

Торможение роста и наступление атрофических изменений гепатоцитов в период со 180 по 270 сутки проявляется в уменьшении объема их цитоплазмы, обуславливающим, в свою очередь, уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения. При этом степень дифференцированности гепатоцитов, обратно пропорциональная значению их ядерно-цитоплазматического отношения, у 270-суточных опытных животных оказывается ниже ($p < 0,05$) как по отношению к показателю 180-суточных опытных животных ($17,96 \pm 0,45\%$), так и к показателю 270-суточных животных контрольной группы ($24,16 \pm 0,4\%$).

Заключение. Изложенные результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное питание исключительно диспергированной пищей обуславливает отклонения морфогенеза печени белых крыс, проявляющиеся на 180-е сутки постнатального онтогенеза в гипотрофии ее основных клеток – гепатоцитов. Последняя проявляется в уменьшении ($p < 0,05$) в равной степени объемов ядер и цитоплазмы гепатоцитов 180-суточных опытных животных по отношению к животным контрольной группы, при котором степень дифференцированности гепатоцитов не претерпевает существенных изменений.

В последующий период (180–270 суток) питание диспергированной пищей вызывает усиление возрастных атрофических изменений гепатоцитов, сопровождающихся не только уменьшением объемов их ядер и цитоплазмы, но и снижением степени дифференцированности гепатоцитов. С учетом того, что опытные животные ежесуточно потребляют пищи в 1,6 раза больше, чем контрольные животные того же возраста, можно предположить, что питание диспергированной пищей вызывает системные изменения в организме, при которых имеют место гипопункциональные изменения печени, подтверждаемые гипотрофией (атрофией) клеток ее паренхимы, и нарушение обмена веществ: возникающее переедание ведет не к увеличению, а к уменьшению массы тела, например, у 120-суточных опытных животных на 40%, а у 270-суточных – на 26%, по отношению к контрольным.

Литература

1. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. Рига: Звайгзне, 1975. 470 с.
2. Жукова Н.М., Лебедева Е.А. // Вопросы питания стареющего организма. 1971. Т.96, №3. С. 126–137.
3. Генес С.Г. // Тер. архив. 1977. Т.49. №7. С. 144–150.
4. Келасьева Н.В., и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 30–36.
5. Кондратенко Ю.Н. и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 37–41.
6. Рябинина З.А., Бенюш В.А. Полиплоидия и гипертрофия клеток в процессах роста. М.: Медицина. 1973.
7. Санжапова А.Ф. и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 56–60.
8. Слесарев С.М. и др. // Морфол. вед-ти. 2006. №1-2. С. 65.
9. Сыч В.Ф. и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 86–89.
10. Сыч В.Ф. и др. // Морфол. вед-ти. 2006. №3. С. 62–65.
11. Сыч В.Ф. и др. // Ученые записки УлГУ. Сер. Биология. 2006. Вып. 1(10). С. 80–86.
12. Сыч В.Ф. и др. // Морфол. вед-ти. 2008. №1-2. С. 107.
13. Тутельян В.А. и др. // Вопр. питания. 1999. №5-6. С. 26.
14. DeCarli L.M., Ch. S. Lieber // The J of nutrition. 1996. №9. P. 331–336.
15. Rouach H. et al // Hepatol. 1997. Vol.25, №2. P. 351–355.

УДК 616-36-004.4

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Д. В. ИВАНОВ*

Ключевые слова: алкоголь, клеточные технологии

Примерно у 7% всего населения России установлен диагноз алкоголизма, смертность от которого (600–700 тыс. человек в год) связана с самым высоким в мире уровнем потребления крепких алкогольных напитков, в т.ч. – суррогатных. Она покрывает собой большую часть разрыва между рождаемостью и смертностью, обуславливающего депопуляцию России. Алкого-

