

УДК 616.3:576.3-085



Насадюк Х. М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

e-mail: nasadyukch@gmail.com

# КЛІТИННА ТЕРАПІЯ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

## РЕЗЮМЕ

У статті висвітлено сучасні дані літератури щодо ролі тканинних та циркулюючих стовбурових клітин у процесах регенерації та канцерогенезу слизової оболонки шлунка та кишківника, а також розвитку фіброзу печінки й підшлункової залози. Представлено новітні методи лікування поширених захворювань травного тракту із застосуванням клітинних та генних технологій.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стовбурові клітини; регенеративна терапія; травний тракт

Захворювання травного тракту займають значне місце у структурі загальної захворюваності в Україні та світі, негативно впливають на якість життя пацієнтів молодого віку та нерідко виступають причиною зниження працездатності та інвалідизації населення [1, 11, 21]. Сучасна фармакотерапія та хірургічне лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, уражень печінки, підшлункової залози, хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту в багатьох випадках не дозволяють досягнути бажаного терапевтичного ефекту [1, 10, 21]. Захворювання травного тракту характеризуються хронічним перебігом, схильністю до рецидивування, розвитком функціональної недостатності органів та, нерідко, малігнізацією [1, 4, 32].

В останні роки значна увага вчених спрямована на дослідження біологічних характеристик стовбурових клітин травного тракту, їх участі у регенерації слизової оболонки шлунка, кишківника, печінки, а також ролі у процесах малігнізації та метастазування [4, 20, 22, 29, 36]. Не менш важливим є питання мобілізації та можливого включення циркулюючих стовбурових клітин кісткового мозку у процеси регенерації та канцерогенезу органів травного тракту [26, 33]. Водночас розробляються підходи до застосування клітинних та генних технологій у лікуванні патологій травного тракту, а також імунобіологічна терапія, що передбачає застосування цитокінів (інтерлейкіну 12/23, інтерлейкіну-6R та ін.), моноклональних антитіл (зокрема до фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ), як і персоналізоване лікування з використанням наночастинок для транспортування лікарських засобів [8, 22, 24, 26].

Відновну дію стовбурових клітин, введених в кровоносне русло або локально, при захворюваннях травного тракту пояснюють їх паракринним ефектом – стимуляцією регенеративних процесів як завдяки виділенню численних факторів росту, так і можливістю трансдиференціації [22, 35]. Терапевтичний ефект застосування мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні фіброзу печінки та підшлункової залози, а також аутоімунних захворювань травного тракту, зокрема хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту, обумовлений їх вираженою імуносупресивною дією [6, 16, 22, 33]. Мезенхімальні стовбурові клітини також знайшли застосування у лікуванні хвороби

«трансплантат-проти-хазяїна» у реципієнтів кісткового мозку, при якій переважно уражуються слизові оболонки травного тракту [25, 33].

З розвитком тканинної інженерії стало можливим ендоскопічне застосування штучно вирощених фрагментів тканин з метою відновлення ділянок кишки, уражених патологічним процесом [17].

Вважається, що терапія стовбуровими клітинами може застосуватися як альтернативний метод лікування хронічних пептичних виразок [3]. Також клітинна терапія вважається наступним поколінням терапевтичних заходів у лікуванні системних запальних захворювань товстої кишки, особливо для пацієнтів із вторинною резистентністю до антицитокінової терапії [14, 22]. На сьогоднішній день накопичено значний клінічний досвід застосування стовбурових клітин у лікуванні недостатності печінки та уражень підшлункової залози, а також генетично обумовлених захворювань кишківника, зокрема целиакиї [5, 11, 16, 24, 29].

## КЛІТИННА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ВИРАЗКИ ШЛУНКА Й ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Загоєння виразкового дефекту – складний і багатостадійний процес, що включає запалення, проліферацію клітин, реепіталізацію, ангіогенез та інші механізми, контрольовані цитокінами, зокрема ендотеліальним та тромбоцитарним факторами росту, фактором росту кератиноцитів, трансформуючим фактором росту- $\beta$ , васкулоендотеліальним фактором росту, дією ангіопоеитинів та ін. [35, 27, 28]. Також встановлено, що циркулюючі клітини-попередники, в тому числі похідні стовбурових клітин кісткового мозку, відіграють надзвичайно важливу роль у процесі загоєння виразкового дефекту слизових оболонок, регенерації сполучної тканини, неоваскуляризації [27]. Відтак, показано, що місцева генна терапія із застосуванням васкулоендотеліального фактора росту та Ang1 і/або SRF cDNAs значно прискорює загоєння виразок стравоходу та шлунка [28].

