

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ»
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Клочин Виталий Дмитриевич

**СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОЦЕССЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ
ПЕЧЕНИ С ТОКСИЧЕСКИМИ ГЕПАТОЗАМИ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И
ПРИ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛЕННЫМ ДЕКСТРАНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

1.5.22. Клеточная биология

3.3.2. Патологическая анатомия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Шкурупий Вячеслав Алексеевич,
кандидат медицинских наук, доцент
Карпов Михаил Александрович

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Строение печени.	13
1.1.1 Строение гепатоцитов.	14
1.1.2 Строение долики печени.	14
1.1.3 Печень: особенности кровообращения и строения микроциркуляторных гемических сосудов, внутрипеченочных желчных путей.	16
1.1.4 Морфофункциональная характеристика печени белой крысы в норме и при токсическом поражении.	17
1.2 Влияние тетрахлорметана на структуру печени.	18
1.3 Влияние этилового спирта на структуру печени.	19
1.4 Регенерация печени.	21
1.5 Современные представления о формировании гепатоза печени, его классификации.	22
1.6 Современные представления о формировании фиброза и цирроза печени, его классификации.	24
1.6.1 Классификация фиброза, цирроза печени.	25
1.6.2 Патогенез фиброза и цирроза печени.	26
1.6.2.1 Изменения внеклеточного матрикса в соединительной ткани, роль матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов (TIMP)	29
1.6.2.2 Роль прочих факторов в развитии фиброза.	31
1.6.2.3 Синтез и структура коллагена.	32
1.6.3 Клетки участвующие в процессе фиброза.	34
1.6.3.1 Роль фибробластов в фиброгенезе.	34
1.6.3.2 Клетки Ито и их влияния на процессы фиброза.	36
1.6.3.3 Роль клеток системы мононуклеарных фагоцитов в фиброзе.	36

1.6.3.4 Влияние органотипических макрофагов и иных фагоцитирующих клеток на процессы фиброза.	37
1.7 Химические свойства окисленного декстрана.	39
1.7.1 Биологические свойства окисленного декстрана.	40
1.8 Методы, средства профилактики и лечения цирроза печени.	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	44
2.1 Модель эксперимента.	44
2.2 Методика забора аутопсийного материал.	47
2.3 Методика изготовления гистологических препаратов с использованием гистохимического метода окраски.	48
2.4 Методика иммуногистохимического изготовления гистологических препаратов.	48
2.5 Морфометрическое исследование.	48
2.6 Статистическое исследование.	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	52
3.1 Структурная организация печени у не леченых крыс 1-й группы при остром гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии. .	51
3.2 Структурная организация печени у не леченых крыс 1-й группы при хроническом гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии.	57
3.3 Структурная организация печени у нелеченых крыс 1-й группы при сформированном циррозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии.	69
3.4 Цитоморфологические изменения в печени у крыс, получавших окисленный декстран при остром гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии.	78
3.5 Морфологические изменения в печени у крыс, получавших окисленный декстран, при хроническом гепатозе смешанной (алкогольной,	

тетрахлорметановой) этиологии.	94
3.6 Морфологические изменения в печени у крыс, получавших окисленный декстран при сформированном циррозе печени смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии.	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	118
ВЫВОДЫ.	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	126
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 2 миллиардов людей по всему миру употребляют спиртные напитки в разных дозировках, при этом около 76 миллионов страдают заболеваниями, связанными с их потреблением [147, 223]. Помимо потребления алкоголя в современном мире все люди в той или иной степени подвержены воздействию промышленных токсинов. Постоянное воздействие большого количества различных промышленных токсинов в сочетании с высоким уровнем потребления алкогольной продукции приводит к увеличению частоты острых и хронических токсических поражений печени [5]. Смертность от заболеваний печени достигает 59 % и ежегодно растет [25]. Длительные, повторяющиеся воздействия ксенобиотиков в 20 % *случаев* приводят к хроническому течению патологических процессов в печени, разрастанию фиброзной ткани и формированию цирроза печени [2]. По данным литературы до 70 % заболеваний приходится на хронические заболевания печени [134]. Хронические заболевания печени встречаются во всем мире независимо от возраста, пола, региона или расы. Цирроз является исходом различных заболеваний печени, которые характеризуются фиброзом и структурной перестройкой печени с образованием «ложных долек» [114, 303]. По данным ВОЗ, цирроз печени (ЦП) как причина смерти в России с 2002 по 2020 год занимает 10-е место, в мире – 6-е место [13]. В России ежегодная смертность от алкогольной болезни печени, включая алкогольный цирроз печени, составила 16,3 %, что в 3,5 раза выше, чем в США и других экономически развитых странах [21]. Частота цирроза печени алкогольной этиологии по результатам аутопсии за 2010–2013 гг. в 2 раза выше, чем цирроза печени другой этиологии. По данным, представленным в работе Е. Н. Травенко и др. (2020), в Краснодарском крае, в период с 2014 по 2018 год, заболевания печени, включая ЦП, среди болезней желудочно-кишечного тракта составляли 50 %. При этом с каждым годом смертность от заболеваний печени растет [17].

Так в период с 2015 по 2018 год смертность от заболевания «цирроз печени» увеличивалась в России и составляла в 2015 году 67,12 %, в 2016 году – 74,59 %, в 2017 году – 89,58 %, в 2018 году – 85,12 % от общего числа заболеваний печени. Цирроз алкогольной этиологии входит в тройку ведущих причин болезней печени, занимая с 2017 года второе место [103]. По данным ВОЗ, частота цирроза печени в США составляет 3,5 %, в Италии – 9,5 %. В Беларуси показатель смертности от цирроза печени за 10 лет вырос с 7,4 до 22,2 на 100 тысяч населения [46]. Причиной фиброза печени может стать любое заболевание этого органа [125]. Фиброз печени (ФП) долгое время считался необратимым, но есть работы, которые опровергают это утверждение [19]. Однако в настоящее время эффективные методы профилактики и лечения цирроза печени отсутствует [125, 220].

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время накопленные в литературе данные свидетельствуют о том, что острые и хронические заболевания печени являются одними из основных причин смертности во всем мире [17, 25, 103, 114, 134, 147]. Имеющиеся в научной литературе сведения о механизмах развития фиброза и цирроза печени не достаточны, что обуславливает отсутствие эффективных методов профилактики и лечения фиброза, цирроза печени [64, 157, 204, 233, 322].

В литературе имеются сведения о выраженном антифибротическом эффекте от профилактического введения окисленного декстрана животным в разных условиях и на разных экспериментальных моделях (при вирусном гриппе, туберкулезе, генерализованной грибковой инфекции, ожогах и спайках), что является значимым фактом, свидетельствующим о возможности регуляции процесса фиброобразования, в том числе для попытки профилактики фиброза и лечения цирроза печени [56, 57, 58, 162, 164].

Объект исследования

Печень крыс при хроническом и остром гепатозах смешанной токсической этиологии, посттоксическом циррозе печени.

Предмет исследования

Морфологические изменения в печени при посттоксических острых, хронических гепатозах, цирроз печени алкогольной, тетрахлорметановой этиологии при введении окисленного декстрана.

Цель исследования

Исследовать структурную организацию и процессы фиброзирование в печени для оценки эффективности коррекции и профилактики окисленным декстраном посттоксических острого, хронического гепатозов и цирроза печени.

Задачи исследования

1. Исследовать морфологические особенности деструктивных изменений и репаративного процесса в паренхиме печени крыс при токсических гепатозах, циррозе печени и в условиях введения окисленного декстрана.
2. Изучить морфологические проявления фиброза печени у крыс с токсическими гепатозами и циррозом после введения окисленного декстрана.
3. Изучить структурные изменения печени в разные периоды развития токсического цирроза и частоту его осложнений у крыс в условиях коррекции окисленным декстраном.
4. Провести цитоморфометрические и корреляционные исследования структурных изменений печени при использовании окисленного декстрана в целях профилактики развития токсического острого, хронического гепатозов и цирроза печени.

Научная новизна

1. Впервые показано, что окисленный декстран, являясь лизосомотропным и медленно биodeградируемым веществом, уменьшает деструктивные изменения и стимулирует репаративные процессы в гепатоцитах при токсическом остром и хроническом гепатозах, циррозе печени.
2. Впервые показана высокая противofибротическая эффективность

окисленного декстрана при токсическом остром и хроническом гепатозах, циррозе печени у крыс.

3. Впервые показано, что применение окисленного декстрана препятствует синтезу и формированию коллагеновых, ретикулярных волокон в печени у крыс при токсическом остром и хроническом гепатозах, циррозе печени.

4. Впервые показано, что введение окисленного декстрана препятствует развитию осложнений (гидроторакс, асцит, геморрагический синдром) при токсическом остром и хроническом гепатозах и циррозе печени у крыс.

5. Впервые показана слабая корреляционная связь процессов фиброобразования с процессами изменения количества, «фибробластической активности» и апоптоза фибробластов при токсическом остром и хроническом гепатозах и циррозе печени у крыс.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Проведенное исследование может способствовать дальнейшей разработке лекарственного средства, препятствующего развитию фиброза, цирроза печени и их осложнений.

2. Результаты исследования механизмов развития фиброза и цирроза печени могут быть внедрены в учебный процесс в медицинских вузах в соответствующих темах.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается заявкой на изобретение № 2021138298 (080290) «Способ временного гемостаза при лапароскопических резекциях печени и устройство для его осуществления» (дата приоритета 21.12.2021, уведомление о начале проведения экспертизы по существу от 24.05.2022).

Методология и методы диссертационного исследования

В основу методологии диссертационной работы положены современные практические и теоретические представления о роли смешанного токсического фактора (алкоголя, тетрахлорметана), о роли воспаления в прогрессировании

фиброза печени и развитии цирроза печени. Исследование выполнялось в несколько этапов. Проводилось изучение литературы, разработка экспериментальной модели, проведение эксперимента, с заключением материала в парафиновые блоки и изготовлением гистологических срезов. Производили морфометрическое исследование и морфометрию печени с использованием светового микроскопа.

В каждом случае оценивали двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты в перипортальных и междольковых пространствах. Подсчитывали численные плотности кровеносных в междольковых и перипортальных пространствах. Подсчитывали количество ложных долек, измеряли их максимальный и минимальный размер при помощи окуляр-микрометра, вычисляли их площадь. Производили измерение неизмененных, некротизированных, дистрофически измененных гепатоцитов, кровеносных сосудов, сунусоидов, коллагена в междольковых и перипортальных пространствах, в толще печеночных и ложных долек. Производили измерение объема жидкостей в брюшной и плевральной полостях у крыс.

Следующий этап включал иммуногистохимическое исследование материала, где определялся уровень экспрессии рецепторов к p53, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в печени. Полученные результаты были проанализированы и обработаны корректными статистическими методами.

Положения, выносимые на защиту

1. У крыс с токсическим острым, хроническим гепатозами и циррозом печени введение окисленного декстрана снижает деструктивные процессы и стимулирует процессы репаративной регенерации в печени.
2. У крыс с токсическим острым, хроническим гепатозами и циррозом печени введение окисленного декстрана приводит к снижению фибропластических процессов в печени, препятствует формированию ложных долек и развитию осложнений.
3. Раннее включение окисленного декстрана в схему коррекции

токсического острого, хронического гепатозов у крыс является эффективной профилактикой развития цирроза печени.

Степень достоверности

Все использованные методические приемы и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам, позволяют получить достоверные и доступные анализу результаты. Диссертация выполнена на достаточном экспериментальном материале с использованием сертифицированного оборудования, современных высокоинформативных методов морфологического исследования (световая микроскопия, морфометрия, иммуногистохимическое исследование) и анализа результатов.

Апробация работы

Основные положения работы были обсуждены на: 12-й Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Авиценна-2021» (Новосибирск, 2021); 13-й Российской (итоговой) научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Авиценна-2022» (Новосибирск, 2022); 5-й Международной морфологической конференции студентов и молодых ученых (Новосибирск, 2020); 6-й Международной морфологической конференции студентов и молодых ученых (Новосибирск, 2021); 21-й ежегодной итоговой Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина; 6-м съезде Российского общества патологоанатомов (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании государственной экзаменационной комиссии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск, 2022) и на заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по теме: «Структурная организация и процессы фиброзирования печени с токсическими гепатозами и циррозом печени и при коррекции окисленным декстраном в эксперименте», номер государственной регистрации 1025403653538, и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при действии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации 121061500014-3.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus, Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3-х глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 332 источниками, из которых 164 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 35 таблиц и 38 рисунков.

Личный вклад автора

Автором проведено планирование и подбор модели исследования, сформулированы его цель и задачи, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающий современное состояние по данной проблеме, определен методологический подход, позволяющий наиболее полно решить поставленные в исследовании задачи, самостоятельно выполнены все этапы работы, проведена статистическая обработка данных, интерпретированы и опубликованы результаты.

Автор выражает искреннюю благодарность доктору медицинских наук, профессору, заведующей кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России Надееву Александру Петровичу, заслуженному деятелю науки РФ доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Шкурупию Вячеславу Алексеевичу, кандидату медицинских наук, доценту кафедры патологической анатомии доктору медицинских наук Карпову Михаилу Александровичу за предоставленную возможность проведения экспериментов и ценные консультации при интерпретации результатов, за ценные консультации при подготовке диссертации и помощь в планировании, подготовке и проведении эксперимента.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Строение печени

Печень – это крупный, непарный, паренхиматозный дольчатый орган, выполняющий в организме множество разнообразных функций [42, 69]. В своей работе О. Д. Мяделец, Е. И. Лебедева (2018) выделили ряд функций печени: гомеостатическую, детоксикационную, депонирующую, пищеварительную, метаболическую, синтетическую, барьерно-защитную, эндокринную, гемодинамическую, терморегулирующую, кроветворную.

Паренхима печени представлена совокупностью гепатоцитов, формирующей классические печеночные дольки, а ее строма представлена оболочкой Глиссона и прослойками рыхлой соединительной ткани [69, 82].

Фиброзная оболочка (оболочка Глиссона) описана английским врачом Френсисом Глиссоном в 1654 году. Фиброзная оболочка в области печени ворот вместе с сосудами проникает вглубь органа, формируя трабекулы, разделяющие орган на дольки [59, 69, 82]. В работах В. Е. Милюкова, Х. М. Муршудовой (2014) и О. Д. Мяделец, Е. И. Лебедевой (2018) указано, что в норме междольковые соединительнотканые перегородки в печени выражены незначительно, фиброзная ткань в основном обнаруживается в области сосудов, прежде всего, в портальных зонах. Внутри печеночных долек обнаруживается лишь сеть тонких ретикулярных (аргиروفильных) волокон. При циррозе печени происходит утолщение соединительнотканых трабекул с одновременным разрушением гепатоцитов [69].

Междольковые артерии, вены, желчные протоки формируют триады печени. В работе С. М. Секамовой, Т. П. Бекетовой (1989) волокнистый и клеточный состав печени представлен преимущественно коллагеном 1-го типа, эластическими волокнами, фибробластами, макрофагами, гистиоцитами.

1.1.1 Строение гепатоцитов

Гепатоциты являются основным видом клеток печени, выполняющих ее главные органические функции. Это крупные клетки полигональной или шестиугольной формы, их размеры колеблются от 20 до 30 мкм, и они составляют 80 % от общего числа клеток печени [40, 69]. Гепатоциты имеют три полюса: васкулярный, билиарный и контактный [27, 40].

Разрушение перекиси водорода и детоксикационную функцию гепатоциты осуществляют за счет пероксисом. В пероксисомах присутствуют ферменты, использующие молекулярный кислород для отщепления атомов водорода от некоторых органических субстратов с образованием перекиси водорода [69]. Перекись водорода используется для окисления пероксидазой множества токсических субстратов, например, фенолов и этанолов. Указанная реакция также играет роль в защите самого гепатоцита [69, 118]. Несмотря на множество исследовательских работ, значение для печени двух указанных типов гепатоцитов остается малоизученным [69].

Кроме гепатоцитов, выделяют ряд других клеток печени, расположенных в ней в норме: эндотелиоциты, жиронакапливающие клетки Ито, клетки Купфера, pit-клетки [69, 150].

1.1.2 Строение долики печени

Основу классической долики составляют гепатоциты, располагающиеся в один ряд, сходящиеся радиально в центре долики и многократно анастомозирующие друг с другом [40, 69].

В классической дольке выделяют три зоны: периферическую, где в основном происходит выраженное разрушение гепатоцитами токсических продуктов, промежуточную и центральную, где гепатоциты совершают метаболизм липидов, накопление гликогена [40, 69].

Соседние гепатоциты, располагающиеся в ряд, образуют между собой синусоидные капилляры, выстланные эндотелием. Синусоидные капилляры представляют анастомозирующую сосудистую сеть, несущую кровь от периферии дольки к центру [40, 69].

Субэндотелиальное пространство, известное как пространство Диссе (0,2–1,0 мкм), отделяет эндотелиальные клетки от гепатоцитов. Отсутствие базальной мембраны, наличие фенестр и прерывистость эндотелия обуславливают свободный ток плазмы, обеспечивая незатрудненный обмен молекулами между просветом синусоидов и гепатоцитами [59, 145].

Помимо эндотелиальных клеток синусоиды содержат 20–25 % (от общего числа клеток печени синусоидов) клеток Купфера, в наибольшем количестве представленных на периферии дольки [59]. В работах С. Ю. Виноградова, С. В. Диндяева, В. В. Криштопа и др., (2012), Ф. А. Каюмова, М. А. Нартайлакова (2013) указано, что клетки Купфера располагаются поверх эндотелиальных клеток или «распластываются» по их поверхности, перемещаясь по ней; они обладают высокой фагоцитозной активностью и мощным лизосомальным аппаратом. Функция данных клеток заключается в очищении крови от частиц, приносимых из системы воротной вены, микроорганизмов, антигенов и токсинов [59, 69].

Жиронакапливающие клетки Ито составляют около 20–25 % клеток синусоидов [59]. Располагаясь в пространстве Диссе, клетки Ито охватывают своими длинными отростками синусоиды и контактируют с гепатоцитами. Ядро клеток Ито – с конденсированным хроматином, органеллы развиты слабо, в цитоплазме выявляются крупные липидные капли, содержащие витамин А [59, 69, 98]. Ямочные клетки (pit-клетки, НК-клетки) составляют около 5 % клеток синусоидов, располагаются в просвете синусоидов (прикрепляясь отростками к эндотелию), реже – в пространстве Диссе, контактируют с клетками Купфера и гепатоцитами, оказывая на них регуляторные воздействия. По ряду признаков pit-клетки сходны с натуральными киллерами [59]. По данным О. Д. Мяделец, Е. И. Лебедевой (2018) pit-клетки способны стимулировать регенерацию гепатоцитов при помощи секретируемых ими интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-5,

ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15), интерферонов (ИНФ α , β и γ), факторов некроза опухоли (ФНО- α и ФНО- β), гранулоцитарно-макрофагического колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), серотонина, адреналина, простагландина, β -эндорфина.

1.1.3 Печень: особенности кровообращения и строения микроциркуляторных гемических сосудов, внутрипеченочных желчных путей

Кровеносную систему печени подразделяют на три части: систему притока крови к долькам, систему кровотока внутри долек, систему оттока крови от печеночных долек [69]. Печень получает кровь из печеночной артерии и воротной вены [69, 113]. Далее печеночная артерия и воротная вена «распадаются» на долевые, сегментарные, субсегментарные, междольковые артерии и вены [69, 113]. Междольковые артерии и вены входят в состав «триад», в которых сопровождаются междольковыми желчными протоками, формируя печеночную триаду. Дольку окружают холангиолы, артерии и вены, которые берут своё начало от междольковых сосудов [69].

Междольковые и вокругдольковые вены являются венами со слабо развитой мышечной оболочкой, в местах разветвления этих сосудов имеются скопления гладких миоцитов, формирующих сфинктеры [69]. От вокругдольковых артерий и вен ответвляются короткие артериолы и венулы, которые входят в структуру классических долек, где, сливаясь, образуют синусоидные капилляры, в которых течёт смешанная кровь [69, 113]. В синусоидных капиллярах имеются истинные поры и ситовидные пластинки [59, 69]. Синусоидные капилляры расположены радиально по отношению к центру дольки, впадают в центральную вену, с которой начинается система оттока крови от дольки. Из центральной вены кровь собирается в собирательные вены, которые сливаются в печеночные вены, открываясь в нижнюю полую вену [59, 69].

Желчевыводящие пути служат для отведения желчи в двенадцатиперстную кишку. Желчь образуется гепатоцитами и поступает в желчные капилляры, стенка которых представлена участками плазмолемм, контактирующих в печеночной

балке гепатоцитов [69]. На периферии классической долилки желчные капилляры впадают в короткие каналцы Геринга, выстланные плоским или кубическим эпителием [69]. Канальцы Геринга, в свою очередь, впадают в холангиолы, окружающие дольку по периметру. Из холангиол образуются междольковые выводные протоки, входящие в состав триад, и выстланные однослойным кубическим эпителием [69, 113].

Междольковые выводные протоки впадают во внепеченочные желчные пути – правый и левый печеночные протоки, – и далее в общий печеночный проток, сливаясь с пузырным протоком и общим желчным протоком [69, 113]. Строение внепеченочных желчных протоков однотипно и представлено однослойным цилиндрическим эпителием, собственной пластинкой, мышечной и адвентициальной оболочкой [40, 69].

1.1.4 Морфофункциональная характеристика печени белой крысы в норме и при токсическом поражении

Междольковые соединительнотканые перегородки в печени выражены незначительно [69]. Двухъядерные гепатоциты у крыс расположены группами по 2–4 гепатоцита вблизи сосудов, реже в виде одиночно расположенных клеток. Также в гепатоцитах у крыс содержится много гликогена [70]. Гепатоциты имеют неправильную многоугольную форму, классическая печеночная долька в печени имеет форму шестигранных призм [44, 108]. Гепатоциты крысы значительно крупнее, чем у человека [71]. У крыс отсутствует желчный пузырь, поэтому желчные кислоты в их организме выделяются непосредственно в кишечник.

Морфология токсического поражения и цирроза печени у белых крыс сходна с таковой у человека, имеет общие закономерности развития по альтеративному и пролиферативному механизмам, характеризуясь типовыми структурно-функциональными изменениями: некрозом гепатоцитов, выраженной жировой дистрофией, разрастанием соединительной ткани и образованием ложных долек [70].

Вместе с тем, регенераторно-компенсаторные изменения в гепатоцитах при развитии цирроза печени у крыс происходят преимущественно за счет гипертрофии одноядерных гепатоцитов, тогда как у человека – за счет увеличения количества двухъядерных клеток [70]. Однако топографически рост соединительной ткани при фиброзе и структурные изменения в печени при циррозе у крыс неоднозначны [70].

В работах А. Д. Ноздрачева, Е. Л. Поляковой (2001), Е. И. Лебедевой (2015), С. М. Зиматкина, Н. И. Марковец (2016) имеются данные о том, что микроскопическая, цитофизиологическая организация и функции печени человека и крысы имеют сходство, что даёт возможность экстраполировать данные, полученные при эксперименте на моделях у крыс, на человека.

1.2 Влияние тетрахлорметана на структуру печени

Четыреххлористый углерод (CCl_4) является одним из наиболее изученных гепатотропных ядов, широко используемых для моделирования процессов гепатоза и цирроза печени [87, 161]. Широкое применение CCl_4 в экспериментальной практике, в промышленном производстве вызывает большой интерес к исследованию механизмов его гепатотоксичности. В работе G. R. Cameron, W. A. E. Karunaratne (1936) появилась гипотеза прямого воздействия CCl_4 на гепатоциты с преимущественным поражением центральных областей долики.

В дальнейшем L. E. Glynn, H. P. Himsworth (1948) выдвинули гипотезу об опосредованном влиянии ишемического фактора при воздействии CCl_4 на гепатоциты, но данная теория не получила поддержки.

Со временем гипотеза прямого действия CCl_4 была поддержана авторами М. Д. Уразметовой, Ф. А. Хаджибаевым, А. Мирзакуловым (2018), O. Kucera, S. Al-Dury, H. Lotková (2012), которые утверждали, что за счет накопления CCl_4 в гепатоцитах цетролобулярной зоны там происходит некроз гепатоцитов. В работах Б. Б. Осиповой (2017), М. Д. Уразметовой, Ф. А. Хаджибаева,

А. Мирзакулова (2018), Ю. А. Владимирова, А. И. Арчакова, (1972), Т. F. Slater (1966) указано, что накопление CCl_4 в гепатоцитах подвергается метаболизму до CCl_3 при использовании системы НАДФ-Н и цитохрома P450 с образованием свободных радикалов, которые вызывают цепную реакцию перекисного окисления липидов и гибель гепатоцитов.

