

Мингазов Р.С., Янгиров И.В., Муслимов С.А.,
Мусина Л.А., Батанов А.Н.
**ВЛИЯНИЕ ФЕТАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ
И БИОМАТЕРИАЛА АЛЛОПЛАНТ
НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

*Башкирский государственный медицинский
университет, г. Уфа*

В настоящее время вопросы патогенеза, диагностики и лечения диффузных заболеваний печени остаются одними из актуальных в медицине, как ввиду сложности диагностики и выбора оптимальных методов лечения, так и вследствие тенденции к росту количества больных этими заболеваниями (Нартайлаков М.А. и соавт., 2002).

Появление малоинвазивных методов их лечения (внутрипеченочное введение аллогенного биоматериала Аллоплант) (Мингазов Р.С., 1999; Мусина Л.А., 1999; Павлов В.Н. и соавт., 2000; Муслимов С.А., 2001), развитие клеточных технологий создали серьезные научные предпосылки в этой области. Поиск новых методов лечения дегенеративных поражений печени натолкнул нас на идею сочетанного применения аллогенного биоматериала Аллоплант и трансплантации фетальной ткани печени, так как разные механизмы стимулирующего воздействия на ее регенерацию могут привести к потенцированию эффекта в органе с тяжелыми функциональными нарушениями.

Цель работы: Исследование регенераторных процессов в печени при воздействии фетальных и биологических материалов на экспериментальной модели цирроза печени.

Материалы и методы: Нами проведены эксперименты на 150 белых крысах линии Вистар ($m=250-300$ гр.). В начале эксперимента для определения нормальных (исходных) величин изучаемых показателей исследовали 6 здоровых крыс, составивших 1-ю группу.

Модель цирроза была получена путем длительного введения внутрижелудочно гепатотропного яда – тетрахлорметана в течение 3 месяцев (2-я опытная группа животных) по схеме (Шалимов С. А., Радзиховский А. П., 1989; Мингазов Р.С., 1998). Летальность составила 19,4 %. Отмечено снижение массы тела у каждой особи в среднем на $45 \pm 9,7$ гр.

Для изучения активности репаративных процессов крыс с циррозом печени разделили на группы: 3-я группа – без каких-либо терапевтических воздействий; 4-я группа – лапаротомия с резекцией части печени; 5-я группа – лапаротомия со стимуляцией регенерации печени аллогенным биоматериалом Аллоплант; 6-я группа – с трансплантацией фетальной ткани; 7-я группа – лапаротомия с сочетанным применением биоматериала Аллоплант и трансплантацией фетальной ткани.

Стимуляцию регенерации биоматериалом Аллоплант проводили по следующей методике: под эфирным наркозом из лапаротомного доступа в каждую долю вводили по 0,1-0,2 мл суспензии биоматериала крыс, который заготавливался в Всероссий-

ском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) в соответствии с требованиями ТУ 42-2-537-2002.

Для стимуляции репаративных процессов трансплантацией фетальной ткани использовали печень 19-ти дневных эмбрионов крыс, заготовленного в Челябинском Биомедицинском центре (лицензия ЛАКО Челябинской области № 435). Трансплантацию проводили предбрюшинно инъекцией 1 мл. суспензии ($3-5 \times 10^5$ ядродержащих клеток).

В процессе эксперимента оценку состояния крыс проводили на основании макроскопических признаков (выпадение волос, гиподинамия, желтушность кожных покровов, изменение массы тела, визуальный осмотр печени при оперативных вмешательствах), изменений биохимических показателей сыворотки крови и данных световой и электронной микроскопии.

Животные выводились из опыта на 7, 14, 21, 30, 90, 180 сутки после операции. Препараты для гистологического исследования готовили по стандартной методике, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и по Маллори. Результаты оценивали по воспалительно-клеточной инфильтрации паренхимы, степени некроза печеночных клеток, фиброза, гипертрофии, гиперплазии ядер, дистрофии гепатоцитов, пролиферации эпителия желчных протоков.