лизм приобрел масштаб национальной катастрофы. Поражение внутренних органов и нервной системы при алкоголизме связано с токсическим влиянием ацетальдегида, дефицитом витаминов (особенно группы В), изменением функциональных возможностей ферментных и окислительных систем, нарушением синтеза белка, снижением иммунобиологической реактивности организма. Особенно сильное токсическое действие ацетальдегид оказывает на стенки сосудов (стимулирует развитие атеросклероза), ткани печени (алкогольный гепатит), ткани мозга (алкогольная энцефалопатия). Помимо этого, этиловый спирт увеличивает агрегацию эритроцитов, способствует микротромбозированию, нарушению микроциркуляции крови в органах и тканях организма. Хроническое употребление алкоголя ведет к атрофии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и развитию авитаминоза [1].

Цель исследования – изучение возможности клеточной терапии алкогольного поражения печени.

Объект и методы. Всего наблюдалось 15 человек, из которых 12 – вошли в основную группу и 3 – в контрольную группу. У всех обследуемых отмечалось хроническое поражение печени после длительного злоупотребления алкоголем (стаж не менее 3 лет). Возраст пациентов 52 ± 4 года. Основное требование по включению в группу – прекращение употребления алкоголя. Противопоказаний для проведения лечения с применением клеточных технологий не выявлено. Пациентам основной группы проводилось однократное внутривенное введение *аллогенных* (фетальных) клеток в дозе 100 млн. Все пациенты проходили стандартное обследование на контрольных точках: до введения (P_0) через 1 (P_1), 3 (P_2) и 6 (P_3) месяцев после введения клеток. Все пациенты основной группы дали письменное согласие на проведение клеточной терапии. На биопсию печени дали согласие 2 пациента (1 – контрольной и 1 – основной группы). Основные показатели, которые изучались на контрольных точках: АсАТ, АлАТ, ГГТП, ХЭ, билирубин, общий анализ крови, УЗИ печени (P_0 и через 6 мес.), результаты по опросникам (SF-36, EQ-5).

Всем пациентам проводилось стандартное лечение, включающее элиминацию этиологического фактора, высокоэнергетическую диету с большим содержанием белка, эссенциальные фосфолипиды, витамины группы В. На препаратах, полученных при биопсии, гистологические изменения соответствовали воспалению в отсутствие признаков цирротической трансформации.

Результаты. Наиболее выраженные показатели обследования основной и контрольной группы представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Результаты показателей обследования основной группы

Показатели	P_0	P_1	P_2	P_3
АсАТ	74	48	46	38
АлАТ	52	32	34	28
ГГТП	160	88	64	46
ХЭ	3600	6200	5600	6000
SF36(PH/MH)	40,53/47,16	46,34/72,08	56,77/67,51	56,77/67,51
EQ-5	0,761/60	0,810/80	0,827/80	0,827/80

Примечание: здесь и далее: АсАТ – аспаратаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; ГГТП – гаммаглutamинотранспептидаза; ХЭ – холинэстераза; SF36 (PH/MH) – общий опросник здоровья; PH – физическое здоровье; MH – психическое здоровье; EQ-5 – общий опросник качества жизни

Таблица 2

Результаты показателей обследования контрольной группы

Показатели	P_0	P_1	P_2	P_3
АсАТ	83	78	68	48
АлАТ	62	56	44	34
ГГТП	140	134	126	86
ХЭ	3400	4800	5300	5200
SF36(PH/MH)	40,53/47,16	45,83/49,20	46,35/56,86	46,35/56,86
EQ-5	0,761/60	0,707/60	0,707/70	0,707/70

Установлено, что не все пациенты прекратили употребление алкоголя. Лекарственная терапия, проводимая в обеих группах, принесла свой положительный эффект и, была одним из факторов восстановления основных функций печени при элиминации токсического агента. Достоверно отмечено, что скорость наступления и выраженность положительных эффектов преобладали в основной группе, где вводились *аллогенные* клетки. Этот эффект связан со стимуляцией процессов восстановления печени цитокинами и ростовыми факторами, которые в большом количестве присутствуют в клеточной суспензии, полученной из фетальной печени. Наибольшую роль при этом играют несколько росто-

