

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КОМБИНАЦИИ С ОЗОНОТЕРАПИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

ОСИПОВ Б.Б.

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №1. – С. 81-90.

## TRANSPLANTATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS COMBINED WITH OZONOTHERAPY IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS

OSIPOV B.B.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(1):81-90.

### Резюме.

Цель – оценить эффективность лечения экспериментального цирроза печени путем трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в качестве монотерапии, а также в комбинации с озонотерапией. Материал и методы. В качестве объекта использовались белые крысы-самцы линии Вистар (n=45). После моделирования у всех крыс цирроза печени (по авторской методике) одной группе крыс (группа 3) проводился курс озонотерапии. Затем крысам групп 2 и 3 проводили однократное внутривенное введение суспензии аутологичных МСК. Животных выводили из эксперимента перед введением МСК, через 1 и 3 месяца после клеточной терапии, изучали морфологическую и морфометрическую картину печени с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Результаты. Через 1 месяц и 3 месяца после трансплантации аутологичных МСК выявлено улучшение гистологической картины пораженной печени у крыс, получавших монотерапию аутологичными МСК (группа 2), и у крыс, получавших комбинацию клеточной терапии и озонотерапии (группа 3), по сравнению с контрольной группой (группа 1), что проявлялось в статистически значимом уменьшении толщины соединительнотканых септ (p=0,0041), количества двухъядерных клеток (p=0,045) и выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах (p=0,038).

Заключение. Трансплантация МСК в качестве монотерапии, а также в комбинации с курсом озонотерапии приводит к статистически значимому улучшению гистологической картины при экспериментальном циррозе печени как через 1 месяц, так и через 3 месяца после введения МСК. У крыс, получивших курс озонотерапии перед трансплантацией МСК, морфометрические показатели через 1 и 3 месяца статистически лучше, чем у крыс, которым проводилась только клеточная терапия.

*Ключевые слова:* цирроз печени, озонотерапия, мезенхимальные стволовые клетки, морфометрия, дистрофия, двухъядерные клетки.

### Abstract.

Objectives. To evaluate the efficacy of experimental liver cirrhosis treatment by transplantation of mesenchymal stem cells (MSCs) as a monotherapy, and also in combination with ozonotherapy.

Material and methods. White Wistar male rats (n=45) were used as an object of our study. After modelling liver cirrhosis (by our own technique) a course of ozonotherapy was performed in one group of rats (group 3). Then the animals of groups 2 and 3 were treated with single intraportal injection of autologous mesenchymal stem cells. Animals were taken out of the experiment before cell therapy, 1 month and 3 months after cell transplantation, morphological and morphometric state of the liver was studied in them with further statistical processing of the results obtained.

Results. In 1 month and 3 months after transplantation of MSCs an improvement of histological picture of the damaged

liver in rats, receiving a monotherapy with autologous MSCs (group 2), and in rats, getting cell therapy combined with ozonotherapy was detected. This fact was proved by statistically significant decrease in the thickness of connective tissue septa ( $p=0,0041$ ), the amount of binucleate cells ( $p=0,045$ ) and intensity of dystrophic changes in hepatocytes ( $p=0,038$ ). Conclusions. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells as a monotherapy as well as in combination with ozonotherapy leads to statistically significant improvement of the histological picture of experimental liver cirrhosis both in 1 month and 3 months after cell therapy. Rats, which had got a course of ozonotherapy before transplantation of MSCs, showed statistically better morphometric indices both in 1 month and 3 months period after cell therapy than rats, which had been treated with MSCs only.

*Key words: liver cirrhosis, ozonotherapy, mesenchymal stem cells, morphometry, dystrophy, binucleate cells.*

Цирроз печени находится на 5-ом месте по причинам смерти в Великобритании и на 12-ом месте в США (но на 4-ом месте среди пациентов в возрасте от 45 до 54 лет). Ежегодно в США от цирроза печени умирает около 35 тысяч человек [1]. В республике Беларусь 1,5 тыс. человек ежегодно заболевают циррозом печени, смертность от цирроза печени составляет около 35 случаев на 100 тыс. населения.

Единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальными стадиями цирроза печени остается ортотопическая трансплантация печени. Однако потребность в донорских органах намного превышает их реальное количество, поэтому количество летальных исходов среди пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, неуклонно растет [2]. В свете вышесказанного, в последние годы возникла необходимость разрабатывать альтернативные методы лечения цирроза печени на разных стадиях [3]. Конечной целью этих методов должно стать если не полное выздоровление, что на сегодняшний день вряд ли возможно, то, по крайней мере, значительное клинико-лабораторное улучшение и предотвращение перехода в терминальную стадию. Именно поэтому клеточные биотехнологии в лечении заболеваний печени стали предметом исследования ученых различных стран. Трансплантация стволовых клеток при циррозе печени может стать своеобразным «терапевтическим мостом», позволяющим пациентам в листе ожидания трансплантации печени дожидаться своей очереди. Кроме того, при наличии достаточных экспериментальных и клинических результатов клеточная терапия самостоятельно или в комбинации с другими методами может стать эффективным методом лечения цирроза печени.

