

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Скуратов А. Г., Лызигов А. Н., Осипов Б. Б.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Цирроз печени и связанные с ним осложнения остаются актуальной проблемой современной хирургии. Несмотря на огромные успехи трансплантологии последних десятилетий, существующие проблемы не позволяют полностью удовлетворить потребность в трансплантации печени. Таким образом, возникла необходимость в поиске альтернативных подходов к лечению цирроза печени. Одним из таких подходов может служить клеточная терапия, которая стала предметом научных исследований последних лет во всем мире.

Цель: экспериментальное обоснование эффективности трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при лечении цирроза печени.

Материал и методы. В качестве объекта для моделирования цирроза печени использовались белые калифорнийские кролики (N=25), что дало ряд преимуществ по сравнению с мелкими лабораторными животными (крысы, мыши). Использовалась токсическая модель цирроза печени: подкожное введение 50% раствора CCl_4 (тетрахлорметан) на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю. Контрольную группу (№ 1) составили 5 здоровых кроликов. Кролики, у которых развился цирроз печени (N=20), были разделены на 2 группы. Группа № 2 (группа циррозного контроля, N=10) – после развития цирроза введение тетрахлорметана прекращали для изучения естественного патоморфоза заболевания. Группа № 3 (основная группа, N=10) – после отмены тетрахлорметана животным проводилась клеточная трансплантация.

В качестве терапевтического агента использовали аутологичные мезенхимальные стволовые клетки (МСК), выделенные из жировой ткани паховой области кролика, забор

которой проводили до начала моделирования цирроза. Трансплантацию МСК кроликам проводили под масочным наркозом после верхней срединной лапаротомии путем внутрипортальной инфузии взвеси МСК пункционно атравматичной (Pencil point) спинальной иглой G26. Концентрация МСК во взвеси составляла 5×10^6 кл/мл, объем – 3 мл, скорость инфузии – 0,5 мл/сек. Гемостаз в месте венепункции прижатием на 3-5 минут. Рана ушивалась послойно наглухо. Осложнений и летальных исходов при проведении операций не было.

Животных выводили из эксперимента в день отмены тетрахлорметана (0-е сутки) и через 1 месяц после отмены тетрахлорметана и введения МСК (30-е сутки).

Результаты и обсуждение. Цирроз печени у кроликов, подтвержденный клинически, лабораторными и инструментальными (УЗИ) тестами, развился на 5-м месяце эксперимента. Также отмечались признаки портальной гипертензии: варикозное расширение вен кардиального отдела желудка, спленомегалия, асцит. Характер макроскопических изменений в печени и других органах, а также патоморфологическая картина в печени были равнозначными у кроликов экспериментальных групп № 2 и № 3.

На 30-е сутки после отмены тетрахлорметана и однократного введения МСК наблюдались существенные различия в патоморфологической картине между кроликами экспериментальных групп № 2 и № 3. В группе № 2 отмечалось нарастание дистрофических и некротических изменений в гепатоцитах, несмотря на отмену тетрахлорметана, что свидетельствует о стойкости патологических изменений в печени. Фиброзные изменения усилились, определялись участки выраженного фиброза с наличием пустых пространств, характерных для коллапса стромы. Отмечалось полнокровие сосудов. Лимфоидная инфильтрация соединительнотканых септ была умеренно выраженной. Архитектоника печеночных долек была нарушенной.

При гистологическом исследовании печени кроликов экспериментальной группы № 3 (клеточная трансплантация

МСК) выявлены определенные позитивные изменения: отмечалось появление участков нормального гистологического строения гепатоцитов с преимущественным расположением их вокруг центральных вен долек. Наблюдались истончение фиброзных сефт и слабовыраженная лимфоидная инфильтрация. Однако архитектура долек все еще оставалась нарушенной.

Таким образом, однократная внутрипортальная трансплантация МСК уже через 1 месяц способствовала снижению степени фиброза печени, доказанному по уменьшению толщины соединительнотканых сефт ложных долек с 80,4 (73,9-90,1) мкм до 53,3 (49,4-57,2) ($p < 0,001$; $z = 4,67$; критерий Манна-Уитни). Отмечено значительное уменьшение дистрофических изменений в гепатоцитах и снижение их патологической пролиферативной активности. Количество двухядерных клеток статистически значимо снижалось в данной группе ($p < 0,001$; $z = 4,54$). Дистрофические изменения наблюдались только по периферии печеночных долек и были слабо выражены, в центральных участках печеночных долек отмечалось восстановление способности гепатоцитов накапливать гликоген и появление периваскулярных зон нормальной пластинчатой структуры печеночной дольки.

Выводы. На экспериментальной модели цирроза печени у кроликов продемонстрирован положительный эффект трансплантации аутологичных МСК, реализовавшийся морфологически в уменьшении степени фиброза и снижении интенсивности дистрофических процессов в печеночной ткани.