



ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧЕСКИХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОТИЧЕСКОМ ЕЕ ПОРАЖЕНИИ*

Экспериментальное исследование

Агаев Б.А.¹, Попандопуло А.Г.², Агаев Р.М.³, Джафарли Р.Э.³

¹ Научный Центр Хирургии им. академика М.А. Топчибашева,

² ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» НАМН Украины, г. Донецк

³ Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

* Иллюстрация к статье — на цветной вклейке в журнал.

THE AUTOLOGOUS MESENCHYMAL MULTIPOTENT STEM CELL TRANSPLANTATION EFFECT FOR THE LIVER NEOVASCULARIZATION UPON ITS CIRRHOTIC DAMAGE

Investigational study

Agaev B. A., Popandopulo A. G., Agaev R. M., Jafarli R. E.

¹ Scientific Center of Surgery named after M.A. Topchibashev

² "Institute of Emergency and Reconstructive Surgery. V.C. Husak "NAMS of Ukraine, Donetsk

³ Azerbaijan Medical University named after N. Narimanov

Агаев Беюккиши Ага оглы — академик, директор Научного Центра Хирургии им. М.А. Топчибашева;

Агаев Рауф Максуд оглы — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней-II Азербайджанского Медицинского Университета

Попандопуло Андрей Геннадиевич руководитель лаборатории клеточного и тканевого культивирования, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ДонНМУ.

Джафарли Расим Эльхан оглы — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней-II Азербайджанского Медицинского Университета

Джафарли Расима Эльхан оглы
Jafarli Rasim
dr-jafarli@mail.ru

Резюме

Как известно, доплероское ультразвуковое исследование является эффективным способом при диагностике цирротического поражения печени. Данный метод позволяет визуализировать структурные особенности печени, а также оценить ее гемодинамику при различных патологических состояниях. Она отличается относительной простотой и доступностью. По литературным данным, ультразвуковое доплеровское исследование портального кровотока считается «золотым» стандартом при диагностике цирроза печени и портальной гипертензии. Исходя из вышесказанного, авторы экспериментальными исследованиями поставили цель изучить эффективность различных способов трансплантации в печень стволовых клеток на печеночную гемодинамику при моделированном циррозе.

Трансплантацию культивированных аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в печень мы осуществляли внутрипеченочно пункционно, транспортально, а также трансартериально.

Как показали исследования, внутриартериальная трансплантация стволовых клеток оказалась наиболее эффективной в сравнении с интрапаренхиматозным и транспортальными способами. Преимущества указанного способа трансплантации в первую очередь проявляли себя сравнительным снижением на 8 неделе лечения показателей застоя в воротной вене, а также уменьшением индекса резистентности в печеночной артерии.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 128 (4): 61–66

Summary

As it is known, Doppler ultrasound is an effective method for the diagnosis of cirrhotic liver disease. This method allows visualization of the structural features of the liver, as well as to assess its hemodynamics in various pathological conditions. It is characterized by the relative simplicity and affordability. According to the reference data, the ultrasonic Doppler blood flow portal is considered to be the "gold" standard for the diagnosis of liver cirrhosis and portal hypertension. Based on the foregoing, we set a goal to study through experimental research the effectiveness of various methods of transplantation of stem cells to the liver for the hepatic hemodynamics upon simulated cirrhosis.

We transplanted the cultured autologous mesenchymal multipotent stem cells to the liver in intrahepatically paracenteric, transportal and transarterial manner.

Studies have shown that intra-arterial stem cell transplantation was the most efficient in comparison with intraparenchymal and transportal methods. The advantages of this transplantation method are primarily manifested themselves by comparative decline of the portal stagnation rates for 8 weeks of the treatment, as well as a decrease in the resistance index in the hepatic artery.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 128 (4): 61–66

Увеличение числа больных циррозом печени (ЦП) и портальной гипертензией (ПГ), а также неудовлетворительные результаты лечения делают актуальным поиск наиболее эффективных способов лечения [1,2].

Как известно, основным фактором, способствующим прогрессированию заболевания является развитие под влиянием различных факторов гепатоцеллюлярной недостаточности [3,4]. Возможности используемых в настоящее время способов коррекции, направленных на усиление регенераторных возможностей поврежденной печеночной паренхимы и коррекции метаболических нарушений при указанном заболевании ограничены. Зачастую болезнь прогрессирует и становится причиной развития декомпенсации, что сопровождается осложнениями и высокой летальностью [5,6,7].

