

**ХАРАКТЕР КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
ЦИРРОТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ ПЕЧЕНИ
ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕЁ
ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
(экспериментальное исследование)**

Проф. Гарбузенко Д.В., проф. Бордуновский В.Н., член-корр. РАН Коваленко В.Л.,
к.м.н. Абрамовская Н.В.

Южно-Уральский государственный медицинский университет

При циррозе печени (ЦП) помимо грубых структурных нарушений в печени, связанных с диффузным фиброзом и формированием узлов регенерации, происходит перестройка печёночного сосудистого русла, которая характеризуется эндотелиальной дисфункцией, расстройством паракринного взаимодействия между активированными звёздчатыми клетками печени и синусоидальными эндотелиальными клетками, ремоделированием и капилляризацией синусоидов. Эти патологические изменения лежат в основе тяжёлых осложнений, в частности, связанных с портальной гипертензией (рис. 1).



Рис. 1. Морфофункциональные нарушения в печени при циррозе.

Развитие внутрипечёночного ангиогенеза в этой ситуации следует рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на декомпрессию

портальной системы [1]. Надо полагать, что улучшение микроокружения печени за счёт стимуляции ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса может быть одним из методов лечения как ЦП, так и характерных для него осложнений.

Известно, что при воздействии на ткани высокоинтенсивного лазерного излучения (ВИЛИ) вследствие местной гипоксии ограниченные по размерам ожоговые рубцы способствуют неоангиогенезу, а некротически изменённые стенки канала играют роль морфологической направляющей структуры для стимуляции роста новых сосудов [2]. В печени крыс, изменённой по типу цирроза ВИЛИ вызывает каскад последовательных реакций сателлитных клеток, который обусловлен как немедленными эффектами – дегрануляцией тучных клеток, активацией тромбоцитов с образованием агрегатов и выбросом α гранул, так и развивающимися в процессе воспаления выраженной макрофагальной инфильтрацией, увеличением количества тучных клеток, пролиферацией и усилением синтетической активности фибробластов. Это сопровождается локальным повышением экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF), усилением активности матриксных металлопротеиназ и протеаз системы плазмينا, что создаёт необходимые условия для пролиферации и миграции эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, формирования новых сосудов и ремоделирования тканей в зонах лазерного воздействия. Причём площадь вновь сформированных сосудов остаётся на достигнутом изначально уровне в течение не менее 90 суток. Это подтверждается данными лазерной доплеровской флоуметрии, при которой в те же сроки наблюдается статистически достоверное увеличение индекса флаксомаций, свидетельствующее о восстановлении нормальной микроциркуляции в органе [3].

Целью настоящего эксперимента было изучить процессы регенерации и неоангиогенеза в цирротически изменённой печени после воздействия на неё ВИЛИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент осуществлён на 72-х здоровых разнополых беспородных кроликах. В процессе его выполнения 30 из них погибли по разным причинам. В качестве источника ВИЛИ использовали диодный лазер SHARPLAN 6020 (Израиль) (λ - 810 нм). Содержание, кормление и все манипуляции на животных выполнялись в соответствии с требованиями этического комитета СПбГМУ им. академика И.П. Павлова, разработанными на основе Хельсинской декларации.

Предварительно кролики были разделены на две группы (I и II), а затем, в соответствии с задачами эксперимента, в первой группе были образованы две (I (1), I (2)), а во второй – три подгруппы (II (1), II (2) и II (3)) (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика экспериментальных животных

Подгруппы	Количество животных	Оценка изменений в печени после разных видов воздействия		
		Морфологические изменения в печени после индукции ЦП CCL ₄	Естественный патоморфоз ЦП, индуцированного CCL ₄	Воздействие на печень ВИЛИ
I (1)	6	-	-	-
I (2)	10	-	-	+
II (1)	6	+	-	-
II (2)	9	+	+	-
II (3)	11	+	-	+
Всего:	42 (+30 погибли)			

У животных I (1) подгруппы была изучена нормальная гистоструктура печени, I (2) подгруппы - динамика морфологических изменений в ней на 7-е – 14-е, 21-е – 30-е сутки после воздействия ВИЛИ.

Вторую группу составили кролики, у которых подкожным введением 2 раза в неделю 40 %-го раствора четырёххлористого углерода (CCL₄) в подсолнечном масле из расчёта 0,3 мл/кг в течение 4-х месяцев создавалась модель ЦП [4]. После чего они были разделены на три подгруппы. У кроликов II (1) подгруппы оценивались морфологические изменения в печени после индукции ЦП CCL₄. Во II (2) подгруппу вошли животные, у которых исследовался естественный патоморфоз ЦП, индуцированного CCL₄, на 7-14-е и 21–30-е сутки после завершения введения препарата. У кроликов II (3) подгруппы изучались морфологические изменения в цирротически изменённой печени на 1-е, 7–14-е, 21–30-е сутки после воздействия на неё ВИЛИ (терапевтический патоморфоз).