В многочисленных исследованиях *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что оксидативный стресс и ассоциированное с ним по-

вреждение могут являться одним из механизмов патогенеза при циррозе печени. Так, среди механизмов развития фиброза печени важную роль играют так называемые активные формы кислорода [4]. Кроме того, некоторые исследования продемонстрировали снижение активности антиоксидантной системы церулоплазмин-трансферин в сыворотке крови пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени [5]. Учитывая большую роль оксидативного стресса в патогенезе хронических заболеваний печени, появляется необходимость в коррекции возникающих нарушений путем назначения антиоксидантов. Перспективным направлением в решении данной задачи может стать озонотерапия как фактор, влияющий на баланс прооксидантной и антиоксидантной систем организма. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности лечения экспериментального цирроза печени путем трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в качестве монотерапии, а также в комбинации с озонотерапией.

## Материал и методы

Для оценки влияния трансплантации аутологичных МСК, а также комбинации озонотерапии и введения МСК на экспериментальный цирроз печени были использованы белые крысы-самцы линии Вистар ( $n=45$ ). 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 университета и мерах по реализации требований

биомедицинской этики», утвержденному Ученым Советом Гомельского ГМУ №54-А от 23.05.2002 года, и требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными.

Для развития цирроза печени у крыс использовали предложенную нами токсико-алиментарную модель цирроза печени. Суть модели заключалась в том, что крысам в течение 8 недель внутрибрюшинно вводили 50% раствор  $CCl_4$  (тетрахлорметана) на оливковом масле из расчета 0,5 мл на кг массы тела два раза в неделю и раствор тиацетамида из расчета 100 мг/кг один раз в неделю. Кроме того, ежесуточно с кормом животным вводили 5 г топленого свиного сала, а также добавляли к питьевой воде 5% раствора этилового спирта. Способ обеспечивает повышение воспроизводимости цирроза печени, сокращение времени моделирования, достижение более стойкого результата с меньшей обратимостью развившихся патологических изменений в печени. На данную модель получен положительный результат предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение Республики Беларусь № а 20160406 от 20.11.2016.

После развития цирроза печени токсическое воздействие прекращали одновременно всем животным и разделяли их на 3 группы: одну контрольную и две экспериментальные (табл. 1).

Озонотерапия проводилась путем внутрибрюшинного введения стерильного озонированного физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида). ОФР получали путем барботирования стерильного физиологического раствора озонкислородной смесью с концентрацией озона

на выходе из озонатора от 1 до 10 мг/л. Озонирование проводили на медицинской озонотерапевтической установке УОТА-60-01 «Медозон» (ООО «фирма МЕДОЗОН», Россия). В нашем исследовании использовался ОФР в концентрации 5 мг/л. После озонирования полученный раствор вводили крысам путем внутрибрюшинной инъекции инсулиновым шприцом под кратковременным масочным наркозом. Вводили ОФР из расчета 5 мкг озона на кг массы тела животного. Озонотерапию проводили курсом из 5 процедур, которые выполняли ежедневно в одно и то же время.

Для клеточной терапии в нашем исследовании использовались аутологичные мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК). Выбор мезенхимальных СК жировой ткани обусловлен их доступностью, низкой иммуногенностью, высоким регенераторным потенциалом в экспериментальных моделях поражения печени у животных [6].

Источником аутологичных МСК являлся участок жировой ткани паховой области крысы, забор которого проводили у каждой крысы под масочным наркозом до начала моделирования цирроза печени. Выделение и культивирование МСК из жировой ткани проводили по стандартной методике протокола [7].

Введение МСК крысам в воротную вену осуществлялось под масочным наркозом в асептических условиях путем внутрипортальной инъекции после предварительной верхней срединной лапаротомии и визуализации воротной вены. Для пункции воротной вены использовалась асепти-

Таблица 1 – Характеристика экспериментальных групп крыс

Экспериментальная группа	Характеристика группы
Группа 1 – контрольная (n=15)	Этим животным не проводили никаких терапевтических воздействий. Они использовались для изучения естественного патоморфоза заболевания и сравнения гистологических и др. показателей с таковыми у животных экспериментальных групп.
Группа 2 – экспериментальная группа № 1 (n=15)	После окончания «затравки» крысам в течение 5 дней проводили ежедневное внутрибрюшинное введение стерильного изотонического физиологического раствора в количестве 1 мл. Затем на следующий день после последней инъекции крысам данной группы проводили однократное внутрипортальное введение суспензии аутологичных МСК.
Группа 3 – экспериментальная группа № 2 (n=15)	После окончания «затравки» крысам в течение 5 дней проводили ежедневное внутрибрюшинное введение стерильного <i>озонированного</i> изотонического физиологического раствора (ОФР). Затем на следующий день после последней инъекции ОФР крысам данной группы проводили однократное внутрипортальное введение суспензии аутологичных МСК.