В последнее время среди исследователей возрос интерес к использованию для восстановления морфофункционального состояния различных органов стволовых клеток [8,9,10,11]. Указанное направление является базовой стратегией современной медицины для создания альтернативы органной трансплантации [12,13].

В указанном направлении мы экспериментальными исследованиями решили изучить эффективность трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (АММСК) на гемодинамику цирротически измененной печени.

Ультразвуковое доплеровское исследование является «золотым» стандартом для выявления нарушений кровотока при заболеваниях печени и ПГ [15,16]. Однако, зачастую данный метод диагностики нашел широкое применение в клинике. Данных в отношении использования УЗИ в эксперименте моделированном ЦП для изучения результатов проводимого лечения практически нет [17].

Исходя из вышеизложенного, мы для трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток на гемодинамику моделированного цирроза печени, решили использовать указанный способ диагностики.

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа развития неоваскуляризации в цирротически измененной печени крыс после трансплантации в нее различными способами аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток.

Материалы и методы исследования

Исследования были выполнены на базе научно-исследовательского центра Азербайджанского Медицинского Университета.

В экспериментах использовали 148 белых крыс линии Wistar в возрасте не менее 3 месяцев, масса которых составляла 150–180 г.

Исследования на животных были осуществлены в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях».

В работе использовали аутологические мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки (АММСК), которые в сравнении с аллогенными клетками имеют ряд преимуществ, наиболее значимым из которых является отсутствие вероятности отторжения.

АММСК получали из костного мозга бедренной кости после ампутации нижней конечности животного до начала формирования модели ЦП и ПГ.

ЦП у животных моделировали через 15–20 дней после ампутации нижней конечности подкожным введением 50% масляного раствора CCl_4 в расчете 0,3 мл/100г массы крысы, два раза в неделю в течение 12 недель. Летальность среди наблюдаемых животных на этапе моделирования ЦП составила 10,7% (15 крысы из 140).

На современном этапе исследователи предлагают использовать различные пути введения полученных АММСК, обосновывая их преимущества. Мы сочли целесообразным изучить эффективность внутрипаренхиматозного, транспортального и трансартериального (в собственную печеночную артерию) введения АММСК.

Для сравнительной оценки изучения эффективности способов трансплантации АММСК наблюдаемые животные были условно разделены на 3 группы: в I группу вошли 48 крыс, у которых трансплантацию АММСК осуществляли внутрипеченочно чрескожной пункцией. Во II и III группе животных полученную клеточную культуру пересаживали в печень путем транспортального (51 крыс) и интраартериального (посредством введения в собственную печеночную артерию у 49 крыс) введения их в печень.

Перед трансплантацией в качестве анестезии мы использовали Ketamin или Ksilazin в дозе 90 мг на кг веса крысы.

Следует отметить, что трансплантация во II и III группе животных АММСК в печеночную артерию или в воротную вену осуществляли лапаротомией путем однократной инъекции 1 мл взвеси клеток из расчета $2,0 \times 10^6$ клеток на 100 г веса крысы с помощью инсулинового шприца и тонкого катетера с иглой 0.4×8 мм.

Общая летальность среди животных при внутрипортальном (5 крысы, 11,6%) и внутриартериальном (4 крысы, 8,9%).

Эффективность трансартериального и транспортального введения в печень АММСК на гемодинамику печени при цирротическом ее поражении оценивали при помощи ультразвукового доплеровского исследования (УЗДИ).

Для проведения исследования, крысу в утренние часы, натощак и в условиях поверхностной судации каллипсолом или кетаминном закрепляли в положении на спине. Предварительно шерсть на животе животного сбрасывали. Нанеся на кожу специальный гель, конвексный датчик проводили по стенке брюшной полости. Ультразвуковое исследование (УЗИ) структуры печени, а также оценку характера

печеночного кровотока проводили на ультразвуковом доплеровском аппарате Sonoace-8000 фирмы Medison (Южная Корея).