Животных I (2) и II (3) подгрупп за 18 часов до операции прекращали кормить. Анестезия проводилась посредством внутримышечного введения 0,2 мг/кг 5 %-го раствора кетамина и 0,2 мг/кг 0,25 %-го раствора дроперидола, разведённых в 5-ти мл физиологического раствора. После наступления наркотического сна кролика привязывали к операционному столу. На его брюшке брили шерсть и, обработав операционное поле раствором йода, выполняли срединную лапаротомию длиной 6-8 см. Подведённым через гибководонный кварцевый световод Ø 0,6 мм лазерным лучом (λ - 810 нм, P = 3-5 Вт) в импульсном режиме (продолжительность импульса 0,1 секунды, пауза – 0,25 секунды) создавали 20 каналов на диафрагмальной поверхности печени глубиной до 5-ти мм, время

экспозиции - 7-8 секунд (рис. 2). По завершении операции рана передней брюшной стенки послойно зашивалась наглухо.

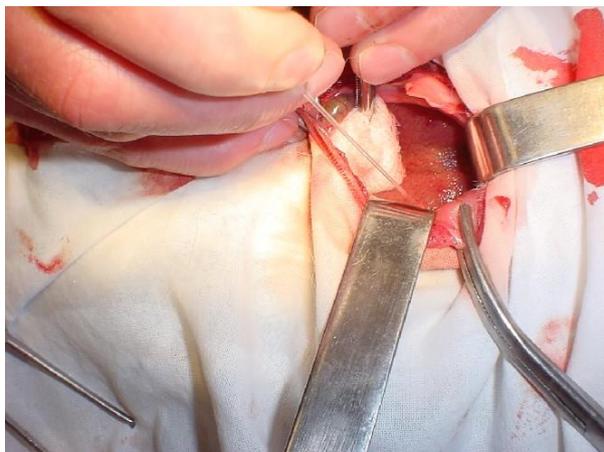


Рис. 2. Создание лазерных каналов на диафрагмальной поверхности печени в эксперименте.

Вывод из эксперимента осуществлялся передозировкой наркотических средств, с последующим утоплением: животных II (1) подгруппы через сутки, II (2) - на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после окончания введения CCL₄; I (2) – на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки, II (3) – на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки после операции. Вскрытия проводились без воды. Извлечённую из брюшной полости печень измеряли обычной сантиметровой линейкой и взвешивали на циферблатных весах с гирями.

Морфологические изменения печени оценивались после фиксации тканей в 10 %-м нейтральном растворе формалина и стандартной гистологической проводки, с применением окрасок гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван Гизона, Шик-реакции, окраски по методу Перлса, суданом III, реакции Фёльгена, импрегнации коллоидным раствором нитрата серебра по методу Крокера, импрегнации серебра по методу Гомори. Для электронной микроскопии материал обрабатывали по общепринятой схеме, изложенной в соответствующих рекомендациях. Готовые препараты исследовали с помощью трансмиссивного электронного микроскопа ПЭМ-100 (Россия) и просвечивающего электронного микроскопа LIBRA 120 производства фирмы «Karl Zeiss» (Германия). На светооптическом уровне - с использованием микроскопа Helmut Hund 500 GmbH фирмы LEICA (Германия).

Морфометрия проводилась с применением окулярной сетки с 25 равноудалёнными точками и 400 равными квадратами [5] путём подсчёта среднего количества объектов в поле зрения, а также в автоматическом режиме на аппаратно-программном комплексе с

компьютерной обработкой видеоизображения Dia Morph «Cito W» и микроскопа DMRXA ЛИСА (Германия), MOTIC-IMAGES plus 2,0 и микроскопа «Аxiophot» (Германия). В ряде случаев статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Dia Morph «IPSO-W».

Статистический анализ

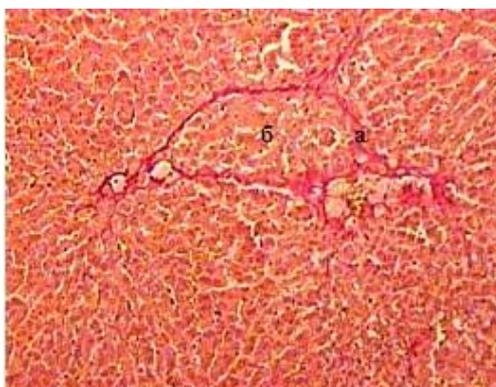
Полученные данные обрабатывались и анализировались с использованием рекомендуемых статистических методик и при помощи прикладных статистических пакетов Statistica 5.5 и SPSS 10.5.5. Для непрерывных величин производился расчёт выборочной средней, выборочной дисперсии и ошибки выборочной средней. Они в работе представлены как выборочное среднее \pm стандартная ошибка выборочной средней (обозначено: $M \pm m$). Для дихотомических и категориальных данных были приведены абсолютные числа, выборочная оценка долей в процентах, ошибка оценки долей. Они представлены как выборочная оценка доли \pm стандартная ошибка выборочной оценки доли, в скобках указано абсолютное число (обозначено: $M\% \pm m\%$, (абс. число)).

Проверка гипотезы о равенстве средних для 2-х групп производилась с использованием критерия Манна-Уитни. Достоверность различий средних p , обнаруженная при попарных сравнениях, показана знаком (*), при этом различия считали достоверными при $p < 0,05$.