* Тульский государственный университет, Медицинский институт

вых факторов, в частности, *фактор роста гепатоцитов* (HGF), преобразовывающий *фактор роста альфа* (TGFA), *гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста* (HB-EGF). Стимуляторами роста гепатоцитов в культуре являются HGF и TGFA, HGF продуцируется непаренхиматозными клетками в печени и действует на гепатоциты с помощью паракринных и эндокринных механизмов. TGFA и HB-EGF относятся к семейству эпидермальных ростовых факторов и воздействуют через рецепторы на окислительное фосфорилирование, ведущее к репликации ДНК. TGFA продуцируется гепатоцитами и осуществляет функционирование через аутокринный механизм, так как гепатоциты продуцируют лиганды и содержат подходящие рецепторы для связывания. HB-EGF связывает начало и прогрессию регенерации печени. Эти три фактора роста оказывают уникальный эффект на репликацию и выживаемость гепатоцитов, а также необходимы для оптимальной регенерации. На фоне восстановления функциональных свойств клеток печени снижается токсическое действие аммиака, меркоптанов и ароматических аминокислот. На фоне снижения интоксикации улучшается психоэмоциональный фон, повышается физическая активность, что отражается на самостоятельной оценке пациентов своего здоровья.

УДК 616.369-002.28

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Д. В. ИВАНОВ*

Ключевые слова: вирусные поражения печени

Подсчитано, что 40% населения земли имели контакт или являются носителями *вируса гепатита В* (ВГВ). В разных регионах мира инфицированность ВГВ колеблется от 0,1% до 20%, в России эта цифра составляет около 3 млн. человек – чуть больше 2%. Такой разброс связан с различием в возрастной инфицированности, которая четко коррелирует с хронизацией процесса. Наибольшее количество инфицированности происходит в раннем возрасте. В развитых странах инфицированность уменьшается, что связано с проведением вакцинации. Однако, имеющиеся сведения из-за бессимптомного протекания ВГВ не достаточно достоверны. По данным инфицирование ВГВ в перинатальном периоде составляет приблизительно 90%, в возрасте от 1 до 5 лет – 20-50%. Ежегодно погибает около 1 миллиона населения планеты от причин, связанных с ВГВ.

В мире насчитывается около 500 млн. инфицированных *вирусным гепатитом С* (ВГС). По частоте ВГС стоит на первом месте среди всех инфекций, передающихся через кровь. Из них ежегодно умирает 8 – 10 тыс. больных. Большинство трансплантаций печени выполняется также больным ВГС. На VIII Всероссийском съезде эпидемиологов особо выделена проблема неуклонного роста ВГС в стране, отсутствие соответствующей вакцины, и ВОЗ прогнозирует, что к 2010 г. показатель заболеваемости ВГС может утроиться. К тому же в течение длительного времени у большинства инфицированных не отмечается каких-либо симптомов заболевания. Однако более чем у 50% инфицированных ВГС людей в конечном итоге возникает *хронический гепатит С* (ХГС). При этом у каждого 5-го из них развивается *цирроз печени* (ЦП), а у каждого 20-го – *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК).

Цель работы – изучение эффективности применения клеточных технологий у больных вирусным гепатитом В и С.

Объект и методы исследования. Были выбраны именно ВГВ и ВГС, так как вирус гепатит А очень редко (<2% случаев) переходит в хроническую форму и вызывает ЦП. Вирус гепатита Д, как правило, сопровождается ХГВ. Встречаемость вируса гепатита Е в настоящее время крайне мала. Так как эти вирусы имеют внепеченочные источники локализации, мы не использовали у пациентов *аутологичные* клетки и применяли только *аллогенные* клетки. В качестве *аллогенных* клеток использовались *фетальные* клетки. Материалом для получения клеток служила фетальная печень 2-го триместра гестации. Весь клеточный материал проходил проверку для исключения вирусной, бактериологической и микологической контаминации. В дальнейшем клеточный материал криоконсервировался. Непосред-

ственно перед введением клетки размораживали и проверяли жизнеспособность, которая составляла не менее 92%.

