плазмой. Имеет ограниченное применение в клинике и не демонстрирует значимого влияния на летальность. Есть сообщения об эффективности при использовании перед операцией трансплантацией печени [1].

Наибольшее значение придается методам, которые бы позволили протезировать все многочисленные функции печени.

Инкорпорация активных гепатоцитов в контур перфузии крови была предложена биохимиками, исследовавшими метаболический путь на тканевых срезах. Для замещения функции печени данная технология стала использоваться в Японии как дополнение к трансплантации печени. Не демонстрировала клинических преимуществ, однако послужила основой для дальнейшего развития в виде гибридных устройств, оптимизация которых на данный момент является наиболее перспективной [11, 85].

*Перфузия *ex vivo**

Использование ксенопечени для перфузии кровью больного путем экстракорпоральной циркуляции. Использование ограничивается необходимостью донора, свободного от вирусов, абсолютно полным отмыванием органа от крови животного, ограничением времени жизни ксенооргана, стоимостью [10, 96].

Гетеротопическая трансплантация гепатоцитов

Свежие изолированные гепатоциты должны быть выделены из донорского органа и требуют активного культивирования в силу повреждения мембраны при их выделении. Нет однозначных данных о месте имплантации гепатоцитов, типе матрикса, используемого для заселения и дифференциации гепатоцитов, и количестве необхо-

димых клеток. Структурная организация гепатоцитов может достигаться путем использования деградируемых и недеградируемых полимеров в качестве синтетического субстрата для дальнейшего функционального развития клеток в организме донора [79,114].

Комплексность и многофункциональность печени обуславливает развитие технологий, предполагающих сочетание ксеногенных элементов, присоединенных к синтетическим структурам и отделенных от биологической жидкости реципиента (хозяина) полупроницаемой и селективной мембраной.

Гибридные клеточные устройства

Инкорпорированные функционирующие клетки, соединенные с системой кровообращения пациента [10, 11, 82, 97]. Вероятно, наиболее многообещающее устройство из всей когорты биологических систем для замещения функций печени.

Есть ряд проблем, касающихся разработок подобных устройств:

1. Масса функционирующих клеток, требуемых для работы, должна быть весьма велика с учетом необходимости воссоздания секреторной или эндокринной функций органа из расчета веса печени 1,5 кг и необходимости минимум 10–30 % этой величины активно работающих гепатоцитов. Большая величина устройства может служить препятствием для имплантации.

2. Особенностью печени является двойное кровообращение (портальное и печеночное) и комплекс экскреторной и секреторной систем, утилизирующих кровь и желчь. Вопросом является необходимость сочетания подобных систем.

3. Различный размер молекул создает определенные требования к стандартным мембранам с эффектом диффузии. Кроме этого, препятствием будет иммунная несовместимость донора и реципиента, однако с учетом незначимости антигенов типа HLA гепатоцитов иммунная совместимость не требует создавать закрытые системы для контакта крови реципиента и клеток донора.

На сегодняшний день экстракорпоральная система для поддержки печени (ELAD – extracorporeal liver assist device) содержит ксеногепатоциты млекопитающих, распределенных в одиночных полых трубках. Селективность мембраны лимитирует темп диффузии липофильных токсинов, которые связаны с транспортными белками плазмы. Следовательно, манипуляции с характеристиками мембраны и концентрациями белков-акцепторов могут изменять клиренс метаболитов [5, 62].

Также большинство устройств фокусируются на функции детоксикации, избегая комплекса иных функций, как то: 1) синтез макромолекул в гепатоцитах для возврата их в системный кровоток через мембрану с высоким показателем отсеки, 2) реализация функции экскреции для очищения гепато-

Таблица 2

Характеристика современных БИП [14]

Коммерческое название	Источник клеток	Перфузия биореактора	Поток в биореакторе	Точка отсеки мембраны	Оксигенатор	Газ в оксигенаторе	Дополнительные возможности для детоксикация	Барьерный фильтр
ELAD	СЗА	До модификации – кровь, после модификации – ультрафильтрат крови	До модификации – 300–400 мл/мин, после модификации – 2 л/мин	До модификации – 70 кД, после модификации – 120 кД	Внешний	Нет данных	Нет	До модификации – 1 мкм, модифицированный – 0,45 мкм
Hepat-Assist	Свинные криоконсервированные	Плазма	400 мл/мин	0,15–0,20 мкм	Внешний	Нет данных	Колонка с углем	Нет
BLSS	Свинные, свежеизолированные	Кровь	100–250 мл/мин	100 кД	Внешний	Смесь O ₂ /CO ₂ /N ₂	Нет	Нет
AMC-BAL	Свинные, свежеизолированные	Плазма	150 мл/мин	Прямой контакт крови/гепатоцит	Интегральный	95 % воздух/5 % CO ₂	Нет	0,4 мкм
MELS	Человеческие/свинные	Плазма	200–250 мл/мин	400 кД	Интегральный	Нет данных	Однопроходной альбуминовый диализ/продленная вено-венозная гемодиализация	Нет
RFB	Свинные, свежеизолированные	Плазма	200–300 мл/мин	1 мкм	Внешний	95 % воздух/5 % CO ₂	Нет	0,4 мкм
HBAL/TECA	Свинные, свежеизолированные	Плазма	Нет данных	100 кД	Нет данных	Нет данных	Сорбция билирубина или уголь	Нет

цитов (аналог синтеза желчи). Подобные расширения позволят удлинить время жизни ксеногепатоцитов путем исключения повреждающего эффекта свободных желчных кислот на клетки [33].