матичная (Pencil point) спинальная игла G27. Количество введенных клеток составило  $5 \times 10^6$  на килограмм массы тела крысы. Это означало, что крысе весом 200 г вводилось  $1 \times 10^6$  клеток.

Животных разных групп выводили из эксперимента в одинаковые сроки: в день окончания моделирования цирроза печени (по 5 животных из каждой группы), через 30 дней после введения МСК (по 5 животных из каждой группы) и 90 дней после введения МСК (оставшиеся животные всех групп). Таким образом, изучались ранние и отдаленные результаты клеточной терапии, а также клеточной терапии в сочетании с озонотерапией экспериментального цирроза печени.

После выведения животных из эксперимента изучали общую морфологическую и морфометрическую картину печени [8]. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Морфометрическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon eclipse 50i с использованием пакета морфометрических программ ImageJ (НИН, США). Морфометрическое исследование проводилось в 5 случайных неперекрывающихся полях зрения при увеличении 400 [9]. Оценивались толщина соединительнотканых септ, выраженность дистрофических изменений гепатоцитов, наличие и количество двухъядерных клеток. Выраженность дистрофических изменений гепатоцитов оценивалась по 4 категориям: отсутствие дистрофии, слабо выраженная, умеренная и выраженная её степень [10].

Для оценки толщины септ и количества двухъядерных клеток в случае сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, при сравнении трех независимых

групп использовался критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки дистрофических изменений использовались таблицы сопряженности и критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми результаты считались при  $p < 0,05$ . Все расчеты производились с использованием пакета программ Statistica 8 (Statsoft, США).

## Результаты

### *Морфологическая и морфометрическая характеристика экспериментального цирроза печени в день окончания моделирования*

Предложенная нами токсико-алиментарная модель поражения печени приводит к развитию цирроза печени к концу 8-ой недели эксперимента, что подтверждается морфологическими и морфометрическими методами.

Макроскопически печень увеличена, мелкобугристая, уплотнена, край закруглен (рис. 1).

Во всех группах на данном сроке определялась схожая патогистологическая картина. Отмечались явления резко выраженной венозной гиперемии значительного количества кровеносных сосудов, в отдельных крупных сосудах – с лизисом эритроцитов. Наблюдается диффузный мелкоочаговый некроз гепатоцитов с дискомплексацией пластинчатого строения долек, а также выраженный серозный отек и скопления пигмента липофусцина преимущественно вокруг сосудов. На всех участках срезов в гепатоцитах отмечались крупные полости округлой формы без видимого содержимого. Это может быть расценено как проявление выраженных дистрофических изменений гепатоцитов. Наблюдалось

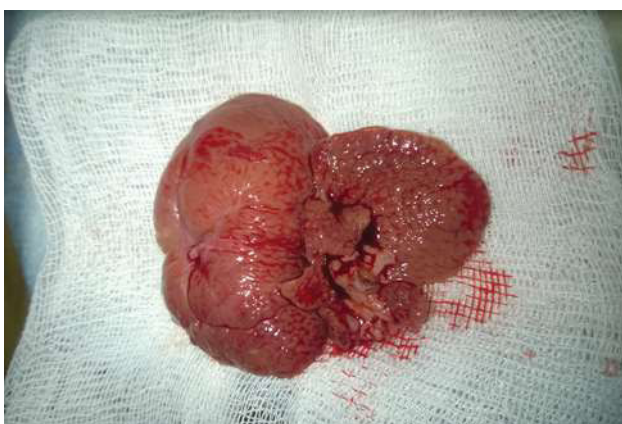


Рисунок 1 – Фотография печени крысы (группа 2) через 8 недель моделирования цирроза печени.

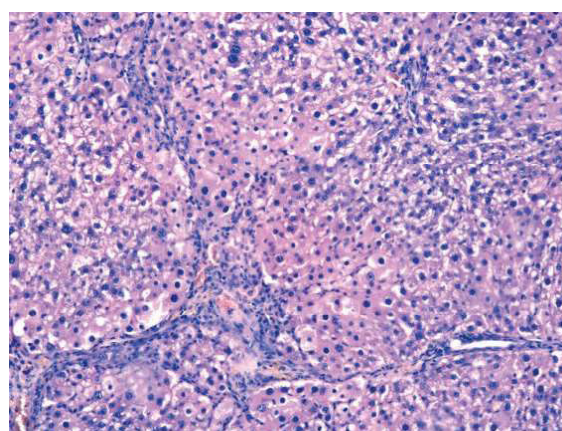


Рисунок 2 – Ткань печени крысы (группа 3) через 8 недель моделирования цирроза печени.

разрастание соединительной ткани септ с формированием ложных долек (рис. 2). Отмечалось большое количество диффузно расположенных двухъядерных клеток.

Медиана толщины септ в 1-й группе составляла 36,44 (31,53-39,01) мкм, во 2-й – 35,32 (32,76-36,44) мкм и в 3-й – 34,79 (33,99-34,98) мкм. Статистической разницы в толщине септ в исследуемых группах на данном этапе не было выявлено ( $p=0,7843$ ).