В работе Т. Г. Кутлиной, Д. О. Каримова, Я. В. Валовой (2018) указано, что гепатотоксический эффект CCl_4 обусловлен свободнорадикальным окислением микросомальных липидов, возникающих вследствие воздействия свободных радикалов, образующихся при метаболизме этого соединения в эндоплазматическом ретикулуме печени под влиянием микросомальных ферментных систем, в том числе, цитохрома P450. Активация процесса перекисного окисления липидов ведёт, как следствие, к распаду внутриклеточных мембран микросом, митохондрий и лизосом, высвобождению активных ферментов, денатурации белков с последующей гибелью клетки.

Наиболее характерными проявлениями в печени при токсическом воздействии CCl_4 являются жировая дистрофия гепатоцитов, центролобулярные некрозы, появляющиеся на 20-е сутки от начала первого введения CCl_4 , сопровождающиеся выраженными фиброзными изменениями в печени [166]. Клеточная регенерация была менее выражена к 40-му дню от начала введения CCl_4 . Внутриклеточная регенерация снижалась к 20-му дню и к 40-му дню [166]. В своей работе А. Г. Скуратов (2012) к 60-му дню эксперимента добился у большинства крыс развития картины ЦП.

1.3 Влияние этилового спирта на структуру печени

В метаболизме этилового спирта принимают участие два основных фермента, один из которых локализуется в цитоплазме гепатоцитов – это алкогольдегидрогеназа (АДГ), а другой – ацетальдегиддегидрогеназа (АЛДГ) – находится в митохондриях [60, 237]. Также в работах Е. И. Квартыч, И. Н. Тихонова, Е. В. Помазанова (2020) и J. Nuun (2021) указано, что помимо

основного пути метаболизма этилового спирта с использованием АДГ, АЛДГ, гепатоциты могут осуществлять метаболизм за счет цитохрома Р-450, путем окисления этанола каталазой при участии перекиси водорода. Окисление этилового спирта, опосредованное АЛДГ, ведет к избыточному накоплению никотинамидаденина динуклеотида (НАДН), приводящему к сдвигу окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита [100]. В работе Ершовой А. И. (2019) показано, что последствия данных процессов стимулируют синтез ненасыщенных жирных кислот (НЖК), подавление их окисления в митохондриях, нарушает процесс глюконеогенеза, что способствует накоплению НЖК в цитоплазме гепатоцитов. По данным J. Hyun (2021), помимо окислительных путей метаболизма этилового спирта, существует неокислительный путь. Несмотря на то, что метаболизм этилового спирта данным путем минимален, продукты его метаболизма могут оказывать значительное действие на процесс повреждения гепатоцитов.

Основное повреждающее действие на гепатоциты оказывают вторичные активные формы кислорода (АФК), к которым относятся перекись водорода, гидроксид-анион, они оказывают исключительно токсическое действие на клетки организма, в том числе и на гепатоциты [20]. Один из механизмов, участвующий в образовании АФК, связан с окислением этанола системой цитохрома р450 [100, 132]. АФК запускают перекисное окисление липидов, повреждение клеточных митохондрий, ядерной ДНК и активацию гена р53 и ряда других белков, приводящих к развитию апоптоза [132, 237]. Не исключен гипоксический фактор в повреждении гепатоцитов в центрах долек, связанный с увеличением поглощения кислорода гепатоцитами из крови, расположенными вокруг центральной вены [10, 245].

Известно, что повреждение гепатоцитов этиловым спиртом сопровождается повышением синтеза триглицеридов и фосфолипидов, происходит подавление окисления жирных кислот, а также подавление активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, приводя к развитию жировой дистрофии печени [37].

1.4 Регенерация печени

Печень является органом, обладающим уникальным потенциалом к самовосстановлению [106, 272].

Существовало несколько точек зрения на регенерацию печени. Так впервые E. Farber (1956) были опубликованы данные о роли камбиальных клеток предшественников, названных «овальными клетками», в регенерации печени. При повреждении токсинами клетки предшественники активируются и начинают свою дифференцировку в гепатоциты, после чего в виде дифференцированных гепатоцитов мигрируют в область центральной вены [215, 221, 250, 259, 272, 314, 330].

Однако, существует точка зрения, отрицающая участие камбиальных клеток в регенерации печени [130].

Многие авторы придают большое значение в регенерации печени стволовой кроветворной клетке [270, 308].

Не исключена и роль клеток Купфера в процессах регенерации за счет выработки TNF-а и IL-6, участвующих в запуске ранних сигнальных путей, регулирующих пролиферацию гепатоцитов. Кроме того, в литературе имеются сведения о способности клеток Купфера синтезировать основной митоген гепатоцитов – HGF (фактор роста гепатоцитов) и фактор SCF (фактор стволовой клетки) [79, 191, 219, 243].

Известно, что гепатоциты обладают смешанными видами (внутриклеточной и клеточной) регенерации [151].

Условно процесс регенерации гепатоцитов разделен на три этапа [75, 258, 323]. Первый этап – инициация/прайминг, когда большинство гепатоцитов выходит из состояния покоя (фаза G₀), далее входя в клеточный цикл (фаза G₁). Второй этап – пролиферация, когда гепатоциты синтезируют ДНК, завершая клеточный цикл, и повторно вступают в фазу G₀ [75, 258, 323]. Третий этап – терминация, когда оставшаяся часть восстановительного периода направлена на

уменьшение проростовых сигналов и восстановление гомеостаза в органе [75, 258, 323].

В настоящее время механизмы, контролирующие инициацию и прекращение регенерации в печени, до конца не изучены и противоречивы, не дают полного представления о механизмах регенерации печени [308].

1.5 Современные представления о формировании гепатоза печени, его классификации

Гепатозы – общее название болезней печени различной этиологии, характеризующихся выраженными дистрофическими изменениями в паренхиме печени при отсутствии выраженных признаков воспаления [89].

По данным О. М. Татарина, Л. В. Янно, А. Н. Федорченко (2018), основными гистологическими проявлениями токсического гепатоза алкогольной и тетрахлорметановой этиологии являются: гиалиново-капельная белковая дистрофия, мелкокапельная или крупнокапельная жировая дистрофия, слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов. При этом строение долек и ацинусов незначительно нарушено либо сохранено. Портальные тракты утолщены за счет избыточного разрастания рыхлой соединительной ткани, а также неравномерно расположенного инфильтрата из лимфоцитов и гистиоцитов [47]. Также авторы наблюдали уменьшение среднего диаметра печеночных долек [47]. А среди дистрофических измененных гепатоцитов определяются гепатоциты в состоянии некроза, располагающиеся преимущественно центролобулярно [47].

В основе печеночной недостаточности лежит выраженная деструкция паренхимы печени [39]. У животных, страдающих заболеваниями печени, снижается резистентность к токсинам, а в связи с нарушением функций печени развиваются такие патологические процессы, как желтуха; гиперплазия околопортальных лимфатических узлов и селезенки; множественные кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки, легкие; некроз эпителия

канальцев почек; дистрофические и некробиотические изменения в поджелудочной железе, миокарде, центральной нервной системе [146].

Согласно данным Я. В. Белова, Ю. В. Алтуфьева (2009), различают три стадии жирового гепатоза:

- простое ожирение, когда деструкция гепатоцитов не выражена и мезенхимально-клеточная реакция отсутствует;
- ожирение в сочетании с некробиозом гепатоцитов и мезенхимально-клеточной реакцией;
- ожирение с начинающейся перестройкой дольковой структуры печени, при этом третья стадия гепатоза печени необратима и рассматривается как предцирротическая.

В зависимости от происхождения гепатозы могут быть врожденными (болезни накопления, как правило, имеющие хронический характер течения и заканчивающиеся развитием цирроза печени) и приобретенными (протекающими остро или хронически) [11, 127].

Среди приобретенных гепатозов, важную роль отводят таким этиологическим факторам, как токсические (эндогенные и экзогенные), инфекционные, физические, алиментарные, эндокринные, аутоиммунные факторы, приобретенные обменные нарушения [11].

По данным А. И. Струкова, В. В. Серова (2014) период болезни (гепатоза), занимает около 3 недель. В первые несколько суток печень незначительно увеличена, дряблой консистенции на ощупь, цвет печени приобретает ярко-желтую окраску, с поверхности и на разрезе. В дальнейшем, печень становится красного цвета, уплотненной консистенции, уменьшается её размер и масса. В случаях, когда болезнь рецидивирует или оказывается повторное токсическое действие, наблюдают развитие хронического токсического гепатоза печени, при этом печень становится глинистого вида, а поверхность ее приобретает бугристый или морщинистый вид [127]. В финале острого и хронического гепатозов развивается постнекротический цирроз печени.

1.6. Современные представления о формировании фиброза и цирроза печени, его классификации

Термином фиброз (склероз) обозначают патологический процесс, при котором происходит избыточное образование соединительной ткани, сопровождающееся её уплотнением [3, 127]. В современной литературе, однако, не существует однозначного разграничения понятий «фиброз» и «склероз» [3, 125].

Фиброз печени – это реакция заживления ран, генерируемая против повреждения печени [181].

Общепринятого определения процесса фиброза печени в настоящее время не существует [153]. Несмотря на то, что единого определения данного патологического процесса нет, известно, что прогрессирование фиброза печени при продолжительном воздействии этиологического фактора приводит к формированию цирроза [67, 181, 233]. Цирроз печени, как особая форма поражения органа, впервые был описан R. Laenек еще в 1819 г [9]. По современным представлениям ЦП является диффузным процессом, характеризующимся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени, образованием узлов [9]. Цирроз печени характеризуется определенными морфологическими признаками: стёртая гистоархитектоника печеночных долек, образование множества ложных долек, обширное разрастание соединительной ткани. Клинические проявления цирроза – это функциональная недостаточность печени и развитие опасных для жизни осложнений, таких как отечный и геморрагический синдром, почечная недостаточность [155, 189].

В своей работе А. Е. Борисов, В. А. Кашенко (2009) указали, что сочетание процессов фиброза и трансформации структуры печени с образованием узлов регенерации отличает ЦП от других патологических состояний.

1.6.1 Классификация фиброза, цирроза печени

Фиброз, ЦП возникает в исходе различных патологических процессов в печени, и имеет разнообразную этиологию [9, 311].

В 1964 году симпозиумом АМН СССР была предложена классификация цирроза печени, получившая наибольшее распространение в нашей стране [18]. В основу классификации были положены рекомендации, разработанные V Панамериканским конгрессом гастроэнтерологов в Гаване в 1956 г. [18].

В своей работе А. Е. Борисов, В. А. Кащенко (2009) представили следующие классификации цирроза печени:

1) По морфологическому принципу: портальный; постнекротический; билиарный (с внепеченочной обструкцией и без нее); смешанный.

2) По клинико-функциональному признаку. Течение и фазы: прогрессирующее (фаза активная, неактивная); стабильное; регрессирующее.

3) По стадиям заболевания: начальная; сформировавшегося цирроза; дистрофическая.

4) По функциональным состояниям печени (печеночная недостаточность); легкой степени; средней степени; тяжелой степени.

Мексиканскую классификацию заболеваний печени (Ascarulso, 1974) отличает большая детализация структуры. Классификация цирроза печени в большей степени стала основываться на морфологических критериях например: 1-я группа – гепатиты/гепаозы; 2-я группа – фиброзы печени; 3-я группа – циррозы: крупноузловой (постнекротический); мелкоузловой (портальный); билиарный (первичный, вторичный).

Маев И. В. (2005) в своей работе приводит классификацию в зависимости от этиологии цирроза печени: алкоголь; метаболические нарушения; заболевания желчных путей; нарушение венозного оттока из печени; лекарства, токсины, химикаты; другие причины.

Также А. Е. Борисов, В. А. Кащенко (2009) указали в своей работе, что последняя Лос-Анжелесская классификация, принятая в 1994 году, изменила

представления о клинических формах хронического гепатита, признав их стадиями единого патологического процесса, отведя циррозу финальное место в стадии хронических гепатитов.

В соответствии с ней выделяют три стадии развития цирроза печени вне зависимости от этиологического фактора:

- начальная стадия (стадия формирования цирроза);
- стадия сформировавшегося цирроза печени;
- дистрофическая стадия (атрофический цирроз).

В работе Усанова А. А., Новикова Э. К., Кузма Ф. и соавт. (2020) указано, что «золотым стандартом» диагностики фиброза и цирроза печени является биопсия печени.

В настоящее время при морфологической диагностике стадии фиброза и цирроза печени используется шкала Metavir и Ishak (Knodell), которая была впервые принята на конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 году, а цирроз является завершающей стадией фиброза печени вне зависимости от этиологии [41, 158, 236].

1.6.2 Патогенез фиброза и цирроза печени

Фиброз печени (ФП) представляет собой динамический, высоко интегрированный молекулярный, клеточный и тканевой процесс, ответственный за избыточное накопление компонентов внеклеточного матрикса в паренхиме печени [285]. В последние десятилетия изучение вопроса развития и прогрессирования ФП остаётся актуальным. Актуальность данного вопроса заключается в недостаточной изученности механизмов ФП, следствием чего является отсутствие создания эффективных терапевтических методов его лечения и профилактики [206]. Считается, что механизмы развития ФП, несмотря на различные этиологические факторы, «трафаретны» [124, 152, 285]. Pinzani M. (2015) предполагает, что механизмы, ответственные за развитие фиброза печени, можно свести к трём основным группам: постоянной активности репаративных

процессов; влиянию молекулярных механизмов, связанных с окислительным стрессом; расстройству «эпителиально-мезенхимального» взаимодействия, приводящему к генерации реактивных холангиоцитов и перибилиарного фиброза. В настоящее время актуальна точка зрения на фиброз, как на исход повреждения печени различной этиологии [174, 181, 206, 257].

Однако в литературе имеются сведения, указывающие на то, что не всегда процессы фиброзирования развиваются в связи с деструкцией клеток и тканей, а вопросы инициации развития фиброза остаются не до конца изученными [65, 162, 205].

Известно, что процессы фиброза связаны с активацией и пролиферацией миофибробластов [181]. А основным источником внеклеточного матрикса – коллагена, являются коллаген-продуцирующие фибробласты [246, 291]. Важную роль в процессе фиброза выполняет механизм активации клеток Купфера и клеток Ито, которые путём выделения цитокинов активируют фибробласты и способствуют поддержанию их количества [180, 220].

Одним из основных механизмов поддержания количества фибробластов является эпителиально-мезенхимальный переход [181]. Несмотря на ранее упомянутую «трафаретность» механизмов фиброза, по данным K. Iwaisako, C. Jiang, M. Zhang et al. (2014), в зависимости от этиологии фиброза печени клетки и выделяемые ими цитокины, участвующие в процессе фиброгенеза, различны.

В процессе развития фиброза происходит отложение различных типов коллагена, однако, имеющиеся данные в отношении места отложения и количества отдельных видов коллагена противоречивы [125, 285].

Известно, что прогрессирование фиброза приводит к «капилляризации» синусоидов, периваскулярному фиброзу с образованием «капиллярно-паренхиматозного блока», с дальнейшим развитием гипоксии и активацией «порочного круга», связанного с продукцией ростовых факторов, действием протеолитических ферментов в зоне деструкции [127, 190, 254].

К гипотезе «самоподдерживания» процесса фиброза пришли в своих работах В. А. Шкурупий, Л. Б. Ким, А. В. Ковнер и др. (2017), E. Novo, M. Parola

(2008), M. Parola, F. Marra, M. Pinzani (2008), E. Novo, S. Cannito, C. Paternostro et al. (2014). Однако, в работах А. Г. Скуратова (2012) и A. Pellicoro, P. Ramachandran., J. P. Iredale (2012) указано, что при отмене повреждающего фактора и без получения лечения наблюдается регрессия фиброза, но механизмы данного процесса в настоящее время остаются малоизученными. В работе В. А. Шкурупия, Л. Б. Ким, А. В. Ковнер и др. (2017) затрагивается еще одна немаловажная проблема фиброза, заключающаяся в трофике и обновлении структур соединительной ткани при почти полном отсутствии клеточных элементов и сосудов.

Морфологические критерии, отличающие фиброз печени от цирроза – это широкие «фиброзные поля», нарушение архитектоники и наличие узлов регенерации, окруженных соединительной тканью (ложные долики) [156].

Печень при терминальных стадиях цирроза уменьшена, плотной консистенции, с неравномерно бугристой поверхностью. На разрезе виден четкий нодулярный рисунок за счёт разрастания фиброзной ткани и формирования ложных долек, видны проявления холестаза [68, 154, 156]. Клиническими проявлениями цирроза являются: желтуха, портальная гипертензия с варикозно-расширенными венами пищевода и асцитом, печеночная энцефалопатия, кровотечения, эндокринные нарушения, отеки [151, 156, 239]. К прямым маркерам фиброза И. В. Диденко (2013) в своей работе относит гиалуроновую кислоту, проколлагеновые пептиды, коллагены 4-го и 5-го типов, TIMP-1, YKL-40, ламинин и пепсин-резидентный фрагмент ламиназы.

По данным российских и зарубежных авторов, ведущая роль в развитии фиброза принадлежит цитокинам, факторам роста, хемотаксинам, участвующим в процессе регуляции воспалительного ответа и развитии фиброза [78, 249, 289, 305].

Понимание сложных межклеточных взаимодействий, регулирующих фиброгенез в печени, приобретает все большее значение ввиду прогнозируемого увеличения числа хронических заболеваний печени и имеющейся нехватки эффективных методов лечения [324]. Кроме того, требуется изучение механизмов регуляции обменных процессов в соединительной ткани, как в онтогенезе, так и

условиях патологии [125]. Но, не смотря на множество научных сведений о циррозе, фиброзе печени, а также механизмах, которые участвуют в регенерации печени, вопросы формирования ложных долек, механизмы роста и обновления фиброзной ткани до настоящего времени остаются не ясными [125].

1.6.2.1 Изменения внеклеточного матрикса в соединительной ткани, роль матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их ингибиторов (TIMP)

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) представляют собой семейство структурно связанных протеолитических ферментов. MMPs секретируются разными клетками (фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы, хондроциты и др.). Продукция MMPs увеличивается под влиянием цитокинов [7, 28, 328].

Катаболизм всех компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, проколлагена, протеогликана, эластина, фибронектина, ламинина, адгезивных и других белков соединительной ткани) обеспечивается участием сериновых протеаз, цистеиновых протеаз и белков MMPs [7, 28, 328].

MMPs проявляют активность в нейтральной среде, участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза [81, 276]. Большинство матриксных металлопротеиназ относятся к «индуцируемым» ферментам, транскрипция которых зависит от целого ряда факторов (цитокинов, факторов роста и некроза опухолей, химических агентов и др.). В отличие от других матриксных металлопротеиназ, MMP-2 может активироваться самостоятельно [267]. Известно, что MMPs принимают участие в разных процессах жизнедеятельности: в эмбриональном развитии, морфогенезе органов, росте нервной ткани, ремоделировании тканей, ангиогенезе, апоптозе, заживлении ран, в том числе при инфаркте миокарда, инсульте и других заболеваниях [293, 328]. Увеличение содержания и активности MMPs часто ассоциировано с различными заболеваниями, сопровождающимися фиброзом легких, печени, поджелудочной железы и т. д. [328].

На экспрессию MMPs влияют эпидермальный и трансформирующий факторы роста (EGF, TGF- β), TNF- α , I-1 β , IL-8, IL-17, IFN- γ и некоторые другие медиаторы [240]. MMP-2 (желатиназа А) и MMP-9 (желатиназа В) могут расщеплять все типы коллагена и эластина в составе базальных мембран, денатурируя его [280, 273].

Известно два пути регуляции активности MMPs в физиологических условиях: активация зимогенов и избирательное взаимодействие со специфическими тканевыми ингибиторами (TIMP), которые реагируют с про-MMPs и с активными MMPs [126, 318, 328].

По данным литературы, формирование фиброза происходит вследствие нарушения баланса между процессами синтеза и распада внеклеточного матрикса, преобладания активности процессов образования внеклеточных матриксных компонентов, что может быть вызвано снижением активности MMPs при патологических процессах или увеличением количества их ингибиторов – TIMP. [267]. Кроме того, известно, что активность некоторых металлопротеиназ, например, MMP-9 (желатиназа В), в значительной степени определяет экспрессию TGF- β , при избытке которого развивается фиброз, особенно в условиях повышения MMP-9 [7]. Так, MMP-9 способствует синтезу TGF- β в эпителии респираторного тракта, путем расщепления EGF и EGF-подобных лигандов, активации EGFR [266]. TNF- α , ИЛ-13 усиливают экспрессию MMP-9 макрофагами при инфицировании мышей вирусами гепатита, при этом, уровень ее тканевого ингибитора не изменяется, демонстрируя дисбаланс между MMP-9 и её ингибитором [266]. Подобные изменения экспрессии MMP-9 и TNF- α сочетаются с деструктивными изменениями и отеком тканей. Отмечена положительная корреляция величин TIMP-1, TIMP-1/MMP-1, TIMP-1/mRNA и отрицательная – величин уровня MMP-1 в зависимости от выраженности фиброза, степени воспаления печени при вирусном гепатите В [266].

Исходя из представленных литературных данных, в настоящее время феномен фиброза и роль в нем (MMPs), их ингибиторов (TIMP) недостаточно изучены, и представляет интерес с позиций общей патологии. Таким образом,

представляется актуальным исследование патогенетических механизмов фиброза, как одного из важнейших факторов, обуславливающих высокую летальность людей и животных.

1.6.2.2 Роль прочих факторов в развитии фиброза

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) является медиатором фиброгенеза [182]. TGF- β синтезируют клетки различных типов: тромбоциты, макрофаги, клетки Купфера, лимфоциты, фибробласты, эндотелиоциты и другие клетки костно-мозгового происхождения [186].

TGF- β 1 нарушает выработку матрикс-деградирующих протеаз, таких как тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP) и ингибитор активатора плазминогена, способствуя синтезу внеклеточного матрикса и ингибируя его деградацию [279].

У пациентов с фиброзом, циррозом печени повышенные концентрации TGF- β 1 коррелируют с тяжестью печеночного фиброза [217, 233]. TGF- β оказывает эффект на процесс эпителиально-мезенхимального перехода [180].

Таким образом, TGF- β 1 способствует фиброзу с помощью трех механизмов: ингибирует деградацию ECM, подавляя MMP и способствуя естественному ингибитору TIMP; индуцирует образование миофибробластов через канальцевую эпителиально-мезенхимальную трансформацию; связан с активацией молекул SMAD 2-, 3-зависимых или не связанных со SMAD механизмов эпителиально-мезенхимального перехода [172, 185, 200, 197, 251, 312]. Хотя, по данным работы М. К. Lichtman, М. Otero-Vinas, V. Falanga (2016), обнаружена корреляционная связь между увеличением экспрессии TGF- β 3 и уменьшением роста соединительной ткани.

Факторы роста фибробластов (FGF) представляют собой семейство из более чем 20 различных белков, которые широко экспрессируются в различных тканях и отвечают за пролиферацию всех клеток мезодермального происхождения [284, 294]. FGF участвует в развитии тканей и поддержании их гомеостаза, ангиогенезе,

росте кератиноцитов [93, 284, 294]. Известно, что FGF обладает профибротическими свойствами, стимулируя пролиферацию фибробластов и миофибробластов [247, 211].

EGF – глобулярный белок, влияющий на адгезию, миграцию, апоптоз, дифференцировку мезенхимальных клеток, – связываясь рецепторами на поверхности клеточных мембран, стимулирует хемотаксис макрофагов, клеток Купфера, лимфоцитов, нейтрофилов, также модулирует пролиферацию и дифференцировку клеток при репаративной регенерации, что способствует быстрому и качественному заживлению ран [188, 334].

