

# Оценка отдаленных эффектов аллогенной трансплантации клеток фетальной печени при экспериментальном циррозе печени у крыс

О.В. ОЧЕНАШКО, А.С. ЛЕБЕДИНСКИЙ, А.Н. СУКАЧ, А.Ю. ПЕТРЕНКО  
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

## Assessment of Distant Effects after Allogeneic Transplantation of Fetal Liver Cells under Experimental Cirrhosis in Rats

O.V. OCHENASHKO., A.S. LEBEDINSKY, A.N. SUKACH, A.YU. PETRENKO  
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine  
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Возможность применения в регенерационной медицине стволовых и прогениторных клеток, полученных из фетальных тканей, является предметом активных дискуссий и научных исследований. Мощный биологический потенциал фетальных клеток и слабая изученность отдаленных последствий трансплантации вызывают резонные замечания относительно безопасности их использования в лечебных целях.

В работе оценивали терапевтическую эффективность и отдаленные последствия аллогенной трансплантации криоконсервированных клеток фетальной печени (КФП) на модели экспериментального цирроза у крыс. Цирроз печени (ЦП) формировали путем длительного введения малых доз  $\text{CCl}_4$  в течение 4 мес. КФП для трансплантации выделяли из печени плодов крыс 14–15-го дня гестации и криоконсервировали под защитой 10%-го раствора ДМСО. Животным со сформированной моделью вводили в селезенку  $10^7$  КФП на 10-й день после отмены инъекций  $\text{CCl}_4$ . Контрольным группам вводили эквивалентный объем среды криоконсервирования. Срок наблюдения после трансплантации составил 6 мес. Состояние животных оценивали по общим физиологическим параметрам, биохимическим показателям крови, морфологии печени.

Было показано, что через 1 месяц после ложной трансплантации у животных контрольной группы сохранялись все признаки ЦП. Введение КФП приводило к достоверному улучшению гепатоспецифических показателей крови, частичному восстановлению индекса массы печени и структуры органа, а также тенденции к увеличению массы тела животных. Дальнейшее наблюдение показало, что через 6 месяцев после ложной трансплантации и введения КФП полной нормализации структуры печени не происходило, хотя биохимические показатели крови восстанавливались уже через 3 месяца в обеих группах. В период от 1 до 6 месяцев выживаемость в контрольной группе составила 80%, а у животных, которым вводили КФП – 100%. Гистологический анализ печени, проведенный через 6 мес, не выявил негативного влияния введения КФП.

Результаты работы демонстрируют, что максимальный эффект после однократного введения криоконсервированных аллогенных КФП проявляется в пределах первого месяца после трансплантации. Длительное наблюдение за животными показало увеличение их выживаемости и не выявило отдаленных негативных последствий трансплантации клеток фетальной печени.

The possibility to apply stem and fetal tissue-derived progenitor cells in regenerative medicine is a subject of active discussions and scientific investigations. The powerful biological potential of fetal cells and poor knowledge about distant consequences of transplantation cause reasonable remarks concerning safety of their usage in medical purposes.

Therapeutic efficiency and distant outcomes of allogeneic transplantation of cryopreserved fetal liver cells (FLCs) under model of experimental cirrhosis in rats were estimated in the work. Liver cirrhosis (LC) was simulated by long-term introduction of small doses of  $\text{CCl}_4$  during 4 months. FLCs for transplantation were isolated from rat fetus liver of the 14–15<sup>th</sup> day of gestation and cryopreserved under protection of 10% DMSO. Animals with the formed model cirrhosis were injected into the spleen by  $10^7$  FLCs to the 10<sup>th</sup> day after the cancellation of  $\text{CCl}_4$  injections. The control groups were injected the equivalent volume of cryopreservation medium. Observation term after transplantation was 6 months. The state of animals was estimated by general physiological parameters, biochemical blood counts, liver morphology.

It was shown that in 1 month after sham transplantation all the signs of the LC in animals of the control group were kept. Introduction of FLCs led to statistical and significant improvement of hepatospecific indicators of blood, partial restoration of weight liver index and organ structure and also a tendency of increasing the weight of animals' body. Further observation showed that in 6 months after false transplantation and introduction of FLCs there was no complete normalization of liver structure, though biochemical indicators of blood were restored in 3 months in both groups. During the period from 1 to 6 months the survival rate in the control group was 80% and in the animals with FLC injections was 100%. Histologic liver analysis which had been carried-out in 6 months did not reveal negative influence of FLC introduction.

The research results demonstrate that the maximum effect after single introduction of cryopreserved allogeneic FLCs are shown within the first month after transplantation. Long-term observation of the animals showed the increase in their survival rate and did not reveal the distant negative effects of fetal liver cell transplantation.