

9. Vasilevich VV, Maksimovich YeN, Truhovskaya DD Factors of hemolysis in on pump cardiac operations. Book of abstracts 13th Bialystok International Medical Congress For Young Scientists. Bialystok, 2018. 305 p.

10. Максимович ЕН, Василевич ВВ, Труховская ДД, Кошчев ЮА Роль показателей обмена железа в диагностике развития ранних осложнений операции коронарного шунтирования у пациентов с ИБС. Алмазовские чтения – 2018: тезисы Всероссийской медицинской конференции с международным участием; 2018 Май 16-18; Санкт-Петербург, РФ, 2018.

11. Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D. The meaning of a high plasma free haemoglobin: retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion*. 2016;31(3):223-31.

12. Svenmarker S, Jansson E, Stenlund H, Engström K Red blood cell trauma during cardiopulmonary bypass: Narrow pore filterability versus free hemoglobin. *Perfusion*. 2000;15(1):33-40.

13. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, Sprenger C Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One*. 2015;10(4):124-34.

14. Максимович ЕН, Василевич ВВ, Кошчев ЮА, Пронько ТП, Труховская ДД. Уровень свободного гемоглобина в плазме крови пациентов с осложнениями после операции коронарного шунтирования. Мат. итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» 2019 Январь 25; Гродно, Беларусь; 2018. с. 360-62.

15. Bryan NS, Grisham MB Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):645-57.

REFERENCES

1. Vututin NT, Kalinkina NV, Eshchenko EV, Kravchenko IN. Reperfusionное повреждение миокарда. Кардиointerventsiyna Kardiologiya. 2013;1:11-22. (in Russ.).

2. Maksimovich YN, Pronko TP, Kashcheyu YA, Maksimovich NY Oxidative stress and endothelium dysfunction in patients with coronary artery bypass grafting. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:499.

3. Granger DN, Peter RK. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-51.

4. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190:255-66.

5. Shishchik MH, Aviles RJ, Brennan ML. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA*. 2003;289(12):1675-80.

6. Rother RP The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease *JAMA*. 2005;293:1653-62.

7. Vercaemst L Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40(4):257-67.

8. Maksimovich EN, Vasilevich VV, Trukhovskaya DD, Koshcheev YuA, Kruglik VV. Faktory intraoperatsionnogo gemoliza pri koronarnom shuntirovani s ispol'zovaniem ickusstvennogo krovoobrashcheniya. V kn: Sbornik materialov konferentsii studentov i molodykh uchenykh, posvyashchennoy 60-letiyu uchrezhdeniya obrazovaniya «Grodenskii gosudarstvennyi meditsinskiy universitet»; 2018 Aprel' 26-27; Grodno, Belarus'; 2018. p. 315-16. (in Russ.).

9. Vasilevich VV, Maksimovich YeN, Truhovskaya DD Factors of hemolysis in on pump cardiac operations. Book of abstracts 13th Bialystok International Medical Congress For Young Scientists. Bialystok, 2018. 305 p.

10. Maksimovich EN, Vasilevich VV, Trukhovskaya DD, Koshcheev YuA Rol' pokazateley obmena zheleza v diagnostike razvitiya rannikh oslozhneniy operatsii koronarnogo shuntirovaniya u patsientov s IBS. Almazovskie chteniya – 2018: tezisy Vserossiyskoy

meditsinskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem; 2018 May 16-18; Sankt-Peterburg, RF, 2018. (in Russ.).

11. Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D. The meaning of a high plasma free haemoglobin: retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion*. 2016;31(3):223-31.

12. Svenmarker S, Jansson E, Stenlund H, Engström K Red blood cell trauma during cardiopulmonary bypass: Narrow pore filterability versus free hemoglobin. *Perfusion*. 2000;15(1):33-40.

13. Omar HR, Mirsaedi M, Socias S, Sprenger C Plasma free hemoglobin is an independent predictor of mortality among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One*. 2015;10(4):124-34.

14. Maksimovich EN, Vasilevich VV, Koshcheev YuA, Pronko TP, Trukhovskaya DD. Uroven' svobodnogo gemoglobina v plazme krovi patsientov s oslozhneniyami posle operatsii koronarnogo shuntirovani. Mat. itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye problemy meditsiny» 2019 Yanvar' 25; Grodno, Belarus'; 2018. p. 360-62. (in Russ.).