VEGF – один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF является одним из наиболее проангиогенных факторов для кровеносных и лимфатических сосудов [300, 331]. VEGF участвует в процессах фиброобразования в печени [231, 341].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) вырабатывается главным образом клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), в меньшей степени нейтрофилами, NK-клетками, кератиноцитами, Th1-лимфоцитами, астроцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками [38]. Роль TNF- α в развитии фиброза печени может быть связана с его способностью стимулировать пролиферацию фибробластов и синтез коллагена [144, 212].

1.6.2.3 Синтез и структура коллагена

Тропоколлаген – это структурная единица коллагена состоящая из трех закрученных аминокислотных α -цепей [23, 235].

Молекулы тропоколлагена соединяются между собой ковалентными связями образуя фибриллы, способные образовывать химическую связь с другими структурными белками внеклеточного матрикса, формируя коллагеновое волокно [14, 193].

Коллаген является фибриллярным белком составляющим основу соединительной ткани организма человека [14].

Известно 29 типов коллагена, однако в организме человека большую долю составляют коллагены с 1-го по 4-й тип [14].

По имеющимся в научной литературе сведениям, разрушение коллагена происходит под действием ферментов коллагеназ, которые расщепляют пептидные связи в определенном участке молекулы коллагена [239].

В точки зрения биохимии коллагена 1-го и 3-го типов отличаются составом тропоколлагена. Так, молекула коллагена 3-го типа состоит из трех идентичных α -цепей тропоколлагена, а молекула коллагена 1-го типа состоит из трех генетически различных цепей коллагена [239, 310].

По данным ряда исследований коллаген 3-го типа экспрессируется во время репарации [170, 218, 239, 322].

По данным K. A. Derwin, L. J. Soslowsky (1999), K. Stevenson, U. Kucich, C. Whitbeck et al. (2006), M. Asgari, N. Latifi, H. K. Heris et al. (2017), отложение коллагена 3-го типа происходит совместно с отложением коллагена 1-го типа и часто сопряжено с образованием гетеротопических коллагеновых волокон.

В литературе присутствуют данные о том, что при фиброзе соединительная ткань становится более эластичной при повышении содержания коллагена 3-го типа и уменьшении содержания коллагена 1-го типа [194].

По данным литературы ретикулярная (аргиروفильная) ткань описана как «молодая» волокнистая ткань или проколлаген, однако различий между ретикулярными и коллагеновыми волокнами не обнаруживали [244]. Аргиروفильную окраску ретикулярных волокон объясняют зависимостью от примеси среди волокон коллагена различных белков, гиалуроновых кислот и т. д. [244].

В модифицированной среде было обнаружено «дозревание» ретикулярной ткани до коллагеновой ткани, за счет скопления и уплотнения ретикулярных волокон между собой [244].

Также, в работах D. Atiakshin, I. Buchwalow, M. Tiemann (2020), D. A. Atiakshin, V. V. Shishkina (2021) было отмечено, что ретикулярные волокна «дозревая» утолщаются и становятся коллагеновыми волокнами.

В настоящее время процесс фиброгенеза коллагеновой и ретикулярной тканей мало изучен, а достоверных данных о механизмах, регулирующих процесс образования указанных типов волокон, отсутствуют.

1.6.3 Клетки, участвующие в процессе фиброза

В своих трудах В. В. Серов, А. Б. Шехтер (1981) и В. А. Шкурупий Л. Б. Ким, О. В. Потапова (2014) указали, что рост волокнистой соединительной ткани регулируется такими клетками как фибробласты, гладкомышечные клетки, макрофаги, гистиоциты, лимфоциты, тучные клетки, клетки Ито, эндотелиальные клетки, рѣт-клетки. Вышеперечисленные клетки взаимодействуют между собой, с коллагеном, с протеогликанами и эпителиальными клетками, приводя к фиброзу.

1.6.3.1 Роль фибробластов в фиброгенезе

Мяделец О. Д., Лебедева Е. И. (2018), LeBleu V. S., Neilson E. G. (2020) выделяют следующие типы фибробластов:

- малодифференцированные фибробласты обнаруживаются в первые 2–3-е суток в очаге воспаления. Основное их свойство – пролиферация;
- «юные» фибробласты – это активно пролиферирующие мигрирующие клетки, появляющиеся со 2–4 дня от начала репаративного процесса в виде клеточных тяжей, отдельно, или сопровождая капилляры грануляционной ткани. Эти клетки осуществляют специфический синтез гликозаминогликанов (ГАГ) и коллагена, преимущественно 1-го и 3-го типов;
- «зрелые» – активно синтезирующие коллаген фибробласты, которые появляются на 3 сутки и к 6-7 дню составляют основную массу клеток формирующейся ткани;

- миофибробласты (контрактивные фибробласты) – разновидность фибробластов, близких по структуре к гладкомышечным клеткам и встречающихся преимущественно в грануляционной ткани при фиброзирующих процессах. Они продуцируют коллаген преимущественно 3-го типа;
- фиброкласты – клетки, в которых преобладает катаболизм коллагена над функцией продукции коллагена. Эти клетки активно участвуют в резорбции коллагеновых волокон путем фагоцитоза фибрилл;
- фиброциты – неактивные клеточные формы сформированной волокнистой соединительной ткани. Их участие в синтезе гликозаминогликанов и коллагена по сравнению с фибробластами резко уменьшено.

Одна из ключевых клеток в процессе фиброгенеза – миофибробласт, являющийся источником синтеза экстрацеллюлярного матрикса [234]. Это фибробластоподобная клетка веретенообразной или звездчатой формы, схожая с гладкомышечными клетками, обладает выраженным сократительным аппаратом, представленным комплексом α -гладкомышечного актина и миозина [16].

Фибробласты и им подобные клетки локализованы в очагах фиброза, замещая утраченные паренхиматозные элементы [329]. Пролиферацию фибробластов связывают с трансформацией резидентных фибробластов в миофибробласты в присутствии трансформирующего фактора роста TGF- β , с трансформацией эпителиальных клеток, в том числе эндотелия, путем эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) и эндотелиально-мезенхимальной трансформации (ЭНДМТ) [183].

Kramann R., Schneider R. K. (2018) высказали гипотезу, что предшественниками миофибробластов могут являться стволовые клетки костного мозга.

Известна точка зрения на происхождение фибробластов в печени и миофибробластов путем трансформации клеток Ито [139, 282].

Таким образом, механизм онтогенеза фибробластов в процессе фиброза и их функционирование остаются мало изученными [158, 203, 262].

1.6.3.2 Клетки Ито и их влияния на процессы фиброза

В 1951 году японским ученым Тосио Ито в перисинусоидальном пространстве были открыты клетки с липидными включениями, в дальнейшем названные жиронакапливающими клетками или клетками Ито [138]. Предположительными маркерами данных клеток могут являться рилин, десмин [104, 238].

В настоящее время функции клеток Ито активно изучаются. В настоящее время известны следующие функции клеток Ито: накопление витамина А, сократительная способность, регулирующая кровоток в синусоидах, участие в процессе фиброза и регенерации гепатоцитов [104].

В работах А. Geerts (2001), Л. Б. Лазебник (2017) указано, что клетки Ито трансформируясь в миофибробласты, выделяют α -гладкомышечный актин и в большом количестве синтезируют коллаген 1-го типа.

Известны сведения о способности клеток Ито замедлять процессы продуцирования матриксной металлопротеиназы, препятствуя процессу фиброза [135, 169].

Согласно А. А. Гумеровой, А. Л. Киясову (2010), клетки Ито имеют потенциал стволовых клеток, поскольку имеют их маркеры, а генетическая «пластичность» клеток Ито позволяет им трансформироваться в другие функциональные клетки печени, такие как гепатоциты и холангиоциты.

Клетки Ито изучены недостаточно, в литературе присутствует множество противоречивых данных об участии клеток Ито в фиброзе и регенерации печени [232].

1.6.3.3 Роль клеток системы мононуклеарных фагоцитов в фиброзе

Система мононуклеарных фагоцитов (СМФ) объединяет в себе клетки моноцитарного ростка кроветворения (стволовые, полустволовые клетки, монобласты, промоноциты, моноциты, клетки Купфера) [83].

В печени млекопитающих сосредоточено около 80–95 % всех макрофагов организма [83]. После острого токсического повреждения печени, в том числе CCl_4 , в неё начинают мигрировать неорганоспецифические мононуклеарные фагоциты, которые способны легко проникать через стенки капилляров, и проходить дифференцировку в месте прикрепления в зрелую форму, способную к фагоцитозу [299, 316]. Однако, в работах G. K. Michalopoulos (2014) и A. V. Elchaninov. et al. (2018) указано, что при резекции части печени миграция в неё неорганоспецифических макрофагов практически отсутствует, что может быть связано с этиологией фиброза.

Шкурупий В. А., Ким Л. Б., Ковнер А. В. и соавторы (2017) указывают, что макрофаги играют детерминирующую роль в активации механизмов фиброза, влияя на функциональное состояние фибробластов и, как следствие, на синтез волокнистой соединительной ткани.

Известно, что мононуклеарные фагоциты способны усиливать процессы регенерации в паренхиматозных органах [125].

Известно, что клетки СМФ участвуют в процессе воспаления, фиброза, регенерации за счёт синтеза и секреции ростовых факторов, лизосомальных ферментов, провоспалительных цитокинов, но влияние клеток СМФ на развитие фиброза в печени изучено мало [125].

1.6.3.4 Влияние органотипических макрофагов и иных фагоцитирующих клеток на процессы фиброза

Попадая в ткани, моноциты приобретают черты, обусловленные средой обитания, трансформируясь в органо- и тканеспецифические макрофаги [131].

Макрофаги – это клетки, которые дифференцируются из недифференцированной стволовой клетки, которая при делении в красном костном мозге дает начало клеткам-предшественникам макрофагов. В дальнейшем такие клетки дифференцируются в монобласты, после деления, которых образуются промоноциты. При последующем делении

и дифференцировке из промоноцитов образуются моноциты, которые циркулируют в крови и постоянно поддерживают пул фагоцитирующих клеток в крови и тканях [35, 192].

Экспрессия цитокинов неорганоспецифическими макрофагами и клетками Купфера опосредует развитие фиброза [73]. При этом неорганоспецифические макрофаги более выраженно экспрессируют гены провоспалительных цитокинов (IL1 β , IL12a, TNF α , iNOs), чем клетки Купфера, которые являются органоспецифическими макрофагами [73].

Известно, что секретируемые макрофагами цитокины способны не только влиять на активность, количество фибробластов, но и активировать процессы фиброза путем синтеза профиброгенных факторов (TNF- α , IL-6 и IL-2), а снижение неорганоспецифических макрофагов в печени коррелирует с уменьшением содержания коллагена [77, 299].

Клетки Купфера характеризуются высокой экспрессией генов противовоспалительных цитокинов IL4, IL10, IL13, Arg1, находясь в активированном состоянии [73, 77, 85]. В работах J. P. Pradere, J. Kluwe et al. (2013г) указано, что клетки Купфера способствуют ограничению апоптоза фибробластов, стимулируя фиброз печени. Однако, по мнению ряда авторов, макрофаги и секретируемые ими ферменты потенциально могут обладать антифибротическими свойствами [34, 54].

Макрофаги принимают участие в становлении и поддержании процесса фиброза в печени путем продукции трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1, влияя на увеличение и активность выработки печеночного коллагена- α 1 [317].

Неорганоспецифические макрофаги имеют две основные популяции: M1 и M2. При активации M1 макрофаг обладает провоспалительной активностью, а при активации M2 клетки проявляют противовоспалительные свойства, играя важную роль в разрешении воспаления и стимуляции репаративных процессов [50, 61, 84].

Субпопуляция макрофагов M2a обладает профиброгенным потенциалом в отличие от субпопуляции макрофагов M2c, у которых обнаружены антифибротические свойства [77, 160].

В литературе имеются сведения о секреции активированными по пути M1 макрофагами цитокинов GM-CSF, IFN γ и CD16/32, а активированные по пути M2 макрофаги способны к секреции и экспрессии bFGF и CD36 [43, 50].

Макрофаги играют ключевую роль в регуляции процессов фиброгенеза, включая пролиферацию фибробластов и миофибробластов, дифференцировку клеток-предшественников в миофибробласты, а также синтез и секрецию компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена. Направленность эффектов макрофагов (стимуляции или подавления) определяется рядом факторов, в том числе стадией фибротического процесса и функциональным фенотипом, который зависит от сигналов микроокружения [77].

В настоящее время макрофагам отводят одну из ключевых ролей в процессе инициации фиброгенеза, регенерации печени, но их роль в процессе фиброза не ясна.

1.7 Химические свойства окисленного декстрана

Декстран – полимер глюкозы с преобладанием α -1,6-связанных остатков, как правило, линейный. Декстран практически не имеет токсических, пирогенных и аллергических эффектов, скорость его выведения из организма зависит от молекулярной массы (может находиться в крови несколько дней), он термически и химически стабилен [140]. Декстраны являются полимерами глюкозы, могут иметь различную степень полимеризации, в зависимости от которой растворы, получаемые из них, имеют различные функциональные и химические свойства [162].

Окисленные декстраны (ОД) представляют собой производные декстрана, полученные путем его химического или радиационного окисления, содержащие карбонильные группы [97].

Именно наличие азометиновой связи в конъюгате гидразида биотина с окисленным декстраном обуславливает его специфические биологические свойства [97].

1.7.1. Биологические свойства окисленного декстрана

Известно, что декстран является синтетическим лизосоматропным веществом, которое поглощается макрофагами в меньшей степени и рядом других клеток (эндотелиальными клетками, клетками Купфера, гепатоцитами) [159]. Но на основе множества работ можно предположить, что проникновение происходит пиноцитозом [159]. В работе В. А. Шкурупия (2007) указано, что период полувыведения декстрана из лизосом более 3,5 суток, период пролонгированного полного выведения около 7 суток.

Окисленный декстран обладает высокой биосовместимостью и отсутствием токсичности [162, 164]. В экспериментальных работах на моделях гриппа, БЦЖ-гранулематоза, было показано, что декстран влияет на фагоцитарную активность и гидролитический потенциал макрофагов [53, 162].

В работах А. В. Чечушкова, П. М. Кожина, Н. С. Зайцевой и др. (2015), С. В. Пустыльниковой (2016) указано, что декстран индуцирует продукцию в макрофагах ИЛ-10 на 7-е сутки и повышает индекс ИФН- γ , ИЛ-10 более, чем в 10 раз, смещая иммунную реакцию в сторону про-Th1 ответа, и проявляя иммуномодулирующие свойства, это вероятно способствует увеличению роста фиброзной ткани.

Уменьшение выраженности фиброза было показано на различных экспериментальных моделях: при вирусном гриппе, при туберкулезе, при генерализованной грибковой инфекции, при ожогах, при профилактике ОД птичьего вирусного гриппа А H5N1 и образования фиброзных спаек в брюшной полости [58, 160, 162, 164].

Также ОД является лизосомотропным веществом [163]. Лизосомотропизм – избирательное накопление в лизосомах гетерогенных в физико-химическом

отношении веществ, изменяющих количество и функции лизосом, а также функции клеток и органов их содержащих [163, 195].

В ряде работ В. А. Шкурупия указано, что пролонгированное нахождение ОД в лизосомах сочетается со слабо выраженными деструктивными изменениями в разных органах и малой летальностью, активацией иммунной системы. Данный феномен длительного нахождения ОД в фагоцитах получил название «феномен пролонгированной персистенции» [24, 50, 160, 162].

В работах В. А. Шкурупия (2019), J. Bogwald, E. Johnson (1984) показано, что высокомолекулярные медленно растворимые декстраны задействованы в синтезе лизосомальных гидролаз. Данные в работе В. А. Шкурупия и др. (2007) демонстрируют, что введение окисленного декстрана приводит к увеличению количества первичных и вторичных лизосом β -галактозидазы, кислой фосфатазы, также обнаружена способность его влияния на функциональный статус макрофагов.

Известно, что высокомолекулярные декстраны приводят к увеличению активности ИЛ-1 в первые 4 суток после введения раствора, а активность TNF- α повышается в первые 16 суток от начала введения раствора, при этом, в сыворотке крови повышается ИЛ-6, ИЛ-10, и противовоспалительные цитокины [154].

Также при введении ОД в паренхиме печени количество гепатоцитов в состоянии деструкции снижалось [7]. В экспериментальных условиях было показано, что при применении ОД увеличивается экспрессия макрофагами MMP-1 и MMP-9 [164].

Однако, не смотря на многочисленные исследования, механизмы противифибротического действия ОД остаются неясными [125].

1.8 Методы, средства профилактики и лечения цирроза печени

В настоящее время в медицине нет лекарственных средств направленных на блокировку роста фиброзной ткани и лечения сформированного цирроза. Все представленные лекарственные средства, направлены на устранение

этиологического фактора и коррекцию осложнений вызванных циррозом [64, 157, 204].

Однако, традиционный взгляд на заболевание печени, как на необратимый процесс устарел. Очевидно, развитие фиброза печени является динамичным и потенциально обратимым процессом. Так, в литературе присутствуют данные о спонтанном, незначительном уменьшении фиброзной ткани у некоторых животных и людей с фиброзом печени при успешном устранении этиологического фактора, ответственного за хроническое или повторное воспаление в печени [289].

В литературе имеются сведения о препаратах и методах лечения цирроза печени, обладающих различными свойствами, оказывающими гепатопротективный эффект, а так же эффекты, опосредованные влиянием на воспалительную реакцию, возникающую в ответ на повреждение гепатоцитов, и, как следствие, препятствующую синтезу коллагена [63, 142, 152, 168, 173].

По данным литературы, для профилактики и лечения фиброза, цирроза печени применяли «олтипраз», оказывающий блокирующее действие на продукцию TGF- β . Однако, присутствуют данные об уменьшении объемной плотности фиброзной ткани, но данных об эффективности при циррозе печени, в основе которого лежит нарушение гистологической структуры печени – образование ложных долек, не представлено [95].

В литературе имеются сведения о попытке применения с целью лечения цирроза печени антраниламидов, оказывающих ингибирующий эффект на VEGF, тем самым способствуя уменьшению патологического ангиогенеза [101]. Однако пролиферация сосудов при циррозе и ряде других заболеваний являются важной компенсаторной и приспособительной реакцией, а соединительная ткань может усиленно расти и обновляться в условиях гипоксии [125].

Среди литературных данных имеются сведения о попытке использования клеток печени плода, клеток пуповинной крови донора, а также использованию мезенхимальных стволовых клеток для лечения цирроза печени [96, 98, 102]. Однако данные методы лечения осуществить сложно из-за множества проблем:

сложности поиска доноров, выращивания культур клеток, потенциальной антигенной несовместимости. Кроме того, известно, что мезенхимальные клетки являются предшественниками клеток соединительной ткани, участвующих в процессах развития цирроза печени, что может привести к усилению процессов фиброзирования.

Известен способ лечения цирроза печени, связанный с применением жидкой формы жизнеспособных клеток штамма бактерий *Bacillus subtilis* ВКПМ В-10641, которые обеспечивают усиление стимуляции пролиферации гепатоцитов с сохраненной гистологической структурой и замещение пораженной паренхимы печени на здоровую, путем парентерального введения их в организм [98]. Однако в примерах данного метода лечения отсутствуют данные по регенерации печени при циррозе.

В настоящее время цирроз печени остается одной из важных причин смертности во всем мире в связи с отсутствием эффективных методов его профилактики и лечения, отсутствием высокоэффективных средств, успешно прошедших клинические испытания и разрешенных к применению [233, 289].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Модель эксперимента

Эксперимент выполнен на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», на базе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование проводили на 150 крысах-самцах породы Wistar, средней массой 300 граммов. Животные были получены из вивария ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Эксперимент проводили в соответствии с приказом министерства здравоохранения СССР № 755 от 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и Межгосударственным стандартом «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» (ГОСТ 33215-2014, 7-е переиздание, 2019 г.). Эксперимент проводили в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и принципами гуманного обращения с лабораторными животными. Крыс содержали в хорошо проветриваемом помещении, при оптимальном температурном режиме. Животные имели свободный доступ к воде и пище.

Токсический гепатоз и цирроз печени моделировали по методике, описанной А. Г. Скуратовым и др. (2011), В. С. Волчековой и др. (2018), В. А. Козвониной и др. (2019). Вышеуказанные методы моделирования были нами модифицированы с целью снижения числа летальных исходов у крыс в ходе постановки эксперимента, для этого изменили кратность введения и дозировки четыреххлористого углерода (CCl_4), водного раствора этилового спирта.

Токсический гепатоз с исходом в цирроз смешанной этиологии (тетрахлорметановой и алкогольной) моделировали путем интраперитонеального введения 50 % масляного раствора тетрахлорметана в соотношении 1 объём CCl_4 и 1 объём оливкового масла с дозировкой 1 мл/кг на одну особь, кратность

введения 1 раз в 4 суток. Водный 6,5 %-й раствор этилового спирта вводился в объеме 40 мл на особь, расчет спиртового раствора проводился с помощью специализированного калькулятора, измерение «крепости раствора» с помощью ареометра. Кратность введения спиртового раствора 3 раза в 4 суток.

Лечение проводилось 5 %-м водным раствором окисленного декстрана (ОД) с молекулярной массой 40 кДа, в котором присутствует до 10 % свободных альдегидных связей. Раствор окисленного декстрана по условиям эксперимента вводился в брюшную полость в дозировке 2 мл на одну особь, кратность введения 1 раз в 4 суток. Раствор ОД с целью уменьшения смертности среди животных не вводили в дни введения 50 %-го масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl_4) и в день введения 6,5 %-го водного раствора этилового спирта.

Крысы были разделены на 5 групп, в каждый группе по 10 особей на каждый период эксперимента:

Нами было выделено 3 временных периода эксперимента, острый гепатоз с 1-х до 30-х суток, хронический гепатоз с 30-х до 60-х суток, цирроз печени с 60-х до 90-х суток.

1-я группа (30 крыс, нелеченные животные получавшие токсические факторы в течение 90 суток, но не получавшие ОД): крысам породы Wistar в 1-е сутки в брюшную полость был введен 50 %-й масляный раствор четыреххлористого углерода (CCl_4). На 3-и, 4-е сутки энтерально вводили 6,5 %-й водно-спиртовой раствор через поилку. Цикл введения четыреххлористого углерода (CCl_4) и водного раствора этилового спирта повторяли до 60 суток, когда формировался цирроз печени с типичными проявлениями в виде ложных долек. С 61-х по 91-е сутки эксперимента токсические факторы не вводили. Животных выводили из эксперимента на 31-е, 61-е, 91-е сутки (Рисунок 1).

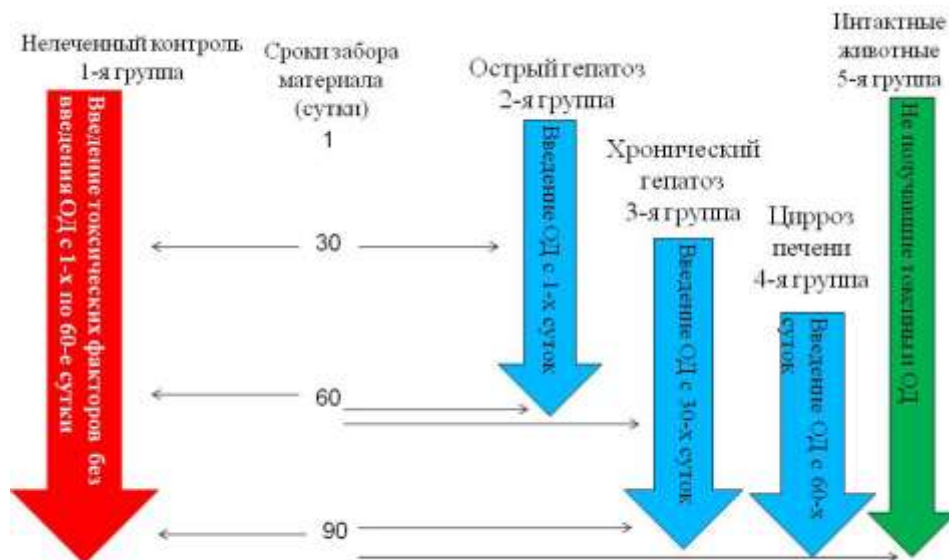
2-я группа животных (20 крыс, получавших ОД с первых суток): крысам породы Wistar в 1-е сутки в брюшную полость был введен 50 %-й масляный раствор четыреххлористого углерода (CCl_4). На 2-е сутки интраперитонеально вводили 5 %-й водный раствор окисленного декстрана. На 3-и и 4-е сутки энтерально вводили 6,5 %-й водный раствор этилового спирта через поилку. Цикл

и последовательность введения ранее упомянутых растворов повторяли до 60-х суток. Животных выводили из эксперимента на 31-е, 61-е сутки (Рисунок 1).