Данное исследование проводилось для изучения кровотока в общей печеночной артерии (ОПА) и в воротной вене (ВВ). Состояние кровотока оценивали по количественным и качественным параметрам. Количественные характеристики спектра доплеровского сдвига частот сосудов портального тракта включали нижеследующие показатели: V_{max} – максимальная линейная скорость кровотока (см/с), Q — объемная скорость кровотока (мл/мин), CI – индекс застоя в воротной вене (конгестивный индекс, см×с). Индекс резистентности в общей печеночной артерии определяли с помощью встроенного в ультразвуковой сканер программного обеспечения по формуле $RI = V_{ms} - V_{ed} / V_{ms}$.

УЗИ, а также исследование печеночной гемодинамики методом УЗДИ у наблюдаемых животных проводили при сформированной модели ЦП и на 8 неделе после трансплантации в печень АММСК.

Полученные при анализе результатов исследования цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики. Вычисления средних значений полученных выборок (M), стандартных ошибок (m), минимальных (min) и максимальных (max) значений рядов, а также определения частот качественных признаков проводились в рядах с учетом современных требований. Далее для проверки и уточнения полученных результатов использованы непараметрический критерий — W -критерий Уайта, а также для частотного анализа критерий согласия Пирсона — χ^2 .

С целью предварительной оценки разницы между вариационными рядами, использовался параметрический критерий t -Стьюдента и оценка разности между долями.

Результаты исследования и их обсуждение

Представленные в разделе материалы и методы исследования параметры доплерографии были использованы для оценки в эксперименте эффективности трансплантации АММСК при лечении ЦП и ПГ.

Как было указано ранее, модель ЦП у наблюдаемых животных была подтверждена ультразвуковым доплеровским исследованием. У всех животных отмечалась гепатомегалия, экоструктура печени представлялась средне- или крупнозернистой, контуры органа неровными, а поверхность бугристой. В печени крыс с моделированным ЦП были выявлены яркие признаки диффузного процесса, из которых наиболее ярким было замещение соединительной тканью. Достоверное увеличение размеров селезенки (в среднем на $20,1 \pm 2,4\%$, $p < 0,01$) в сравнении с нормативными данными определялось в 34,5% случаев. Асцит был выявлен в 22 (14,9%) наблюдениях. Данные ультразвукового исследования выявили у наблюдаемых животных (при моделировании ЦП) наличие увеличения диаметров внепеченочных артерий, воротной а также селезеночной вен (таблица 1).

Полученные при помощи УЗДИ данные также свидетельствовали о наличии у исследуемых

животных с моделированным ЦП портальной гипертензии.

Вышеуказанные изменения показали, что одним из основных нарушений гемодинамики печени при экспериментальном моделировании ее цирротического поражения является направления кровотока по портальной вене (рис.1). Моделирование ЦП у наблюдаемых крыс привело к повышению портальной гипертензии, которое в свою очередь сопровождалось достоверным расширением воротной вены на 60,8%, по сравнению с нормой ($p < 0,001$). При этом линейная скорость кровотока по воротной вене в сравнении с данными контроля снижалась на 28,7% ($p < 0,001$).

При моделированном ЦП объемная скорость кровотока по портальной вене составила $569,42 \pm 34,42$ мл/мин (при норме $350,31 \pm 28,14$ мл/мин), что подтверждает наличие портальной гипертензии и повышение за счет увеличения отходящих в печень сосудов емкости.

Как известно, портальная гипертензия при ЦП поддерживается в основном гиперкинетическим вариантом системной гемодинамики. Он выявлен нами у большинства (81(64,8%) наблюдениях) животных

Таблица 1

Некоторые показатели гемодинамики у наблюдаемых животных до и после формирования модели цирроза печени (M±m)

Параметры печеночной гемодинамики	Этапы исследования		Достоверность различия
	До формирования цирроза печени (n=22)	Экспериментальная модель цирроза печени (n=22)	
D оПА, мм	3.3±0.06 (2.9–3.8)	4.9±0.06 (4.6–5.4)	p<0.001
V max оПА, см/с	28.5±0.46 (25.2–31.6)	46.7±0.62 (42.9–50.8)	p<0.001
Q оПА, мл/мин	198.4±2.80 (176.5–222.7)	282.3±5.73 (245.3–326.8)	p<0.001
RI оПА	0.61±0.005 (0.57–0.64)	0.73±0.005 (0.69–0.76)	p<0.001
D ВВ, мм	5.1±0.06 (4.7–5.6)	8.2±0.05 (7.7–8.6)	p<0.001
V max ВВ, см/с	19.1±0.38 (16.5–23.4)	13.6±0.26 (11.8–15.7)	p<0.001
Q ВВ, мл/мин	350.4±4.53 (318.2–378.3)	569.3±6.96 (522.6–618.4)	p<0.001
Сi, см/с	0.081±0.002 (0.068–0.096)	0.153±0.006 (0.114–0.198)	p<0.001