15. Bryan NS, Grisham MB Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(5):645-57.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького, 80,
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент

тел. моб.: +375 29 7890646,

e-mail: Liza516@mail.ru

Максимович Елизавета Николаевна

Сведения об авторах

Максимович Е.Н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Пронько Т.П., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Гуляй И.Э., к.б.н., доцент, ст. науч. сотрудник НИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Снежицкий В.А., ректор УО «Гродненский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор 1-й каф. внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

80 Gorkogo Street, 230009,
Grodno, Republic of Belarus,
Grodno State Medical University, assistant,
Mob.: +375 29 7890646,

E-mail: Liza516@mail.ru

Maksimovich Yelizaveta Nikolaevna

Information about the authors

Maksimovich Ye.N., assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the EI «Grodno State Medical University».

Pronko T.P., assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the EI «Grodno State Medical University».

Guliy I.E., Senior Researcher, Research Laboratory of the EI «Grodno State Medical University».

Snezhitsky V.A., rector of the EI «Grodno State Medical University», doctor of medical science, professor, professor of the 1-st internal disease department.

Поступила 04.05.2019

УДК 616.36-004-092.9-073.43:602.9

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ С ПОМОЩЬЮ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

Б. Б. Осипов, А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов

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

Цель: определить значение ультразвукового метода исследования в диагностике и оценке эффективности клеточной терапии экспериментального цирроза печени у кроликов.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на белых калифорнийских кроликах ($n = 45$). Моделирование цирроза печени осуществляли путем подкожного введения 50 % раствора тетрахлорметана по схеме. Клеточная терапия проводилась путем однократного внутрипортального введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в количестве 5×10^6 клеток на кг массы тела животного. В ходе эксперимента всем животным выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также морфологическое и морфометрическое исследование образцов ткани печени.

Результаты. Через 5 месяцев моделирования цирроза величина передне-заднего размера печени и диаметр воротной вены в группе 2 и 3 были статистически больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистических различий в величине ПЗР ($p = 0,38$) и диаметре воротной вены ($p = 0,36$) во 2-й и 3-й группах не было выявлено. Через 1 месяц после введения аутологичных МСК у кроликов группы 3 («цирроз + МСК») определялось улучшение эхо-картины пораженной печени, что проявлялось в статистически значимом уменьшении размеров печени на 8,2 % ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона) и диаметра воротной вены - на 23,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до введения МСК.

Заключение. В данном исследовании ультразвуковой метод показал себя как достоверный способ прижизненной диагностики патологических изменений в условиях хронического эксперимента, а также выявил положительное влияние клеточной терапии на цирроз печени у кроликов. Полученные данные были подтверждены морфологическими и морфометрическими методами при изучении образцов печени животных в ходе эксперимента.

Ключевые слова: цирроз печени, мезенхимальные стволовые клетки, ультразвуковое исследование, воротная вена, морфометрия.

Objective: to determine the relevance of ultrasound examination in diagnostics and assessment of the efficiency of cell therapy of experimental liver cirrhosis in rabbits.

Material and methods. The experiment was performed on white Californian rabbits ($n = 45$). Liver cirrhosis was modelled by means of subcutaneous injections of 50 % solution of carbon tetrachloride according to the scheme. Cell therapy was performed by means of a single intraportal injection of autologous mesenchymal stem cells (MSCs) at an amount of 5×10^6 cells per kg. During the experiment all the animals were performed the ultrasound examination of the abdominal cavity, as well as the morphological analysis of liver tissue samples.

Results. After 5 months of the liver cirrhosis modeling, the anteroposterior liver size and diameter of the portal vein in group 2 and group 3 were statistically larger than in group 1 ($p < 0.001$, Mann-Whitney test). There was no statistical difference in the anteroposterior liver size ($p = 0.38$) and diameter of the portal vein ($p = 0.36$) between group 2 and group 3. 1 month after the injection of autologous MSCs, the rabbits of group 3 detected some improvement of the echo-image of the damaged liver, which was also reflected in a statistically significant decrease of the liver size by 8.2 % ($p < 0.01$, Wilcoxon test) and diameter of the portal vein by 23 % ($p < 0.001$) in comparison with the indicators before the injection of MSCs.