3-я группа (20 крыс, леченные окисленным декстраном с 30-х суток): крысам породы Wistar в 1-е сутки в брюшную полость был введен 50 %-й масляный раствор четыреххлористый углерода (CCl_4). На 3-и, 4-е сутки энтерально вводили 6,5 %-й водный раствор этилового спирта через поилку. Цикл и последовательность введения четыреххлористого углерода (CCl_4) и водного раствора этилового спирта повторялись до 30 суток. Начиная с 30-х суток после очередного введения 50 %-го масляного раствора CCl_4 , на следующий день в брюшную полость вводили 5 %-й водный раствор ОД, после чего начинали энтерально вводить 6,5 %-й водный раствор этилового спирта. Данный цикл повторялся с 30-х по 60-е сутки. На 60-е сутки токсический фактор отменяли, далее крысам вводили только 5 % водный раствор ОД через каждые 4 суток. Забор материала производили на 61-е, 91-е сутки (Рисунок 1).

4-я группа (10 крыс, леченные ОД с 60-х суток): крысам породы Wistar в 1-е сутки в брюшную полость был введен 50 %-й масляный раствор четыреххлористого углерода (CCl_4). На 3-и, 4-е сутки энтерально вводили 6,5 %-й водный раствор этилового спирта через поилку. Вышеизложенный цикл и последовательность введения 50 %-го масляного раствора CCl_4 и 6,5 %-го водного раствора этилового спирта повторяли до 60-х суток. После 60-х суток в связи с формированием цирроза печени токсические факторы отменяли. Начинали лечение сформированного цирроза 5 %-м водным раствором ОД, путь введения раствора интраперитонеальный. Раствор ОД вводили один раз в 4 суток до 90-х суток, после чего животных выводили из эксперимента на 91-е сутки (Рисунок 1).

5-я группа – интактные крысы, которым не вводили токсические факторы и раствор ОД.



Примечание – Черными стрелками указаны сроки забора экспериментального материала.

Рисунок 1 – Схема проведения эксперимента

2.2 Методика забора аутопсийного материала

Перед получением образцов печени животных вводили в состояние наркоза путём внутримышечного введения смеси растворов (50 мг тилетамина и 50 мг золазепама, разведенных в 10 мл воды для инъекций) из расчета 0,1 мл раствора на 100 г массы тела животного. После введения крыс в состояние наркоза производили декапитацию.

Печень для исследования получали в периоды эксперимента:

- у крыс 1-й группы на 31-е, 61-е, 91-е сутки;
- у крыс 2-й группы на 31-е, 61-е сутки;
- у крыс 3-й группы на 61-е, 91-е сутки;
- у крыс 4-й группы на 91-е сутки;
- у крыс 5-й группы на 31-е, 61-е, 91-е сутки.

2.3 Методика изготовления гистологических препаратов с использованием гистохимического метода окраски

Образцы печени фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. Из каждого образца на микротоме марки Microm HM 355S (Thermo Scientific, США) готовили по 4–6 срезов толщиной 5–6 мкм [1, 31].

Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, методом импрегнации сернокислым серебром, пикрофуксином по методу Ван Гизона.

2.4 Методика иммуногистохимического изготовления гистологических препаратов

Перед началом проведения иммуногистохимического окрашивания фрагментов печени с парафиновых блоков на ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. Полученные срезы депарафинизировали и производили демаскировку антигенов тканей в цитратном буфере (pH 6,0) при температуре 95° С в течение 60 минут. Производили блокировку эндогенной пероксидазой 3 %-м раствором H₂O₂. Полученные срезы инкубировали с антителами (Abcam, Великобритания) к MMP-2, MMP-9, TIMP-1, p-53. Разведение антител производили согласно рекомендация производителя антител. Далее использовали систему детекции с пероксидазой меткой для иммуногистохимического окрашивания. После иммуногистохимического окрашивания производили окраску ядер клеток с использованием гематоксилина.

2.5 Морфометрическое исследование

Морфологическое исследование и морфометрию печени проводили с использованием светового микроскопа фирмы «Axio Star Carl Zeiss», Германия, с помощью закрытой тестовой системы из 25 точек, 16 квадратов, с тестовой

площадью 1 600 мкм² при увеличении в 400 раз и площадью 2 400 мкм² при увеличении в 200 раз в соответствии с рекомендациями, изложенными в работах, посвященных методам теоретического обоснования и их применению в практике [148, 149, 326].

Подсчитывали численные плотности (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов, клеток Ито, клеток Купфера, фибробластов в перипортальных и междольковых пространствах, кровеносных сосудов в междольковых и перипортальных пространствах.

При увеличении светового микроскопа в 100 раз подсчитывали количество (4 000 000 мкм²) ложных долек, измеряли их максимальный и минимальный размер (диаметр) при помощи окуляр-микрометра (мкм), вычисляли их площадь с использованием программы Tour Tek TourView.

Вычисляли объемные плотности (V_v) неизмененных, некротизированных, дистрофически измененных гепатоцитов, кровеносных сосудов, сунусоидов, коллагена в междольковых и перипортальных пространствах, в толще печеночных и ложных долек.

Измерение объёма жидкости в брюшной и плевральных полостях у крыс производили при помощи стандартных медицинских шприцев и выражали в миллилитрах (мл).

Измерение массы крыс и печени производилось с помощью медицинских весов (Sesa 334, Россия), массу выражали в граммах (г).

Производили подсчет численных плотностей (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов, фибробластов в перипортальных и междольковых, внутридольковых пространствах печени, фибробластов экспрессирующих p53 фибробластов в перипортальных и междольковых, внутридольковых пространствах печени, клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1, учитывали экспрессию вне зависимости от интенсивности окраски.

2.6 Статистическое исследование

Проверяли нормальность распределения ряда величин по методам Колмагорова – Смиронова, Шапиро – Уилка.

Проводили корреляционный анализ морфометрических величин ряда исследованных параметров печени при помощи коэффициента корреляции Пирсона, Спримена.

Вычисляли индекс достоверности по методу Стьюдента.

Величины исследуемых параметров рассчитывали по формулам, приведенным ниже, используя данные, полученные в процессе морфометрического исследования препаратов печени.

Объемная плотность структур:

$$Vv_i = P_i / P_t \quad (1)$$

где P_i – количество точек тестовой системы, попавших на профиль исследуемой структуры;

P_t – общее количество точек открытой тестовой системы, попавших на профиль среза всего исследуемого объекта.

Численная плотность профилей структур в тестовой площади:

$$N_{ai} = N_{ti} / A_t \quad (2)$$

где N_{ti} – количество исследуемых структур, попавших в тестовую площадь A_t .

Статистическую обработку данных проводили в соответствии с принципами вариационной статистики [1]. Вероятность достоверности различий сравниваемых средних величин определяли при помощи критерия Стьюдента при условии

нормального распределения величин исследуемых параметров. Различия между сравниваемыми средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

Статистическую обработку полученных в ходе морфометрического исследования данных проводили на ноутбуке марки Dell inspiron n5110, с процессором Intel (R) Core (TM) i7-2630QM CPU @ 2.00 GHz 2.00 GHz, ОЗУ 8 Гб, с использованием пакета программ Microsoft. Полученные результаты представлены в виде графиков, диаграмм и таблиц, составленных с помощью программ Microsoft Word и Microsoft Excel 2007, статистические расчеты проводились с помощью программы STATISTICA 10.

Таблица 1 – Стереологические параметры и символы, использованные в работе

Символы	Параметры	Размерность
V_v	Объемная плотность структур	$\text{мкм}^3/\text{мкм}^3, \%$
N_{ai}	Численная плотность профилей структур в площади среза	$\text{мкм}^0/\text{мкм}^2$
Примечание – Обозначения и размерность параметров приведены в соответствии с рекомендациями Международного стереологического общества [326].		

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Структурная организация печени у нелеченых крыс 1-й группы при остром гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии

Исследуя нелеченных крыс 1-й группы на 30-е сутки у 5 из 10 животных (50 % крыс в группе) были обнаружены признаки геморрагического синдрома, который проявлялся мелкопятнистыми кровоизлияниями в коже, слизистых, серозных оболочках, паренхиме и строме внутренних органов (Рисунок 2). Возникновение геморрагического синдрома, вероятно, было связано с острым гепатозом смешанной токсической этиологии [144]. Печень у животных 1-й группы на 30-е сутки была дряблой на ощупь, желто-красного цвета, поверхность ее была гладкой (Рисунок 3).

При гистологическом исследовании печени животных 1-й группы на 30-е сутки, были обнаружены единичные ложные дольки, численная плотность (N_{ai}) которых составляла $1,4 \pm 0,25$.

При этом паренхима печени была представлена гепатоцитами в состоянии вакуольной дистрофии, среди которых встречались «перстневидные клетки», и гепатоциты в состоянии некроза, которые располагались рассеянно (Таблица 5, Рисунок 4). Также среди измененных клеток паренхимы встречались единичные неизмененные и двухъядерные гепатоциты (Таблица 5, Рисунок 4).

В соединительной ткани, окружающей портальные триады и расположенной между печеночных долек, располагались кровеносные полнокровные сосуды печени (Рисунок 4). Численная плотность (N_{ai}) кровеносных сосудов в междольковых пространствах составила $2,20 \pm 0,08$ и была меньше на 39 % в сравнении с величиной аналогичного показателя в перипортальных пространствах (Таблица 2).

Таблица 2 – Численные (N_{ai}) плотности кровеносных сосудов в печени у крыс 1-й группы (нелеченные) при остром токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
N_{ai} кровеносных сосудов в перипортальных пространствах	30	$(3,60 \pm 0,11)^*$
N_{ai} кровеносных сосудов в междольковых пространствах	30	$2,20 \pm 0,08$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп того же периода исследования, $p \leq 0,05$.		

Соединительная ткань разрасталась вокруг крупных сосудов в перипортальных пространствах. В междольковых пространствах фиброзная ткань имела вид тяжей, которые заканчивались слепо, либо в части полей зрения замыкались, образуя ложные дольки (Рисунок 5).

При исследовании объемных плотностей коллагена, в различных областях печени у животных 1-й группы, обнаружили, что объемная плотность (V_v) коллагеновых волокон в перипортальных пространствах в печени составляла $26,30 \pm 1,25$ и была больше на 46 % в сравнении с таковой в междольковых пространствах в печени этих же крыс (Таблица 3).

Исследование объемной плотности ретикулярных волокон показало, что отложение ретикулярных волокон не отличалось в перипортальных и междольковых пространствах (Таблица 3, Рисунок 6).

Таблица 3 – Объемные плотности (Vv) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Vv коллагеновых волокон в перипортальных пространствах (%)	30	$26,30 \pm 1,25$
Vv коллагеновых волокон междольковых пространствах (%)	30	$(14,10 \pm 0,64)^*$
Vv ретикулярных волокон в перипортальных пространствах (%)	30	$4,30 \pm 0,64$
Vv ретикулярных волокон междольковых пространствах (%)	30	$(5,20 \pm 0,78)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп того же периода исследования, $p \leq 0,05$.		



Рисунок 2 – Признаки геморрагического синдрома (по типу мелены) у крыс 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки при остром гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии



Рисунок 3 – Печень у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки при остром гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии

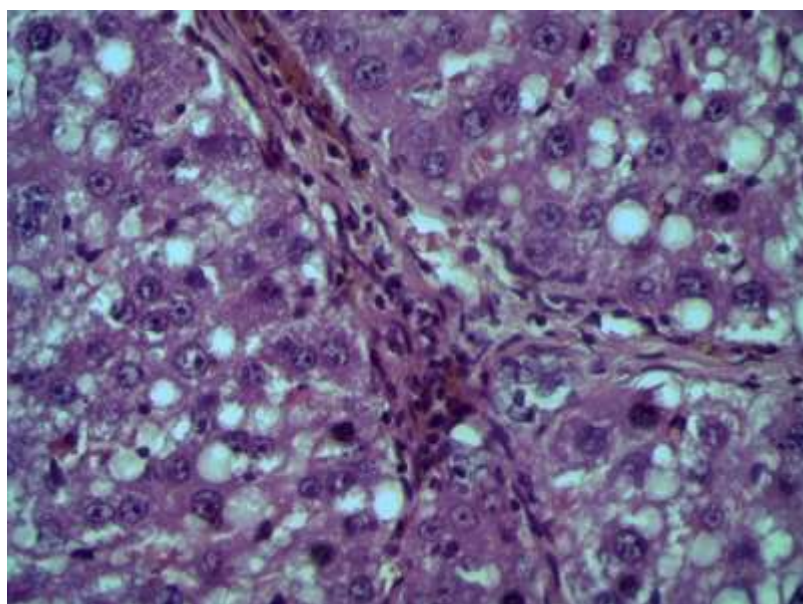


Рисунок 4 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные гепатоциты, двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

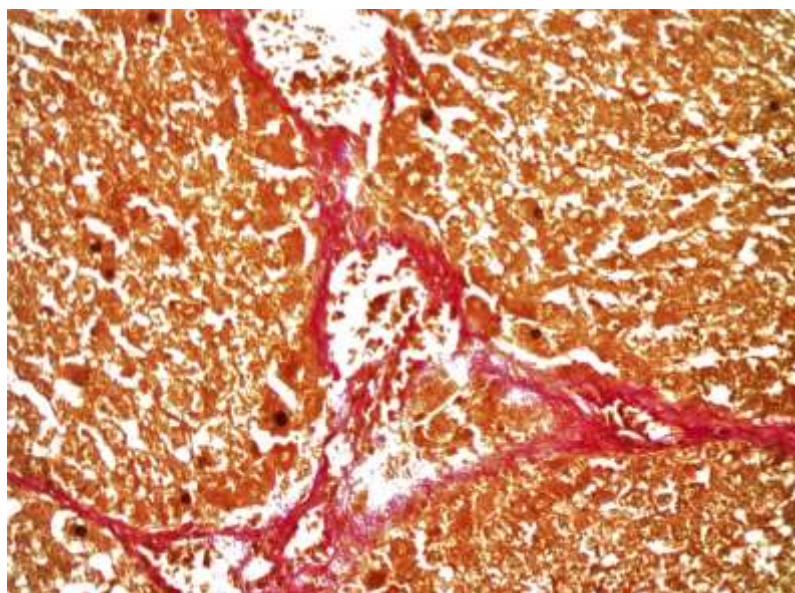


Рисунок 5 – Коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки от начала эксперимента, окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$

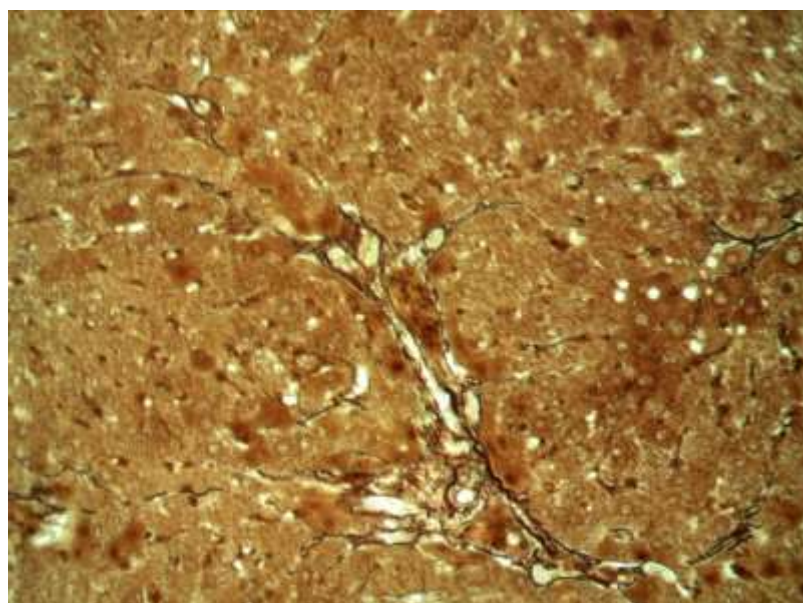


Рисунок 6 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки от начала эксперимента, окраска методом импрегнации сернокислым серебром. Увеличение $\times 200$

3.2 Структурная организация печени у нелеченых крыс 1-й группы при хроническом гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии

При исследовании нелеченых животных 1-й группы на 60-е сутки обнаруживали признаки геморрагического синдрома у всех 10 крыс (на 50 % больше, в сравнении с животными этой же группы на 30-е сутки). При этом у всех 10 крыс в брюшной полости была обнаружена полупрозрачная асцитическая жидкость (Рисунок 7). У 5 крыс в плевральных полостях была обнаружена полупрозрачная жидкость с красным оттенком (Рисунок 8). Наличие транссудата в плевральных полостях и брюшной полости связано с нарушением кровотока в печени, нарастанием степени печеночной недостаточности при токсическом повреждении печени и формировании цирроза печени [15].



Рисунок 7 – Макроскопический вид брюшной полости крысы 1-й группы (нелеченые) при хроническом гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии на 60-е сутки эксперимента, содержащей асцитическую жидкость



Рисунок 8 – Транссудат в плевральных полостях крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки при хроническом гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии

На 60-е сутки у животных 1-й группы печень была плотной консистенции, красного цвета с желтым оттенком, поверхность печени мелкобугристая (Рисунок 9). На разрезе присутствовали множественные узлы, численная плотность (N_{ai}) которых при микроскопическом исследовании к 60-м сутками в печени у животных 1-й группы составила $11,70 \pm 0,42$, а их площадь увеличилась в 4,1 раза в сравнении с предыдущим периодом эксперимента, составив $(72\ 284,9 \pm 9\ 282,61)$ мкм. (Таблица 4, Рисунок 10).

Таблица 4 – Численная плотность (N_{ai}) и площадь ложных долек в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
N_{ai} ложных долек	30	$1,40 \pm 0,25$
	60	$(11,70 \pm 0,42)^*$

Продолжение таблицы 4

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Площадь ложных долек (μm^2)	30	17 259,60 $\pm$ 11 725,70
	60	(72 284,90 $\pm$ 9 282,61)*
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

При микроскопическом исследовании печени у крыс 1-й группы на 60-е сутки, как и в печени у крыс 1-й группы на 30-е сутки, преобладали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии и некроза, среди которых располагались неизменные и двухъядерные гепатоциты (Таблица 5, Рисунок 12). В соединительной ткани между ложными дольками обнаруживали множественные мелкие тонкостенные сосуды.

Вакуольная дистрофия в гепатоцитах, очевидно, связана с использованием в эксперименте токсических веществ (CCl_4 и этанол), воздействием гипоксического фактора. Данные токсические вещества подвергаются метаболизму в гладком эндоплазматическом ретикулуме, тем самым иницируя перекисное окисление липидов, входящих в состав мембран, увеличивая их проницаемость и приводя к развитию «вакуольной дистрофии» [10].

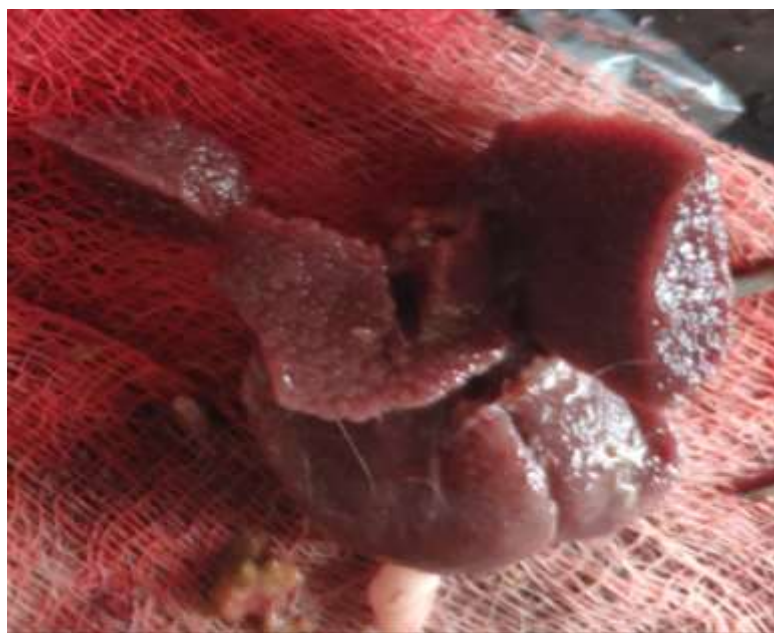


Рисунок 9 – Печень крысы 1-й группы на 60-е сутки при хроническом гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии

Таблица 5 – Численная плотность (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов и объемные плотности (V_v) не измененных гепатоцитов в состояниях дистрофии и некроза в печени у крыс 1-й группы (нелеченные) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
V_v неизмененных гепатоцитов (%)	30	$1,90 \pm 0,41$
	60	$(4,60 \pm 0,56)^*$
V_v гепатоцитов в состоянии дистрофии (%)	30	$42,20 \pm 0,41$
	60	$42,30 \pm 1,15$
V_v гепатоцитов в состоянии некроза (%)	30	$36,90 \pm 1,51$
	60	$(27,20 \pm 1,31)^*$
N_{ai} двухъядерных гепатоцитов	30	$0,5 \pm 0,0$
	60	$0,60 \pm 0,08$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

При проведении корреляционного анализа по методу Пирсона между объемной плотностью (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов и объемной плотностью (Vv) гепатоцитов в состоянии некроза была обнаружена отрицательная высокая корреляционная связь ($-0,86$), что указывает на вероятный переход части дистрофически измененных гепатоцитов в состояние некроза. Однако, при исследовании экспрессии p53 гепатоцитами, обнаружили, что численная плотность (Nai) гепатоцитов, экспрессирующих p53, к 60-м суткам увеличилась в 6,6 раза (Таблица 6). Полученные данные указывают на убыль гепатоцитов не только путем некроза, но и апоптоза при смешанном по этиологии токсическом повреждении печени в настоящем эксперименте.

Таблица 6 – Численная плотность (Nai) гепатоцитов, экспрессирующих p53, в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Nai гепатоцитов, экспрессирующих p53	30	$0,60 \pm 0,17$
	60	$(4,00 \pm 0,33)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

Соединительная ткань в междольковых пространствах имела вид широких фиброзных тяжей, а в перипортальных пространствах в виде широких «полей», окружающих сосуды. Так, в печени у животных 1-й группы на 60-е сутки объемная плотность (Vv) коллагеновых волокон в междольковых пространствах возросла в 1,5 раза, а в перипортальных пространствах – в 2,1 раза, в сравнении с предыдущим периодом эксперимента (Таблица 7, Рисунок 10), составив $22,20 \pm 0,76$ и $56,70 \pm 1,74$ соответственно.

При исследовании объемных плотностей (Vv) ретикулярных волокон в печени у животных 1-й группы, обнаружили, что в междольковых пространствах

к 60-м суткам величина указанного показателя уменьшилась на 31 % в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени животных этой же группы на 30-е сутки (Таблица 7, Рисунок 11). При этом объемная плотность (V_v) ретикулярных волокон в перипортальных областях печени крыс 1-й группы не изменялась с 30-х по 60-е сутки эксперимента.

Согласно существующим в литературных данных представлениям о формировании коллагеновых волокон, ретикулярные волокна являются незрелым коллагеном [177]. Убыль V_v ретикулярных волокон в перипортальных пространствах печени крыс при хроническом гепатозе смешанной этиологии при увеличении содержания «зрелых» фуксинофильных волокон в этих же областях может быть связана с «дозреванием» ретикулярных волокон, что подтверждается наличием умеренной прямой корреляционной связи (+0,44) между объемными плотностями (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон по методу Пирсона.