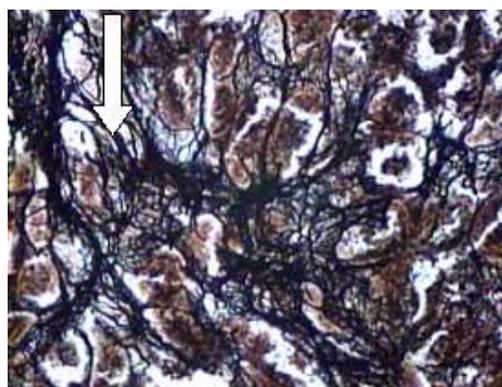
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая морфологическая характеристика ЦП, индуцированного CCl_4 , у всех животных II группы на момент вывода из эксперимента была сходной. Однако при полуколичественном и количественном анализе имели место существенные различия степени выраженности склеротических проявлений, сосудистой сети и репаративной регенерации.

Отмечалось уменьшение соотношения фуксинофильных волокон к общей площади паренхиматозных элементов в печени подопытных животных через 1 месяц при естественном и терапевтическом патоморфозе (рис. 3, 4). Причём при воздействии ВИЛИ на цирротически изменённую печень эти изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$) (табл. 2). Электронная микроскопия печени регистрировала разрыхление и фрагментацию коллагеновых пучков, что свидетельствовало о явлениях фибринолиза в процессе естественного патоморфоза ЦП, индуцированного CCl_4 (рис. 5).



I



II

Рис. 3. Гистологическая картина ЦП, индуцированного CCL_4 , через 21-30 суток после окончания введения препарата. (I) Тонкие соединительно-тканые септы (а), окружают узел регенерации (б). Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. $\times 80$.

(II) Разволокну́нные ретикулярные волокна в просвете синусоидов (показано стрелкой). Импрегнация серебром по методу Гомори. $\times 400$.

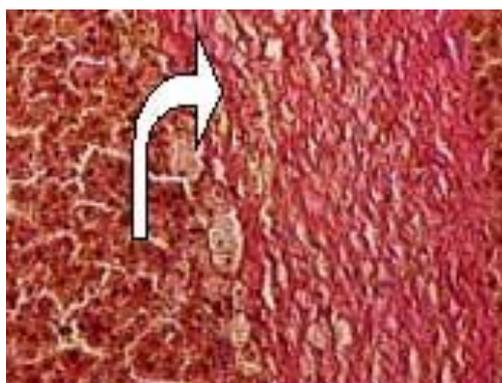


Рис. 4. Гистоструктура цирротически изменённой печени (CCL_4) в зоне лазерного воздействия (30-е сутки). Фуксинофильные волокна расположены рыхло, волнообразно (показаны стрелкой). Окраска пикрофуксином по методу Ван Гизона. $\times 200$.

Таблица 2

Доля фиброзной ткани по отношению к паренхиматозным клеткам в печени животных разных экспериментальных подгрупп, $M \pm m \%$

Подгруппы животных				
I (1)	I (2)	II (1)	II (2)	II (3)
2,75±0,14 n=24	5,34±0,45 n=24 p(I (1)-I (2))*	15,25±1,28 n=24 p(I (1)-II (1))*	9,59±1,23 n=24 p(II (1)-II (2))	8,50±1,18 n=24 p(II (1)-II(3))* p(II (2)-II (3))

Примечание. p()* - различия между подгруппами сравнения статистически значимы, p() – различия между подгруппами сравнения статистически не значимы. Использован критерий Манна-Уитни.

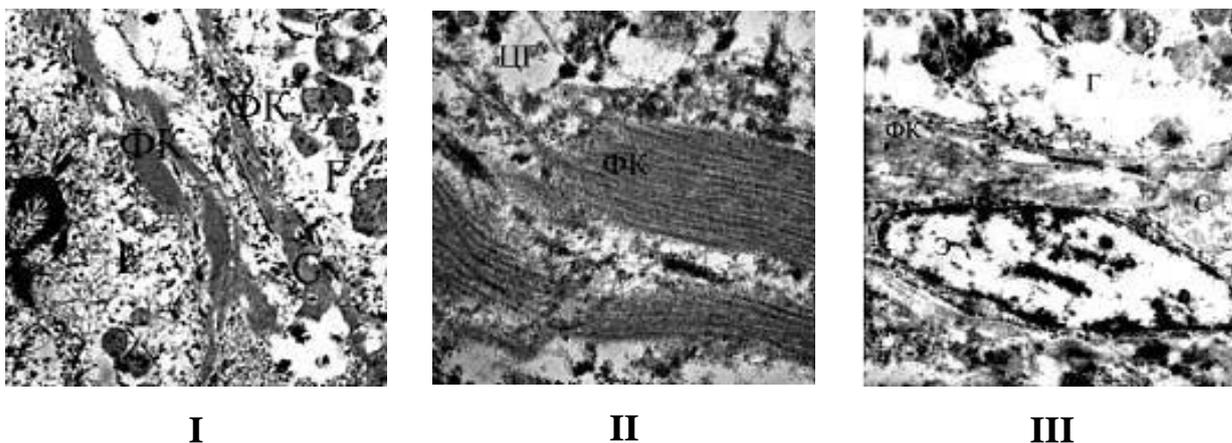


Рис. 5. Гистологическая картина ЦП, индуцированного CCl_4 , через 21-30 суток после окончания введения препарата. (I) Фибриллы коллагена (ФК) как в просвете синусоида (С), так и в цитоплазме одного из гепатоцитов (Г). Электронограмма. $\times 2500$. (II) Упорядоченно расположенные фибриллы коллагена (ФК) в цитоплазме гепатоцита (ЦГ). Электронограмма. $\times 10000$. (III) Эндотелиальная клетка (Э) и рыхло расположенные фибриллы коллагена (ФК) в просвете синусоида (С). Электронограмма. $\times 6000$

Количество сосудов в портальных трактах и септах существенно увеличивалось при естественном и терапевтическом патоморфозе ЦП ($p < 0,05$), причём в большей степени у животных II (2) подгруппы (табл. 3).