Таблица 2

Сравнительные показатели диаметра и кровотока оПА и ВВ в наблюдаемых группах животных (M±m)

Параметры	До начала моделирования ЦП (n=68)	При сформированной модели ЦП (n=62)	Печеночная гемодинамика на 8 неделе после трансплантации СК		
			I группа, (n=23)	II группа, (n=21)	III группа, (n=18)
D оПА, мм	3.3±0.03 (2.9–3.8)	4.9±0.03* (4.6–5.4)	4.5±0.06* (4.1–4.9)	4.1±0.06* (3.7–4.6)	4.7±0.05* (4.4–5.1)
V max оПА, см/с	28.5±0.25 (25.2–31.6)	46.7±0.29* (42.9–50.8)	41.6±0.42* (37.6–44.3)	34.7±1.12** (26.6–41.9)	44.6±1.08* (37.4–51.8)
Q оПА, мл/мин	198.4±2.16 (172.9–232.7)	282.3±3.07* (245.3–326.8)	262.8±4.99* (218.6–297.8)	226.9±3.25** (198.3–247.5)	274.1±4.45* (242.2–301.4)
RI оПА	0.61±0.002 (0.58–0.63)	0.73±0.003* (0.69–0.76)	0.70±0.004* (0.67–0.73)	0.65±0.003* (0.62–0.67)	0.72±0.003* (0.70–0.74)
D ВВ, мм	5.1±0.03 (4.7–5.6)	8.2±0.04* (7.5–8.6)	7.3±0.07* (6.8–7.7)	5.9±0.05** (5.5–6.2)	6.5±0.04* (6.2–6.7)
V max ВВ, см/с	19.1±0.25 (14.5–23.4)	13.6±0.15* (11.8–15.7)	15.1±0.40*** (12.3–17.5)	17.6±0.33 (15.3–19.7)	14.2±0.34** (12.3–16.7)
Q ВВ, мл/мин	350.4±2.28 (318.2–378.4)	569.3±3.48* (522.6–618.4)	456.7±6.15* (419.7–518.8)	402.6±5.37*** (352.4–439.8)	475.5±5.89* (429.8–515.6)
Сi, см/с	0.081±0.001 (0.068–0.096)	0.153±0.003* (0.114–0.197)	0.138±0.004* (0.097–0.161)	0.106±0.003** (0.093–0.137)	0.192±0.003* (0.172–0.211)

Таблица 3

Достоверность различия в отношении показателей печеночной гемодинамики при сформированной модели ЦП

Параметры	Печеночная гемодинамика на 8 неделе после трансплантации СК		
	I группа, (n=23)	II группа, (n=21)	III группа, (n=18)
D оПА, мм	p<0.001	p<0.001	p<0.006
V max оПА, см/с	p<0.001	p<0.001	p>0.05
Q оПА, мл/мин	p<0.006	p<0.001	p>0.05
RI оПА	p<0.001	p<0.001	p>0.05
D ВВ, мм	p<0.001	p<0.001	p<0.001
V max ВВ, см/с	p<0.002	p<0.001	p>0.05
Q ВВ, мл/мин	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Сi, см/с	p<0.02	p<0.001	p<0.001

Таблица 3.6

Результаты сравнений показателей экспериментальных групп при изучении влияния трансплантации АММСК

	P(I–II)	P(I–III)	P(II–III)
D оПА, мм	p<0.001	p<0.05	p<0.001
V max оПА, см/с	p<0.001	p>0.05	p<0.001
Q оПА, мл/мин	p<0.001	p>0.05	p<0.001
RI оПА	p<0.001	p<0.001	p<0.001
D ВВ, мм	p<0.001	p<0.001	p<0.001
V max ВВ, см/с	p<0.001	p>0.05	p<0.001
Q ВВ, мл/мин	p<0.001	p<0.05	p<0.001
Сi, см/с	p<0.001	p<0.001	p<0.001

с моделированным ЦП. Конгестивный индекс (СІ) у крыс с ЦП до начала лечения увеличивался до $0,153 \pm 0,023$ см/сек (в норме $0,081 \pm 0,014$ см/сек).