Дистрофические изменения гепатоцитов во всех группах были выраженными в каждом случае, что соответствовало картине цирроза печени. Статистической разницы между группами не определялось.

В 1-группе медиана количества двухъядерных клеток в поле зрения составила 13 (12,6-13,2), во 2-й группе – 12,7 (12,6-13,4) и в 3-й группе – 12,8 (12,7-12,9). Статистической разницы в количестве двухъядерных клеток во всех группах не было выявлено ( $p=0,9825$ ).

Как уже было сказано ранее, после окончания моделирования цирроза печени крысам группы 3 проводили курс озонотерапии, а затем крысам группы 2 и 3 проводили однократное внутрипортальное введение суспензии аутологичных МСК. Крысам группы 1 (контрольные животные) не проводили никаких терапевтических воздействий.

#### ***Морфологическая и морфометрическая характеристика экспериментального цирроза печени через 1 месяц после трансплантации МСК и курса озонотерапии***

При морфологическом и морфометрическом анализе образцов печени через 1 месяц после трансплантации МСК имелись различия (статистически достоверные) в патогистологической картине образцов печени крыс разных групп.

В группе 1 при микроскопии наблюдалось сохранение патогистологической картины цирроза печени. Отмечалась выраженная дистрофия гепатоцитов, сохранялся выраженный фиброз стромы, наблюдалось диффузное расположение большого количества двухъядерных клеток (рис. 3А). В группе 2 при патоморфологическом исследовании наблюдалась умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов, фиброз стромы сохранялся, наблюдались единичные ложные дольки. Определялось большое количество двухъядерных клеток (рис. 3Б). И, наконец, в группе 3 микроскопически наблюдалось уменьшение толщины

фиброзных септ, слабая диффузная дистрофия гепатоцитов с сохранением единичных участков умеренной (рис. 3В). Отмечалось умеренное количество двухъядерных клеток.

Медиана толщины септ в 1-й группе составляла 30,57 (29,7-31,92) мкм, во 2-й – 24,20 (23,75-25,70) мкм и в 3-й – 20,60 (18,79-20,98) (рис. 4). В 1-й группе толщина септ была статистически выше, чем во 2-й и в 3-й группе ( $p=0,0041$ ). Статистическая разница в толщине септ также отмечалась между 2-й и 3-й группами ( $p=0,009$ ), причем в 3-й группе толщина септ была ниже, чем во 2-й.

Дистрофические изменения гепатоцитов в 1-й группе были выраженными в 3-х случаях и умеренно выраженными в 2-х; во 2-й группе были умеренно выраженными в 2-х случаях и слабо выраженными в 3-х; и, наконец, в 3-й группе дистрофические изменения были умеренно выраженными в 1-м случае и слабо выраженными в 4-х случаях. При сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й группами отмечалась статистически значимая разница ( $p=0,038$ ), однако при сравнении 2-й и 3-й групп данной разницы выявить не удалось ( $p=0,114$ ).

В 1-й группе медиана количества двухъядерных клеток в поле зрения составила 13,1 (12,4-13,2), во 2-й группе – 11,2 (10,6-12,4) и в 3-й группе – 10,8 (10,6-11,4). В 1-й группе количество двухъядерных клеток было статистически выше, чем во 2-й, а также в 3-й группах ( $p=0,045$ ). Статистической разницы в количестве двухъядерных клеток во 2-й и 3-й группах не было выявлено.

#### ***Морфологическая и морфометрическая характеристика экспериментального цирроза печени через 3 месяца после трансплантации МСК и курса озонотерапии***

При морфологическом и морфометрическом анализе образцов печени через 3 месяца после введения аутологичных МСК имелись еще более значимые различия в патогистологической картине образцов печени крыс разных групп.

В группе 1 при микроскопии отмечались слабо выраженные регенераторные изменения, степень дистрофических изменений была умеренной и характеризовалась незначительным снижением толщины соединительнотканых септ и количества двухъядерных клеток (рис. 4А).

В группе 2 при патоморфологическом исследовании наблюдалось истончение соединительнотканых септ, нарушенная гистархитектоника печеночных долек сохранялась,