С другой стороны, важнейшим компонентом БИП является биореактор. Дизайн реакторов классифицируется в зависимости от типа клеток, которые выбраны для протезирования функции печени и геометрии и особенности полимера, используемого для организации гепатоцитов. Биореактор – полый контейнер, в нем существует система полупроницаемых мембран, через которую кровь или плазма контактирует с гепатоцитами с обязательным обеспечением непопадания гепатоцитов в системную циркуляцию. Примерное количество для обеспечения функции БИП составляет от 15 млн гепатоцитов (или 150 г, или 10 % от объема нормальной печени) до 36 млн клеток. Полупроницаемая мембрана имеет поры, достаточные по отсечке для обеспечения притока плазмы, альбумина и токсинов, предотвращения потери иммуноглобулинов, комплемента и иммунокомпетентных клеток. Однако дизайн подобных мембран представляет собой определенную трудность: вирусные тела варьируются от 30 до 200 нм в размере, и клетки гепатомы могут элиминировать через мембрану с показателями отсечки в 100 кД. Между тем диффузия токсинов задерживается порами меньше 200 нм в диаметре, и многие так называемые «средние молекулы» (400–1500 кД) могут не получить контакта с гепатоцитами из-за слишком малого размера пор [30, 85, 88, 120].

Источники клеток

Два основных метода используют для изоляции гепатоцитов – механический и ферментативный. Механический метод сопровождается получением клеток с возможным повреждением мембраны, что не является предпочтительным. Ферментативный метод является лучшим вариантом, хотя есть мнение, что гликокаликс гепатоцитов требует восстановления в культуре клеток на протяжении пары дней [21, 83].

Клетки, вне зависимости от метода получения, должны сохранять все функции гепатоцита, однако реально клетки частично теряют свои функции. Кроме того, клетки должны иметь неограниченную (или практически неограниченную) продолжительность жизни и пролиферативную активность *ин витро* [53].

Наиболее простым подходом является использование гепатоцитов взрослых млекопитающих, изолированных из взрослых животных. Свиные гепатоциты в данной ситуации являются предпочти-

тельными. Изоляция свиных гепатоцитов не представляет особого труда, что использовалось уже и в ограниченной клинической практике. Однако свиные гепатоциты демонстрируют и отрицательные качества, такие как небольшая продолжительность жизни с потерей синтетических функций [64, 104]. Предполагают, что гепатоциты в виде суспензии или в виде фиксированных на носителе клеток сохраняли свою полную метаболическую активность, несмотря на отсутствие поддерживающих клеток. Данный вопрос кажется разрешенным в силу появления новых знаний о молекулярных факторах, которые обуславливают эффективность связи гепатоцита с полимером мембраны. На данный момент неясным остается возможность внедрения клеток Купфера в систему БИП [79].

Использование клеток опухоли печени, желательно доброкачественной гепатомы, впервые предложено Wolfe и соавторами в 1975 г. в силу неограниченности пролиферации, что требует минимального уровня первичного заселения клеток. Теоретически имеют риск контаминации организма донора с развитием опухоли, но риск ничем не подтвержден [20].

Модифицированная функционально дифференцированная клеточная линия человеческой гепатобластомы на данный момент активно апробируется в устройствах БИП в клинике.

«Молодые» незрелые гепатоциты с источниками из эмбриональной печени, неонатальных животных или печени человека после гемигепатэктомии предлагаются в качестве источника стволовых клеток с неограниченной емкостью для воспроизводства. Неонатальные клетки показали свою эффективность в отношении альбуминового синтеза, метаболизма мочевины и детоксикации лекарственных препаратов. Уверенность в ювенильных клетках увеличилась в ходе использования ростовых факторов, таких как фактор роста гепатоцитов, субстанция, стимулирующая рост гепатоцитов [29, 44, 60, 71, 73, 74].

Стволовые клетки (СК) как источник гепатоцитов для БИП

Стволовые клетки демонстрируют высокий потенциал пролиферации и дифференцировки. Стволовые клетки получают из человеческих эмбриональных клеток, человеческих индуцированных плюрипотентных клеток, человеческих прогениторных клеток печени, человеческих мезенхимальных стволовых клеток [6, 36, 53, 59, 99].