Таблица 7 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
V_v коллагеновых волокон в перипортальных пространствах (%)	30	$26,30 \pm 1,25$
	60	$(56,70 \pm 1,74)^*$
V_v коллагеновых волокон междольковых пространствах (%)	30	$14,10 \pm 0,64$
	60	$(22,20 \pm 0,76)^*$
V_v ретикулярных волокон в перипортальных пространствах (%)	30	$4,30 \pm 0,64$
	60	$4,30 \pm 0,64$
V_v ретикулярных волокон в междольковых пространствах (%)	30	$5,20 \pm 0,78$
	60	$(3,60 \pm 0,62)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

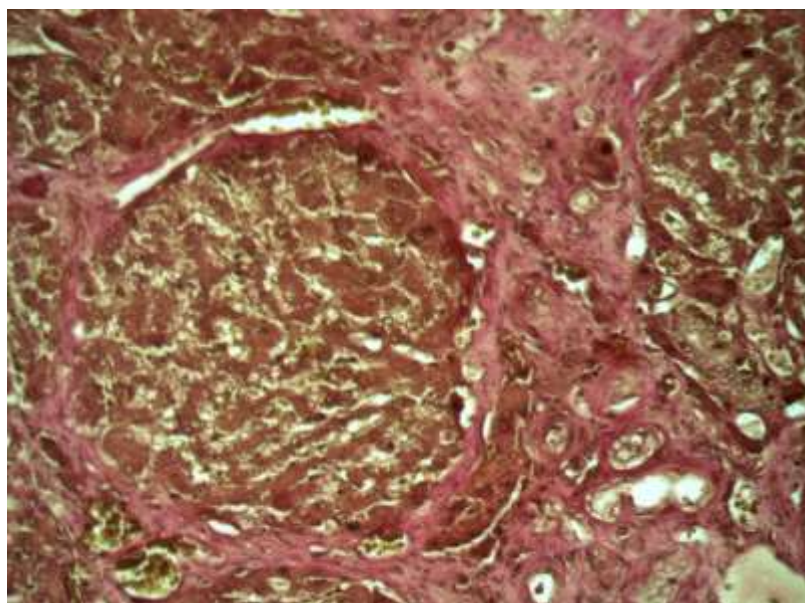


Рисунок 10 – Ложные дольки, коллаген в перипортальных и междольковых пространствах в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента, окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$

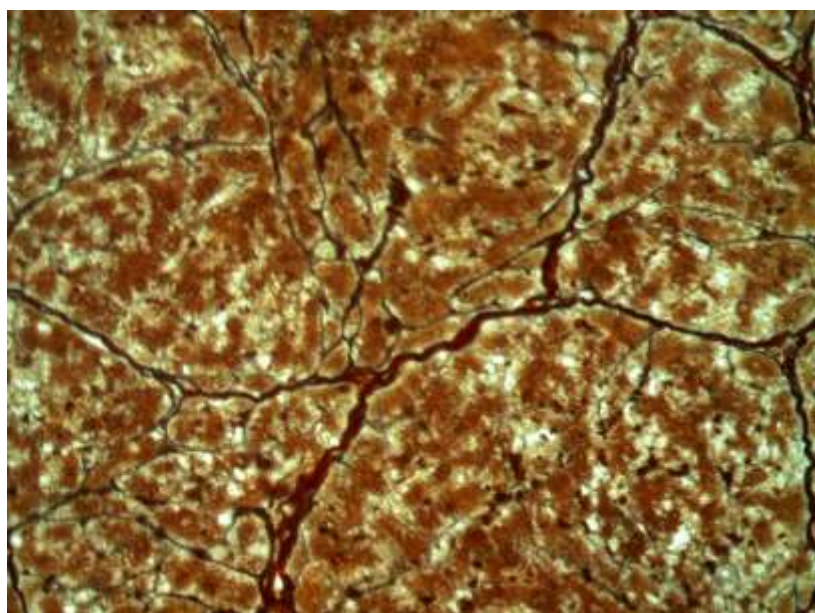


Рисунок 11 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента, окраска методом импрегнации сернокислым серебром. Увеличение $\times 200$

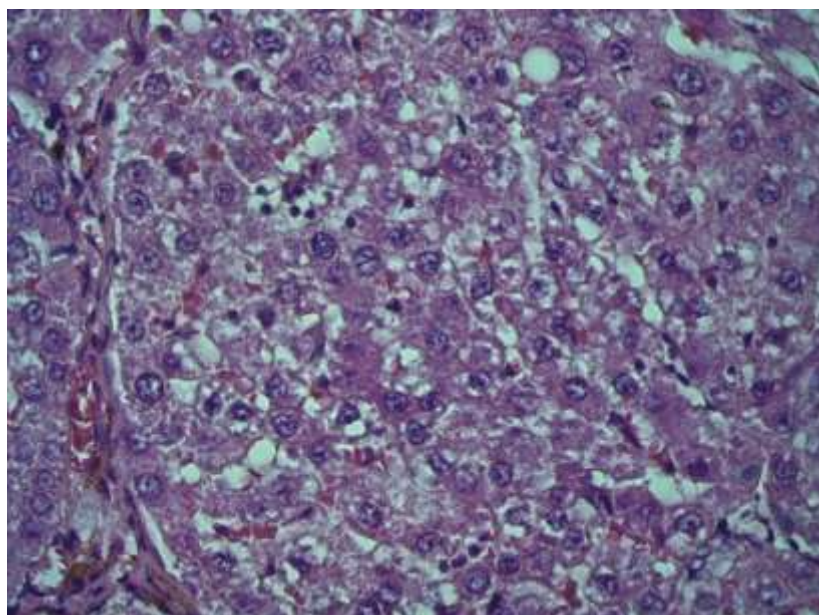


Рисунок 12 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве, в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

При исследовании численных плотностей (Nai) фибробластов – коллаген-продуцирующих клеток, – в печени животных 1-й группы на 60-е сутки в междольковых пространствах величина исследуемого показателя была больше на 32 %, а в перипортальных пространствах на 37 % в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени у крыс этой же группы в предыдущий период исследования (Таблица 8, см. рисунок 12). При этом с 30-х по 60-е сутки объем коллагена, продуцируемый одним фибробластом, – коллаген-синтетическая активность фибробластов в 1-й группе увеличилась на 22 % (Таблица 8). Несмотря на то, что численная плотность фибробластов увеличилась, в 2,3 раза возросла величина численной плотности (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у животных 1-й группы на 60-е сутки в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени у животных этой же группы на 30-е сутки (Таблица 8). Полученные данные указывают на прогрессирование фиброза печени у крыс в исследуемой группе к 60-м суткам эксперимента, а увеличение экспрессии

p53 в фибробластах не оказывает влияния на прогрессирование фиброза.

Известно, что немаловажная роль в механизме фиброза принадлежит матриксным металлопротеиназам и их ингибиторам [28]. Основными клетками, продуцирующими указанные биологически активные вещества в печени, являются клетки Купфера [230]. При исследовании численных плотностей (Nai) клеток Купфера, которые экспрессировали MMP-9 и MMP-2, обнаружили рост величин исследуемых показателей к 60-м суткам на 49 % и 38 % соответственно в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени у крыс 1-й группы на 30-е сутки (Таблица 9, Рисунки 13 и 14). При этом величина численных плотностей (Nai) клеток Купфера, которые экспрессировали TIMP-1, с 30-х по 60-е сутки в печени у животных 1-й группы не изменился (Рисунки 15 и 16). Полученные данные свидетельствуют о том, что усиленная экспрессия клетками Купфера MMP-9 и MMP-2, связана с нарушением баланса между процессами синтеза и распада внеклеточного матрикса [7].

Таблица 8 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Nai фибробластов в перипортальных пространствах	30	$18,80 \pm 0,60$
	60	$(29,70 \pm 0,58)^*$
Nai фибробластов в междольковых пространствах	30	$16,00 \pm 0,55$
	60	$(23,60 \pm 0,52)^*$
Nai фибробластов, экспрессирующих p53	30	$1,70 \pm 0,17$
	60	$(4,00 \pm 0,33)^*$
Коллаген-синтетическая «активность» фибробластов	30	$1,10 \pm 0,05$
	60	$(1,40 \pm 0,04)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

Таблица 9 – Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, в печени у крыс породы Wistar при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Nai клеток Купфера экспрессирующие MMP-2	30	$2,10 \pm 0,14$
	60	$(3,40 \pm 0,21)^*$
Nai клеток Купфера экспрессирующие MMP-9	30	$1,90 \pm 0,18$
	60	$(3,70 \pm 0,33)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

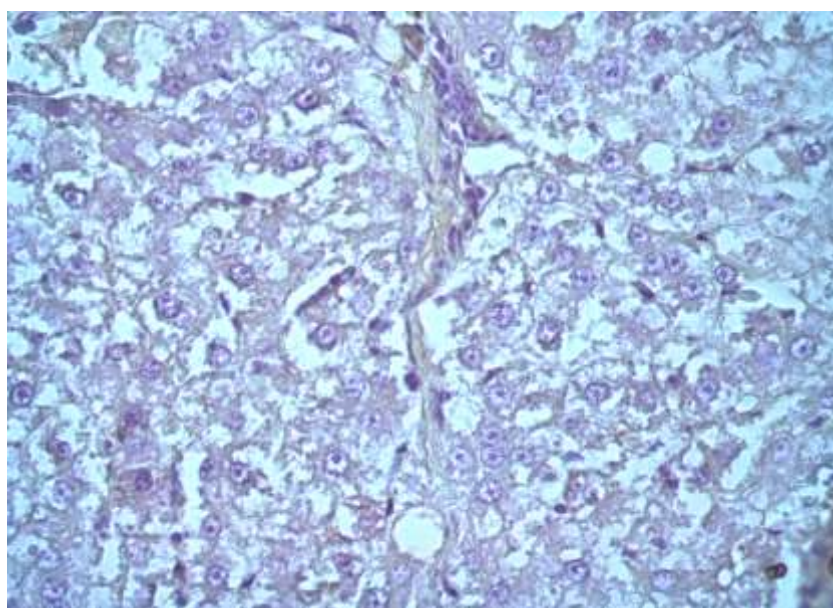


Рисунок 13 – Клетки Купфера, экспрессирующие MMP-2, в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска иммуногистохимическим методом. Увеличение $\times 400$

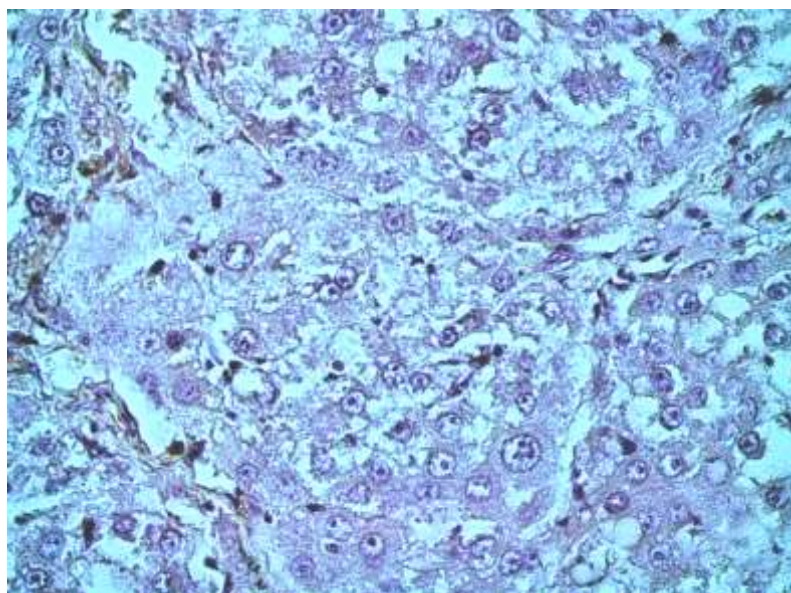
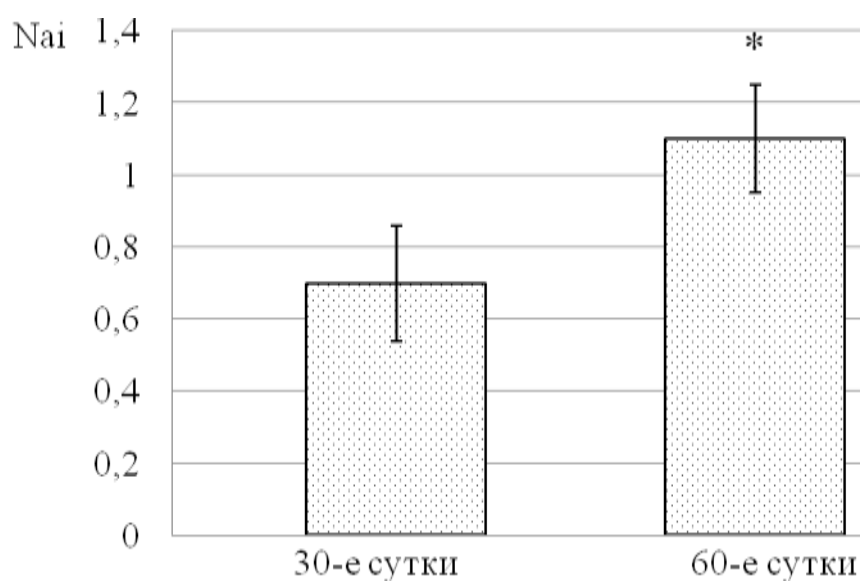


Рисунок 14 – Клетки Купфера, экспрессирующие ММР-9, в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска иммуногистохимическим методом. Увеличение $\times 400$



Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.

Рисунок 15 – Численная плотность клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1, в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е и 60-е сутки от начала эксперимента

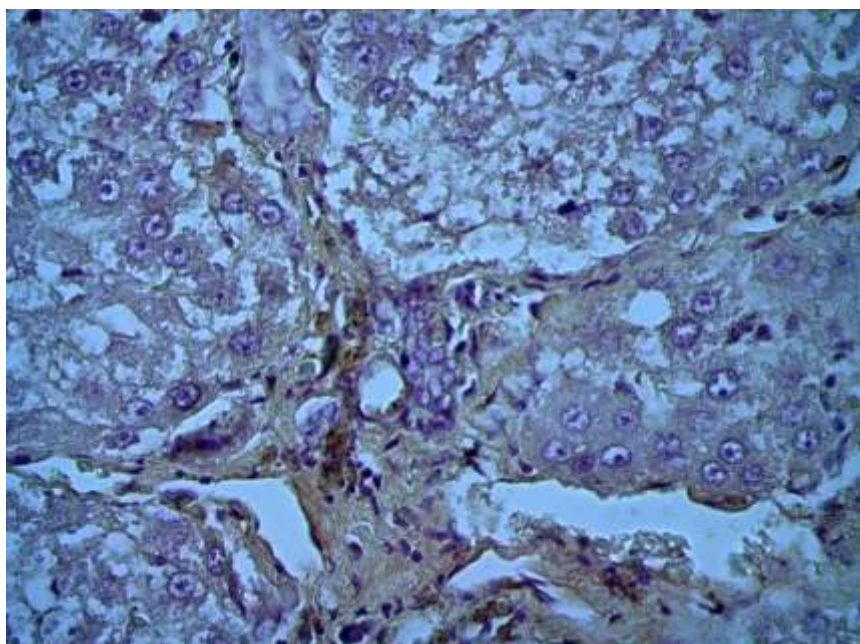


Рисунок 16 – Клетки Купфера, экспрессирующие TIMP-1, в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента окраска иммуногистохимическим методом. Увеличение $\times 400$

Исследуя численную плотность (Nai) кровеносных сосудов в междольковых пространствах, выявили, что на 60-е сутки величина указанного показателя в печени крыс 1-й группы была больше на 31 % в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени крыс этой же группы на 30-е сутки (Таблица 10, Рисунок 12). При этом в перипортальных пространствах величина численной плотности (Nai) кровеносных сосудов в печени у животных 1-й группы с 30-х по 60-е сутки возросла на 28 % (Таблица 10, Рисунок 12).

Таблица 10 – Численные (Nai) плотности кровеносных сосудов в печени у крыс породы Wistar при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Nai кровеносных сосудов в перипортальных пространствах	30	$3,60 \pm 0,11$
	60	$(5,00 \pm 0,12)^*$
Nai кровеносных сосудов в междольковых пространствах	30	$2,20 \pm 0,08$
	60	$(3,20 \pm 0,12)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

Воспалительная реакция в печени крыс из 1-й, 2-й, 3-й, 4-й групп была выражена слабо: клетки-участники воспаления располагались диссеминировано, без формирования инфильтратов, что может указывать на их незначительную роль в процессах фиброза и вторичного повреждения паренхимы печени в использованной экспериментальной модели.

3.3 Структурная организация печени у нелеченых крыс 1-й группы при сформированном циррозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии

При исследовании животных 1-й группы (не получавших лечения ОД) на 90-е сутки было обнаружено, что у всех крыс в данной группе были признаки геморрагического синдрома, проявления которого не отличались от таковых у крыс этой же группы в предыдущие периоды эксперимента (30-е и 60-е сутки) (см. рисунок 2). Проявления гидроторакса обнаруживали у животных на 90-е сутки в 2 раза чаще в сравнении с аналогичными проявлениями в этой же группе на 60-е сутки (при хроническом гепатозе) (см. рисунок 8), таким образом, у всех 10 крыс, не получавших ОД, на 90-е сутки были обнаружены проявления

гидроторакса. При этом объём жидкости в плевральных полостях на 90-е сутки эксперимента не отличался от такового в предыдущем периоде наблюдения (при хроническом гепатозе) (Таблица 11).

У всех 10 крыс в 1-й группе на 90-е сутки была обнаружена прозрачная асцитическая жидкость в брюшной полости, также как и у животных при хроническом гепатозе на 60-е сутки эксперимента (см. рисунок 7). Однако объём асцитической жидкости на 90-е сутки у животных 1-й группы был в 2 раза меньше, в сравнении с таковым у животных на 60-е сутки в этой же группе (Таблица 11). Накопление меньшего объёма асцитической жидкости в брюшной полости на 90-е сутки может быть связано с отменой введения токсического фактора с 60-х суток от начала эксперимента. Масса крыс при сформированном циррозе печени на 90-е сутки уменьшилась на 5 % в сравнении с животными из данной группы на 60-е сутки, что согласуется с литературными данными, указывающими на снижение массы тела у больных циррозом печени [64, 155]. (Таблица 11).

Таблица 11 – Масса животных и объёмы жидкости в брюшной, грудной полостях у крыс 1-й группы при хроническом гепатозе и циррозе печени смешанной токсической этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Масса крыс (грамм)	60	$298,1 \pm 8,0$
	90	$(283,40 \pm 6,17)^*$
Объём асцитической жидкости (мл)	60	$9,30 \pm 3,63$
	90	$(4,50 \pm 0,96)^*$
Объём жидкости в плевральных полостях (мл)	60	$4,20 \pm 1,43$
	90	$3,30 \pm 0,76$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

К 90-м суткам эксперимента у нелеченых крыс поверхность печени стала мелкобугристой, плотной консистенции. С поверхности и на разрезе печень была желто-красного цвета, со множественными узлами – ложными дольками (Рисунок 17). Численная плотность (N_{ai}) ложных долек в печени у крыс 1-й группы достоверно не изменилась в сравнении с таковой на 60-е сутки, однако площадь ложных долек уменьшилась в 1,9 раза по сравнению с таковой у крыс при хроническом гепатозе на 60-е сутки эксперимента (Таблица 12, Рисунок 18).

При исследовании печени крыс 1-й группы при сформированном циррозе печени на 90-е сутки от начала эксперимента обнаружили, что величины объемных плотностей (V_v) гепатоцитов в состоянии вакуольной дистрофии и некроза не отличались от таковых у крыс на 60-е сутки в этой же группе (Таблица 13, Рисунок 18). Однако, при исследовании объемной плотности (V_v) неизмененных гепатоцитов было обнаружено, что величина данного показателя в печени у крыс в 1-й группе на 90-е сутки уменьшилась в 4,6 раза в сравнении с величиной аналогичного показателя на 60-е сутки в этой же группе, составив $(1,00 \pm 0,21) \%$ (Таблица 13, Рисунок 19).

Таблица 12 – Численная плотность (N_{ai}) и площадь ложных долек в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при хроническом гепатозе и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
N_{ai} ложных долек	60	$11,70 \pm 0,42$
	90	$11,80 \pm 0,31$
Площадь ложных долек (μm^2)	60	$72\,284,90 \pm 9\,282,61$
	90	$(140\,199,80 \pm 19\,300,79)^*$
Примечание: – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

Исследовав численную плотность (Nai) гепатоцитов, экспрессирующих p53, обнаружили, что величина указанного показателя уменьшилась в 1,6 раза в печени у крыс 1-й группы (нелеченные животные) на 90-е сутки в сравнении с величиной аналогичного показателя у животных этой же группы на 60-е сутки эксперимента (Таблица 13). Полученные данные указывают на сохраняющуюся альтерацию гепатоцитов и их апоптоза в связи с гистологической перестройкой органа и формированием ложных долек при сформированном циррозе печени в условиях отмены введения токсических факторов.

Таблица 13 – Численные плотности (Nai) двухъядерных гепатоцитов, гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (Vv) неизмененных гепатоцитов в состояниях дистрофии и некроза в печени у крыс 1-й группы (нелеченные) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемая группа	
		1-я группа (нелеченные животные)	Интактные животные
Vv неизмененных гепатоцитов (%)	60	$4,60 \pm 0,56$	$91,60 \pm 0,61$
	90	$(1,00 \pm 0,21)^*$	—
Vv гепатоцитов в состоянии дистрофии (%)	60	$42,30 \pm 1,15$	$1,60 \pm 0,29$
	90	$(47,40 \pm 1,38)^*$	—
Vv гепатоцитов в состоянии некроза (%)	60	$27,20 \pm 1,31$	$0,30 \pm 0,13$
	90	$28,20 \pm 1,17$	—
Nai двухъядерных гепатоцитов	60	$0,60 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,08$
	90	$(0,30 \pm 0,06)^*$	—
Nai гепатоцитов, экспрессирующих p53	60	$4,00 \pm 0,33$	—
	90	$(2,50 \pm 0,26)^*$	—
Примечание – *отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.			



Рисунок 17 – Макроскопический вид печени крысы 1-й группы на 90-е сутки при циррозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии

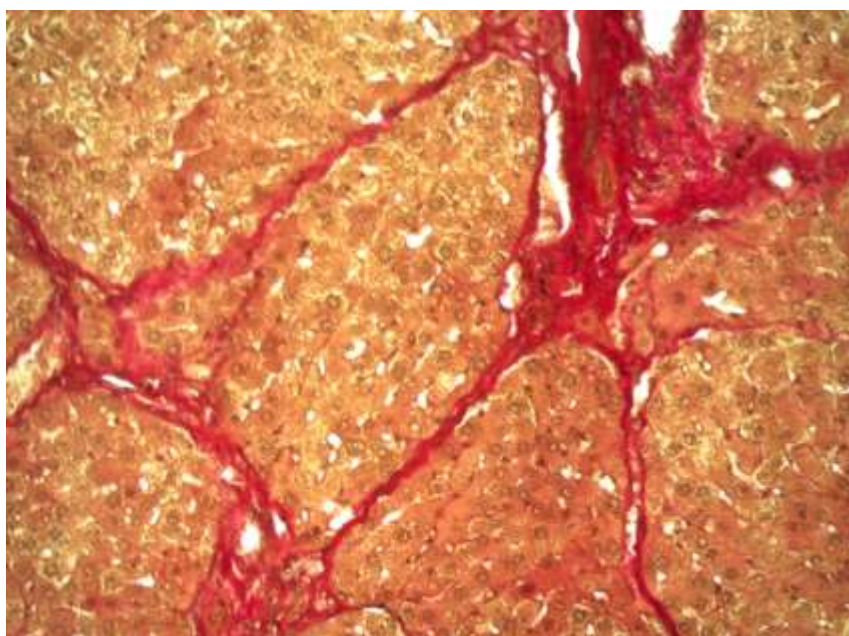


Рисунок 18 – Ложные дольки, collagen в перипортальных и междольковых пространствах в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 90-е сутки от начала эксперимента, окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$

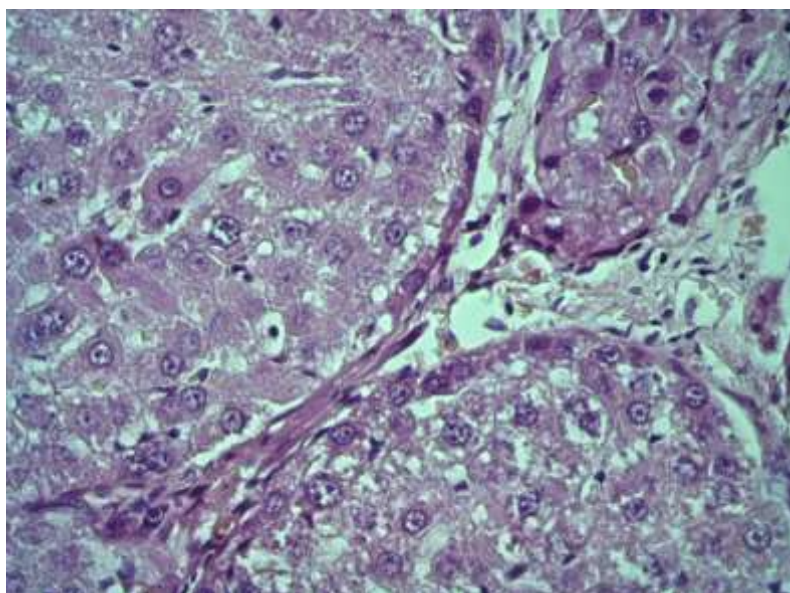


Рисунок 19 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом и перипортальном пространстве печени крысы 1-й группы (нелеченные) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

При исследовании объемных плотностей (Vv) коллагеновых волокон в перипортальных пространствах в печени у крыс на 90-е сутки, данные показатели достоверно не отличались в сравнении с теми же показателями у животных этой же группы на 60-е сутки. Однако в междольковом пространстве объемная плотность (Vv) коллагеновых волокон увеличилась на 16 % с 60-х к 90-м суткам эксперимента (Таблица 14, см. рисунок 18). Полученные данные демонстрируют отсутствие признаков регрессии фиброза в печени у крыс 1-й группы на 90-е сутки после прекращения введения токсического фактора на 60-е сутки по условию эксперимента, что подтверждает гипотезу о «самоподдерживании» процесса фиброза, выдвинутую в ряде работ [190, 281, 286].