В експериментальних дослідженнях на моделі ацетатної виразки шлунка у щурів застосування аутологічних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку скорочувало фазу деструктивного запалення та прискорювало загоєння виразки. Біорегу-

лятивна активність стовбурових клітин кісткового мозку, що оселялися в ділянці виразки, спостерігали впродовж 30 днів після їх введення [4].

Регенеративну дію стовбурових клітин кісткового мозку показано й на моделі експериментальної виразки шлунка у щурів, викликаної дією етанолу [15]. Так, стовбурові клітини кісткового мозку трансгенних щурів, що експресували зелений флуоресцентний білок, пересажували дослідним тваринам за 30 днів до індукції виразки шлунка. Після виведення тварин із експерименту мічені стовбурові клітини кісткового мозку виявлялися як у шлунково-кишковому епітелії, так і серед клітин інтерстицію, причому у щурів із індукованою виразкою шлунка кількість мічених стовбурових клітин у тканинах була значно вищою порівняно з тваринами без виразки [15].

### КЛІТИННА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ТА ХВОРОБИ КРОНА

Клітинна терапія системних запальних захворювань кишківника включає два напрями: імуносупресивну терапію із подальшою трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин та системне або локальне застосування мезенхімальних клітин [22]. Останні зменшують активність аутоімунного запалення та чинять регенеративну дію [6, 7, 18, 22, 33].

Сучасними дослідженнями також показано, що у хворих на неспецифічний виразковий коліт зменшена кількість клітин-ендотеліальних попередників і досліджується ефективність інфузії цих клітин з метою стимуляції регенерації слизових оболонок кишки [7].

У численних доклінічних та клінічних дослідженнях показано ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, жирової тканини, амніотичної рідини, пуповинної крові у лікуванні хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту [7, 18, 33]. Перевагами лікування мезенхімальними стовбуровими клітинами є відсутність імуногенності, що дозволяє їх більш широке алогенне застосування [33].

Клітинна терапія системних запальних захворювань кишківника дозволяє зменшити больовий синдром, прояви діареї та запалення, кровоточивість, стимулює процеси репарації [7, 18, 33]. Мезенхімальні стовбурові клітини збільшують число Т-регуляторних лімфоцитів і зменшують кількість активованих ефекторних клітин у реципієнта [7]. Одночасно відзначено регулюючий вплив мезенхімальних стовбурових клітин на перебіг імунних процесів у селезінці та мезентеріальних лімфатичних вузлах [18].

На сьогоднішній день у світі зареєстровано понад 200 клінічних досліджень із вивчення терапевтичної ефективності мезенхімальних стовбурових клітин, з яких 27 присвячені лікуванню уражень кишківника [33]. Згідно даних літератури, у світі понад 1500 пацієнтів із запальними захворюваннями товстої кишки пройшли системне й локальне лікування із використанням мезенхімальних стовбурових клітин. Відтак, 1-а і 2-а фази проведених клінічних досліджень підтвердили безпечність клітинної терапії у лікуванні уражень товстої кишки, а також її переваги над застосуванням фібринового клею у хворих із наявністю нориць [31, 33]. Як уже згадувалося вище, клітинна терапія має особливе значення для лікування пацієнтів із резистентністю до антицитокінових препаратів [14].

### КЛІТИННА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

На сьогоднішній день у світі доступні 3 терапевтичні підходи для корекції патологічних станів, пов'язаних із недостатністю печінки. Це – екстракорпоральна «штучна печінка», ін'єкції суспензій гепатоцитів, що посилюють регенерацію органа чи здійснюють метаболічну функцію, а також тканинна інженерія печінки [29]. Впровадження в клінічну практику альтернативного лікування, що базується на застосуванні стовбурових клітин, на думку вчених, може забезпечити ефективне лікування багатьох пацієнтам із печінковою недостатністю [16, 19, 29, 34].

Встановлено, що клітини-попередники гепатоцитів містяться в кінцевих жовчичних протоках (канали Герінга) між портальними і пе-

чінковими часточками [16]. Вважається, що саме ці клітини беруть участь у регенерації печінки, особливо якщо пошкодження органа значне і пов'язане з порушенням проліферації гепатоцитів [16, 19]. Клітини-попередники гепатоцитів вважаються перспективною біологічною сировиною для стимуляції регенерації печінки при хронічних захворюваннях. Відомо також, що клітини-попередники гепатоцитів можуть брати участь і в розвитку патологічних процесів у печінці, зокрема фіброзу [16].