Conclusion. The ultrasound examination in the present study has proved itself to be a reliable method of intravital diagnostics of pathological changes in the conditions of a chronic experiment, and also has revealed a positive impact of cell therapy on liver cirrhosis in the rabbits. The obtained data were confirmed by the morphological methods of the analysis of the liver tissue samples of the animals during the experiment.

Key words: liver cirrhosis, mesenchymal stem cells, ultrasound examination, portal vein, morphometry.

B. B. Osipov, A. N. Lyzikov, A. G. Skuratov, A. A. Prizentsov

The Assessment of the Efficiency of Cell Therapy of Experimental Liver Cirrhosis by Means of Ultrasound Examination

Problemy Zdorov'ya i Ekologii. 2019 Oct-Dec; Vol 62 (4): 52-57

Введение

Циррозы печени (ЦП) занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь крайне актуальной социально-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран. В настоящее время в мире заболеваемость циррозом печени составляет около 20–40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет [1].

Единственным методом, значимо улучшающим прогноз у пациентов в терминальной стадии заболеваний печени, является трансплантация печени [2–6], недоступная большому числу пациентов из-за дефицита донорских органов, высокой стоимости операции, а также

несовершенства законодательной базы в области трансплантологии [7]. Указанные проблемы приводят к поиску новых методов лечения цирроза печени. Клеточная терапия, активно применяемая в последние годы при многих заболеваниях [8–13], может стать одним из таких методов.

Цель исследования

Определить значение ультразвукового метода исследования в диагностике и оценке эффективности клеточной терапии экспериментального цирроза печени у кроликов.

Материалы и методы

Для определения ценности ультразвукового метода в диагностике экспериментального цирроза печени и оценке эффективности его

клеточной терапии были использованы белые калифорнийские кролики-самцы ($n = 45$), которых разделили на 3 группы. В группу 1 («контроль») вошли 15 кроликов, которым не проводили никаких токсических и терапевтических воздействий. Остальным 30 кроликам проводили моделирование цирроза печени путем подкожного введения 50% раствора тетрахлорметана на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела два раза в неделю [14]. После развития цирроза печени животных разделили на 2 равные группы. Кроликам группы 2 («цирроз») не проводили никаких терапевтических воздействий, а кроликам группы 3 («цирроз + МСК») проводили однократное внутрипортальное введение аутологичных МСК в количестве 5×10^6 клеток на кг массы тела животного. Для прижизненной диагностики патологических изменений в печени и оценки эффективности клеточной терапии цирроза кроликам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Проводилось измерение размеров печени (передне-задний размер — ПЗР), селезенки, диаметра воротной вены, определялось наличие свободной жидкости. Также оценивались эхогенность печени, наличие и выраженность фиброза. УЗИ выполнялось животным всех групп через 1, 3 и 5 месяцев от начала моделирования цирроза печени, а также через 1 месяц после введения аутологичных МСК кроликам группы 3. УЗИ выполнялось на аппарате Aloka SSD-500 («Hitachi», Japan). Морфологию печени животных всех групп оценивали в день окончания моделирования (путем инцизионной биопсии печени) и через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3 (путем выведения из эксперимента). Анализ и обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica», 8 (Statsoft, USA). Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медиан, 25 % и 75 % процентилей. В случае сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более независимых групп проводился ранговый анализ вариаций Краскела-Уоллиса. С целью сравнения двух связанных (парных) выборок применялся Т-критерий Вилкоксона. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с приказом Минвуза СССР № 742 от 13 ноября 1984 г. «Об утверждении правил работ с использованием экспериментальных животных», Конвенцией по защите животных, используемых в эксперименте и других научных целях, принятой Советом Европы в 1986 году, согласно «Положению о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и мерах по реализации требований биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом ГГМУ № 54-А от 23.05.2002 г., и требованиям, регламентирующим работу с экспериментальными животными.