Человеческие эмбриональные стволовые клетки изолируются из общей массы бластоциста. Имеют потенциал развития гепатоцитов. Ряд протоколов описывают этот процесс, который зани-

мает три стадии с использованием химических средств (активин, фактор роста фибробластов и прочее). Трехмерные скаффолды позволяют ускорить процесс дифференциации в гепатоциты [39, 63, 103, 119].

Прогениторные клетки обнаружены на ранней стадии развития печени, названы гепатобластами и являются бипотентными в отношении дифференциации в гепатоциты и клетки эпителия желчных каналов. Были проведены эксперименты по изоляции подобных клеток из печени зародыша [48, 51, 72, 77].

Индукцированные плюрипотентные СК определяются как репрограммированные соматические клетки, демонстрирующие особенности эмбриональных СК, включая морфологию, экспрессию ключевых генов и неограниченное обновление. Генерация клеток возможна с использованием ретровирусной индукции четырьмя факторами [66, 69, 92, 126].

Человеческие МСК включают в себя человеческие клетки костного мозга, клетки жировой ткани и плаценты. Для всех клеток описаны способы дифференциации в гепатоциты [67, 110].

Поддерживающие структуры

Плоская мембрана, или губчатая пористая структура, может быть использована для закрепления суспензии клеток. Особенностью данной структуры является потребность в васкуляризации импланта для сохранения метаболизма клеток и обеспечения кислородом и нутриентами [116].

ELAD система создана с использованием колонки, в которой имеются параллельные полые волокна с фиксированными гепатоцитами, кровь поступает из организма посредством экстракорпорального контура. Гибридный орган может быть создан путем наполнения просвета волокна функциональными клетками с последующей имплантацией в полость организма (например, в брюшную полость). Также может быть использована система, аналогичная экстракорпоральной оксигенации или с использованием искусственных носителей кислорода [41].

Выдвигаются также требования и к используемым биореакторам в структуре БИП. Среда функционирования гепатоцитов должна обеспечивать подобную *in vivo* экологию. Подобного уровня симуляции среды до сих пор не достигнуто, и важнейшими противоречиями обладают два направления: оксигенация и секреция желчи.

В большинстве БИП перфузия обеспечивается плазмой или ультрафильтратом (так как кровяная перфузия вызывает массивный гемолиз). С учетом того, что кислородная емкость крови зависит

прежде всего от уровня гемоглобина, клетки, перфузируемые не цельной кровью, подвергаются гипоксии. Две стратегии применяются с целью избежать подобного.

Первый вариант решения – присоединение интегрированного оксигенатора. В подобной конструкции капилляры для оксигенации встроены в биореактор, контактируя с матриксом клеток. Конструкция позволяет использовать кислород клетками из окружающей среды. Важным является сохранение ауторегуляции оксигенации, так как попытки использования внешней оксигенации не позволяют этого делать. Ауторегуляция нарушается также в силу того, что в перфузате биореактора отсутствует основной носитель кислородной емкости – гемоглобин [24–26, 112].

Другим подходом является использование в качестве перфузата искусственных носителей кислорода, таких как перфлюорокарбон и/или модифицированный гемоглобин. С перфлюорокарбонами ассоциирован риск инсультов, что также характерно и для гемоглобин-модифицированных растворов [18, 56].

Секреция желчи не может быть воспроизведена при использовании всех конструкций БИП. Для решения этой задачи используют комбинацию путем включения в контур биореактора аналогов MARS или сорбентов. Здесь также ряд неясных моментов, касающихся отсутствия информации о том, какой объем желчи должен быть выведен и какой остается внутриклеточно.

Критика

Медицинские исследования, инициированные на данный момент, помогут установить ту нишу, которую займут устройства БИП. Основная критика касается источника клеток для БИП.

Таблица 3

Достоинства и недостатки выбора клеточных компонентов для БИП [50]

Достоинства	Недостатки
Линии клеток гепатобластомы легки для культивирования, свободны от других клеток	Туморогенные клетки
Клетки не являются якорезависимыми	Клетки могут не поддаваться физиологической регуляции
Клетки свиной печени отвечают на физиологическую регуляцию	Свиные гепатоциты лимитированы по пролиферации
Свиные гепатоциты экспрессируют P450 (детоксикация)	Свиные гепатоциты лимитированы по длительности жизни

Ряд исследователей полагают, что культура гепатоцитов на синтетической подложке критикуема в плане клинического использования технологии. Альтернативой может служить изоляция, заморозка и транспорт свинных гепатоцитов в медицинские центры к конкретному больному. Здесь вступают в силу логистические проблемы, так как многие пациенты поступают и получают лечение в неспециализированных центрах без возможностей использования тканевых лабораторий. Аргумент за использование свинных гепатоцитов в виде цепочки «выделение – транспорт – культура – немедленное использование» в системе БИП основан на том, что первичные гепатоциты млекопитающих не растут *ин vitro* или весьма трудны в сохранении их в условиях полых трубок БИП. Лучшими результатами обладают гепатоциты кролика и крыс и мышей [85].