Недавніми дослідженнями встановлено, що в регенерації печінки беруть участь і клітини кісткового мозку [34, 37]. Практичну цінність з огляду регенерації печінки мають 3 популяції стовбурових клітин кісткового мозку: гемопоетичні та мезенхімальні стовбурові клітини, а також ендотеліальні клітини-попередники [34]. В доклінічних дослідженнях показано, що стовбурові клітини кісткового мозку включаються у процеси відновлення печінки через численні механізми, зокрема трансдиференціацію в гепатоцити, паракринну стимуляцію регенерації гепатоцитів, пригнічення активованих зіркоподібних клітин печінки, підвищення фібролітичної активності матриксних металопротеїназ та неоваскуляризацію [34].

У мишей на моделі фіброзу печінки досліджено регенеративну здатність стовбурових клітин амніотичної рідини. Так, через 4 тижні після проведеного лікування дані морфологічного аналізу (площа ділянки фіброзу, вміст гідроксипроліну, активність ферментів) підтвердили ефективність клітинної терапії [23]. Також в експериментальних дослідженнях показано, що трансплантація стовбурових клітин пульпи зубів, диференційованих в гепатоцити *in vitro*, морфологічно й функціонально покращувала стан печінки у щурів із гострою печінковою недостатністю та вторинним біліарним цирозом. Вчені також повідомляють, що при застосуванні культивованих стовбурових клітин пульпи зубів у даному дослідженні не виявлено ризику малігнізації [12].

Ефективність інфузії мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні цирозу печінки підтверджена і низкою клінічних досліджень [34, 37]. Відзначено покращення клінічних показників функціонального стану печінки у хворих, яким проводилася клітинна терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку [34]. У хворих цирозом печінки й гепатитом В показано придатність, безпечність та ефективність застосування аутологічних гепатоцитів, культивованих *in vitro* із клітин кісткового мозку. Так, 12 пацієнтів із постгепатитним цирозом печінки і портальною гіпертензією, яким була показана спленектомія та перієзофагальна деваскуляризація, було розділено на 2 групи. Групі I (6 хворих) упродовж 7 днів через печінкову артерію вводили аутологічні гепатоцити, отримані *in vitro* із клітин кісткового мозку, тоді як група II отримувала фізіологічний розчин й таке ж хірургічне лікування, як і перша група. Упродовж 2-річного періоду спостереження за хворими не виявлено жодних побічних дій клітинної терапії і відзначено покращення функціонального стану печінки порівняно з пацієнтами, яким вводили плацебо [19].

Спостереження протягом 1 року за 30 пацієнтами з декомпенсованим цирозом печінки, яким проводили лікування мезенхімальними стовбуровими клітинами пуповинної крові, не виявило побічних дій клітинної терапії і було відзначено значне покращення функціонального стану печінки, підвищення вмісту альбуміну та зниження рівня загального білірубіну в сироватці крові, порівняно з контрольною групою хворих [37].

В Україні Інститутом клітинної терапії (м. Київ) проводяться клінічні дослідження із вивчення ефективності застосування стовбурових клітин пуповинної крові у лікуванні вірусних гепатитів та цирозу печінки.

### КЛІТИННА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ПАНКРЕОНЕКРОЗУ

Терапевтичні стратегії, пов'язані з трансплантацією у підшлункову залозу стовбурових клітин, упродовж багатьох років були спрямовані на відновлення продукції інсуліну бета-клітинами острівців Лангерханса. Проте в останні роки клітинні технології дедалі частіше застосовуються і в лікуванні гострого та хронічного панкреатиту [2, 11, 24].

Оскільки відомо, що у розвитку хронічного панкреатиту й фіброзу підшлункової залози важливу роль відіграє NF-κB сигнальний шлях, в експериментальних дослідженнях вивчається ефективність трансплантації мезенхімальних стовбурових клітин із інгібованим геном NF-κB. Так, на моделі хронічного панкреатиту у щурів показано, що інгібування NF-κB сигнального шляху знижує рівень прозапальних цитокінів і активує апоптоз зіркоподібних клітин підшлункової залози, яким належить ключова роль у розвитку фіброзу й прогресуванні недостатності підшлункової залози [24].