Результаты и обсуждение

Перед началом эксперимента во всех группах не было выявлено статистической разницы в размерах печени (ПЗР, $p = 0,18$, критерий Краскела-Уоллиса) и диаметре воротной вены ($p = 0,59$), что говорит об однородности групп по данным показателям. В ходе эксперимента в группах 2 и 3 на фоне введения тетрахлорметана происходило развитие хронического токсического гепатита с фиброзом и последующим исходом в цирроз печени, что подтверждалось методом УЗИ. Через 1 и 3 месяца от начала эксперимента у кроликов группы 2 и 3 происходило постепенное увеличение ПЗР печени, диаметра воротной вены, появление признаков фиброза печени (таблица 1, рисунок 1).

Таблица 1 — Показатели УЗИ брюшной полости кроликов в ходе эксперимента (Ме (25 %; 75 % межквартильный интервал))

Срок проведения УЗИ	Показатели УЗИ	Группа 1	Группа 2	Группа 3
До начала эксперимента	ПЗР, мм	33,5 (33,1–33,9)	34 (33,5–34,5)	33,9 (33,4–34,4)
	Диаметр воротной вены, мм	4 (3,8–4,1)	4 (3,8–4,2)	4,1 (3,5–4,6)
1 месяц эксперимента	ПЗР, мм	35,6 (35–35,8)	38,5 (37,9–39)	39,2 (38–39,5)
	Диаметр воротной вены, мм	4,1 (3,9–4,2)	4,8 (4,5–4,9)	4,7 (4,5–4,8)
3 месяца эксперимента	ПЗР, мм	36,1 (35,9–36,7)	41,1 (40,2–41,9)	41,6 (41–42,3)
	Диаметр воротной вены, мм	4,1 (3,9–4,3)	5,2 (5–5,6)	5,2 (4,9–5,4)
5 месяцев эксперимента (окончание моделирования)	ПЗР, мм	36,4 (35,7–36,9)	43,2 (41,3–43,8)	44,1 (41,5–44,3)
	Диаметр воротной вены, мм	4,1 (3,8–4,2)	6,3 (6–6,4)	6,1 (6–6,4)
Через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3	ПЗР, мм	36,9* (35,9–37,1)	42,8* (42,5–43,6)	40,5* (40–41,1)
	Диаметр воротной вены, мм	4,2* (3,9–4,3)	6,1* (5,8–6,3)	4,7* (4,5–5)
Критерий Вилкоксона, p^{**}	ПЗР, мм	0,23	0,86	<0,01
	Диаметр воротной вены, мм	0,39	0,09	<0,001

* — достоверные различия при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни; ** — достоверность различий в группах при сравнении показателей через 5 месяцев эксперимента и через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3, критерий Вилкоксона.



**Рисунок 1 – УЗИ печени кролика с циррозом печени
(в центре продольный срез воротной вены с перипортальным фиброзом)**

Через 5 месяцев моделирования величина ПЗР печени и диаметра воротной вены в группах 2 и 3 статистически больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистических различий в величине ПЗР ($p = 0,38$) и диаметре воротной вены ($p = 0,36$) во 2-й и 3-й группах не было выявлено. Полученные данные УЗИ были подтверждены результатами морфологического и морфометрического исследования образцов печени кроликов. При микроскопии в 1-й группе отмечается печень нормального гистологического строения. Во 2-й и 3-й группах через 5 месяцев моделирования макроскопическая и гистологическая картина сходная между собой, представлена образованием грубых соединительнотканых септ с формированием ложных долек, очагами слабой лимфоидной инфильтрации и большим количеством двухъядерных клеток.

Через 1 месяц после введения аутологичных МСК во 2-й группе величина ПЗР печени и диаметра воротной вены статистически больше, чем в 1-й группе ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни) и 3-й группе ($p < 0,001$). Также выявлена статистическая разница в исследуемых показателях между кроликами 3-й и 1-й групп ($p < 0,001$) через месяц после клеточной терапии.