Есть ряд ограничений и в отношении системы сохранения гепатоцитов. Считается что сохранение гепатоцитов в условиях полых трубок и возможность белкового синтеза хуже, чем это происходит в условиях биореактора. Полые трубки и мембраны оптимизированы для гемосовместимости, но не для фиксации гепатоцитов, что делает необходимым продолжать работу в отношении разработки материалов для мембран [71, 82, 87].

Кроме того, первичные гепатоциты могут требовать культивирования в комбинации с другими клетками, обеспечивающими нутритивную поддержку, или же размещения в субстрате, моделирующем внеклеточный матрикс (в норме найденный в пространствах Диссе). Чаще всего данный матрикс должен обеспечивать закоревание гепатоцитов для дальнейшего их функционирования. Коллаген, фибронектин и другие не могут обеспечить данную функцию. Композиции полимеров с инкорпорированными специфическим белками желчевыводящих канальцев могут данную проблему решить. Есть работы по использованию внеклеточного гликопротеина и гликозаминогликана на мембране, позволяющему восстанавливать трехмерную структуру дольки, что важно для дальнейшего функционирования гепатоцитов [27, 116, 118].

Выводы

1. Сфера применения БИП в критических состояниях распространяется на формирование «моста» для регенерации собственной печени организма.

2. Важнейшей проблемой создания БИП является трансформация лабораторных образцов в клинику.

3. Разработки могут быть направлены в отношении выбора клеток, выживания клеток и сохранения их функциональности, выбора среды обитания клеток и соединения последней со средой обитания человека (мембраны и биореактор).

ЛИТЕРАТУРА

1. A biological extracorporeal metabolic device for hepatic support / I. Koshino [et al.] // *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1975. Vol. 21. P. 492.
2. A comparative study of proliferation and hepatic differentiation of human adipose-derived stem cells / R. Coradeghini [et al.] // *Cells Tissues Organs*. 2010. Vol. 191. P. 466–477.
3. A reversibly immortalized human hepatocyte cell line as a source of hepatocyte-based biological support / N. Kobayashi [et al.] // *Addict Biol.* 2001. Vol. 6. P. 293–300.
4. A tightly regulated immortalized human fetal hepatocyte cell line to develop a bioartificial liver / N. Kobayashi [et al.] // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 1948–1949.
5. Adham M. Extracorporeal liver support: waiting for the deciding vote // *ASAIO J.* 2003. Vol. 49. P. 621–632.
6. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes / A. Banas [et al.] // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. P. 219–228.
7. Alginate-encapsulated HepG2 cells in a fluidized bed bioreactor maintain function in human liver failure plasma / S. M. Coward [et al.] // *Artif. Organs*. 2009. Vol. 33. P. 1117–1126.
8. Alginate-encapsulated human hepatoblastoma cells in an extracorporeal perfusion system improve some systemic parameters of liver failure in a xenogeneic model / T. M. Rahman [et al.] // *Artif. Organs*. 2004. Vol. 28 P. 476–482.
9. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review / L. L. Jaergard [et al.] // *JAMA*. 2003. Vol. 289. P. 217–222.
10. Artificial liver support devices for fulminant liver failure / A. Sechser [et al.] // *Clin. Liver. Dis.* 2001. Vol. 5. P. 415–430.
11. Bioartificial liver support: report of the longest continuous treatment with human hepatocytes / J. M. Millis [et al.] // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 1935.
12. Biochemical and molecular characterization of hepatocyte-like cells derived from human bone marrow mesenchymal stem cells on a novel three-dimensional biocompatible nanofibrous scaffold / S. Kazemnejad [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 24. P. 278–287.
13. Bridging a patient with acute liver failure to liver transplantation by the AMC-bioartificial liver / M. P. van de Kerkhove [et al.] // *Cell Transplant.* 2003. Vol. 12. P. 563–568.
14. Brunner G., Holloway C. J., Lösger H. The application of immobilized enzymes in an artificial liver support system // *Artif. Organs*. 1979. Vol. 3. P. 27–30.
15. Brunner G., Tegtimeier F. Enzymatic detoxification using lipophilic hollow fiber membranes // *Artif. Organs*. 1984. Vol. 8. P. 161–166.
16. Caron J. M., Bissel D. M. Extracellular matrix induces albumin gene expression in cultured rat hepatocytes // *Hepatology*. 1989. Vol. 10 (4). P. 636.
17. Carpentier B., Gautier A., Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future // *Gut*. 2009. Vol. 58. P. 1690–1702.
18. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis / C. Natanson [et al.] // *JAMA*. 2008. Vol. 299. P. 2304–2312.