Величины объемных плотностей ретикулярных волокон с 60-х по 90-е сутки в различных морфологических областях печени достоверно не изменились, что также вероятно связано с продолжающимся синтезом и созреванием ретикулярных волокон в коллагеновые (Таблица 14, Рисунок 20).

Таблица 14 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых волокон в печени крыс 1-й группы (нелеченые) при хроническом токсическом гепатозе, посттоксическом циррозе печени ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
V_v коллагеновых волокон в перипортальных пространствах (%)	60	$56,70 \pm 1,74$
	90	$54,40 \pm 1,58$
V_v коллагеновых волокон междольковых пространствах (%)	60	$22,20 \pm 0,76$
	90	$(26,50 \pm 0,86)^*$
V_v ретикулярных волокон в перипортальных пространствах (%)	60	$4,30 \pm 0,64$
	90	$3,80 \pm 0,63$
V_v ретикулярных волокон в междольковых пространствах (%)	60	$3,60 \pm 0,62$
	90	$3,00 \pm 0,55$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

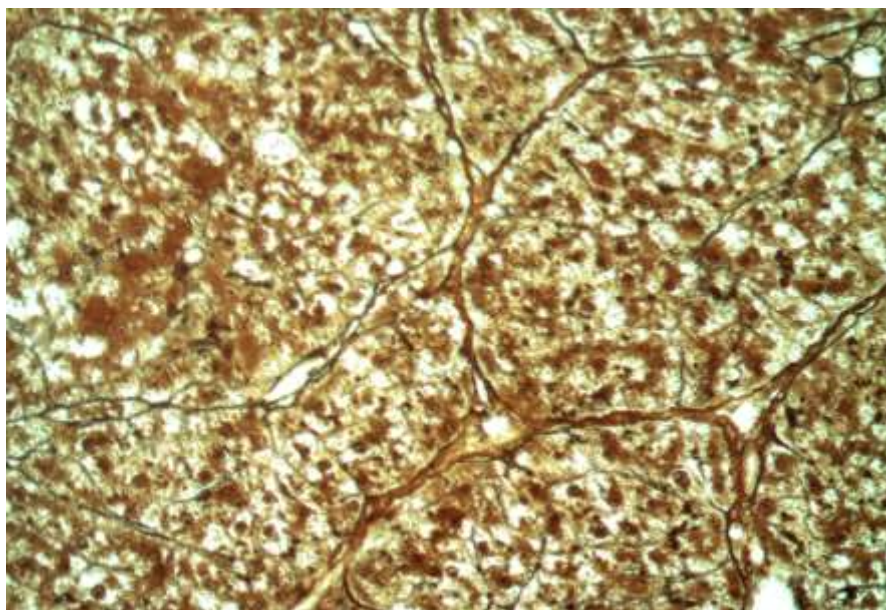


Рисунок 20 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска методом импрегнации серноокислым серебром.

Увеличение $\times 200$

После прекращения введения токсических факторов согласно условиям эксперимента величина численной плотности (Nai) фибробластов в междольковых пространствах у крыс 1-й группы на 90-е сутки уменьшилась на 30 % в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени крыс этой же группы на 60-е сутки, составив $16,5 \pm 0,51$ (Таблица 15, см. рисунок 19). Однако коллаген-синтетическая активность фибробластов возросла на 22 % к 90-м суткам эксперимента, в сравнении с величиной аналогичного показателя на 60-е сутки эксперимента (Таблица 15). При этом численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у животных 1-й группы была меньшей на 37 % в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени у животных 1-й группы на 60-е сутки (Таблица 15). Полученные данные указывают, что при сформированном циррозе печени спустя 30 суток после прекращения токсического воздействия на печень экспериментальных животных, фиброзирование органа продолжалось и в большей степени было связано с функциональной активностью фибробластов, нежели с их количеством.

В печени животных 1-й группы на 90-е сутки обнаружили, что численная плотность (Nai) кровеносных сосудов в перипортальных пространствах не отличалась от величин аналогичных показателей в печени крыс 1-й группы на 60-е сутки (Таблица 16, см. рисунок 19). Однако, численная плотность (Nai) кровеносных сосудов в междольковых пространствах уменьшилась на 16 % к 90-ым суткам эксперимента, в сравнении с таковой на 60-е сутки (Таблица 16). При этом показатель объемной плотности (Vv) кровеносных сосудов в печени у крыс 1-й группы был в 2,1 раза меньше в сравнении с величиной аналогичного показателя у животных 1-й группы на 60-е сутки (Таблица 16). Полученные данные указывают на формирование неблагоприятных трофических условий за счет уменьшения количества и объема сосудов, особенно в междольковых пространствах, при сформированном циррозе печени, что в свою очередь способствует поддержанию процессов вторичного повреждения паренхимы печени после отмены токсических факторов, фиброзированию органа.

Таблица 15 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Nai фибробластов в перипортальных пространствах	60	$29,70 \pm 0,58$
	90	$28,40 \pm 0,77$
Nai фибробластов в междольковых пространствах	60	$23,60 \pm 0,52$
	90	$(16,50 \pm 0,51)^*$
Nai фибробластов, экспрессирующих p53, в перипортальных и междольковых областях	60	$4,00 \pm 0,33$
	90	$(2,50 \pm 0,26)^*$
Коллаген-синтетическая «активность» фибробластов в перипортальных и междольковых областях	60	$1,40 \pm 0,04$
	90	$(1,80 \pm 0,05)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

Таблица 16 – Численные (Nai) плотности кровеносных сосудов в печени у крыс 1-й группы при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Величины исследуемых показателей
Nai кровеносных сосудов в перипортальных пространствах	60	$5,00 \pm 0,12$
	90	$4,80 \pm 0,16$
Nai кровеносных сосудов в междольковых пространствах	60	$3,20 \pm 0,12$
	90	$(2,70 \pm 0,10)^*$
Vv кровеносных сосудов (%) в перипортальных и междольковых областях	60	$5,60 \pm 0,73$
	90	$(2,60 \pm 0,48)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп, $p \leq 0,05$.		

При микроскопическом исследовании численной плотности (Nai) клеток Ито на протяжении всего эксперимента до 90-х суток достоверных изменений не было во всех экспериментальных группах (Таблица 17, см. рисунок 19). Авторы А. А. Гумерова, А. Л. Киясов (2010) в своей работе показали, что клетки Ито обладают генетической пластичностью и могут дифференцироваться в фибробласты, гепатоциты, холангиоциты [30]. Однако, при проведении корреляционного анализа между величинами численной плотности (Nai) фибробластов и клеток Ито, корреляционная связь между этими показателями отсутствовала. Это свидетельствует о том, что в данной модели клетки Ито не играли существенной роли.

Таблица 17 – Численная плотность (Nai) клеток Ито в печени у крыс породы Wistar при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai клеток Ито	30	Интактные	$0,30 \pm 0,06$
		1-я группа (нелеченые)	$0,30 \pm 0,06$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$0,30 \pm 0,6$
	60	1-я группа (нелеченые)	$0,30 \pm 0,06$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$0,30 \pm 0,05$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$0,30 \pm 0,07$
	90	1-я группа (нелеченые)	$0,30 \pm 0,5$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$0,20 \pm 0,05$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$0,30 \pm 0,04$

3.4 Цитоморфологические изменения в печени у крыс, получавших окисленный декстран при остром гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии

При исследовании крыс 2-й группы с острым гепатозом смешанной токсической этиологии получавших ОД с 1-х суток признаки асцита, гидроторакса и геморрагического синдрома отсутствовали, а масса тела животных на 60-е сутки была на 10 % больше, в сравнении с таковой у крыс 1-й группы (Таблица 18), что указывает на выраженную эффективность применения ОД с 1-х суток после токсического воздействия на печень при остром гепатозе. Печень животных 2-й группы (ОД с 1-х суток) была с гладкой блестящей поверхностью капсулы, красного цвета с желтым оттенком как с поверхности, так и на разрезе (Рисунок 21).

Таблица 18 – Масса крыс при остром, хроническом гепатозах, циррозе печени смешанной токсической этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Масса крыс (грамм)	30	1-я группа (нелеченые)	297,3 ± 10,1
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	302,1 ± 5,7
	60	1-я группа (нелеченые)	298,1 ± 8,0
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(328,20 ± 9,87)*
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			



Рисунок 21 – Печень крысы 2-й группы (леченные ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента

В паренхиме печени у крыс 2-й группы преобладали гепатоциты, находящиеся в состоянии вакуольной дистрофии вплоть до «перстневидных» клеток. При этом гепатоциты в состоянии некроза, неизменные и двухъядерные гепатоциты были расположены диссеминировано (Рисунок 22).

При микроскопическом исследовании печени крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток эксперимента) было обнаружено, что объёмная плотность неизменных гепатоцитов на 30-е сутки составила $5,7 \pm 0,7$ и была в 3 раза большей, в сравнении с величиной аналогичного показателя у животных 1-й группы (нелеченые животные) в тот же период эксперимента. К 60-м суткам объёмная плотность (V_v) неизменных гепатоцитов уменьшилась в 1,5 раза у крыс 2-й группы, получавших ОД с 1-х суток эксперимента, составив $(3,6 \pm 0,51) \%$ и не отличалась от таковой в печени крыс 1-й группы (нелеченые животные) в аналогичный период исследования (Таблица 19).

Объёмная плотность (V_v) дистрофически измененных гепатоцитов у крыс 2-й группы с 30-х по 60-е сутки увеличилась на 8 % (Таблица 19). Объёмная

плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов у особей 1-й группы на 30-е сутки была меньше на 28 % по сравнению с величиной аналогичного показателя в печени крыс 2-й группы (Таблица 19). На 60-е сутки эксперимента объемная плотность (Vv) гепатоцитов в состоянии вакуольной дистрофии в печени у крыс 2-й группы составила $(62,90 \pm 1,37) \%$ и была больше величины аналогичного показателя в печени животных 1-й группы на 33 % (Таблица 19).

При исследовании объемной плотности (Vv) гепатоцитов в состоянии некроза было обнаружено, что на 30-е сутки величина исследуемого показателя была меньше в печени у животных 2-й группы в 2,8 раза в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени животных 1-й группы (Таблица 19). К 60-м суткам объемная плотность (Vv) гепатоцитов в состоянии некроза в печени крыс 2-й группы была меньше в 2 раза в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени крыс 1-й группы (Таблица 19). Таким образом, ОД, вероятно, обладает гепатопротективными свойствами. Учитывая отсутствие увеличения численной плотности двухъядерных гепатоцитов (Таблица 19), применение ОД способствует процессам внутриклеточной репаративной регенерации (Саркисов, Д. С., 1977). Кроме того, численная плотность (Nai) гепатоцитов, экспрессирующих p53, в печени крыс 2-й группы, получавших ОД с 1-х суток эксперимента, на 60-е сутки была в 3,6 раза меньшей в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени у животных 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки (Таблица 19).

Увеличение объемной плотности (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов в печени крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) в динамике, вероятно, связано с накоплением ОД в цитоплазме гепатоцитов [56, 159]. Накопление ОД в лизосомальном аппарате связано с его медленной биodeградацией, а, следовательно, с его пролонгированной персистенцией в лизосомах [56, 159]. С этими же свойствами, вероятно, связано уменьшение объемной (Vv) плотности неизмененных гепатоцитов и увеличения гепатоцитов в состоянии вакуольной дистрофии (Таблица 19).

При проведении корреляционного анализа нами было обнаружено, что корреляционная связь между величинами объемной плотности (V_v) некрозов и объемной плотности (V_v) дистрофически измененных гепатоцитов на 60-е сутки в печени у животных 2-й группы (лечение ОД с 1-х суток) была обратной умеренной ($-0,6$), при этом корреляционная связь данных показателей у крыс 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки была обратной сильной ($-0,8$). Таким образом, у крыс 1-й группы (нелеченые) обнаруживается зависимость между некрозом гепатоцитов и дистрофическими их изменениями, тогда как при применении ОД у крыс 2-й группы (лечение ОД с 1-х суток) корреляционная связь умеренная и свидетельствует о том, что гепатоциты в состоянии дистрофии не всегда переходят в состояние некроза при применении ОД у животных 2-й группы, а отчасти подвержены процессу внутриклеточной репаративной регенерации.

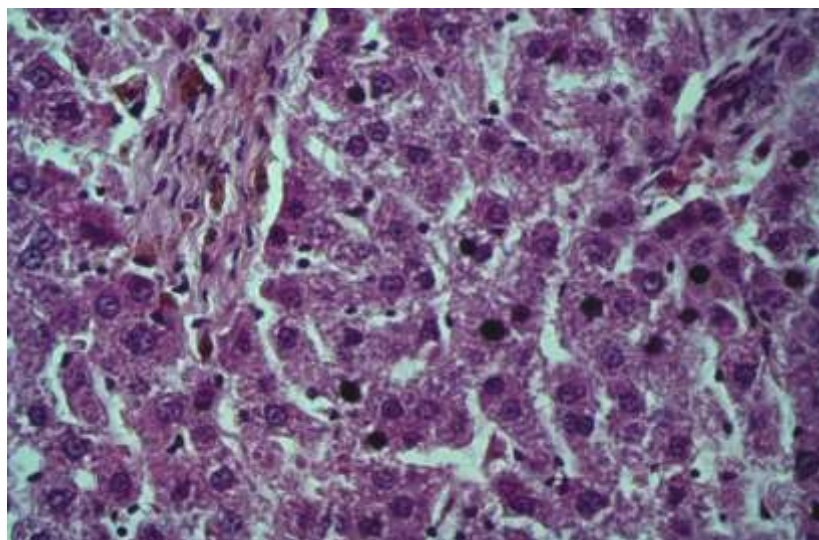


Рисунок 22 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные гепатоциты, двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве, в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 400$

Таблица 19 – Численная плотность (Naі) двухъядерных гепатоцитов и гепатоцитов, экспрессирующих р53, и объемные плотности (Vv) неизмененных гепатоцитов в состоянии дистрофии и некроза в печени крыс при остром гепатозе и лечении окисленным декстраном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv неизменных гепатоцитов (%)	30	1-я группа (нелеченые)	1,90 ± 0,41
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(5,7 ± 0,7)*
	60	1-я группа (нелеченые)	4,60 ± 0,56
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(3,60 ± 0,51)*
Vv гепатоцитов в состоянии дистрофии (%)	30	1-я группа (нелеченые)	42,20 ± 0,41
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(58,30 ± 1,64)*
	60	1-я группа (нелеченые)	42,30 ± 1,15
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(62,90 ± 1,37)*
Vv гепатоцитов в состоянии некроза (%)	30	1-я группа (нелеченые)	36,90 ± 1,51
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(12,90 ± 1,14)*
	60	1-я группа (нелеченые)	27,2 ± 1,31
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(13,70 ± 0,96)*
Nai двухъядерных гепатоцитов	30	1-я группа (нелеченые)	0,50 ± 0,07
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	0,60 ± 0,07
	60	1-я группа (нелеченые)	0,60 ± 0,08
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	0,40 ± 0,05
Nai гепатоцитов, экспрессирующих p53	30	1-я группа (нелеченые)	0,60 ± 0,17
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(1,80 ± 0,24)*
	60	1-я группа (нелеченые)	4,00 ± 0,33
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(1,10 ± 0,29)*
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

Гепатопротективные свойства и уменьшение объёмной плотности некротизированных гепатоцитов при применении ОД может быть связано с уменьшением объемной плотности (Vv) коллагена в печени у крыс 2-й группы.

Однако, исходя из работ ряда авторов, отложение коллагена и разрастание фиброзной ткани может происходить до возникновения деструктивных изменений в органах [125, 162]. Так наличие некрозов является не обязательным условием для избыточного синтеза коллагена в печени, на что указывает слабая обратная корреляционная связь между объемной плотностью (V_v) коллагена и объёмной плотностью (V_v) некрозов гепатоцитов ($-0,21$), что согласуется с данными литературы [56, 97, 125, 162].

При микроскопическом исследовании печень полнокровна, периваскулярно вокруг крупных сосудов располагается небольшое количество волокнистой соединительной ткани (см. рисунок 22). В некоторых полях зрения в печени у крыс 2-й группы на 30-е и 60-е сутки от начала эксперимента в виде редких, тонких, слепо заканчивающихся септ, обнаруживали волокнистую соединительную ткань. При этом ложные дольки на протяжении 60-ти суток в печени у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) не формировались, тогда как у животных 1-й группы первые ложные дольки появились уже на 30-е сутки, а к 60-м суткам сформировался цирроз печени (Рисунок 23).

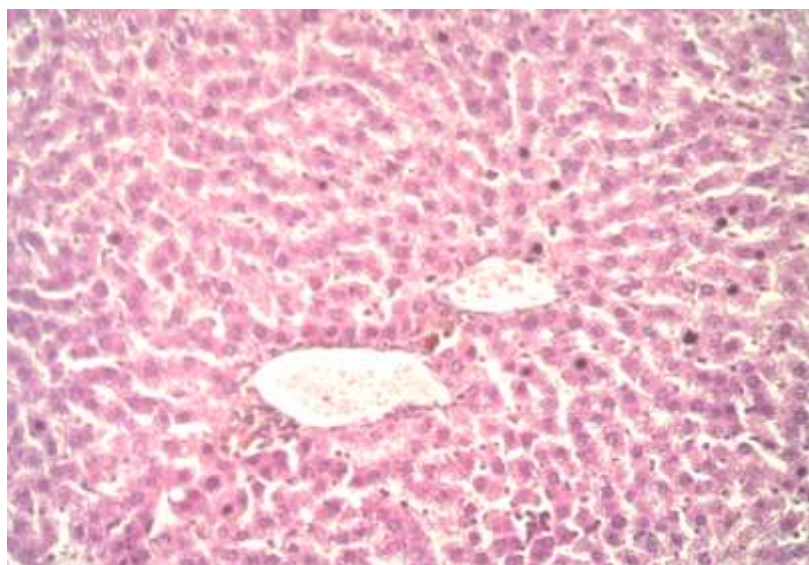


Рисунок 23 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве, в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Отсутствие осложнений на протяжении всего эксперимента у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) связаны с сохранением балочного строения печени и отсутствием сформированных ложных долек, а также с менее выраженными проявлениями некроза в паренхиме печени в сравнении с таковыми у нелеченых животных 1-й группы, а следовательно, отсутствием печеночной недостаточности [15, 146].

Отсутствие сформированных ложных долек, очевидно, связано с антифибротическим эффектом ОД, который наблюдали в легких при моделировании гриппа, в коже – при тяжелых ожогах, в спаечном процессе в брюшной полости. Однако механизмы противофибротического эффекта ОД остаются неясным [56, 58, 97, 125].

В печени у животных 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента объёмная плотность (V_v) коллагеновых волокон была в 1,9 раза меньше в перипортальных пространствах, и в 3 раза меньше в междольковых пространствах в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени у животных 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки (Таблица 20, Рисунок 24).

Объёмная плотность (V_v) ретикулярных волокон в печени у животных 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 30-е сутки была на 67 % большей, в сравнении с таковой в печени животных 1-й группы (нелеченые) в перипортальных и междольковых пространствах (Таблица 20, Рисунок 25). Однако к 60-м суткам от начала лечения ОД в печени у животных 2-й группы наблюдали уменьшение содержания ретикулярных волокон в перипортальных пространствах на 72 % в сравнении с предыдущим периодом исследования (30-е сутки), а в междольковых пространствах – на 82 % по сравнению с величинами аналогичных показателей в печени крыс 2-й группы на 30-е сутки (Таблица 20, Рисунок 25). Полученные данные свидетельствуют о том, что, возможно, противофибротический эффект ОД связан с ограничением синтеза ретикулярных волокон и их «дозреванием» в коллагеновые фуксинофильные волокна к 60-м суткам у крыс, получавших его.

Таблица 20 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени крыс при применении окисленного декстрана в условиях токсического гепатоза смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv коллагеновых волокон в перипортальных пространствах (%)	60	1-я группа (нелеченые)	56,70 ± 1,74
	60	2-я группа (ОД с 1-х суток)	(29,20 ± 1,20)*
Vv коллагеновых волокон междольковых пространствах (%)	60	1-я группа (нелеченые)	22,20 ± 0,76
	60	2-я группа (ОД с 1-х суток)	(7,50 ± 0,47)*
Vv ретикулярных волокон в перипортальных пространствах (%)	30	1-я группа (нелеченые)	4,30 ± 0,64
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(13,30 ± 0,74)*
	60	1-я группа (нелеченые)	4,30 ± 0,67
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	3,60 ± 0,68
Vv ретикулярных волокон в междольковых пространствах (%)	30	1-я группа (нелеченые)	5,20 ± 0,78
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(16,10 ± 0,64)*
	60	1-я группа (нелеченые)	3,60 ± 0,62
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	3,00 ± 0,56
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

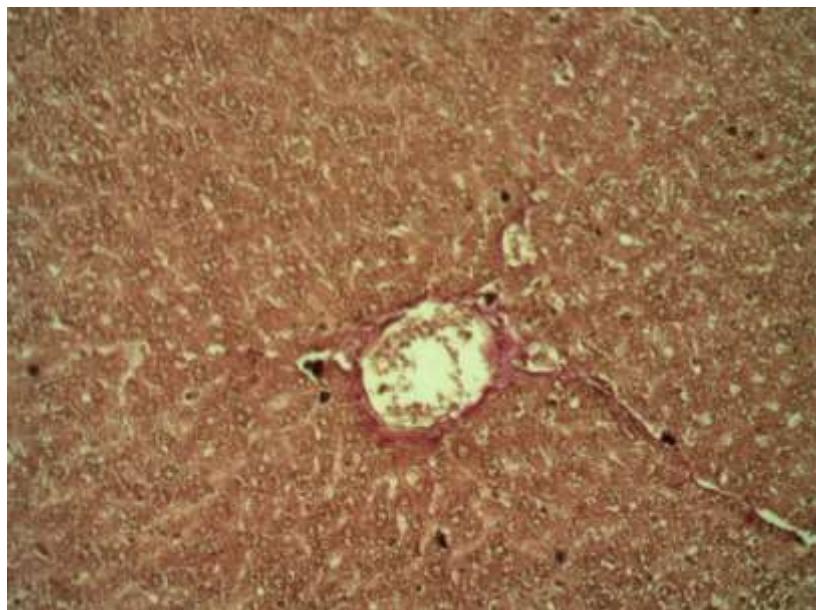


Рисунок 24 – Коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$

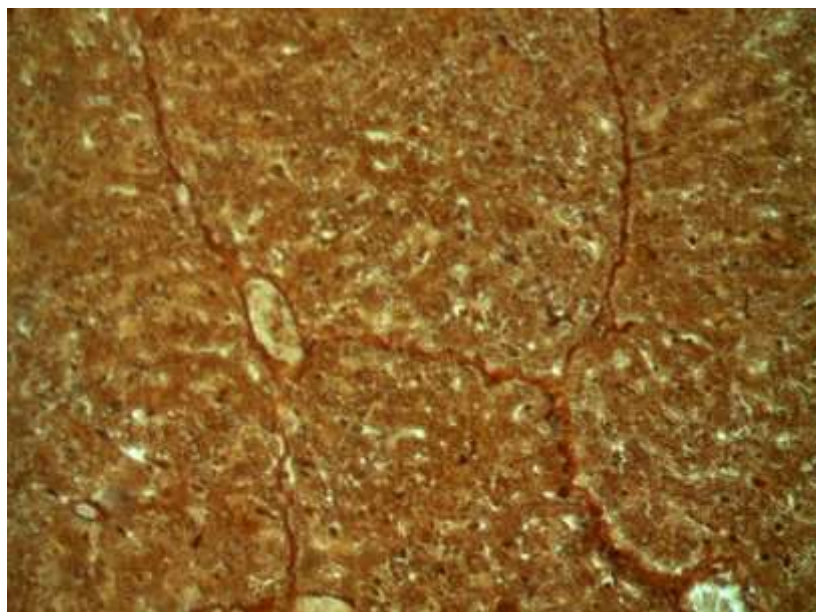


Рисунок 25 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска методом импрегнации серно-кислым серебром. Увеличение $\times 200$

Исследовали численные плотности (Nai) фибробластов. Так в печени у крыс 2-й группы численная плотность (Nai) фибробластов с 30-х по 60-е сутки в перипортальных пространствах уменьшилась на 38 %, а в междольковых пространствах на 33 % (Таблица 21). При этом величина исследуемого показателя на 60-е сутки в печени животных 2-й группы (ОД с 1-х суток) в перипортальных пространствах была на 59 % меньшей, а в междольковых пространствах на 71 % меньшей, в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени крыс 1-й группы (нелеченые) (Таблица 21, см. рисунки 22, 23). Однако, коллаген-синтетическая функция фибробластов в печени крыс 2-й группы с 30-х по 60-е сутки увеличилась в 2,2 раза и на 60-е сутки была на 23 % большей в сравнении с таковой у крыс 1-й группы (нелеченые) (Таблица 21). Уменьшение численной плотности (Nai) фибробластов в печени у животных 2-й группы, вероятно, связано с апоптозом части фибробластов, которые экспрессировали p53. При этом численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессировавших p53, у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) составила $4,00 \pm 0,29$ на 60-е сутки эксперимента, и не отличалась от таковой у животных 1-й группы (Таблица 21).