Таким образом, у кроликов группы 1 не отмечено статистической разницы в диаметре воротной вены ($p = 0,39$, критерий Вилкоксона) и размерах печени ($p = 0,23$) в течение эксперимента. У кроликов группы 2 не отмеча-

лось статистической разницы в величине ПЗР ($p = 0,86$, критерий Вилкоксона) и диаметре воротной вены ($p = 0,09$) до и через 1 месяц после прекращения моделирования цирроза печени. У кроликов группы 3 определялось улучшение эхо-картины пораженной печени, что проявлялось в статистически значимом уменьшении размеров печени на 8,2 % ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона) и диаметра воротной вены — на 23 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до введения МСК.

При микроскопии в 1-й группе («контроль») через 1 месяц отмечалась та же картина нормального гистологического строения печени. Во 2-й группе («цирроз») отмечалось сохранение гистологической картины цирроза печени. При микроскопии выявлялись грубые соединительнотканые септы с формированием ложных долек, в периферических участках печени наблюдались очаги пролиферации сосудов и желчных капилляров в разросшейся соединительной ткани. В 3-й группе («цирроз + МСК») наблюдалось сохранение нарушений гистоархитектоники печени за счет фиброзных разрастаний и наличия ложных долек, однако отмечалось хорошо заметное истончение соединительной ткани (таблица 2) и уменьшение количества двухъядерных клеток. Через 1 месяц в группе 3 было выявлено статистически значимое снижение толщины фиброзных септ — на 31 % ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

Таблица 2 — Толщина соединительнотканых септ в разных группах до и через 1 месяц после введения МСК кроликам группы 3 (Me (25%; 75% межквартильный интервал))

Группа	Толщина соединительнотканых септ, мкм	
	до введения МСК	через 1 месяц после введения МСК
1 («контроль»)	38,3 (38,5–44,8)	43,6 (23,6–55,2)
2 («цирроз»)	72,1 (67,8–77,5)	80,4 (73,9–90,1)
3 («цирроз + МСК»)	77,3 (70,1–87,2)	53,3 (49,4–57,2)

Таким образом, полученные данные УЗИ подтвердили данные морфологического и морфометрического исследования образцов печени кроликов о положительном влиянии введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на экспериментальный цирроз печени.

Заключение

1. Через 5 месяцев моделирования цирроза печени величина ПЗР печени и диаметр воротной вены в группе 2 и 3 были статистически больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни). Статистических различий в величине ПЗР ($p = 0,38$) и диаметре воротной вены ($p = 0,36$) во 2-й и 3-й группах не было выявлено.

2. Через 1 месяц после введения аутологичных МСК у кроликов группы 3 («цирроз + МСК») определялось улучшение эхо-картины пораженной печени, что проявлялось в статистически значимом уменьшении размеров печени на 8,2 % ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона) и диаметра воротной вены — на 23 % ($p < 0,001$) по сравнению с показателями до введения МСК. У кроликов группы 2 («цирроз») не отмечалось статистической разницы в величине ПЗР печени ($p = 0,86$, критерий Вилкоксона) и диаметре воротной вены ($p = 0,09$) до и через 1 месяц после прекращения моделирования цирроза печени.