Так, у наблюдаемых крыс при экспериментальной модели ЦП наблюдалось снижение максимальной скорости кровотока по воротной вене, повышение объемного кровотока по селезеночной вене (СВ) на $28,9 \pm 4,2\%$ ($p < 0,001$).

Средняя скорость кровотока (V_{max}) по ВВ у крыс при моделированном ЦП была ниже в сравнении с аналогичным показателем нормы на $28,7\%$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что на фоне снижения V_{max} по портальной вене отмечалось увеличение объемного ее кровотока на $62,5\%$. Последнее было связано за счет увеличения ее диаметра.

Индекс застоя или конгестивный индекс (СІ) в воротной вене у животных с ЦП до начала лечения превышал исходные значения на $88,9 \pm 6,9\%$ ($p < 0,001$). Данный показатель также свидетельствовал о повышении давления в воротной вене.

У наблюдаемых животных до трансплантации АММСК при сформированном ЦП диаметр ОПА составил $4,9 \pm 0,3$ мм. Указанная ширина была выше диаметра артерии в норме почти в 1,5 раза ($p < 0,001$).

Объемная скорость кровотока по ОПА у животных при ЦП (до лечения) превышала аналогичный показатель контроля на $42,3\%$ ($p < 0,001$).

На 8 неделе после трансплантации в печень АММСК тенденция выраженности артериального кровоснабжения печени в исследуемых группах животных была к снижению. Диаметр ОПА и объемная скорость ее кровотока (Q) у животных I группы были ниже аналогичных показателей группы контроля на $8,2\%$ и $10,4\%$ соответственно ($p < 0,001$).

В группе животных, у которых трансплантацию АММСК в печень осуществляли посредством ВВ на 8 неделе лечения, V_{max} по ОПА превышала показатели контроля на $45,8\%$ ($p < 0,001$).

Как видно из таблицы 2 сравнительные преимущества в изучаемых показателях отмечались у животных, которым трансплантацию АММСК в печень осуществляли трансартериально (в общую печеночную артерию).

Во II группе животных показатели диаметра, а также объемной скорости кровотока по ОПА превышали аналогичные показатели нормы на $24,2\%$ и $14,4\%$.

Однако, в указанные сроки исследования данные результаты были ниже аналогичных показателей I группы животных на $8,9\%$ и $10,2\%$ соответственно ($p < 0,001$). На 8 неделе лечения АММСК, у животных III группы объемная скорость кровотока по ОПА была ниже аналогичного показателя I и II группы на $18,5\%$ и $5,6\%$ соответственно (табл. 2 и 3).

Максимальная линейная скорость кровотока по ОПА во II группе животных также была ниже того же показателя крыс I группы на $16,6\%$ ($p < 0,001$). Данный показатель среди исследуемых животных был минимальным в III группе. На 8 неделе лечения V_{max} по ОПА был ниже аналогичного показателя контроля на $34,5\%$ (таблица 2 и 3).

Следует отметить, что индекс резистентности (RI) в ОПА у наблюдаемых животных в момент формирования ЦП был выше показателей нормы на $19,7\%$ соответственно. Однако результаты

были статистически сопоставимы с животными I группы.

Проведенные нами сравнительные исследования показали наглядные преимущества осуществления трансартериальной трансплантации в печень АММСК на печеночную гемодинамику крыс в сравнении с аналогичными при транспортальной их пересадке. Показатель RI во II группе животных на 8 неделе после интраартериальной трансплантации в печень АММСК превышал показатели нормы на $6,6\%$. В указанные сроки указанный показатель был ниже аналогичного показателя животных их I группы на $7,1\%$ ($p < 0,001$).

Увеличение интенсивности артериального кровотока в печени при цирротическом ее поражении в нашем исследовании было также подтверждено достоверным увеличением индекса артериальной перфузии. Во II группе животных индекс объемного кровотока по общей печеночной артерии за 1 мин ($мл/мин \times м^2$) был на $10,5 \pm 2,3\%$ ниже в сравнении с аналогичным показателем I группы и на $20,8\%$ в сравнении с показателем III группы животных.

Указанные выше данные доказывают сохраняющуюся на 8 неделе лечения в I и III группах крыс в сравнении с животными, которым трансплантацию АММСК осуществляли в общую печеночную артерию, наличие высокого объема притока в печень артериальной и венозной крови.