19. Cell-free supernatant from hepatocyte cultures improves survival of rats with chemically induced acute liver failure / P. LaPlante-O'Neill [et al.] // *J. Surg. Res.* 1982. Vol. 32. P. 347.
20. Cells for bioartificial liver devices: the human hepatoma-derived cell line C3A produces urea but does not detoxify ammonia / D. Mavri-Damelin [et al.] // *Biotechnol. Bioeng.* 2008. Vol. 99. P. 644–651.
21. Chamuleau R. A., Deurholt T., Hoekstra R. Which are the right cells to be used in a bioartificial liver? // *Metab. Brain. Dis.* 2005. Vol. 20. P. 327–335.
22. Chamuleau R. A. Future of bioartificial liver support // *World J. Gastrointest. Surg.* 2009. Vol. 1. P. 21–25.
23. Chang T. M. S. Experience with the treatment of acute liver failure patients by hemoperfusion over biocompatible microencapsulated (coated) charcoal // *Artificial Liver Support* / I. M. Murray-Lyon (eds), R. Williams. England. Tunbridge Wells: Pitman Medical, 1975. 367 p.
24. Chen G., Palmer A. F. Hemoglobin-based oxygen carrier and convection enhanced oxygen transport in a hollow fiber bioreactor // *Biotechnol. Bioeng.* 2009. Vol. 102. P. 1603–1612.
25. Chen G., Palmer A. F. Mixtures of hemoglobin-based oxygen carriers and perfluorocarbons exhibit a synergistic effect in oxygenating hepatic hollow fiber bioreactors // *Biotechnol. Bioeng.* 2010. Vol. 105. P. 534–542.
26. Chen G., Palmer A. F. Perfluorocarbon facilitated O₂ transport in a hepatic hollow fiber bioreactor // *Biotechnol. Prog.* 2009. Vol. 25. P. 1317–1321.
27. Clinical application of bioartificial liver support systems / M. P. van de Kerkhove [et al.] // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. P. 216–230.
28. Clinical extracorporeal hybrid liver support-phase I study with primary porcine liver cells / I. M. Sauer [et al.] // *Xenotransplantation.* 2003. Vol. 10. P. 460–469.
29. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells / O. Parolini [et al.] // *Stem. Cells.* 2008. Vol. 26. P. 300–311.
30. Cowan P. J., d'Apice A. J. The coagulation barrier in xenotransplantation: incompatibilities and strategies to overcome them // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2008. Vol. 13. P. 178–183.
31. Cultivation of immortalized human hepatocytes HepZ on macroporous CultiSpher G microcarriers / A. Werner [et al.] // *Biotechnol. Bioeng.* 2000. Vol. 68. P. 59–70.
32. Dan Y. Y., Yeoh G. C. Liver stem cells: a scientific and clinical perspective // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23. P. 687–698.
33. Demetriou A. A. Hepatic assist devices // *Panminerva Med.* 2005. Vol. 47. P. 31–37.
34. Development of a bioartificial liver: Properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells / J. Rozga [et al.] // *Hepatology.* 1993. Vol. 17. P. 258.
35. Differentiating characterization of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro / X. Q. Kang [et al.] // *Cell Biol. Int.* 2006. Vol. 30. P. 569–575.
36. Differentiation and transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells / S. Asgari [et al.] // *Stem. Cell Rev.* 2013. Vol. 9 (4). P. 493–504. DOI 10.1007/s 12015-011-9330y
37. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo / M. J. Seo [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 328. P. 258–264.
38. Differentiation of human embryonic stem cells into hepatocytes in 2D and 3D culture systems in vitro / H. Baharvand [et al.] // *Int. J. Dev. Biol.* 2006. Vol. 50. P. 645–652.