Таблица 3

Количество сосудов в портальных трактах и септах у животных разных экспериментальных подгрупп, $M \pm m$

Подгруппы животных				
I (1)	I (2)	II (1)	II (2)	II (3)
$2,10 \pm 0,04$ n=60	$2,80 \pm 0,12$ n=60 p(I (1)-I (2))	$4,23 \pm 0,13$ n=60 p(I (1)-II (1))	$9,20 \pm 0,28$ n=60 p(II (1)-II (2))*	$7,70 \pm 0,54$ n=60 p(II (1)-II (3))* p(II (2)-II (3))

Примечание. $p()$ * - различия между подгруппами сравнения статистически значимы, $p()$ - различия между подгруппами сравнения статистически не значимы. Использован критерий Манна-Уитни.

Качественное соотношение сосудов в портальных трактах и септах у животных разных экспериментальных подгрупп было различным. В портальных трактах гистологически нормальной печени изначально они в равных частях были представлены артериями и венами. Через 30 суток после воздействия на неё ВИЛИ в портальных трактах преобладали вены и артерии. В подгруппах животных с CCl_4 -индуцированным ЦП в портальных трактах обнаруживались главным образом сосуды микроциркуляторного русла, а артерии составили лишь 7 %. Лишь через 30 суток в

процессе естественного и терапевтического патоморфоза доля артерий увеличивалась, причём более чем в 1,5 раза (рис. 6).

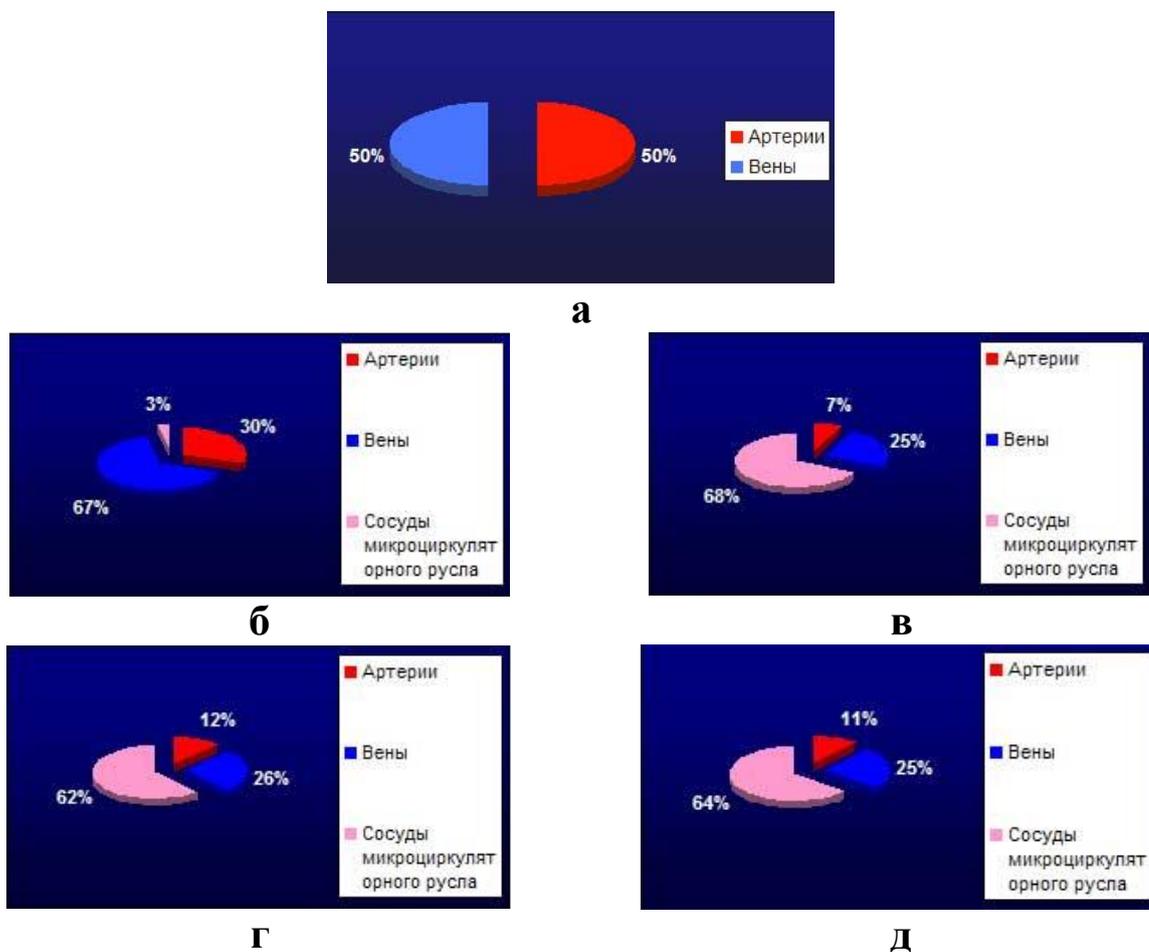


Рис. 6. Соотношение сосудов в портальных трактах и септах:

а - в гистологически нормальной печени; б - в гистологически нормальной печени через 30 суток после воздействия на неё ВИЛИ; в - при CCl_4 -индуцированном ЦП; г - при CCl_4 -индуцированном ЦП через 30 суток после окончания введения препарата; д - при CCl_4 -индуцированном ЦП через 30 суток после воздействия на печень ВИЛИ.

