

Трансплантация криоконсервированных клеток фетальной печени, заселенных в макропористые губки, крысам с печеночной недостаточностью

Д.В. ГРИСАЙ, А.О. КОЗЛОВА, А.С. ЛЕБЕДИНСКИЙ
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Transplantation of Cryopreserved Fetal Liver Cells Immobilized in Macroporous Sponge in Rats with Liver Failure

D.V. GRITSAY, A.O. KOZLOVA, A.S. LEBEDINSKY

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Целью исследования явилось изучение эффективности трансплантации клеток фетальной печени (КФП), иммобилизованных в макропористых альгинатных губках (МПГ), крысам с печеночной недостаточностью, формирующейся проведением частичной гепатэктомии (ЧГЭ) в условиях ингибирования пролиферации гепатоцитов 2-ацетиламинофлуореном (ААФ).

Модель формировали на крысах-самцах путем интрагастрального введения ААФ (30 мг ААФ/кг) на протяжении 5 суток, после чего проводили ЧГЭ. Было сформировано 3 группы животных: группа 1 – контроль; группа 2 – животные с моделью ААФ/ЧГЭ, которым в сальник имплантировали пустые МПГ; группа 3 – животные с моделью ААФ/ЧГЭ, которым в сальник имплантировали МПГ с иммобилизованными в них КФП человека первого триместра гестации, полученные после письменного согласия пациента с соблюдением этических норм. Макропористые альгинатные губки получали методом криотропного гелирования из альгината. Имплантацию МПГ проводили одновременно с проведением ЧГЭ. На 7, 14, 21 и 28-е сутки в сыворотке крови измеряли содержание альбумина и общего билирубина, а также активность АЛТ и АСТ, а также проводили мониторинг содержания эритроцитов в крови.

Смертность животных в группе 3 на 28-е сутки после трансплантации составляла 20%, против 40 % в группе 2. Уровень альбумина резко снижался после проведения ЧГЭ в обеих группах с минимумом на 7-е сутки, когда он составлял $19,26 \pm 1,9$ г/л в группе 2 (против $44,39 \pm 3,7$ г/л в контроле) и $27,14 \pm 2,4$ г/л в группе 3 ($p < 0,05$ относительно группы 2). Схожая динамика наблюдалась в содержании общего билирубина. Активность АСТ в группе 2 повышалась на 7–21-е сутки после ЧГЭ, а к 28-м суткам возвращалась к нормальному уровню. Трансплантация иммобилизованных КФП нивелировала повышение данного показателя на 7 и 21-е сутки после введения. Изменение активности АЛТ имело сходный характер. Поскольку печень является одним из основных депо крови, ЧГЭ сопровождалась значительной кровопотерей и, как следствие, снижением содержания эритроцитов в крови. В группе 2 данный показатель оставался достоверно ниже контроля на протяжении всего периода наблюдения. В группе 3 он не отличался от значений группы 2 на 7–14-е сутки, однако на 21-е сутки наблюдалось достоверное его повышение ($p = 0,01$), а на 28-е сутки содержание эритроцитов нормализовалось.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о положительном действии клеток фетальной печени, иммобилизованных в макропористых губках, на течение печеночной недостаточности и перспективности данного подхода при лечении заболеваний печени.

The aim of study was to investigate the efficiency of transplantation of fetal liver cell (FLC) immobilized in macroporous alginate sponge (MPS) in rats with liver failure formed by partial hepatectomy (PHE) under inhibition of hepatocytes proliferation with 2-acetyl aminofluorene (AAF).

AAF/PHE model was formed in male rats by intragastric administration of 2-acetyl aminofluorene solution (30 mg/1 kg) during 5 days, on the 5th day PHE was performed. 3 groups of animals were formed: group 1 – the control; group 2 – rats with AAF/PHE model with cell-free MPS implanted into *omentum majus*; group 3 – rats with AAF/PHE model with human FLCs immobilized in MPS implanted in *omentum majus*. Human FLC of the 1st gestation trimester were collected after written consent of recipient in accordance to ethical norms. Macroporous alginate sponges were produced by cryotropic gelation of alginate. MPS implantation was carried-out at the same time with PHE. To the 7th, 14th, 21st and 28th days total bilirubin content, ALT and AST activities in blood serum were assessed, as well as and the erythrocyte number in whole blood was counted.

Mortality in animals of the 3rd group to the 28th day after transplantation comprised 20% vs. 40 % in group 2. Albumin content sharply decreased after PHE in both groups with minimum at the 7th day, when this index was 19.26 ± 1.9 g/l in group 2 (vs. 44.39 ± 3.7 g/l in the control) and 27.14 ± 2.4 g/l in group 3 ($p < 0.05$ compared to group 2). Similar dynamics was observed in total bilirubin content. AST activity in group 2 increased to the 7–21st days after PHE and by the 28th day returned to normal level. Immobilized FLC transplantation balanced the increase of this index to the 7th and 21st days after implantation. Similar dynamics was observed in ALT activity. As liver is one of the most important blood depot in organism PHE was accompanied by significant blood loss and consequently by decrease of erythrocyte number in blood. In group 2 this index was significantly lower compared to the control during whole observation period. In group 3 it did not differ from values of group 2 to the 7–14th day but to the 21st day its significant increase ($p = 0.01$) was observed. To the 28th day erythrocyte number returned to the normal content.

The results of this work testify to positive effect of fetal liver cells immobilized in macroporous sponge on proceeding of liver failure and perspective of this approach in liver disease treatment.