У щурів із гострим панкреатитом, викликаним 3% таурохолатом натрію, відзначено, що внутрішньовенне введення мезенхімальних стовбурових клітин пуповинної крові у дозі  $1 \cdot 10^7$  клітин/кг приводило до зниження рівня активності амілази в сироватці крові на 1-й, 3-й і 5-й день після трансплантації, а також зниження активності ліпази на 3-й і 5-й день. Також у групі тварин, що отримувала лікування мезенхімальними стовбуровими клітинами пуповинної крові, спостерігалось зменшення набряку, запальної клітинної інфільтрації підшлункової залози, крововиливів та ступеня некрозу [11].

У клінічних дослідженнях показано, що внутрішньовенне введення кордової крові сприяє зменшенню ступеня інтоксикації та анемізації хворих на некротичний панкреатит, нормалізації вмісту глюкози та білкового профілю крові, зменшує прояви цитолітичного синдрому, а саме спостерігається динамічне зниження активності аспартатамінотрансферази, аланінамінонотрансферази і гама-глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази [2].

У 2012 р. МОЗ України схвалило методи лікування гострого панкреатиту із використанням стовбурових клітин пуповинної крові та тканини пупкового канатика, розроблені Інститутом клітинної терапії.

### КЛІТИННА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Трансплантація стовбурових клітин розглядається і як новий метод лікування генетично обумовлених уражень кишківника [22]. Дані літератури повідомляють про два клінічні випадки успішної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин після мієлоаблятивної терапії у лікуванні целиакії. Після проведеного лікування вживання глютен-вмісних продуктів не викликало клінічних, серологічних та гістологічних проявів захворювання впродовж 5-річного періоду спостереження [29].

Відомо, що спадковий дефіцит інтерлейкіну-10 та його рецептора призводить до розвитку тяжкої форми коліту, що не піддається стандартним методам лікування. Ефективність трансплантації гемо-

поетичних стовбурових клітин відзначено у хворих колітом на тлі недостатності інтерлейкіну-10 [16].

### КЛІТИННА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ ЗЛОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТРАВНОГО ТРАКТУ

Дослідження молекулярних механізмів регенерації тканин за участі циркулюючих та тканинних клітин-попередників проливає нове світло на процеси канцерогенезу і створює передумови для розробки нових методів лікування злоякісних захворювань травного тракту та профілактики метастазування [9]. В експериментальних дослідженнях показано, що мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку у кожному 4-му випадку беруть участь у розвитку неопластичного процесу в шлунку, а в інших випадках має місце епітеліально-мезенхімальне переродження тканин [4, 22]. Також доведено, що інфікування *Helicobacter pylori* може призводити до розвитку раку шлунка шляхом індукції хронічного запалення в слизовій оболонці за участі стовбурових клітин кісткового мозку [4, 22]. Хронічна інфекція й запалення призводять до порушення процесів регенерації і диференціації як з локальних епітеліальних стовбурових клітин, так і клітин, що походять із кісткового мозку. Це спричинює виникнення метаблазії та дисплазії, а додаткові мутації можуть призвести до появи ракових стовбурових клітин і розвитку злоякісної пухлини [4]. Також відомо, що стовбурові клітини раку чи циркулюючі пухлинні клітини відіграють важливу роль у інвазії пухлини та розвитку резистентності до протиракової терапії [20]. Є дані, що стовбурові клітини кісткового мозку можуть бути залучені в процеси розвитку карциноми верхніх відділів травного тракту – стравоходу та шлунка [32]. Тому на сьогоднішній день інгібування стовбурових клітин раку шлунка розглядається як один із механізмів протипухлинної терапії [20, 36].

Є думка, що застосування стовбурових клітин кісткового мозку може підвищувати безпечність та ефективність хіміотерапії, хірургічних маніпуляцій і радіотерапії у лікуванні гепатоцелюлярної карциноми [30].

В експериментальних дослідженнях на мишах із прищепленими в черевній порожнині злоякісними пухлинами шлунка й підшлункової залози людини показано ефективність застосування мієлоїдних клітин, отриманих із індукованих плюрипотентних стовбурових клітин, що проявлялася значним сповільненням канцерогенезу [26].

Великим протипухлинним потенціалом володіють мезенхімальні стовбурові клітини, модифіковані секретувати білки-антагоністи HMGB1, ефективність застосування яких спостерігалася у дослідженнях на мишах із прищепленим раком товстої кишки [13].