39. Differentiation of human umbilical cord mesenchymal stromal cells into low immunogenic hepatocyte-like cells / Q. Zhao [et al.] // *Cytotherapy.* 2009. Vol. 11. P. 414–426.
40. Differentiation of mesenchymal cells derived from human amniotic membranes into hepatocyte-like cells in vitro / T. Tamagawa [et al.] // *Hum. Cell.* 2007. Vol. 20. P. 77–84.
41. Ding Y. T., Shi X. L. Bioartificial liver devices: Perspectives on the state of the art // *Front. Med.* 2011. Vol. 5. P. 15–19.
42. Donato M. T., Castell J. V., Gómez-Lechón M. J. Characterization of drug metabolizing activities in pig hepatocytes for use in bioartificial liver devices: comparison with other hepatic cellular models // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31. P. 542–549.
43. Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver / A. A. Demetriou [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* 1995 (Suppl). Vol. 208. P.111–117.
44. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients / E. Morsiani [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* 2002. Vol. 25. P. 192–202.
45. Effect of human patient plasma ex vivo treatment on gene expression and progenitor cell activation of primary human liver cells in multi-compartment 3D perfusion bioreactors for extra-corporeal liver support / E. Schmelzer [et al.] // *Biotechnol. Bioeng.* 2009. Vol. 103. P. 817–827.
46. Effect of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a cirrhotic rat model / K. H. Jung [et al.] // *Liver Int.* 2009. Vol. 29. P. 898–909.
47. Effects of artificial liver support system on patients with acute or chronic liver failure / W. B. Du [et al.] // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37. P. 4359–4364.
48. Enhanced functions of human embryonic stem cell-derived hepatocyte-like cells on three-dimensional nanofibrillar surfaces / Z. Farzaneh [et al.] // *Stem. Cell. Rev.* 2010. Vol. 6. P. 601–610.
49. Establishment of a highly differentiated immortalized human hepatocyte cell line as a source of hepatic function in the bioartificial liver / N. Kobayashi [et al.] // *Transplant. Proc.* 2000. Vol. 32. P. 237–241.
50. Evaluation of a new immortalized human fetal liver cell line (cBAL111) for application in bioartificial liver / P. P. Poyck [et al.] // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48. P. 266–275.
51. Ex vivo characteristics of human amniotic membrane-derived stem cells / J. Kim [et al.] // *Cloning Stem Cells.* 2007. Vol. 9. P. 581–594.
52. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy / H. Kanai [et al.] // *Artif. Organs.* 2007. Vol. 31. P. 148–151.
53. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells // *Hepatology.* 2004. Vol. 39. P. 1477–1487.
54. First clinical use of a novel bioartificial liver support system (BLSS) / G. V. Mazariegos [et al.] // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2. P. 260–266.
55. Formation of multicellular spheroids composed of adult rat hepatocytes in dishes with positively charged surfaces and under other nonadherent environments / N. H. Koide [et al.] // *Exper. Cell. Res.* 1990. Vol. 186. P. 227.
56. Hay P. D., Veitch A. R., Gaylor J. D. Oxygen transfer in a convection-enhanced hollow fiber bioartificial liver // *Artif. Organs.* 2001. Vol. 25. P. 119–130.