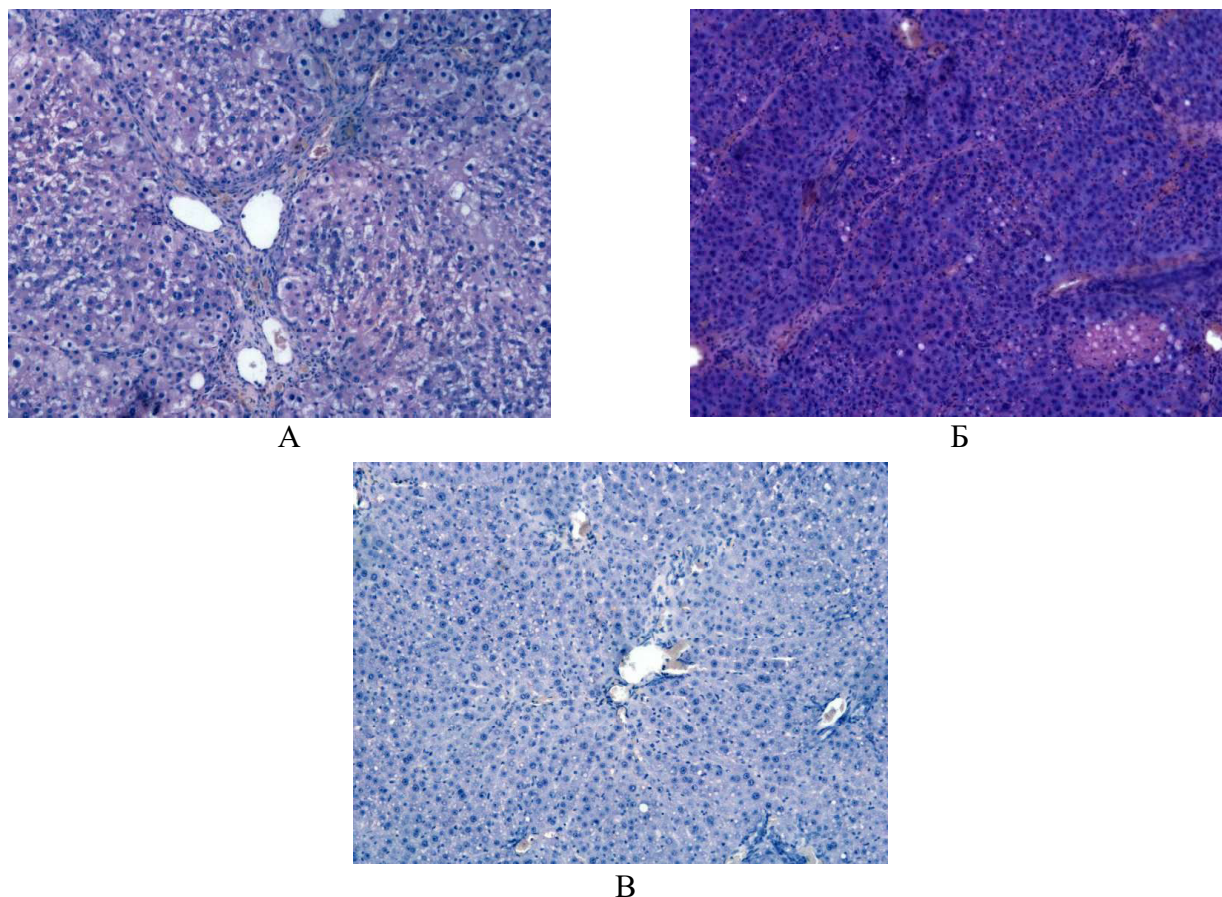


Рисунок 3 – Патоморфологическая картина печени крыс через 1 месяц после введения МСК:  
А – группа 1. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ ; Б – группа 2. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ ; В – группа 3. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ .

отмечалось меньшее количество двухъядерных клеток. Гепатоциты формировали пластинчатые структуры по периферии, отмечались участки со слабо выраженной пылевидной дистрофией (рис. 4Б). И, наконец, в группе 3 гистоархитектоника долек приближалась к нормальной. Встречались участки как с нормальным гистологическим строением, так и с незначительным перипортальным фиброзом. Септы, отделяющие печеночные дольки, были тонкие. Гепатоциты были без дистрофических изменений или со слабо выраженной дистрофией, определялось незначительное, близкое к нормальному количество двухъядерных клеток (рис. 4В).

Медиана толщины септ в 1-й группе составляла 26,44 (25,75-26,61) мкм, во 2-й – 17,85 (15,5-18,75) мкм и в 3-й – 13,7 (11,66-14,79) мкм. В 1-й группе толщина септ была статистически выше, чем во 2-й и в 3-й группах ( $p=0,0049$ ). Статистическая разница в толщине септ также отмечалась во 2-й и 3-й группах ( $p=0,047$ ).

Дистрофические изменения гепатоцитов

в 1-й группе были выраженными в 1-м случае и умеренно выраженными в 4-х случаях; во 2-й группе были слабо выраженными во всех случаях; и, наконец, в 3-й группе дистрофические изменения были слабо выраженными в 2-х случаях и отсутствовали в 3-х случаях. При сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й группами отмечалась статистически значимая разница ( $p=0,0046$ ), однако при сравнении 2-й и 3-й групп данной разницы выявить не удалось ( $p=0,114$ ).

В 1-й группе медиана количества двухъядерных клеток в поле зрения составила 12,5 (11,5-12,9), во 2-й группе – 10,2 (9,8-10,8) и в 3-й группе – 9,3 (9,2-9,4). В 1-й группе количество двухъядерных клеток было статистически выше, чем во 2-й и в 3-й группах ( $p=0,0031$ ). Выявлена также статистическая разница в количестве двухъядерных клеток во 2-й и 3-й ( $p=0,028$ ).

Динамика толщины соединительнотканых септ у крыс, которым проводили только клеточную терапию (группа 2) представлена на рисунке 5.