## ВИСНОВКИ

**Дані сучасної літератури свідчать, що впровадження клітинних технологій в гастроентерологію значно розширює можливості фармако-терапії та хірургічного лікування захворювань травного тракту, створює передумови для підвищення ефективності їх лікування, запобігання прогресуванню та розвитку ускладнень.**

## ЛІТЕРАТУРА

1. Мониторинг распространенности заболеваний внутренних органов на примере патологии пищеварительной системы [Текст] / Т. П. Денисова, В. А. Шульдяков, Л. А. Тюльтеява и др. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №4. – С. 772-776.
2. Кебкало А. Б. Біохімічні зміни в плазмі крові хворих на некротичний панкреатит при трансплантації стовбурових клітин кордової крові [Текст] / А. Б. Кебкало, Р. В. Салютин, Г. С. Лобинцева // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 1-2. – С. 50-51.
3. Askarov M. B. Multipotent mesenchymal stromal cells from autologous bone marrow accelerate regeneration of refractory gastric ulcers [Text] // M. B. Askarov // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2008. – № 4. – P. 52-54.
4. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer [Text] / E. Bessède, P. Dubus, F. Mégraud, et al. // Oncogene. – 2014. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043305>.
5. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may restore gluten tolerance in patients with celiac disease [Text] / R. Cicciocioppo, M. E. Bernardo, M. L. Russo, et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2013. – Vol. 56, № 4. – P. 422-427.
6. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications [Text] / M. P. De Miguel, S. Fuentes-Julián, A. Blázquez-Martínez, et al. // Curr. Mol. Med. – 2012. – Vol. 12, № 5. – P. 574-591.