Предположили, что уменьшение объемной плотности (Vv) коллагеновых и ретикулярных волокон было связано с уменьшением численной плотности (Nai) фибробластов в печени крыс 2-й группы (лечение ОД с 1-х суток). Однако, при проведении корреляционного анализа между показателями объемной плотности (Vv) коллагеновых, ретикулярных волокон и численной плотностью (Nai) фибробластов корреляционная связь отсутствовала. Полученные данные указывают на то, что уменьшение объемной плотности (Vv) ретикулярных и коллагеновых волокон в различных областях печени у крыс 2-й группы, вероятно, не связано с уменьшением численной плотности фибробластов с участием механизмов их апоптоза. При этом, уменьшение объемной плотности (Vv) коллагена у крыс 2-й группы, возможно, реализовывалось путем блокады сборки коллагена из тропоколлагена, блокируя ОД его альдегидные связи.

Таблица 21 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у крыс при токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai фибробластов в перипортальных пространствах	30	1-я группа (нелеченые)	18,80 ± 0,60
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(19,60 ± 0,56)*
	60	1-я группа (нелеченые)	29,70 ± 0,58
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(12,20 ± 0,37)*
Nai фибробластов в междольковых пространствах	30	1-я группа (нелеченые)	16,00 ± 0,55
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(10,30 ± 0,37)*
	60	1-я группа (нелеченые)	23,60 ± 0,52
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(6,90 ± 0,27)*
Коллаген-синтетическая «активность» фибробластов	30	1-я группа (нелеченые)	1,10 ± 0,05
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(0,80 ± 0,04)*
	60	1-я группа (нелеченые)	1,40 ± 0,04
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(1,90 ± 0,08)*
Nai фибробластов, экспрессирующих p53	30	1-я группа (нелеченые)	1,70 ± 0,17
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(4,00 ± 0,29)*
	60	1-я группа (нелеченые)	4,00 ± 0,33
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	4,00 ± 0,29
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

Исследовав численную плотность (Nai) клеток Ито в печени у крыс 2-й группы на 30-е и 60-е сутки выявили, что их количество не отличалось от таковых в печени животных 1-й группы и интактных крыс на протяжении эксперимента (Таблица 17, Рисунок 22). Данные результаты указывают на то, что

клетки Ито в нашей экспериментальной модели не оказывали существенного влияния на процессы фиброза и регенерации печени крыс.

При исследовании численной плотности (Nai) клеток Купфера, которые экспрессировали MMP-9 и MMP-2, в печени у крыс 2-й группы обнаружили, что величина исследуемого показателя к 60-м суткам составила $1,70 \pm 0,12$ и $1,60 \pm 0,12$ соответственно и была более чем в 2 раза меньшей в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени крыс 1-й группы (Таблица 22). Однако, величина численной плотности (Nai) клеток Купфера, которые экспрессировали TIMP-1, наоборот, в 2,5 раза была больше в печени крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) и составила $2,80 \pm 0,15$ в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки, где численная плотность (Nai) клеток Купфера, экспрессировавших TIMP-1, составила $1,10 \pm 0,15$ (Таблица 22). Смещение баланса в сторону белков, блокирующих распад внеклеточного матрикса (TIMP-1), в настоящем эксперименте не сопровождалось увеличением объемной плотности коллагена как в перипортальных, так и в междольковых областях у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток), а уменьшение объемной плотности ретикулярных волокон происходило к 60-м суткам эксперимента. Учитывая отсутствие корреляционной связи между численными плотностями фибробластов и объёмными плотностями коллагена, можно предположить, что уменьшение коллагенизации междольковых и перипортальных пространств реализовалось не только за счет убыли количества фибробластов, но и за счет нарушения сборки коллагеновых волокон на этапе тропоколлагена и ретикулярного волокна.

Численная плотность (Nai) кровеносных сосудов в перипортальных пространствах на 30-е сутки в печени у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) составила $4,60 \pm 0,12$ и была на 22 % большей, в сравнении с величиной аналогичного показателя у крыс 1-й группы. При этом на 60-е сутки от начала лечения ОД у крыс 2-й группы численная плотность (Nai) кровеносных сосудов в перипортальных пространствах уменьшилась на 14 % (Таблица 23), составив

$4,10 \pm 0,12$, и была на 18 % меньше таковой в печени крыс 1-й группы (нелеченые) (Таблица 23).

Таблица 22 – Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1, в печени у крыс, при токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai клеток Купфера	30	1-я группа (нелеченые)	3,70 ± 0,12
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	3,60 ± 0,16
	60	1-я группа (нелеченые)	3,40 ± 0,15
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	3,00 ± 0,15
Nai клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2	30	1-я группа (нелеченые)	2,10 ± 0,14
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(0,90 ± 0,15)*
	60	1-я группа (нелеченые)	3,40 ± 0,21
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(1,60 ± 0,12)*
Nai клеток Купфера, экспрессирующих MMP-9	30	1-я группа (нелеченые)	1,90 ± 0,18
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(1,20 ± 0,14)*
	60	1-я группа (нелеченые)	3,70 ± 0,33
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(1,70 ± 0,12)*
Nai клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1	30	1-я группа (нелеченые)	0,70 ± 0,16
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(2,10 ± 0,18)*
	60	1-я группа (нелеченые)	1,10 ± 0,15
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	(2,80 ± 0,15)*
Примечание —* отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

Здесь и далее Nai клеток Купфера интактных животных составляло $3,70 \pm 0,16$.

В междольковых пространствах численная плотность (N_{ai}) кровеносных сосудов в печени у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) с 30-х по 60-е сутки уменьшилась на 11 %, составив $2,50 \pm 0,10$, и была на 22 % меньшей в сравнении с таковой у нелеченых животных 1-й группы на 60-е сутки от начала эксперимента (Таблица 23). Однако, объемная плотность (V_v) кровеносных сосудов к 60-м суткам в печени крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) составила $(1,00 \pm 0,39) \%$, и была в 5,6 раза меньше в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени животных 1-й группы (нелеченые), где объемная плотность (V_v) кровеносных сосудов составляла $5,60 \pm 0,73$ (Таблица 23). Полученные данные указывают на наличие бóльшего числа крупных склерозированных сосудов в печени крыс, не получавших ОД (1-я группа), тогда как в печени крыс, получавших ОД с 1-х суток, сосуды были представлены в меньшем количестве, но, в основном, капиллярами (Рисунки 26 и 27). Таким образом, в печени крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) имелись более благоприятные трофические условия для регенераторного процесса в печени, что связано с противофибротическими свойствами ОД и менее выраженным фиброзированием печени в сравнении с проявлениями фиброза в печени у крыс 1-й группы (нелеченые).

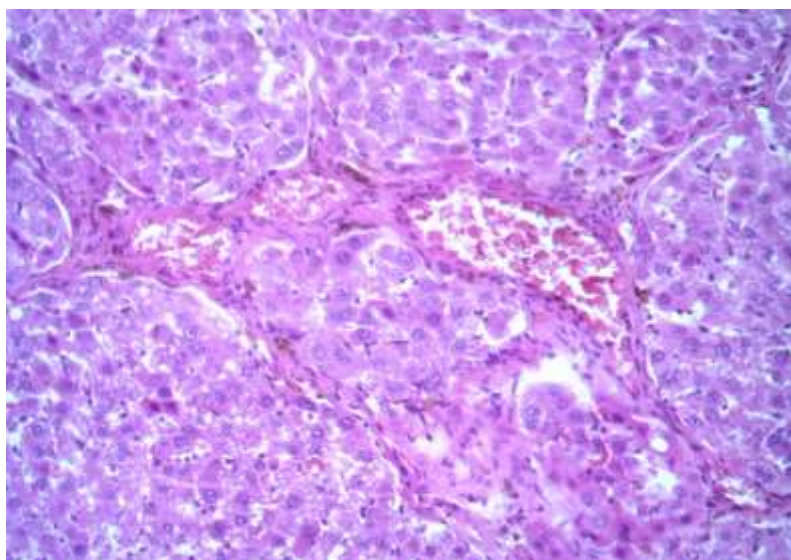


Рисунок 26 – Кровеносные сосуды у крыс 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

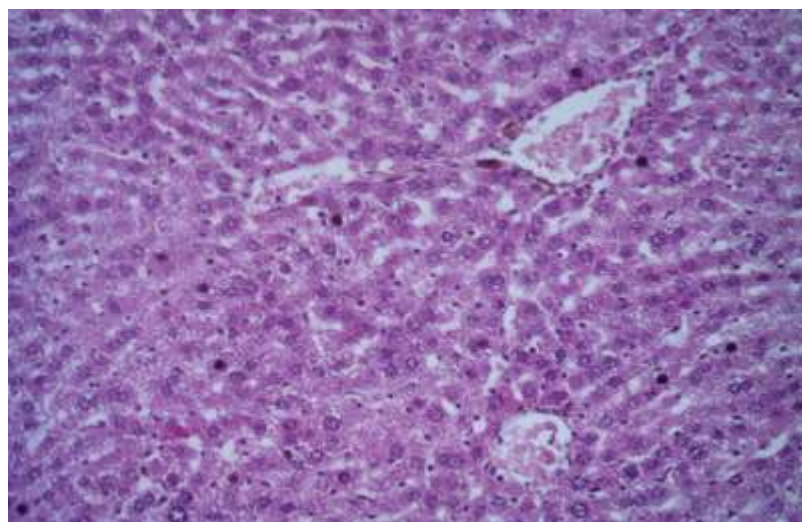


Рисунок 27 – Кровеносные сосуды у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

Таблица 23 – Объемная (V_v) и численная (N_{ai}) плотность кровеносных сосудов в печени у крыс при токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
N _{ai} кровеносных сосудов в перипортальных пространствах	30	1-я группа (нелеченые)	$3,60 \pm 0,11$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$(4,60 \pm 0,12)^*$
	60	1-я группа (нелеченые)	$5,00 \pm 0,12$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$(4,10 \pm 0,12)^*$
N _{ai} кровеносных сосудов в междольковых пространствах	30	1-я группа (нелеченые)	$2,20 \pm 0,08$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$(2,90 \pm 0,12)^*$
	60	1-я группа (нелеченые)	$3,20 \pm 0,12$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$(2,50 \pm 0,10)^*$
V _v кровеносных сосудов (%)	30	1-я группа (нелеченые)	$2,90 \pm 0,55$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$2,60 \pm 0,58$
	60	1-я группа (нелеченые)	$5,60 \pm 0,73$
		2-я группа (ОД с 1-х суток)	$(1,00 \pm 0,39)^*$

Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.

3.5 Морфологические изменения в печени у крыс, получавших окисленный декстран, при хроническом гепатозе смешанной (алкогольной, тетрахлорметановой) этиологии

При исследовании животных 3-й группы, получавших ОД с 30-х суток, на 60-е сутки от начала эксперимента у 3 из 10 крыс (у 30 % животных) были обнаружены признаки геморрагического синдрома, тогда как у животных 1-й группы (нелеченые) проявления геморрагического синдрома были представлены у 9 животных (у 90 % крыс). При этом к 90-м суткам у животных 3-й группы (ОД с 30-х суток) признаки геморрагического синдрома отсутствовали.

На 60-е сутки от начала эксперимента у крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) наличие жидкости в плевральных полостях было недостоверным, в сравнении с таковым у животных 1-й группы (нелеченые), где объем жидкости составлял $4,20 \pm 1,43$. Количество животных с проявлениями асцита у крыс 3-й группы составило 50 % (5 животных), но объём накопленной жидкости был в 2 раза меньшим в сравнении с таковым у животных 1-й группы (нелеченые). Объем асцитической жидкости на 60-е сутки у крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) был в 3 раза меньшим, в сравнении с таковым у нелеченных крыс 1-й группы (Таблица 24). На 90-е сутки у крыс 3-й группы признаки асцита и гидроторакса отсутствовали.

Полученные данные указывают на то, что применение ОД в течение 60-ти суток демонстрирует бóльшую эффективность профилактики осложнений хронического гепатоза, нежели в течение 30-ти суток.

Таблица 24 – Объемы жидкостей в брюшной и плевральных полостях у крыс, получавших окисленный декстран, в течение 60-и суток при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Объем асцитической жидкости (мл)	60	1-я группа (нелеченые)	9,30 ± 3,63
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(3,30 ± 1,49)*
	90	1-я группа (нелеченые)	4,50 ± 0,96
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(0,15 ± 0,15)*
Объем жидкости в плевральных полостях (мл)	60	1-я группа (нелеченые)	4,20 ± 1,43
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(0,4 ± 0,4)*
	90	1-я группа (нелеченые)	3,30 ± 0,76
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(0,1 ± 0,1)*
Примечание – * отмечены достоверные отличия показателей 2-й группы от аналогичных величин показателей 1-й группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.			



Рисунок 28 – Макроскопический вид печени крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента

Печень у животных 3-й группы была желто-красного цвета, дряблой консистенции, поверхность ее была гладкая, а на разрезе были видны тонкие плотные хаотичные тяжи (см. рисунок 28).

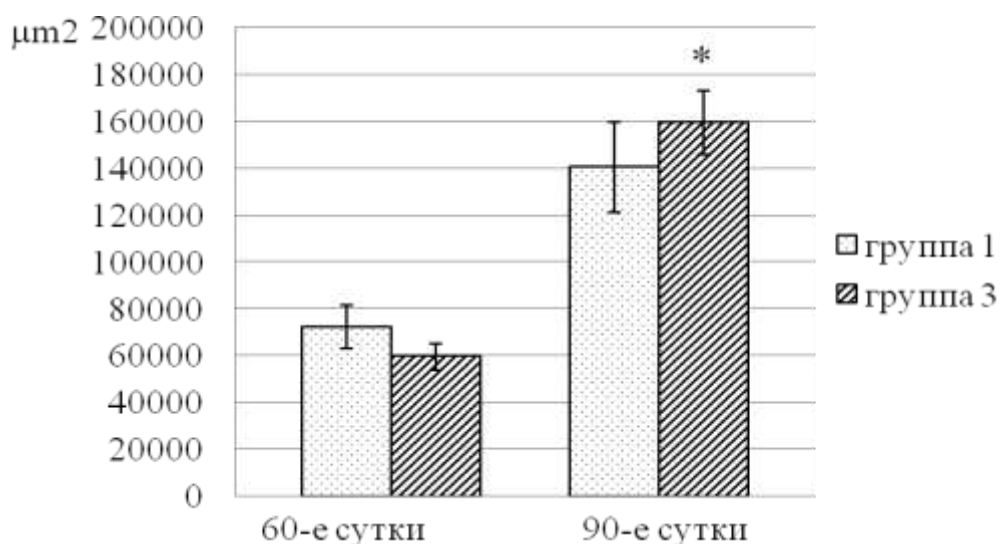
При гистологическом исследовании печени крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) обнаружили, что численная плотность (N_{ai}) ложных долек с 60-х по 90-е сутки от начала эксперимента в печени крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) уменьшилась на 47 % и была меньше величины аналогичного показателя у нелеченых животных (1-я группа) на 2,5 (Таблица 25). Однако, площадь ложных долек в печени крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) увеличилась к 90-м суткам на 62 %, составив $(159\,202,07 \pm 13\,638,7)$ мкм, и не отличалась от таковой у животных 1-й группы, где площадь ложных долек составляла $(140\,199,8 \pm 19\,300,79)$ мкм (Рисунок 29).

Полученные данные указывают на эффективность ОД при профилактике фиброза печени у крыс с хроническим гепатозом смешанной токсической этиологии, что проявляется формированием меньшего числа ложных долек в печени экспериментальных животных. Кроме того, применение ОД в течение 60 суток оказывает более выраженный профилактический эффект на формирование меньшего количества ложных долек, в сравнении с эффективностью ОД на 30-е сутки.

Таблица 25 – Численная плотность (N_{ai}) ложных долек и в печени у крыс, подвергавшихся многократному поочередному воздействию этанола, тетрахлорметана, окисленного декстрана ($M \pm m$)

Исследуемый показатель параметр исследования	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
N_{ai} ложных долек	60	1-я группа (нелеченые)	$11,70 \pm 0,42$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(9,10 \pm 0,34)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$11,80 \pm 0,31$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(4,80 \pm 0,32)^*$

Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.



Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин в других группах, $p \leq 0,05$.

Рисунок 29 – Площадь ложных долек в печени у крыс 1-й (нелеченые) и 3-й (ОД с 30-х суток) групп на 60-е и 90-е сутки при хроническом токсическом гепатозе

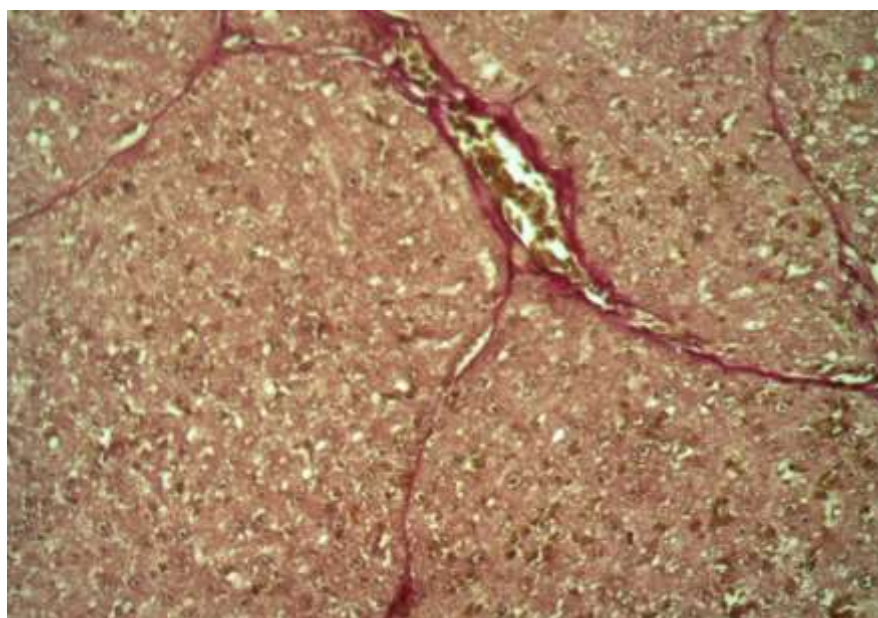


Рисунок 30 – Коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах в печени у крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$

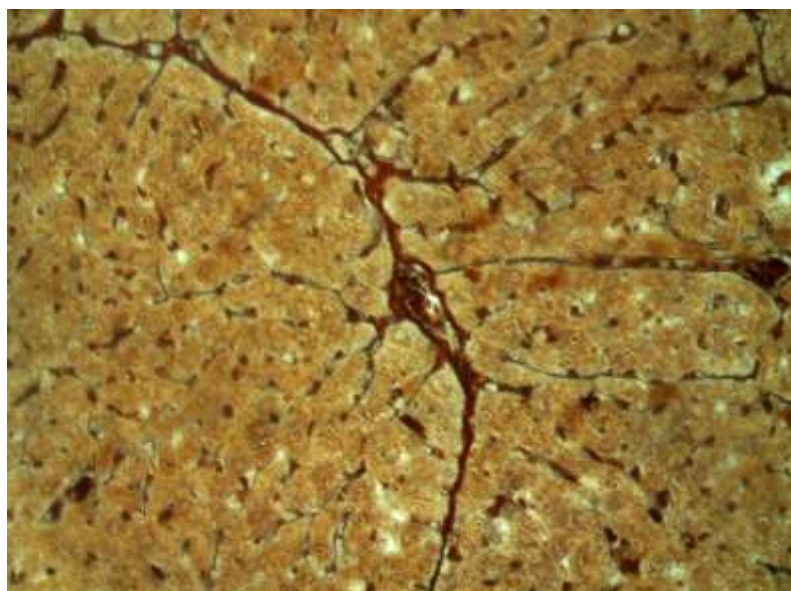


Рисунок 31 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента, окраска Серебром. Увеличение $\times 200$

Уменьшение численной плотности ложных долек в печени у крыс 3-й группы также связывали с уменьшением объемных плотностей (V_v) коллагена в различных областях печени. Так, при исследовании объемных плотностей (V_v) коллагеновых волокон в печени крыс 3-й группы обнаружили, что в перипортальных пространствах величина указанного показателя уменьшилась на 23 % в период с 60-х по 90-е сутки, а в междольковых пространствах – на 50 %, составив $23,7 \pm 0,95$ и $6,4 \pm 0,45$ соответственно (Таблица 26, см. рисунок 30).

При этом величины объемных плотностей (V_v) коллагеновых волокон на 90-е сутки в печени у крыс 3-й группы в междольковых пространствах были меньше в 4,1 раза, а в перипортальных зонах – меньше в 2,3 раза по сравнению с величинами аналогичных показателей в печени животных 1-й группы в тот же период исследования (Таблица 26, см. рисунок 30). Полученные данные указывают на то, что ОД обладает противофибротической активностью при хроническом гепатозе, при этом, наиболее выраженный противофибротический

эффект, который, вероятно, обусловлен лучшей биодоступностью ОД в этой области в связи с особенностями кровоснабжения печеночных долек.

Уменьшение содержания ретикулярных волокон в печени крыс 3-й группы обнаруживали в перипортальных пространствах к 90-м суткам эксперимента в 2,1 раза, где объёмная плотность (V_v) ретикулярных волокон составила $(2,6 \pm 0,44) \%$ (Таблицу 26, см. рисунок 31) и была меньше величины аналогичного показателя у нелеченых животных 1-й группы на 31 % $(3,8 \pm 0,63)$. При этом величина объёмной плотности (V_v) ретикулярных волокон в междольковых пространствах не изменялась на протяжении эксперимента в печени крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) и не отличалась от таковой у нелеченых животных (1-я группа) на 90-е сутки эксперимента (Таблица 26, см. рисунок 31).