Как было указано ранее, специфичным при ЦП нарушением гемодинамики пораженного органа является увеличение сопротивления кровотоку по портальной вене. Увеличение гипертензии в воротной вене приводит к расширению вен ее притока: воротной, селезеночной, верхнебрыжеечной. Как было указано ранее, мы в своих исследованиях обнаружили увеличение диаметра ВВ (при ЦП у крыс до лечения) на $60,8 \pm 5,2\%$ в сравнении с нормой ($p < 0,001$). Указанные изменения также подтверждают наличие значительной портальной гипертензии и увеличение емкости сосудов воротной системы.

На 8 неделе лечения животных АММСК диаметр ВВ у I группы животных составил $7,3 \pm 0,4$ мм, II группы — $5,9 \pm 0,3$ мм, а у III группы — $6,5 \pm 0,2$ мм (норма — $5,1 \pm 0,3$ мм).

При ЦП максимальная скорость кровотока по ВВ снижалась на $28,7 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$) в сравнении с данными контроля. Сравняя результаты трансплантации АММСК в ОПА либо в ВВ можно увидеть наглядные преимущества последнего в показателях V_{max} ВВ. На 8 неделе лечения животных АММСК данный показатель во II группе был выше того же показателя I группы животных на $16,6\%$ ($p < 0,001$).

Объемная скорость кровотока (Q) по ВВ в указанные сроки во II группе животных была ниже того же показателя I группы животных на $11,8\%$ ($p < 0,001$).

Преимущества интраартериальной трансплантации АММСК отмечалось и по результату показателя индекса застоя в портальной вене (СІ). Так, при моделировании ЦП указанный показатель превышал норму на $88,9\%$. На 8 неделе лечения трансплантация АММСК интраартериально сопровождалась заметным уменьшением СІ. У животных II группы в указанные сроки лечения данный показатель был ниже того же показателя животных I группы на $23,2\%$ ($p < 0,001$).

Результаты изучаемых показателей у животных из III группы также показало более низкую в сравнении с другими изучаемыми группами крыс эффективность чрескожной пункционной внутрипеченочной трансплантации в печень АММСК.

Полученные нами результаты показали, что при моделировании у наблюдаемых нами животных при моделировании ЦП отмечается повышение притока крови в воротную вену. Данное обстоятельство возникает компенсаторно как для повышения эффективности гемодинамики в печени, так и для поддержания давления в воротной вене.

Увеличение давления в ВВ сопровождалось снижением в ней V_{\max} и увеличением объемного ее (Q) кровотока ($p < 0,001$).

Выводы

В заключение вышеуказанному следует отметить, что особенности изменений артериального печеночного кровотока в настоящее время является спорным среди исследователей. Определение при ультразвуковом доплеровском исследовании индекса резистентности общей печеночной артерии является важным в плане диагностики ЦП, чувствительность которого по нашим данным составила 74%, специфичность 96%, а точность — 82%,

Индекс резистентности в общей печеночной артерии имел склонность к повышению. Данное обстоятельство показывает, что у исследуемых крысах также как и у людей при ЦП на фоне уменьшения оттока крови из печени отмечается увеличение притока по артериальному руслу печени и повышение давления в ВВ.

Указанные выше данные качественных и количественных показателей гемодинамики печени позволяют в перспективе дальнейших исследований (ультразвуковым доплеровским) изучить эффективность предложенных методов лечения моделированного ЦП.

Таким образом, вышеуказанные данные ультразвукового доплеровского исследования, проведенного на стадии формирования модели ЦП, а также в динамике лечения наблюдаемых нами животных показывают ощутимые преимущества использования интраартериальной трансплантации в печень предварительно культивируемых АММСК