В зонах лазерного воздействия поля альтерации в результате последующей воспалительной реакции преобразовывались в зрелую клеточно-волоконистую соединительную ткань, содержащую вены и сосуды микроциркуляторного русла (рис. 7) с преобладанием последних (рис. 8).

Количественная оценка сосудистого русла в гистологически нормальной и цирротически изменённой печени при естественном и терапевтическом патоморфозе показала достоверно более активное образование новых сосудов в подгруппах после воздействия ВИЛИ, особенно при ЦП ($p < 0,05$). Примечательно, что этот адаптивный процесс преобладал в зонах лазерного воздействия (табл. 4).

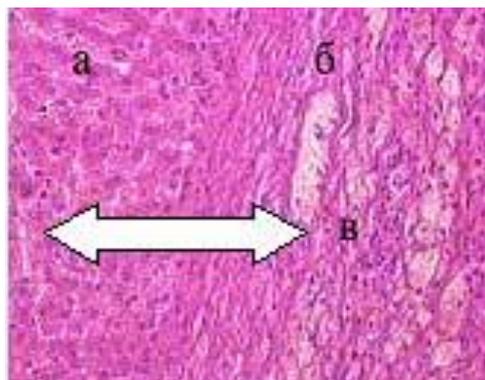


Рис. 7. Гистоструктура цирротически изменённой печени (CCL₄) в зоне лазерного воздействия (30-е сутки). Формирующийся рубец (показан стрелкой) с умеренно выраженной дисконкомплексацией печёночных балок по периферии (а). Сосуды синусоидного и капиллярного типа в составе рубца (б). Очаговая лимфоцитарная инфильтрация (в). Окраска гематоксилином и эозином. × 200.



Рис. 8. Содержание новообразованных сосудов в зоне лазерного воздействия: а - в гистологически нормальной печени; б - в цирротически изменённой печени (CCL₄).

Таблица 4

Общее количество сосудов на площадь гистологического среза печени у животных разных экспериментальных подгрупп, $M \pm m$

Подгруппы животных				
I (1)	I (2)	II (1)	II (2)	II (3)
2,10±0,04 n=60	15,40±0,45 n=60 p(I (1)-I(2))*	7,23±0,15 n=60 p(I (1)-II(1))*	9,15±0,28 n=60 p(II (1)-II(2))*	28,70±0,68 n=60 p(II (1)-II(3))* p(II (2)-II(3))*

Примечание. p(*) - различия между подгруппами сравнения статистически значимы. Использован критерий Манна-Уитни.

После воздействия ВИЛИ на гистологически нормальную печень число гепатоцитов, содержащих в своей цитоплазме гликоген, практически не изменилось. Токсическое влияние CCL₄, напротив, в результате повышения кинетической активности

ферментов и гликогенолиза приводило к их резкому снижению ($p < 0,05$). Через месяц после прекращения действия препарата количество гликогенсодержащих клеток увеличивалось почти в 6 раз, в том числе и у животных, подвергшихся лазерному воздействию ($p < 0,05$). Интересно, что большинство из них располагались вблизи портальных трактов, где вероятно имеет место более выраженная оксигенация и функциональная активность гепатоцитов (рис. 9).

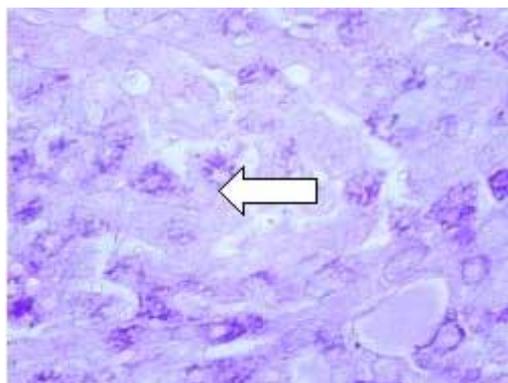
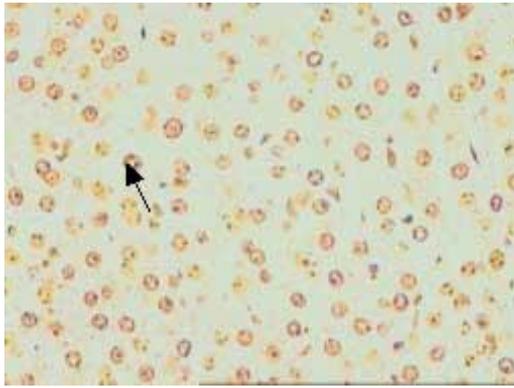


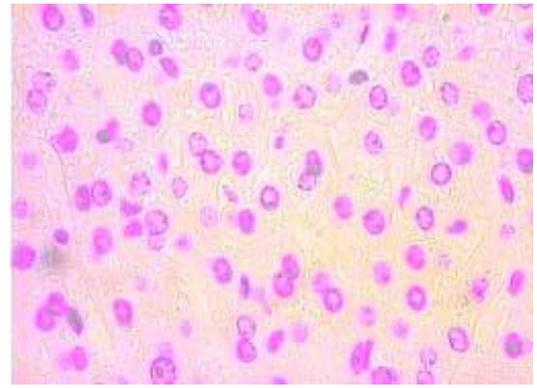
Рис. 9. Гистологическая картина ЦП, индуцированного CCL_4 , через 21-30 суток после окончания введения препарата. Перинуклеарное расположение ШИК-положительных гранул в цитоплазме гепатоцитов (показано стрелкой).