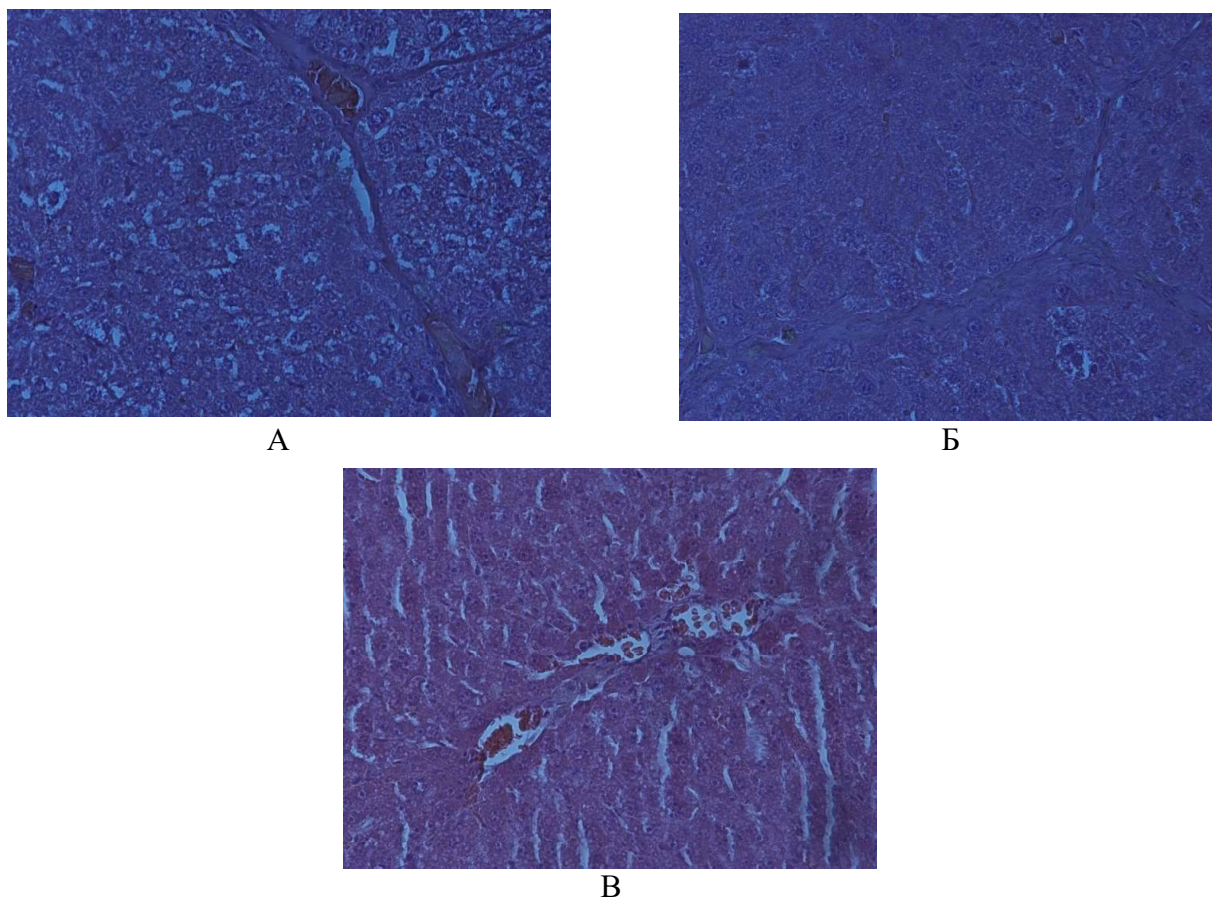


Рисунок 4 – Патоморфологическая картина печени крыс через 3 месяца после введения МСК:  
А – группа 1. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ ; Б – группа 2. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ ; В – группа 3. Окраска гематоскилин-эозин. Увеличение  $\times 100$ .

Динамика изменений аналогичного показателя у крыс, получавших курс озонотерапии до введения МСК (группа 3) представлена на рисунке 6.

### Обсуждение

По окончании моделирования во всех группах на данном сроке определялась схожая патогистологическая картина цирроза печени. При анализе морфометрических показателей образцов печени крыс разных групп не было выявлено статистических различий в толщине соединительнотканых септ ( $p = 0,7843$ ), количестве двухъядерных клеток и степени выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах ( $p = 0,9825$ ). Это говорит об одинаковой степени выраженности экспериментального цирроза печени у всех животных.

Через 1 месяц после трансплантации МСК выявлено улучшение гистологической картины пораженной печени у крыс группы 2 и группы 3

по сравнению с исходными показателями, а также по сравнению с контрольной группой (группа 1), что проявлялось в статистически значимом уменьшении толщины соединительнотканых септ ( $p = 0,0041$ ), количества двухъядерных клеток ( $p = 0,045$ ) и степени выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах ( $p = 0,038$ ).

Через 3 месяца после трансплантации МСК происходит дальнейшее статистически значимое улучшение патогистологической картины пораженной печени у крыс группы 2 и группы 3 по сравнению с исходными (окончание моделирования) и промежуточными (1 месяц) показателями, а также аналогичными показателями в группе 1 ( $p = 0,0049$ ).