3. В данном исследовании ультразвуковой метод показал себя как достоверный способ прижизненной диагностики патологических изменений в условиях хронического эксперимента, а также выявил положительное влияние клеточной терапии на цирроз печени у кроликов. Полученные данные были подтверждены морфологическими и морфометрическими методами при изучении образцов печени животных в ходе эксперимента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Toosi AE. Liver fibrosis: causes and methods of assessment. *Rom J Intern Med*. 2015 Oct-Dec;53(4):304-14. doi: 10.1515/rjim-2015-0039.
2. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Попцов ВН, Корнилов МН, Циркульникова ОМ, Ярошенко ЕБ [и др.]. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. *Вестн Трансплантологии и Искусств Органов*. 2012;14(1):6-14.
3. Руммо ОО. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь. *Вестн Трансплантологии и Искусств Органов*. 2015;2:100-104. doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104.
4. Руммо ОО, Ефимов ДЮ, Щерба АЕ, Дзядзько АМ. Трансплантационные технологии в лечении заболеваний печени у взрослых и детей. *Вест Нац Акад Наук Беларуси. Сер Мед Навук*. 2018;15(1):17-27.
5. Maynard E. Liver transplantation: patient selection, perioperative surgical issues, and expected outcomes. *Surg Clin North Am*. 2019;99(1):65-72. doi: 10.1016/j.suc.2018.09.005.
6. Bussutil RW, Klintmalm GK. Transplantation of the liver, 3rd edition. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2015. 1485 p. <https://www.elsevier.com/books/transplantation-of-the-liver/bussutil/978-1-4557-0268-8>.
7. Чистенко ГН, Руммо ОО, Щерба АЕ. Лист ожидания трансплантации печени: состояние, проблемы, перспективы. *Мед Журнал*. 2016;3:142-46.
8. Богдан ВГ, Швед ИА. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани при пластике моделированного дефекта брюшной стенки: морфологические особенности тканевой реакции. *Военная Медицина*. 2013;1:94-100.
9. Гаин ЮМ, Киселева ЕП, Шахрай СВ. Обоснование применения комплексного трансплантата на основе амниотической мембраны и мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани для восстановления целостности кожных покровов. *Новости Хирургии*. 2012;20(4):9-16.
10. Кривенко СИ, Усс АЛ, Дедюля НИ. Опыт и перспективы клинического применения мезенхимальных стволовых клеток. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2011;2:51-54.
11. Kim S, Chang KA, Kim J. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. *PLoSOne*. 2012;7:457-62.
12. Strauer B, Gustav S. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1095-104.
13. Лызики АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Призенцов АА. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2015;45(3):4-9.
14. Лызики АН, Осипов ББ, Скуратов АГ, Зиновкин ДА, Михасев АМ. Модель токсического поражения печени у кроликов. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2015;44(2):45-50.

REFERENCES

1. Toosi AE. Liver fibrosis: causes and methods of assessment. *Rom J Intern Med*. 2015 Oct-Dec;53(4):304-14. doi: 10.1515/rjim-2015-0039.
2. Got'e SV, Moysyuk YaG, Poptsov VN, Kornilov MN, Tsurul'nikova OM, Yaroshenko EB [i dr.]. Opyt 100 transplantatsiy trupnoy pecheni v odnom tsentre. *Vestn Transplantologii i Iskustv Organov*. 2012;14(1):6-14. (in Russ.)
3. Rummo OO. Sem' let transplantatsii pecheni v Respublike Belarus'. *Vestn Transplantologii i Iskustv Organov*. 2015;2:100-104. doi: 10.15825/1995-1191-2015-2-100-104. (in Russ.)
4. Rummo OO, Efimov DYU, Shcherba AE, Dzyadz'ko AM. Transplantatsionnye tekhnologii v lechenii zabolevaniy pecheni u vzroslykh i detey. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi. Ser Med Navuk*. 2018;15(1):17-27. (in Russ.)
5. Maynard E. Liver transplantation: patient selection, perioperative surgical issues, and expected outcomes. *Surg Clin North Am*. 2019;99(1):65-72. doi: 10.1016/j.suc.2018.09.005.
6. Bussutil RW, Klintmalm GK. Transplantation of the liver, 3rd edition. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2015. 1485 p. <https://www.elsevier.com/books/transplantation-of-the-liver/bussutil/978-1-4557-0268-8>.
7. Chistenko GN, Rummo OO, Shcherba AE. List ozhidaniya transplantatsii pecheni: sostoyanie, problemy, perspektivy. *Med Zhurnal*. 2016;3:142-46. (in Russ.)
8. Bogdan VG, Shved IA. Transplantatsiya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoy tkani pri plastike modelirovannogo defekta bryushnoy stenki: morfologicheskie osobennosti tkanevoy reaktzii. *Voennaya Meditsina*. 2013;1:94-100. (in Russ.)
9. Gain YuM, Kiseleva EP, Shakhrai SV. Obosnovanie primeneniya kompleksnogo transplantata na osnove amnioticheskoy membrany i mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoy tkani dlya vosstanovleniya tselostnosti kozhnykh pokrovov. *Novosti Khirurgii*. 2012;20(4):9-16 (in Russ.)
10. Krivenko SI, Uss AL, Dedyulya NI. Opyt i perspektivy klinicheskogo primeneniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2011;2:51-54. (in Russ.)
11. Kim S, Chang KA, Kim J. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer's disease mice. *PLoSOne*. 2012;7:457-62.
12. Strauer B, Gustav S. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1095-104.
13. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Prizentsov AA. Stvolovye kletki v regenerativnoy meditsine: dostizheniya i perspektivy. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2015;45(3):4-9. (in Russ.)
14. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Zinovkin DA, Mikhasev AM. Model' toksicheskogo porazheniya pecheni u krolikov. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2015;44(2):45-50. (in Russ.)