57. Hepatic differentiation from human mesenchymal stem cells on a novel nanofiber scaffold / M. Ghaedi [et al.] // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2012. Vol. 17. P. 89–106.
58. Hepatic differentiation of amniotic epithelial cells / F. Marongiu [et al.] // *Hepatology*. 2011. Vol. 53. P. 1719–1729.
59. Hepatic stem cells: from inside and outside the liver? / M. R. Alison [et al.] // *Cell. Prolif.* 2004. Vol. 37. P. 1–21.
60. Hepatogenesis of adipose-derived stem cells on polylactide-coglycolide scaffolds: in vitro and in vivo studies / M. Wang [et al.] // *Tissue. Eng. Part. C. Methods*. 2010. Vol. 16. P. 1041–1050.
61. Hepatogenic differentiation of human mesenchymal stem cells from adipose tissue in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells / R. Taléns-Visconti [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. P. 5834–5845.
62. Human hepatocyte functions in a crossed hollow fiber membrane bioreactor / L. De Bartolo [et al.] // *Biomaterials*. 2009. Vol. 30. P. 2531–2543.
63. Human umbilical cord matrix stem cells efficiently rescue acute liver failure through paracrine effects rather than hepatic differentiation / S. Zhang [et al.] // *Tissue. Eng. Part. A*. 2012. Vol. 18. P. 1352–1364.
64. In vitro assessment of encapsulated C3A hepatocytes functions in a fluidized bed bioreactor / B. David [et al.] // *Biotechnol. Prog.* 2004. Vol. 20. P. 1204–1212.
65. In vitro differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells / S. H. Hong [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. Vol. 330. P. 1153–1161.
66. In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells / K. D. Lee [et al.] // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. P. 1275–1284.
67. In vivo hepatic differentiation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood after transplantation into mice with liver injury / J. Yu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 422. P. 539–545.
68. In-depth physiological characterization of primary human hepatocytes in a 3D hollow-fiber bioreactor / D. Mueller [et al.] // *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2011. Vol. 5. P. e207–218.
69. Induced pluripotent stem cells: a new era for hepatology / S. Asgari [et al.] // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. P. 738–751.
70. Inducing proliferation of human amniotic epithelial (HAE) cells for cell therapy / S. Terada [et al.] // *Cell. Transplant.* 2000. Vol. 9. P. 701–704.
71. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact / J. M. Millis [et al.] // *Transplantation*. 2002. Vol. 74. P. 1735–1746.
72. Isolation and characterization of a stem cell population from adult human liver / M. B. Herrera [et al.] // *Stem. Cells*. 2006. Vol. 24. P. 2840–2850.
73. Isolation and characterization of adult human liver progenitors from ischemic liver tissue derived from therapeutic hepatectomies / H. Stachelscheid [et al.] // *Tissue. Eng. Part. A*. 2009. Vol. 15. P. 1633–1643.
74. Isolation and characterization of stem cells from the placenta and the umbilical cord / C. M. Mihu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2008. Vol. 49. P. 441–446.
75. Isolation of human progenitor liver epithelial cells with extensive replication capacity and differentiation into mature hepatocytes / H. Malhi [et al.] // *J. Cell. Sci.* 2002. Vol. 115. P. 2679–2688.
76. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood / O. K. Lee [et al.] // *Blood*. 2004. Vol. 103. P. 1669–1675.
77. Isolation, characterization, and differentiation to hepatocyte-like cells of nonparenchymal epithelial cells from adult human liver / C. Duret [et al.] // *Stem. Cells*. 2007. Vol. 25. P. 1779–1790.
78. Jauregui H. O., Muller T. E. Long-term cultures of adult mammalian hepatocytes in hollow fibers as the cellular component of extracorporeal (hybrid) liver assist devices // *Artif. Organs*. 1992. Vol. 16 (2). P. 209.
79. Jauregui H. O. Treatment of hepatic insufficiency based on cellular therapies // *Int. J. Artif. Organs*. 1991. Vol. 14. P. 407.
80. Jung Y., Bauer G., Nolte J. A. Concise review: Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells: progress toward safe clinical products // *Stem. Cells*. 2012. Vol. 30. P. 42–47.
81. Large-pore hemodialytic procedures in pigs with ischemic hepatic necrosis; a randomized study / G. H. De Groot [et al.] // *Hepato-gastroenterology*. 1984. Vol. 31 (6). P. 254–260.
82. Liver support systems / A. Santoro [et al.] // *Contrib. Nephrol.* 2007. Vol. 156. P. 396–404.
83. Manufacturing of human placenta-derived mesenchymal stem cells for clinical trials / G. Brooke [et al.] // *Br. J. Haematol.* 2009. Vol. 144. P. 571–579.
84. Matikainen T., Laine J. Placenta-an alternative source of stem cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005. Vol. 207. P. 544–549.
85. McKenzie T. J., Lillegard J. B., Nyberg S. L. Artificial and bioartificial liver support // *Semin. Liver. Dis.* 2008. Vol. 28. P. 210–217.
86. Miki T., Ring A., Gerlach J. Hepatic differentiation of human embryonic stem cells is promoted by three-dimensional dynamic perfusion culture conditions // *Tissue. Eng. Part. C. Methods*. 2011. Vol. 17. P. 557–568.
87. Mullen C., Pitkin Z. The HepatAssist bioartificial liver support system: clinical study and pig hepatocyte process // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 1999. Vol. 8. P. 229–235.
88. Naik S., Santangini H., Jauregui H. O. Culture of adults rabbit hepatocytes in perfused hollow membranes // *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1990. Vol. 26. P. 107.
89. Neonatal hepatocyte culture on artificial capillaries: A model for drug metabolism and the artificial liver / J. C. Hager [et al.] // *ASAIO. J.* 1983. Vol. 6. P. 26–35.
90. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation / D. Samuel [et al.] // *Transplantation*. 2002. Vol. 73. P. 257–264.
91. Novel bioartificial liver support system: preclinical evaluation / J. F. Patzer [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 875. P. 340–352.
92. Origin and characterization of a human bipotent liver progenitor cell line / R. Parent [et al.] // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 1147–1156.
93. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver / A. Belli [et al.] // *Int. J. Artif. Organs*. 2002. Vol. 25. P. 950–959.
94. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure / A. J. Ellis [et al.] // *Hepatology*. 1996. Vol. 24. P. 1446–1451.
95. Pitkin Z., Mullen C. Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system // *Artif. Organs*. 1999. Vol. 23. P. 829–833.
96. Pless G. Artificial and bioartificial liver support // *Organogenesis*. 2007. Vol. 3. P. 20–24.
97. Polson J., Lee W. M. American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure // *Hepatology*. 2005. Vol. 41 P. 1179–1197.