Необходимо отметить, что у крыс, получивших курс озонотерапии перед трансплантацией аутологичных МСК (группа 3), морфометрические показатели лучше, чем у крыс, которым проводилась только клеточная терапия (группа 2), что проявляется в статистически значимом снижении толщины соединительнотканых септ

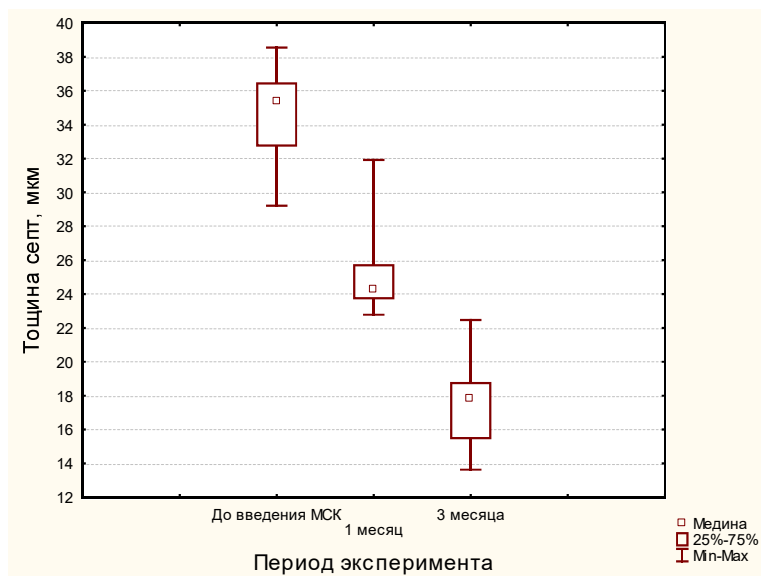


Рисунок 5 – Характеристика толщины соединительнотканых септ в образцах печени крыс группы 2 на протяжении эксперимента.

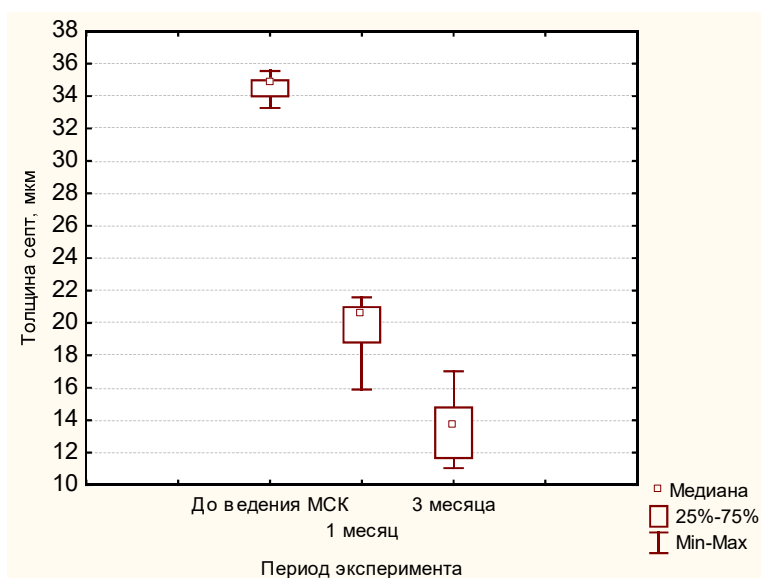


Рисунок 6 – Характеристика толщины соединительнотканых септ в образцах печени крыс группы 3 на протяжении эксперимента.

через 1 месяц ( $p=0,009$ ) и 3 месяца ( $p=0,047$ ) после введения МСК, а также снижении количества двухъядерных клеток через 3 месяца после клеточной трансплантации ( $p=0,028$ ). Это говорит о том, что комбинация клеточной терапии и озонотерапии дает лучшие результаты в коррекции экспериментального цирроза печени. Такие результаты в группе 3 можно объяснить положительным влиянием озонотерапии на прооксидантный и антиоксидантный дисбаланс, который наблюдается при циррозе печени [11].

Некоторое улучшение гистологической картины в контрольной группе крыс через 3 месяца после прекращения токсического воздействия по сравнению с исходными показателями, например истончение соединительнотканых септ ( $p=0,009$ ), можно объяснить естественным патоморфозом заболевания на фоне высокой регенераторной способности печени крыс. Однако в целом сохранение картины выраженного фиброза печени с нарушенной гистоархитектоникой говорит об эффективности предложенной экспериментальной модели.



## Закключение

Трансплантация аутологичных МСК в качестве монотерапии, а также в комбинации с курсом озонотерапии приводит к статистически значимому улучшению гистологической картины при экспериментальном циррозе печени. Улучшение морфометрических показателей пораженной печени выявляется как через 1 месяц, так и через 3 месяца после трансплантации МСК.