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь
г. Гомель, ул. Ланге, 5

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

тел.: +375 (232) 35-98-18, факс: +375 (232) 35-98-38

e-mail: gsmu@gsmu.by

Осипов Борис Борисович

Сведения об авторах

Осипов Б.Б., ассистент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Лызиов А.Н., д.м.н., профессор, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Скуратов А.Г., к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Призенцов А.А., к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

5 Lange Street, 246000,

Gomel, Republic of Belarus,

Gomel State Medical University.

Tel.: +375 (232) 35-98-18, fax: +375 (232) 35-98-38

E-mail: gsmu@gsmu.by

Osipov Boris Borisovich

Information about authors

Osipov B.B., assistant of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Lyzikov A.N., MD, Professor, Rector of the educational institution «Gomel State Medical University».

Skuratov A.G., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Prizentsov A.A., PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery of the educational institution «Gomel State Medical University».

Поступила 21.10.2019

УДК 616.7:[616.5-003.93:616-89.819.843]:615.462

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ КОСТНОЙ АУТОСМЕСИ

Э. А. Надыров¹, В. И. Николаев¹, С. И. Кириленко², В. В. Рожин²,
Н. Г. Мальцева¹, С. Л. Ачинович³, А. А. Добыш²

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Учреждение

«Гомельская областная клиническая больница» г. Гомель,

Республика Беларусь

³Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: изучить морфологические и морфометрические особенности регенерации костной ткани в эксперименте при использовании нативной трансплантационной аутосмеси при замещении дефектов кости.

Материалы и методы. Были использованы самцы крыс линии Wistar массой 180–200 г, возраст — 6–7 месяцев. Дефект костной ткани моделировался с помощью фрезы диаметром 1,2 мм (опытная группа). Животным контрольной группы формировали аналогичный дефект средней трети правой большеберцовой кости без заполнения дефекта костной тканью. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента (по 6 животных на каждый срок наблюдения). Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Определялись площади некрозов, грануляционной ткани, костных трабекул (мм²).

Результаты. У лабораторных животных, которым трансплантировали костную смесь, определялся рост площади, занятой грануляционной тканью, начиная с 3-х по 7-е сутки эксперимента, в дальнейшем наблюдалось уменьшение ее площади к 30-м суткам в сравнении с контролем, что было связано с более быстрой трансформацией грануляционной ткани в костные трабекулы и формированием очагов костномозгового кроветворения. На 7-е сутки эксперимента площадь некроза в контроле значительно превышала показатели опытной группы ($p < 0,001$). К 14-м суткам эксперимента некрозы у животных опытной группы отсутствовали, в то время как в контроле сохранялись очаги некрозов ($0,541 \pm 0,014$ мм²). Начиная с 7-х суток эксперимента, в месте дефекта костной ткани начинала формироваться незрелая костная ткань. При этом ее площадь у животных опытной группы была статистически значимо больше на 7-е, 14-е и 30-е сутки в сравнении с контролем во все сроки наблюдения ($p < 0,001$).

Заключение. Показана более высокая скорость формирования костной ткани в дефектах кости у экспериментальных животных после аутооттрансплантации костной смеси. Полученные результаты костной аутопластики могут быть теоретическим обоснованием для разработки методов лечения костных дефектов любого происхождения.

Ключевые слова: трансплантация костной ткани, регенерация, лабораторные животные, эксперимент.

Objective: to study the morphological and morphometric features of bone tissue regeneration in the application of the native transplantation automixture during bone defects replacement in an experiment.

Material and methods. Male Wistar rats weighing 180–200 g. and aged 6–7 months were used. The bone defect was modeled using a 1.2 mm diameter cutter (experimental group). A similar defect of the middle third of the