7. New cell therapy using bone marrow-derived stem cells/endothelial progenitor cells to accelerate neovascularization in healing of experimental ulcerative colitis [Text] / X. Deng, S. Szabo, L. Chen, et al. // Curr. Pharm. Des. – 2011. – Vol. 17, № 16. – P. 1643-1651.
8. Novel and emerging therapies safeguarding health of humans and their companion animals: a review [Text] / K. Dhama, S. Chakraborty, M. Y. Mahima, et al. // Pak. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 101-111.
9. Hoffmann W. Regeneration of the gastric mucosa and its glands from stem cells [Text] / W. Hoffmann // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15, № 29. – P. 3133-3144.
10. Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease [Text] / D. W. Hommes, M. Duijvestein, Z. Zelinkova, et al. // J. Crohns Colitis. – 2011. – Vol. 5, № 6. – P. 543-549.
11. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in rat severe acute pancreatitis [Text] / Hong-Bo Meng, Jian Gong, Bo Zhou, et al. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 6, № 12. – P. 2703-2712.
12. Novel management of acute or secondary biliary liver conditions using hepatically-differentiated human dental pulp cells [Text] / N. Ishkitiev, K. Yaegaki, T. Imai, et al. // Tissue Eng. Part A. – 2014. – http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234861.
13. Therapeutic potential of transgenic mesenchymal stem cells engineered to mediate anti-high mobility group box 1 activity: targeting of colon cancer [Text] / H. Kikuchi, H. Yagi, H. Hasegawa, et al. // J. Surg. Res. – 2014. – Vol. 190, № 1. – P. 134-143.
14. New possibilities for overcoming the secondary inefficiency of anti-cytokine therapy in patients with inflammatory bowel diseases [Text] / O.V. Kniazev, A. I. Parfenov, I. N. Ruchkina, et al. // Ter. Arkh. – 2013. – Vol. 85, № 2. – P. 57-60.
15. Efficiency of bone marrow-derived cells in regeneration of the stomach after induction of ethanol-induced ulcers in rats [Text] / M. Komori, S. Tsuji, M. Tsuji, et al. // J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, № 6. – P. 591-599.
16. Lanthier N. Liver progenitor cells and therapeutic potential of stem cells in human chronic liver diseases [Text] / N. Lanthier, L. Rubbia-Brandt, L. Spahr // Acta Gastroenterol Belg. – 2013. – Vol. 76, № 1. – P. 3-9.
17. A new era: endoscopic tissue transplantation [Text] / C. L. Leggett, E. C. Gorospe, L. Lutzke, et al. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 495-500.
18. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells downregulate inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in experimental colitis [Text] / L. Li, S. Liu, Y. Xu, et al. // Pharmacology. – 2013. – Vol. 92, № 5-6. – P. 257-64.
19. Therapeutic effect of autologous bone marrow-derived liver stem cells transplantation in hepatitis B virus-induced liver cirrhosis [Text] / X. Liao, J. Y. AnCheng, Q. J. Zhou, et al. // Hepatogastroenterology. – 2013. – Vol. 60, № 123. – P. 406-409.
20. Therapeutic potential of human adipose stem cells in a cancer stem cell-like gastric cancer cell model [Text] / G. Liu, M. Neumeister, J. Reichensperger, et al. // Int. J. Oncol. – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 1301-1309.
21. Nasadyuk C. Thymohexin exhibits cytoprotective effect in experimental gastric lesions in rats both through the inhibition of inducible nitric oxide synthase and reduction of oxidative mucosal damage [Text] / C. Nasadyuk, A. Sklyarov // Regul. Pept. – 2013. – Vol. 180. – P. 50-57.
22. Nasadyuk C. M. Stem Cell Therapy In The Treatment Of Inflammatory Bowel Disease [Text] / C. M. Nasadyuk // Gastroenterology&Hepatology: Open Access. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 00006.
23. Therapeutic potential of amniotic-fluid-derived stem cells on liver fibrosis model in mice [Text] / S. Y. Peng, C. J. Chou, P. J. Cheng, et al. // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 53, № 2. – P. 151-157.
24. Effect of the Ikb $\alpha$  mutant gene delivery to mesenchymal stem cells on rat chronic pancreatitis [Text] / T. Qin, C. J. Liu, H. W. Zhang, et al. // Genet Mol Res. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 371-385.
25. Treatment of severe steroid resistant acute GVHD with mesenchymal stromal cells (MSC) [Text] / I. B. Resnick, C. Barkats, M. Y. Shapira, et al. // Am. J. Blood Res. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 225-238.
26. Application of iPS cell-derived macrophages to cancer therapy [Text] / S. Senju, C. Koba, M. Haruta, et al. // Oncoimmunology. – 2014. – Vol. 1, №3. – P. e27927.
27. Tarnawski A. S. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers [Text] / A. S. Tarnawski, A. Ahluwalia // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 16-27.
28. Tarnawski A. S. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing [Text] / A. S. Tarnawski // Dig Dis Sci. – 2005. – Vol. 50, № 1. – P. S24-33.
29. Vacanti J. P. Liver cell therapy and tissue engineering for transplantation [Text] / J. P. Vacanti, K. M. Kulig // Semin. Pediatr. Surg. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 150-155.
30. Bone marrow-derived stromal cell therapy in cirrhosis: clinical evidence, cellular mechanisms, and implications for the treatment of hepatocellular carcinoma [Text] / J. M. Vainshtein, R. Kabarriti, K. J. Mehta, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 15; № 89 (4). – P. 786-803.
31. van Deen W. K. Stem cell therapy in inflammatory bowel disease: which, when and how? [Text] / W. K. Van Deen, A. Oikonomopoulos, D. W. Hommes // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 384-390.
32. Helicobacter pylori infection recruits bone marrow-derived cells that participate in gastric preneoplasia in mice [Text] / C. Varon, P. Dubus, F. Mazurie, et al. // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, № 2. – P. 281-291.
33. Gastro-intestinal autoimmunity: preclinical experiences and successful therapy of fistulizing bowel diseases and gut Graft versus host disease by mesenchymal stromal cells [Text] / J. Voswinkel, S. Francois, N. C. Gorin, et al. // Immunol. Res. – 2013. – Vol. 56, № (2-3). – P. 241-248.
34. CD34<sup>+</sup> hematopoietic stem cells mobilization, paralleled with multiple cytokines elevated in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure [Text] / Z. Wan, S. You, Y. Rong, et al. // Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58, № 2. – P. 448-457.
35. Conditioned mesenchymal stem cells produce pleiotropic gut trophic factors [Text] / S. Watanabe, Y. Arimura, K. Nagaishi, et al. // J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 49, № 2. – P. 270-282.
36. Anticancer bioactive peptide-3 inhibits human gastric cancer growth by suppressing gastric cancer stem cells [Text] / L. Yu, L. Yang, W. An, et al. // J. Cell Biochem. – 2014. – Vol. 115, № 4. – P. 697-711.
37. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients [Text] / Z. Zhang, H. Lin, M. Shi, et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 112-120.



СТАТТЯ НА САЙТІ  
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 06.09.2014 р.

Прийнята до друку 27.02.2015 р.