В исследование включены пациенты, которые не могли пройти полностью курс лечения пегилированными интерферонами и прервали его из-за осложнений (депрессии, лейкопении, диспепсии, аритмии, аллопеции). В группе было 25 человек из которых 5 человек (2 женщины и 3 мужчины) – контрольная группа, и 20 человек, из которых 18 мужчин и 2 женщины – основная. Возраст в основной группе составил 43±7 лет. В анамнезе у каждого было ≥2 попыток проведения курса лечения пегилированными интерферонами. 15 пациентов – с ХГЦ, с подтипом 3b, 5 пациентов – с подтипом вируса 1a. Клетки вводили при постоянном мониторинге витальных функций. Осложнений при введении и наблюдении не было. Перед введением клетки реконсервировали, в асептических условиях подготавливали, вводили минимум за месяц до курса противовирусной терапии.

Результаты оценивали ежемесячно. Все пациенты смогли пройти курс противовирусной терапии. Отмены препаратов не понадобилось. Пациентами отмечено, что курс противовирусной терапии они перенесли намного лучше, чем попытки предыдущих курсов. У пациентов с ВГЦ 1a после завершения курса противовирусной терапии в периферической крови при повторных измерениях вирус не обнаруживался, что позволило установить излечение. У больных с ВГЦ (генотип 3b) положительного результата удалось достигнуть у 50%. В ситуации с ВГВ, который протекал совместно с гепатитом Д, излечения не достигнуто, но отмечено выраженное уменьшение синдрома цитолиза.

Результаты проведенной работы объясняются следующими механизмами: *восстановление гепатоцитов*. Длительно существующее инфицирование вирусом гепатоцитов приводит их к гибели, выходу вируса в кровь и внедрение его в новые клетки. Поврежденные клетки заменяются новыми или соединительной тканью. Вводимая суспензия *аллогенных* (фетальных) клеток содержит печеночные прогениторы, которые стимулируют образование и дифференциацию клеток. Интерфероны вырабатываются при повреждении клетки вирусом (защитный механизм). Подразделяются на α, β, λ. Интерферон-β – ключевой компонент семейства интерферонов в клеточной защите против ХГЦ, благодаря паракринному эффекту ограничивает распространение вируса от клетки к клетке. Определяется через 2 недели после инфицирования и держится в течение 2 месяцев.

Стимуляция иммунной системы проходит через опосредованные эффекты. В гетерогенной суспензии находятся гемопоэтические стволовые клетки. Печень выполняет кроветворную и иммунную функцию, стволовые клетки стимулируют активацию внутренних макрофагов печени, клетки Купфера.

Депонирование в нишах стволовых клеток. Сохранение в нишах прогениторных клеток, присутствующих в суспензии, позволяет перенести курс тяжелой противовирусной терапии.

Каскад ауто- и паракринных эффектов. При запуске данного механизма идет активная борьба между отложением нитей фибрина и резорбцией нитей коллагена. В данном механизме активное участие принимают клетки Ито (звездчатые), а также матриксные металлопротеиназы, цитокины и ростовые факторы.

УДК 616.153.922

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЯХ

Д. В. ИВАНОВ*

Ключевые слова: поражения печени при гиперлипидемиях

Гиперлипидемия (гиперлипидотенемия, дислипидемия) – аномально повышенный уровень липидов и/или липопротеинов в крови человека. Нарушение обмена липидов и липопротеинов встречается довольно часто в общей популяции. Гиперлипидемия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в основном в связи со значительным влиянием холестерина на развитие атеросклероза.

Объект и методы. При отборе пациентов с различными заболеваниями печени (чаще невирусного поражения), сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарными диабетом установлено,

* Тульский государственный университет, Медицинский институт

* Тульский государственный университет, Медицинский институт