ШИК-реакция. $\times 400$.

Воздействие ВИЛИ как на нормальную, так и цирротически изменённую печень способствовало увеличению площади дезоксирибонуклеопротеидов (ДРП) в ядрах гепатоцитов (рис. 10, 11) ($p < 0,05$). Токсическое влияние CCL_4 приводило к её уменьшению ($p < 0,05$), однако, уже через месяц после прекращения введения препарата этот показатель превышал нормальные значения ($p < 0,05$). Доля двуядерных гепатоцитов и синусоидальных клеток так же достоверно увеличилась как после воздействия ВИЛИ на цирротически изменённую печень, так и через месяц после окончания введения CCL_4 (рис. 12, 13) ($p < 0,05$). Общее количество аргирофильных гранул, являющихся маркёром скорости клеточной пролиферации, было повышено у животных всех экспериментальных подгрупп ($p < 0,05$) (табл. 5).



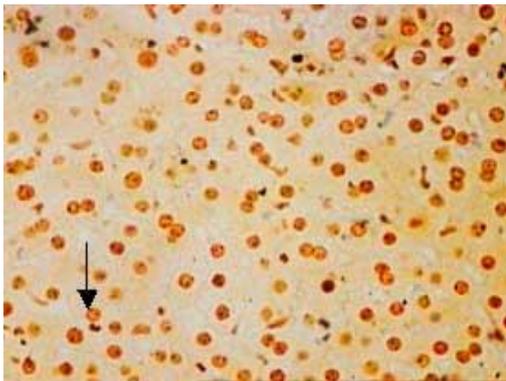
I



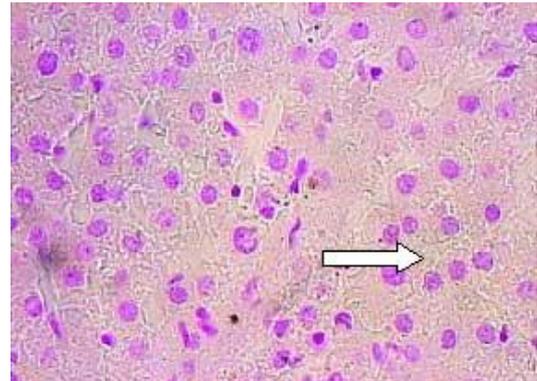
II

Рис. 10. Гистоструктура печени кролика по периметру зоны лазерного воздействия (30-е сутки). (I) Интрануклеолярные гранулы в кариоплазме некоторых гепатоцитов (показаны стрелкой). Реакция с нитратом серебра по методу Крокера. $\times 200$. (II) Мелкие, хаотично расположенные красно-фиолетовые гранулы в кариоплазме гепатоцитов.

Окраска по методу Фёльгена. $\times 1000$.



I



II

Рис. 11. Гистоструктура цирротически изменённой печени (CCL_4) по периметру зоны лазерного воздействия (30-е сутки). (I) Три нуклеолы с мелкими аргирофильными гранулами. Две близко расположенные друг к другу экстрануклеолярные гранулы в кариоплазме (показаны стрелкой). Реакция с нитратом серебра по методу Крокера. $\times 400$.

(II) Мелкие красно-фиолетовые гранулы различной интенсивности диффузно расположены в кариоплазме гепатоцитов (показаны стрелкой).

Окраска по методу Фёльгена. $\times 1000$.

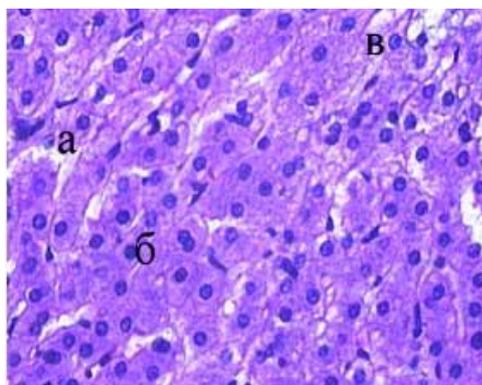


Рис. 12. Гистоструктура цирротически изменённой печени (CCL_4) по периметру зоны лазерного воздействия (30-е сутки). Просматривается балочное строение (а). Контуры большинства гепатоцитов чёткие, цитоплазма равномерно воспринимает красители (б). Вакуоли в цитоплазме одиночных гепатоцитов смещают ядро на периферию клетки (в). В ядрах хорошо видны ядрышки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