98. Primary cultures of rat hepatocytes in hollow fiber chambers / H. O. Jauregui [et al.] // *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1994. Vol. 30A. P. 23–29.
99. Progress and future challenges in stem cell-derived liver technologies / D. M. Dalgetty [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2009. Vol. 297. P. G241–248.
100. Prolongation of survival of pigs with ischemic liver failure by treatment with a bioartificial liver using glutamine synthetase transfected recombinant HepG2 / S. Enosawa [et al.] // *Transplant. Proc.* 2001. Vol. 33. P. 1945–1947.
101. Promoter-defined isolation and identification of hepatic progenitor cells from the human fetal liver / P. Wang [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* 2008. Vol. 130. P. 375–385.
102. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure / A. A. Demetriou [et al.] // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 239. P. 660–667.
103. Rapid generation of mature hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by an efficient three-step protocol / Y. F. Chen // *Hepatology*. 2012. Vol. 55. P. 1193–1203.
104. Recovery of preservation-injured primary human hepatocytes and nonparenchymal cells to tissue like structures in large-scale bioreactors for liver support: an initial transmission electron microscopy study / J. C. Gerlach [et al.] // *J. Invest. Surg.* 2003. Vol. 16. P. 83–92.
105. Remy B., Deby-Dupont G., Lamy M. Red blood cell substitutes: fluorocarbon emulsions and haemoglobin solutions. // *Br. Med. Bull.* 1999. Vol. 55. P. 277–298.
106. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors / I. H. Park [et al.] // *Nature*. 2008. Vol. 451. P. 141–146.
107. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device / N. L. Sussman [et al.] // *Hepatology*. 1992. Vol. 16. P. 60.
108. Rozga J. Liver support technology – an update // *Xenotransplantation*. 2006. Vol. 13. P. 380–389.
109. Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients / G. V. Mazariegos [et al.] // *ASAIO J.* 2001. Vol. 47. P. 471–475.
110. Schäffler A., Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells-basic and clinical implications for novel cell-based therapies // *Stem. Cells*. 2007. Vol. 25. P. 818–827.
111. Schmelzer E., Wauthier E., Reid L. M. The phenotypes of pluripotent human hepatic progenitors // *Stem. Cells*. 2006. Vol. 24. P. 1852–1858.
112. Seghatchian J., de Sousa G. An overview of unresolved inherent problems associated with red cell transfusion and potential use of artificial oxygen carriers and ECO-RBC: current status/future trends // *Transfus. Apher. Sci.* 2007. Vol. 37. P. 251–259.
113. Separation of parenchymal liver cells using a lactose-substituted styrene polymer substratum / T. Akaike [et al.] // *J. Bioact. Compat. Polym.* 1989. Vol. 4 (51).
114. Shi L. L., Liu F. P., Wang D. W. Transplantation of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells improves survival rates in a rat model of acute hepatic necrosis // *Am. J. Med. Sci.* 2011. Vol. 342. P. 212–217.
115. Strain A. J., Neuberger J. M. A bioartificial liver – state of the art // *Science*. 2002. Vol. 295. P. 1005–1009.
116. TECA hybrid artificial liver support system in treatment of acute liver failure / Y. L. Xue [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 7. P. 826–829.
117. The HepaRG cell line is suitable for bioartificial liver application / R. Hoekstra [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2011. Vol. 43. P. 1483–1489.
118. The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience / N. L. Sussman [et al.] // *Artif. Organs*. 1994. Vol. 18. P. 390–396.
119. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets / Y. Nagamoto [et al.] // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33. P. 4526–4534.
120. The significant improvement of survival times and pathological parameters by bioartificial liver with recombinant HepG2 in porcine liver failure model / S. Enosawa [et al.] // *Cell. Transplant.* 2006. Vol. 15. P. 873–880.
121. Toward a bioartificial drug metabolizing system: Gel immobilized liver cell microsomes / E. Denti [et al.] // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1976. Vol. 22. P. 693–700.
122. Transdifferentiation of adipose-derived stem cells into hepatocytes: a new approach / J. Lue [et al.] // *Liver Int.* 2010. Vol. 30. P. 913–922.
123. Transplantation of human amnion epithelial cells reduces hepatic fibrosis in immunocompetent CCl₄-treated mice / U. Manuelpillai [et al.] // *Cell. Transplant.* 2010. Vol. 19. P. 1157–1168.
124. Use of a rotary bioartificial liver in the differentiation of human liver stem cells / V. Fonsato [et al.] // *Tissue. Eng. Part. C. Methods*. 2010. Vol. 16. P. 123–132.
125. Use of primary human liver cells originating from discarded grafts in a bioreactor for liver support therapy and the prospects of culturing adult liver stem cells in bioreactors: a morphologic study / J. C. Gerlach [et al.] // *Transplantation*. 2003. Vol. 76. P. 781–778.
126. Zaehres H., Schöler H. R. Induction of pluripotency: from mouse to human // *Cell*. 2007. Vol. 131. P. 834–835.

Статья поступила 23.01.2014

Ответственный автор за переписку:

Плотников Георгий Павлович,
ведущий научный сотрудник
лаборатории критических состояний
НИИ КПССЗ

Адрес для переписки:

Г. П. Плотников, 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел: +7 (3842) 64-33-08
E-mail: Georg@kemcardio.ru

Corresponding author:

Georgiy P. Plotnikov,
leading research associate
of critical conditions laboratory
of NII KPSSZ

Correspondence address:

G. P. Plotnikov, 6, Sosnoviy blvd.,
650002, Kemerovo
Tel.: +7 (3842) 64-33-08
E-mail: Georg@kemcardio.ru