Литература

1. Starr SP, Raines D Liver cirrhosis: diagnosis, management, and prevention // *Am Fam Physician*, 2011, p. 1353–1359.
2. Садовникова И. И. — Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // *Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики)*, 2004, Т. 5, № 2, с. 37–42.
3. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Мардонюк Л. Л. — Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портосистемного шунтирования // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2012, Т. V, № 3, с. 509–516.
4. Кулиев Э. А., Мехтизаде В. Б. — Оценка гемодинамики в сосудистой системе печени при патологии портальной системы // *Sağlamliq*, 2009, № 5, с. 181–184.
5. Агаев Б. А., Агаев Р. М., Попандопуло А. Г., Джафарли Р. Э. — Клиническая эффективность трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток в лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // *Georgian Medical News*, № 9, 2014, с. 39–44
6. Vig P., Russo F. et al. — The sources of parenchymal regeneration after chronic hepatocellular liver injury in mice // *Hepatology*, 2006, 43, p. 316–324
7. Singer N., Caplan A. — Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation // *Annu. Rev. Pathol.*, 2011, 6, p. 457–478.
8. Tanimoto H., Terai S., Sakaida I. — Improvement of liver fibrosis by infusion of cultured cells derived from human bone marrow // *Cell Tissue Res.*, 2013, p. 524–531.
9. Salama H., Zekri A., Zern M. — Efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 57 patients with end stage chronic liver disease // *Cell Transplant.*, 2010, 19, p. 1475–1486.
10. Quintana-Bustamante O., Alvarez-Barrientos A., Kofman A. V. et al. — Hematopoietic mobilisation in mice increases the presence of bone marrow-derived hepatocytes via in vivo cell fusion // *Hepatology*, 2006, 43, p. 108–116.
11. Шумаков В. И., Онищенко Н. А., Крашенников М. Е. — Костный мозг как источник получения мезенхимальных клеток для восстановительной терапии повреждённых органов // *Вестн. Трансплантологии и искусственных органов*, 2002, № 4, с. 25–31
12. Ерамищанцев А. К., Сухих Г. Т. — Внутриорганный аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // *Анналы хир. гепатол.*, 2007, т. 12, № 2, с. 31–38
13. Митьков В. В., Митькова М. Д., Федотов И. Г. и соавт. Оценка портального кровотока при циррозе печени // *Ультразвуковая диагностика*, 2000, № 4, с. 10–16.
14. Джафарли Р. Э. Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на регенераторную активность печени при цирротическом ее поражении (экспериментальное исследование) // *Azərbaycan Tibətinin Müasir Nailiyyətləri*, № 1, 2014, с. 48–54
15. Robinson K., Middleton W., Al-Sukaiti R. et al. — Doppler sonography of portal hypertension // *Ultrasound*, 2009, Vol. 1, p. 140.
16. Джафарли Р. Э. Изменения индекса резистентности общей печеночной артерии при лечении цирроза печени аутологическими стволовыми клетками // *Вестник Авиценны (Паеми Сино)*, № 2 (59), 2014, с. 135–139
17. Агаев Б. А., Агаев Р. М., Попандопуло А. Г., Джафарли Р. Э. Особенности печеночной гемодинамики при лечении цирроза печени аутологическими мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (экспериментальное исследование) // *Гены и клетки*, № 1, 2014, с. 58–63

К статье

Влияние трансплантации аутологических мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток на неоваскуляризацию печени при цирротическом ее поражении (стр. 61–66)

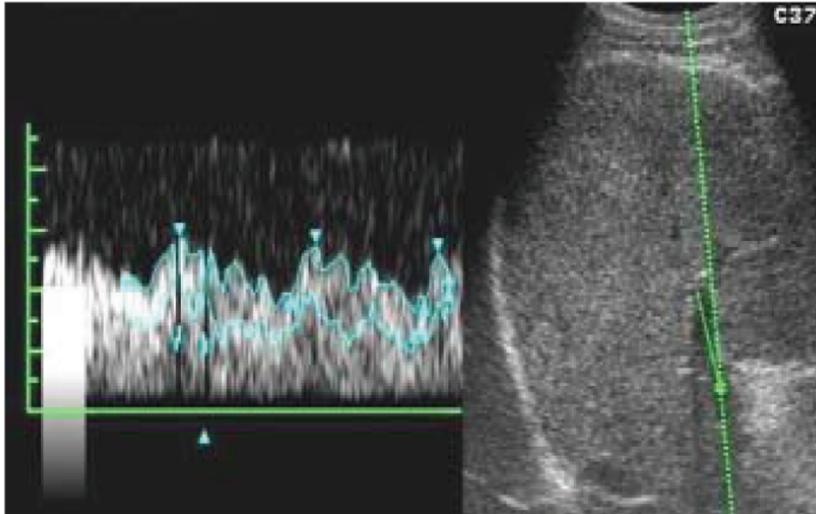


Рисунок 1.

Ультразвуковая доплеровская картина гепатопетального направления кровотока по воротной вене.