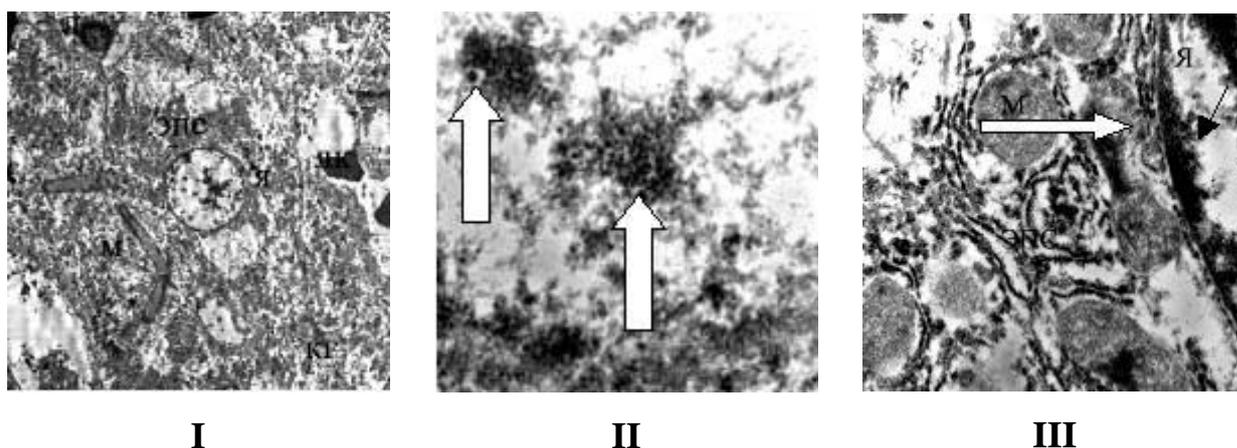


Рис. 13. Гистоструктура цирротически изменённой печени (CCL_4) по периметру зоны лазерного воздействия (30-е сутки). (I) Четыре ядрышка в ядре (Я) гепатоцита. Эндоплазматическая сеть (ЭПС) вблизи ядерной мембраны. В митохондриях (М) хорошо просматриваются кристы. Лизосомы (Л) и комплекс Гольджи (КГ) в цитоплазме.

Электроннограмма. $\times 4000$.

(II) Два ядрышка в ядре гепатоцита (показаны стрелками) с созревающими субъединицами рибосом. Электроннограмма. $\times 6000$.

(III) Митохондрии (М) окружены эндоплазматической сетью (ЭПС). Транспорт субъединиц рибосом через ядерную мембрану (показана стрелками).

Электроннограмма. $\times 7800$

Таблица 5

Сравнительная характеристика некоторых морфологических признаков
репаративной регенерации печени
у животных разных экспериментальных подгрупп, $M \pm m$

Признаки	Подгруппы животных				
	I(1)	I (2)	II (1)	II (2)	II (3)
Доля гликоген-содержащих гепатоцитов (%)	100 (n=60)	97,60±1,77 (n=60) p(I(1)-I(2))	10,70±1,63 (n=60) p(I(1)-II(1))*	60,40±0,26 (n=60) p(II(1)-II(2))*	61,50±2,15 (n=60) p(II(1)-II(3))* p(II(2)-II(3))
Диаметр одноядерных гепатоцитов (мкм)	12,37 ±0,08 (n=360)	13,27±0,64 (n=428) p(I(1)-I(2))	17,97±1,47 (n=322) p(I(1)-II(1))*	15,81±0,17 (n=382) p(II(1)-II(2))*	16,33±1,71 (n=360) p(II(1)-II(3)) p(II(2)-II(3))
Диаметр ядра одноядерных гепатоцитов (мкм)	6,89 ±0,37 (n=360)	6,59±0,22 (n=428) p(I(1)-I(2))	7,19±0,34 (n=322) p(I(1)-II(1))	6,58±0,05 (n=382) p(II(1)-II(2))	6,16±0,40 (n=360) p(II(1)-II(3)) p(II(2)-II(3))
Ядерно-цитоплазматический индекс	0,55 ±0,01 (n=360)	0,50±0,04 (n=428) p(I(1)-I(2))	0,42±0,04 (n=322) p(I(1)-II(1))*	0,43±0,01 (n=382) p(II(1)-II(2))	0,39±0,03 (n=360) p(II(1)-II(3)) p(II(2)-II(3))
Площадь ДРП в ядрах гепатоцитов (мкм ²)	3,09 ±0,09 (n=60)	4,30±0,04 (n=60) p(I(1)-I(2))*	2,30±0,11 (n=60) p(I(1)-II(1))*	5,92±0,03 (n=60) p(II(1)-II(2))*	4,68±0,06 (n=60) p(II(1)-II(3))* p(II(2)-II(3))
Общее количество аргирофильных гранул	4,70 ±0,54 (n=60)	8,40±0,69 (n=60) p(I(1)-I(2))*	8,90±0,23 (n=60) p(I(1)-II(1))*	6,13±0,05 (n=60) p(II(1)-II(2))*	5,40±0,26 (n=60) p(II(1)-II(3))* p(II(2)-II(3))
Количество ядрышек в ядрах гепатоцитов	1,00 ±0,001 (n=60)	2,00±0,01 (n=60) p(I(1)-I(2))*	2,20±0,46 (n=60) p(I(1)-II(1))*	2,01±0,06 (n=60) p(II(1)-II(2))	1,96±0,02 (n=60) p(II(1)-II(3)) p(II(2)-II(3))
Доля двуядерных гепатоцитов (%)	12,47 ±1,24 (n=60)	11,71±1,20 (n=60) p(I(1)-I(2))	10,85±1,14 (n=60) p(I(1)-II(1))*	14,91±0,66 (n=60) p(II(1)-II(2))*	15,73±1,97 (n=60) p(II(1)-II(3))* p(II(2)-II(3))
Доля синусоидальных клеток (%)	3,36 ±0,37 (n=60)	3,33±0,54 (n=60) p(I(1)-I(2))	2,73±0,38 (n=60) p(I(1)-II(1))	7,12±0,42 (n=60) p(II(1)-II(2))*	5,40±0,73 (n=60) p(II(1)-II(3))* p(II(2)-II(3))