У крыс, получивших курс озонотерапии перед трансплантацией МСК, морфометрические показатели через 1 и 3 месяца после клеточной трансплантации статистически лучше, чем у крыс, которым проводилась только клеточная терапия. Таким образом, курс озонотерапии улучшает результаты клеточной терапии экспериментального цирроза печени.

## Литература

1. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study / S. Scaglione [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2015 Sep. – Vol. 49, N 8. – P. 690–696.
2. Tsochatzis, E. A. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis / E. A. Tsochatzis, J. Bosch, A. K. Burroughs // Hepatology. – 2012 Nov. – Vol. 56, N 5. – P. 983–992.
3. Перспективы клеточной трансплантации при циррозе

## References

1. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. J Clin Gastroenterol. 2015 Sep;49(8):690-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000208
2. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. Hepatology. 2012 Nov;56(5):1983-92. doi: 10.1002/hep.25915
3. Skuratov AG, Lyzikov AN, Voropaev EV, Bereshchenko VV, Petrenov DR, Osipov BB. The prospects of cell transplantation in liver cirrhosis. V: Aktual'nye voprosy khirurgii: materialy XV s'ezda khirurgov Resp Belarus' (Brest 16-17 okt 2014 g). Brest, RB: Al'ternativa; 2014. P. 74. (In Russ.)
4. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. J Hepatol. 2001 Aug;35(2):297-306.
5. Yankovaya TV, Afanasenkova TE. Assessment of biophysical paramento in patients with chronic liver diseases in the outpatient observation. Vestn SGMA. 2014;(3):69-72. (In Russ.)
6. Cho KA, Ju SY, Cho SJ, Jung YJ, Woo SY, Seoh JY, et al. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other

- печени / А. Г. Скуратов [и др.] // Актуальные вопросы хирургии : материалы XV съезда хирургов Респ. Беларусь, (Брест, 16–17 окт. 2014 г.). – Брест : Альтернатива, 2014. – С. 74.
4. Parola M. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis / M. Parola, G. Robino // J. Hepatol. – 2001 Aug. – Vol. 35, N 2. – P. 297–306.
5. Янковая, Т. В. Оценка биофизических параметров у больных с хроническими заболеваниями печени в условиях амбулаторного наблюдения / Т. В. Янковая, Т. Е. Афанасенкова // Вестн. СГМА. – 2014. – № 3. – С. 69–72.
6. Mesenchymal stem cells showed the highest potential for the regeneration of injured liver tissue compared with other subpopulations of the bone marrow / K. A. Cho [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2009 Jul. – Vol. 33, N 7. – P. 772–777.
7. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells / P. A. Zuk [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2002 Dec. – Vol. 13, N 12. – P. 4279–4295.
8. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 383 с.
9. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток при циррозе печени в эксперименте [Электронный ресурс] / Б. Б. Осипов [и др.] // Современные технологии в хирургической практике : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф., [28 апр. 2017 г., г. Гродно]. – Гродно, 2017. – С. 154–157. – 1 эл. опт. диск.
10. Клеточная терапия экспериментального цирроза печени у кроликов / А. Н. Лызики [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1. – С. 57–62.
11. Супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени / И. А. Булатова [и др.] // Фундам. исслед. – 2014. – № 7, ч. 3. – С. 455–459.

Поступила 04.01.2018 г.

Принята в печать 31.01.2018 г.

- subpopulations of the bone marrow. Cell Biol Int. 2009 Jul;33(7):772-7. doi: 10.1016/j.cellbi.2009.04.023
7. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol Biol Cell. 2002 Dec;13(12):4279-95. doi: 10.1091/mbc.E02-02-0105
8. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow, RF: Meditsina; 1990. 383 p. (In Russ.)
9. Osipov BB, Lyzikov AN, Skuratov AG, Petrenov DR, Prizentsov AA. Transplantation of mesenchymal stem cells in liver cirrhosis in the experiment [Elektronnyi resurs]. V: Sovremennye tekhnologii v khirurgicheskoi praktike: sb materialov Resp nauch-prakt konf [28 apr 2017 g g Grodno]. Grodno, RB; 2017. R. 154-7. 1 el opt disk. (In Russ.)
10. Lyzikov AN, Osipov BB, Skuratov AG, Petrenov DR, Prizentsov AA. Cell therapy of experimental liver cirrhosis in rabbits. Problemy Zdorov'ia Ekologii. 2017;(1):57-62. (In Russ.)
11. Bulatova IA, Shchekotova AP, Suzdal'tseva KN, Shchekotov VV, Ulitina PV, Zhizhilev EV. Superoxide dismutase and glutathionereductase in chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. Fundam Issled. 2014;(7 ch 3):455-9. (In Russ.)

Submitted 04.01.2018

Accepted 31.01.2018

**Сведения об авторах:**

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

***Information about authors:***

*Osipov B.B. – lecturer of the Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 246050, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: b\_osipov\_jr@mail.ru – Осипов Борис Борисович.

***Correspondence address:*** Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Lange str., Gomel State Medical University, Chair of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery. E-mail: b\_osipov\_jr@mail.ru – Boris B. Osipov.