Результаты: В *первой группе* наблюдали гистологическую структуру печени крысы в норме. Во *второй группе* цирроз печени был подтвержден к концу 3-го месяца интоксикации визуальным осмотром брюшной полости и гистологическим исследованием печени. При гистологическом исследовании наблюдалась белковая и жировая дистрофия печеночных клеток, потеря балочной структуры паренхимы печени, интенсивное разрастание соединительной ткани вокруг портальных трактов, узловая трансформация паренхимы печени с формированием ложных долек, ложные дольки разделены фиброзными септами. Отмечалось образование шунтирующих сосудов в соединительнотканых прослойках.

У крыс контрольной *третьей группы*, выведенных из эксперимента в разные сроки после прекращения действия тетрахлорметана, гистологическая и электронно-микроскопическая картина соответствовала вышеописанной картине цирротически измененной печени. У них выявлялся монолобулярный цирроз с образованием ложных долек и прорастанием шунтирующих сосудов в соединительнотканых прослойках между ложными дольками.

При гистологическом исследовании экспериментального материала в *четвертой группе* после частичной резекции печени крыс в паренхиме возникали репаративно-восстановительные процессы, выражающиеся в активации макрофагов и последующей гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов. Значительным и основным фактором в восстановлении паренхимы являлась полиплоидия печеночных клеток, выражающаяся в увеличении размеров ядер гепатоцитов и гипертрофия самих клеток. Соединительнотканые тяжи между печеночными дольками исчезали не полностью.

В *пятой группе* опытов после введения аллогенного биоматериала Аллоплант в цирротически измененную печень крыс в паренхиме на 21-30 сутки возникают репаративно-восстановительные процессы, выражающиеся в увеличении количества и стимуляции активности печеночных макрофагов, а также в интенсивной пролиферации гепатоцитов. Все эти слагаемые приводят к инволюции цирротической соединительной ткани и через 180 суток – к восстановлению структуры печени, хотя местами сохранялись признаки некоторой атипичности паренхимы в виде эксцентричного расположения центральных вен или их присутствия в количестве двух.

Результаты морфологического исследования печени крыс в *шестой группе* после предбрюшинного введения фетальной ткани при экспериментальном циррозе в паренхиме печени возникали репаративно-восстановительные процессы, выражающиеся главным образом в гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов. Значительным и основным фактором в восстановлении паренхимы являлась полиплоидия печеночных клеток, выражающаяся в увеличении размеров ядер гепатоцитов и гипертрофии самих клеток. Соединительнотканые тяжи между печеночными дольками к концу эксперимента исчезали не полностью, что свидетельствовало о частичном восстановлении структуры печени.

В *седьмой группе* после введения в цирротически измененную печень диспергированного биоматериала Аллоплант и предбрюшинной имплантации фетальной ткани в паренхиме печени возникали репаративно-восстановительные процессы, выражающиеся как в интенсивной пролиферации гепатоцитов, так и в гипертрофии и полиплоидизации ядер гепатоцитов. Гипертрофия и полиплоидизация ядер гепатоцитов преобладали в начальные сроки экспериментов (7-14 суток). В дальнейшие сроки превалировали процессы пролиферации печеночных клеток. Стимуляция регенерации печени Аллоплантом и фетальными тканями приводит к активации печеночных макрофагов, которые резорбируют коллагеновые волокна, в результате чего цирротическая соединительная ткань между печеночными дольками подвергается инволюции. Через 180 суток структура печени крыс восстанавливается полностью.

По окончании введения тетрахлорметана у крыс выявлено повышение в периферической крови уровня общего билирубина и активности аминотрансфераз сыворотки крови. Темп нормализации показателей холестаза и цитолиза был выше в седьмой группе, и достоверно отличается от остальных групп в ранние сроки (7-30 сутки).

Выводы: Таким образом, на основании сравнительного анализа результатов хирургической стимуляции регенерации печени при экспериментальном циррозе показано, что при сочетанном применении биоматериала Аллоплант и фетальных тканей достигается наиболее полная инволюция цирротических изменений.