Примечание. p)* - различия между группами сравнения статистически значимы, p() – различия между группами сравнения статистически не значимы. Использован критерий Манна-Уитни.

Таким образом, гистоструктура цирротически изменённой печени после воздействия на неё ВИЛИ характеризовалась процессами альтерации, компенсации и приспособления. Через месяц после вмешательства снижалась выраженность белковой и

жировой дистрофии, наблюдалась активная репаративная регенерация, что проявлялось ростом в гепатоцитах числа митохондрий с восстановленными кристами, расширением площади ДРП в ядрах, увеличением доли гликогенсодержащих гепатоцитов, двуядерных гепатоцитов и синусоидальных клеток. В портальных трактах и септах отмечалось снижение воспалительно-клеточной инфильтрации с развитием в них новообразованных сосудов и желчных протоков. Была зафиксирована частичная инволюция фиброзной ткани в виде истончения и укорочения фиброзных септ, а также уменьшения площади коллагеновых волокон.

Сравнительный анализ результатов проведённого экспериментального исследования показал, что ВИЛИ стимулирует регенерацию печени и неоангиогенез, который преобладает в зонах его воздействия особенно у животных с моделью ЦП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы терапевтического ангиогенеза при ЦП подразумевают использование экзогенных либо индукцию выработки эндогенных факторов, способствующих реваскуляризации патологически измененной печени. Это позволяет не только поддерживать её функцию за счет улучшения микроциркуляции и снабжения гепатоцитов питательными веществами и кислородом, но и уменьшать печеночное сосудистое сопротивление и в результате снижать повышенное портальное давление [6].

Отмечалось, что трансплантация эндотелиальных прогениторных клеток животным с моделями болезней печени в результате формирования новых сосудов и улучшения перфузии гепатоцитов положительно влияет на функцию печени и повышает их выживаемость [7-9]. Также описано четыре клинических испытания, в которых в качестве индукторов терапевтического ангиогенеза при ЦП использовались прогениторные клетки костного мозга и крови [10-13].

В проведённом нами эксперименте через месяц после индукции ЦП CCl_4 и дополнительного воздействия на печень ВИЛИ на фоне частичной инволюции фиброзной ткани наблюдались признаки репаративной регенерации с ярко выраженным неоангиогенезом, который преобладал в зонах действия излучения и главным образом за счёт сосудов микроциркуляторного русла. Можно предположить, что лазерная реваскуляризация печени является перспективным методом лечения как ЦП, так и его осложнений, однако для подтверждения этой гипотезы требуются дальнейшие исследования с углублённым анализом полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печёночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени. Тер. арх. 2014; 86 (2): 90-95.
2. Muller G.J., Schaldach B. The effect of the laser on the tissue at transmyocardial revascularization. Laser medicine 1998; 2 (1): 4-8.
3. Головнева Е.С., Козель А.И., Попов Г.К. Патофизиологический механизм реваскуляризации тканей с помощью воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения. Вестн. РАМН. 2003; 6: 23-26.
4. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010; 20 (2): 4-12.
5. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
6. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при её повреждении и их практическое значение. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2008; 18 (6): 14-21.
7. Taniguchi E., Kin M., Torimura T., Nakamura T., Kumemura H. et al. Endothelial progenitor cell transplantation improves the survival following liver injury in mice. Gastroenterology. 2006; 130 (2): 521-531.
8. Ueno T., Nakamura T., Torimura T., Sata M. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis. Med. Mol. Morphol. 2006; 39 (1): 16-21.
9. Nakamura T., Torimura T., Sakamoto M., Hashimoto O., Taniguchi E. et al. Significance and therapeutic potential of endothelial progenitor cell transplantation in a cirrhotic liver rat model. Gastroenterology. 2007; 133 (1): 91-107.
10. Mohamadnejad M., Namiri M., Bagheri M., Hashemi S.M., Ghanaati H. et al. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis. World J. Gastroenterol. 2007; 13 (24): 3359-3363.
11. Khan A.A., Parveen N., Mahaboob V.S., Rajendraprasad A., Ravindrakrishnan H.R. et al. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study. Transplant. Proc. 2008; 40 (4): 1140-1144.
12. Levicar N., Pai M., Habib N.A., Tait P., Jiao L.R. et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34+ cells in patients with chronic liver disease. Cell. Prolif. 2008; 41(Suppl 1): 115-125.

13. Pai M., Zacharoulis D., Milicevic M.N., Helmy S., Jiao L.R. et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103 (8): 1952-1958.