Таблица 26 – Объёмные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени крыс при лечении окисленным декстраном хронического гепатоза смешанной токсической этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
V_v коллагеновых волокон в перипортальных пространствах (%)	60	1-я группа (нелеченые)	$56,70 \pm 1,74$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(30,60 \pm 1,21)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$54,40 \pm 1,58$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(23,70 \pm 0,95)^*$
V_v коллагеновых волокон междольковых пространствах (%)	60	1-я группа (нелеченые)	$22,20 \pm 0,76$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(12,60 \pm 0,69)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$26,50 \pm 0,86$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(6,40 \pm 0,45)^*$
V_v ретикулярных волокон в перипортальных пространствах (%)	60	1-я группа (нелеченые)	$4,30 \pm 0,67$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$5,60 \pm 0,56$
	90	1-я группа (нелеченые)	$3,80 \pm 0,63$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(2,60 \pm 0,44)^*$

Продолжение таблицы 26

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv ретикулярных волокон в междольковых пространствах (%)	60	1-я группа (нелеченые)	3,60 ± 0,62
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	3,70 ± 0,63
	90	1-я группа (нелеченые)	3,00 ± 0,55
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	2,60 ± 0,48
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

Уменьшение объёмной плотности коллагена в перипортальных пространствах у крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) связывали с уменьшением количества фибробластов, численная плотность (Nai) которых в печени животных 3-й группы к 90-м суткам снизилась на 46 % в сравнении с предыдущим периодом исследования (30-е сутки) в той же группе (Таблица 27, Рисунок 32). При этом показатели численных плотностей (Nai) фибробластов в различных морфологических областях печени, перипортальных и междольковых, к 90-м суткам были меньше величин аналогичных показателей в печени крыс 1-й группы (нелеченые) на 90-е сутки на 46 % и 60 % соответственно (Таблица 27). Но при хроническом гепатозе на 90-е сутки эксперимента убыль фибробластов не имела явной связи с механизмом апоптоза фибробластов, поскольку численная плотность фибробластов, экспрессировавших p53, составляла $0,2 \pm 0,09$ и была в 12,5 раза меньшей в сравнении с таковой в печени нелеченых крыс 1-й группы (Таблица 27). Коллаген-синтетическая функция фибробластов при этом существенно не изменилась у крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) с 60-х по 90-е сутки эксперимента, однако была меньше величины аналогичного показателя у крыс 1-й группы (нелеченые) на 24 % на 90-е сутки (Таблица 27). Кроме того, полученные данные указывают на связь апоптоза

фибробластов и экспрессию ими p53 при остром гепатозе, с воздействием токсических факторов (тетрахлорметана и этанола).

Таблица 27 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени крыс при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai фибробластов в перипортальных пространствах	60	1-я группа (нелеченые)	29,70 ± 0,58
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(28,80 ± 0,67)*
	90	1-я группа (нелеченые)	28,40 ± 0,77
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(15,40 ± 0,49)*
Nai фибробластов в междольковых пространствах	60	1-я группа (нелеченые)	23,60 ± 0,52
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(12,50 ± 0,39)*
	90	1-я группа (нелеченые)	16,50 ± 0,51
		3 группа (ОД с 30-х суток)	(6,50 ± 0,24)*
Коллаген-синтетическая активность фибробластов	60	1 группа (нелеченые)	1,40 ± 0,04
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(1,00 ± 0,04)*
	90	1-я группа (нелеченые)	1,80 ± 0,05
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(1,30 ± 0,06)*
Nai фибробластов, экспрессирующих p53	60	1-я группа (нелеченые)	4,00 ± 0,33
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	1,70 ± 0,30
	90	1-я группа (нелеченые)	2,50 ± 0,26
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(0,20 ± 0,09)*
Примечание — * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.			

При микроскопическом исследовании численных плотностей (Nai) клеток Купфера, экспрессировавших MMP-9 и MMP-2 в печени у животных 3-й группы (ОД с 30-х суток), обнаружили, что величины указанных показателей

уменьшились на 50 % и 45 % соответственно к 90-ым суткам эксперимента (Таблица 28) и были меньше величин аналогичных показателей в печени крыс из 1-й группы (нелеченые) на 50 % в тот же период исследования (Таблица 28).

Численная плотность (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1, в печени животных 3-й группы (ОД с 30-х суток) с 60-х по 90-е сутки уменьшилась на 62 %, составив $1,30 \pm 0,16$, и была на 43 % меньшей в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени животных 1-й группы (нелеченые) на 90-е сутки (Таблица 28).

Таблица 28 – Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в печени крыс при хроническом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai клеток Купфера	60	1-я группа (нелеченые)	$3,4 \pm 0,15$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$3,00 \pm 0,18$
	90	1-я группа (нелеченые)	$2,60 \pm 0,13$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(3,60 \pm 0,18)^*$
Nai клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2	60	1-я группа (нелеченые)	$3,40 \pm 0,21$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(2,20 \pm 0,13)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$2,50 \pm 0,15$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(1,20 \pm 0,12)^*$
Nai клеток Купфера, экспрессирующих MMP-9	60	1-я группа (нелеченые)	$3,70 \pm 0,33$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(2,20 \pm 0,18)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$2,20 \pm 0,21$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(1,10 \pm 0,14)^*$
Nai клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1	60	1-я группа (нелеченые)	$1,10 \pm 0,15$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(3,40 \pm 0,15)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$3,00 \pm 0,11$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(1,30 \pm 0,16)^*$

Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемой 3-й группы от величин аналогичных показателей 1-й контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.

В структуре паренхимы печени крыс 3-й группы преобладали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, объемная плотность (V_v) которых к 90-м суткам эксперимента увеличилась на 15 %, составив $71,10 \pm 1,18$ (Таблица 29). Среди гепатоцитов, которые находились в состоянии дистрофии, располагались неизмененные гепатоциты, объемная плотность (V_v) которых к 90-ым суткам эксперимента уменьшилась на 47 % в печени животных из 3-й группы (Таблица 29). Однако, объемная плотность (V_v) гепатоцитов, находящихся в состоянии некроза в печени у крыс 3-й группы на 90-е сутки составила $(7,30 \pm 0,67) \%$, уменьшившись на 24 % в сравнении с предыдущим (30-е сутки) периодом эксперимента (Таблица 29). Эти изменения могут быть обусловлены проявлением внутриклеточной регенерации в гепатоцитах, поскольку численная плотность двухъядерных гепатоцитов на протяжении эксперимента в печени крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) не изменялась (Таблица 29). Увеличение объёмной плотности дистрофически измененных гепатоцитов в печени у крыс 3-й группы ввиду уменьшения объёмной плотности некротизированных гепатоцитов, вероятно, связано с накоплением ОД в лизосомальном аппарате гепатоцитов [159].

При сравнении результатов исследования печени животных 3-й группы выявили, что на 90-е сутки объемная плотность (V_v) неизмененных гепатоцитов была больше в 3,7 раза, а величина объемной плотности (V_v) гепатоцитов в состоянии вакуольной дистрофии больше на 33 %, в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени крыс 1-й группы (Таблица 29, Рисунок 32). При этом, объемная плотность (V_v) гепатоцитов в состоянии некроза в печени крыс 3-й группы на 90-е сутки была в 3,9 раза меньше в сравнении с таковой у нелеченых крыс 1-й группы в этот же период исследования (Таблица 29).

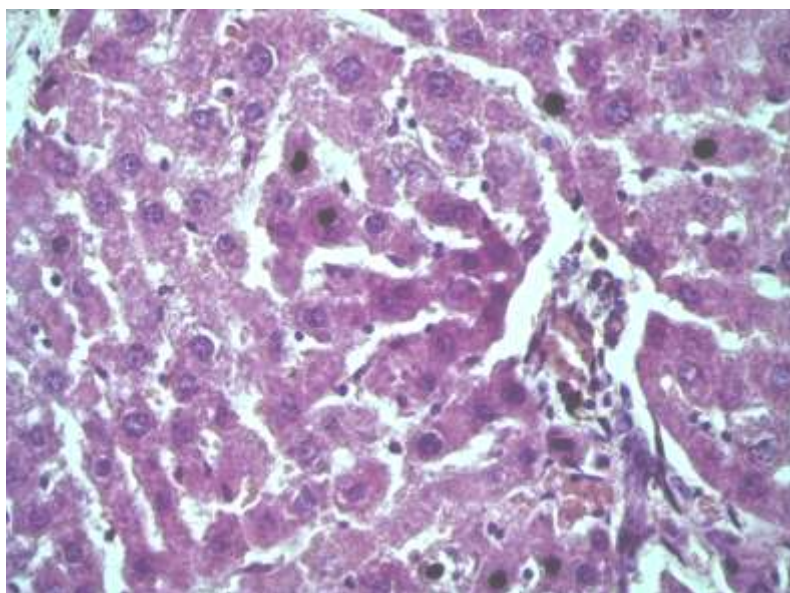


Рисунок 32 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве в печени у крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Таблица 29 – Численная плотность (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов, гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (V_v) не измененных гепатоцитов в состояниях дистрофии, некроза в печени при лечении хронического гепатоза окисленным декстраном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
V_v неизмененных гепатоцитов (%)	60	1-я группа (нелеченые)	$4,60 \pm 0,56$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(6,50 \pm 0,46)^*$
	90	1-я группа (нелеченые)	$1,00 \pm 0,21$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$(3,70 \pm 0,68)^*$

Продолжение таблицы 29

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv гепатоцитов в состоянии дистрофии (%)	60	1-я группа (нелеченые)	42,30 ± 1,15
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(60,40 ± 1,32)*
	90	1-я группа (нелеченые)	47,40 ± 1,38
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(71,10 ± 1,18)*
Vv гепатоцитов в состоянии некроза (%)	60	1-я группа (нелеченые)	27,20 ± 1,31
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(9,60 ± 0,65)*
	90	1-я группа (нелеченые)	28,20 ± 1,17
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(7,30 ± 0,67)*
Nai двухъядерных гепатоцитов	60	1-я группа (нелеченые)	0,60 ± 0,08
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(1,00 ± 0,12)*
	90	1-я группа (нелеченые)	0,30 ± 0,06
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	0,60 ± 0,08
Nai гепатоцитов, экспрессирующих p53	60	1-я группа (нелеченые)	4,00 ± 0,33
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	1,70 ± 0,30
	90	1-я группа (нелеченые)	2,50 ± 0,26
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(0,20 ± 0,09)*
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$			

Численная плотность гепатоцитов (Nai), экспрессирующих p53, в печени животных 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента составляла $1,70 \pm 0,30$ (см. таблицу 29), а к 90-м сутками величина данного показателя в этой же группе уменьшилась в 8,5 раза (см. таблицу 29) и была меньше таковой в печени крыс 1-й группы (нелеченые) в 12,5 раза на 90-е сутки эксперимента (см. таблицу 29). Полученные данные, очевидно, указывают на гепатопротективный эффект при введении ОД в условиях хронического гепатоза у крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток), реализующийся путем внутриклеточной

регенерации в гепатоцитах, а так же снижением проявлений апоптоза в гепатоцитах.

Менее выраженные некротические изменения в паренхиме печени крыс 3-й группы (ОД с 30-х суток) поддерживались более благоприятными трофическими условиями в связи с меньшим количеством крупных склерозированных сосудов в сравнении с таковыми в печени крыс 1-й группы (нелеченые). Так в печени животных 3-й группы (ОД с 30-х суток) численная плотность (N_{ai}) кровеносных сосудов на 60-е сутки эксперимента составляла $5,70 \pm 0,15$ в перипортальных пространствах и $3,20 \pm 0,09$ – в междольковых пространствах, уменьшившись на 28 % и 40 % соответственно к 90-м суткам эксперимента (Таблица 30), а объемная плотность (V_v) кровеносных сосудов в печени животных 3-й группы (ОД с 30-х суток) уменьшилась на 46 % к 90-м суткам эксперимента (Таблица 30). При этом численная плотность (N_{ai}) и объемная плотность (V_v) кровеносных сосудов в печени у крыс 1-й группы была больше таковой у крыс 3-й группы на 30 % и 42 % соответственно (Таблица 30).

Таблица 30 – Объемная (V_v) и численные (N_{ai}) плотности кровеносных сосудов, в печени у крыс, при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
N _{ai} кровеносных сосудов в перипортальных пространствах	60	1-я группа (нелеченые)	$5,00 \pm 0,12$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$5,70 \pm 0,15$
	90	1-я группа (нелеченые)	$4,80 \pm 0,16$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$4,10 \pm 0,15$
N _{ai} кровеносных сосудов в междольковых пространствах	60	1-я группа (нелеченые)	$3,20 \pm 0,12$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$3,20 \pm 0,09$
	90	1-я группа (нелеченые)	$2,70 \pm 0,10$
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	$1,90 \pm 0,08$

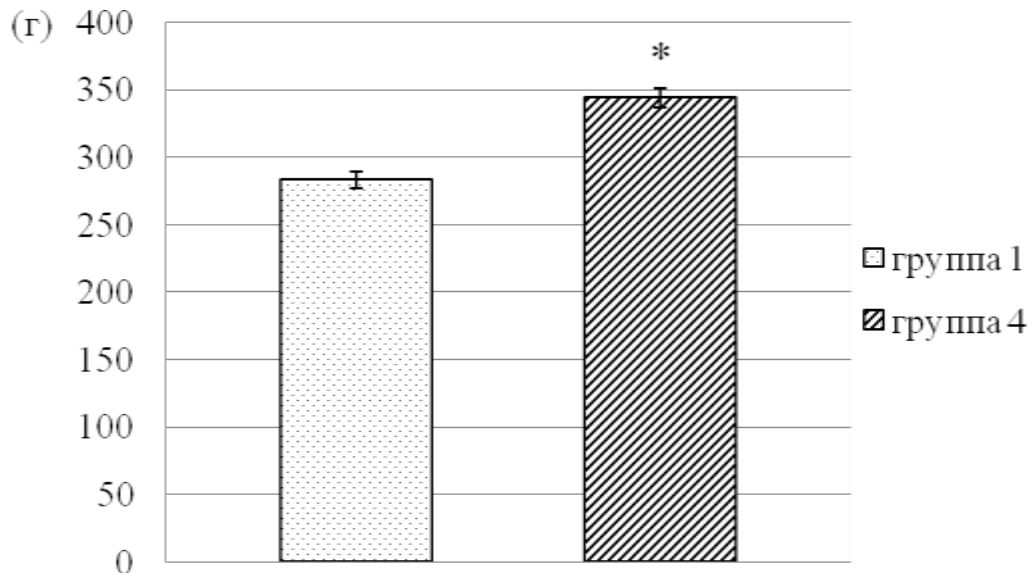
Продолжение таблицы 30

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv кровеносных сосудов в (%)	60	1-я группа (нелеченые)	5,60 ± 0,73
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	(2,80 ± 0,46)*
	90	1-я группа (нелеченые)	2,60 ± 0,48
		3-я группа (ОД с 30-х суток)	1,50 ± 0,43
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.			

3.6 Морфологические изменения в печени крыс, получавших окисленный декстран при сформированном циррозе печени смешанной (алкогольной, тетрахлометановой) этиологии

Масса тела крыс 4-й группы на 90-е сутки составила ($343,60 \pm 7,09$) г и была на 17 % больше таковой у крыс 1-й группы – ($283,40 \pm 6,17$) г (Рисунок 33). При вскрытии крыс 4-й группы проявлений гидроторакса, асцита, геморрагического синдрома не обнаруживали.

Печень у животных 4-й группы была желто-красного цвета, дряблой консистенции, поверхность ее была гладкой с редкими втяжениями (Рисунок 34).



Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин в других группах, $p \leq 0,05$.

Рисунок 33 – Масса крыс (г) на 90-е сутки в 1-й группе (нелеченые) и 4-й группе (ОД с 60-х суток) при посттоксическом гепатозе у крыс ($M \pm m$)



Рисунок 34 – Макроскопический вид печени крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала токсического воздействия

При гистологическом исследовании печени крыс 4-й группы обнаружили, что численная плотность (N_{ai}) ложных долек была меньше на 30 %, а их площадь больше на 40 % в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени крыс 1-й группы (Таблица 31, Рисунок 35).

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения ОД при лечении осложнений сформированного цирроза печени, таких как асцит, гидроторакс, геморрагический синдром. Кроме того, ОД препятствует формированию ложных долек в печени при циррозе.

Уменьшение численной плотности (N_{ai}) ложных долек при сформированном циррозе печени, и отсутствие проявлений осложнений, вероятно, связано с ранее рассмотренным в настоящем исследовании гепатопротективным и противофибротическим эффектом ОД.

Таблица 31 – Численная плотность (N_{ai}) и площадь ложных долек (μm^2) в печени крыс при лечении окисленным декстраном сформированного посттоксического цирроза печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai ложных долек	90	1-я группа (нелеченые)	$11,80 \pm 0,31$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(8,30 \pm 0,30)^*$
Площадь ложных долок (μm^2)	90	1-я группа (нелеченые)	$140\ 199,80 \pm 19\ 300,79$
		4 группа (ОД с 60-х суток)	$(235\ 823,49 \pm 17\ 701,31)^*$
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.			

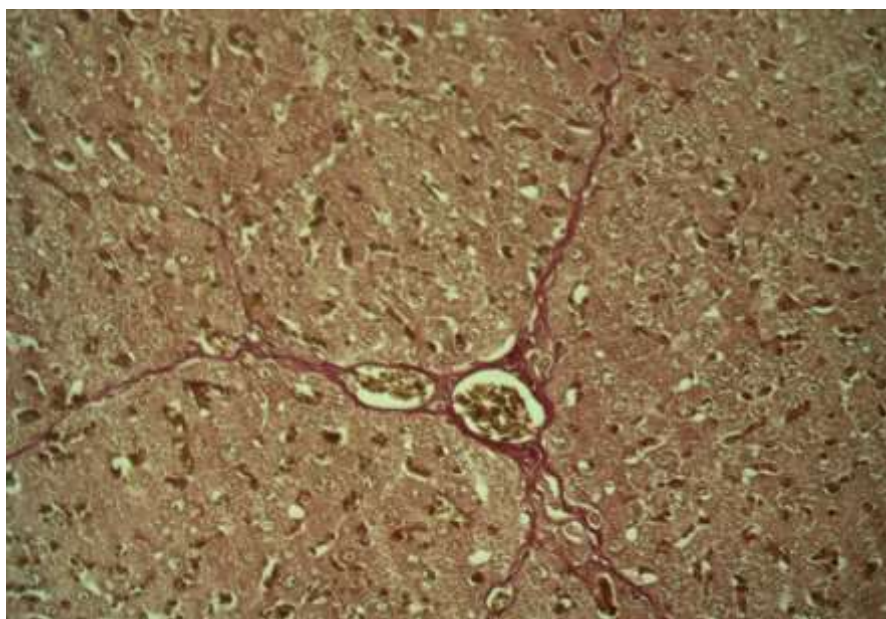


Рисунок 35 – Ложные дольки, коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах в печени у крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска по методу Ван Гизона.

Увеличение $\times 200$

Так в печени крыс 4-й группы со сформированным циррозом печени, получавших ОД с 60-х суток, когда в печени возникали типичные для цирроза преобразования в виде ложных долек, и наблюдали развитие типичных осложнений (гидроторакс, асцит, геморрагический синдром) к 90-ым суткам эксперимента объемная плотность (Vv) коллагена в перипортальных пространствах была в 2,5 раза меньшей, а в междольковых пространствах в 5 раз меньшей, в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени животных 1-й группы (нелеченые) в этот же период наблюдения (Таблица 32, Рисунок 35). Объёмная плотность (Vv) ретикулярных волокон в печени животных 4-й группы (лечение ОД с 60-х суток) в междольковых пространствах были меньшими в 2 раза, а в перипортальных пространствах на 40 %, в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени животных 1-й группы (Таблица 32, Рисунок 36). Полученные данные указывают на противοфибротическую эффективность ОД при лечении сформированного цирроза печени.

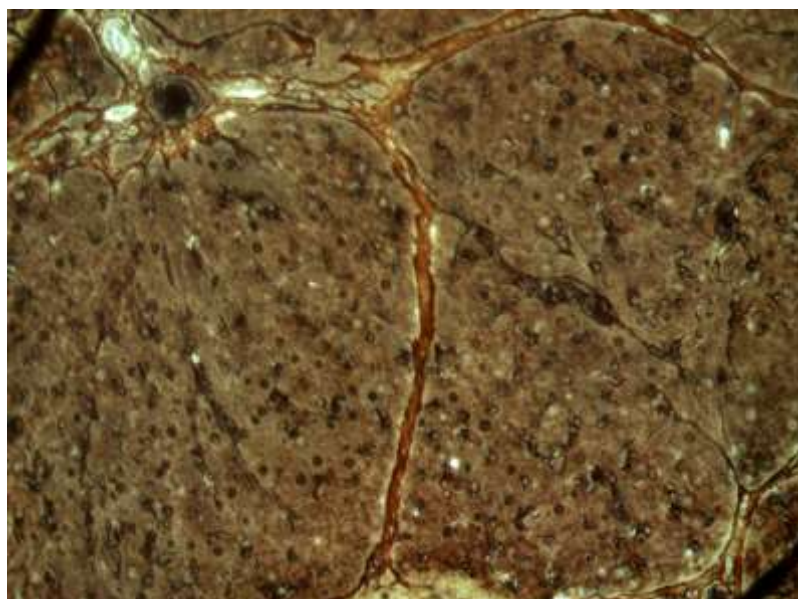


Рисунок 36 – Ретикулярные волокна в междольковых, перипортальных пространствах, в печени у крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска методом импрегнации серноокислым серебром.

Увеличение $\times 200$

Таблица 32 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени крыс при лечении окисленным декстраном сформированного посттоксического цирроза печени смешанной этиологии ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
V_v коллагеновых волокон в перипортальных пространствах (%)	90	1-я группа (нелеченые)	$54,40 \pm 1,58$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(21,00 \pm 0,80)^*$
V_v коллагеновых волокон междольковых пространствах (%)	90	1-я группа (нелеченые)	$26,50 \pm 0,86$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(5,0 \pm 0,5)^*$
V_v ретикулярных волокон в перипортальных пространствах (%)	90	1-я группа (нелеченые)	$3,80 \pm 0,63$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(2,30 \pm 0,42)^*$

Продолжение таблицы 32

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv ретикулярных волокон в междольковых пространствах (%)	90	1-я группа (нелеченые)	3,00 ± 0,55
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(1,50 ± 0,46)*
Примечание: * – отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.			

В печени животных 4-й группы (ОД с 60-х суток) численная плотность (Nai) фибробластов на 90-е сутки после токсического воздействия в перипортальных пространствах была меньше на 32 %, а в междольковых пространствах – на 51 % в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени животных 1-й группы (нелеченые) (Таблица 33). При этом коллаген-синтетическая функция фибробластов в печени животных 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки была меньше в 2 раза в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) (Таблица 33).

Однако, при проведении корреляционного анализа снижение численной плотности (Nai) фибробластов не имело связи с уменьшением объема коллагеновых волокон (корреляционная связь $-0,01$ по методу Пирсона), следовательно, уменьшение количества фибробластов и их коллаген-синтетической активности отчасти способствует реализации противифибротической эффективности ОД, но более вероятен путь блокирования сборки коллагена из тропоколлагена, «созревания» ретикулярного волокна.

Таблица 33 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53 в печени у крыс, при циррозе печени смешанной этиологии и лечении его окисленным декстраном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai фибробластов в перипортальных пространствах	90	1-я группа (нелеченые)	28,40 ± 0,77
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(19,30 ± 0,45)*
Nai фибробластов в междольковых пространствах	90	1-я группа (нелеченые)	16,50 ± 0,51
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(8,10 ± 0,32)*
Коллаген-синтетическая «активность» фибробластов	90	1-я группа (нелеченые)	1,80 ± 0,05
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(0,90 ± 0,04)*
Nai фибробластов экспрессирующие p53	90	1-я группа (нелеченые)	2,50 ± 0,26
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	2,20 ± 0,24
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от величин аналогичных показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

При исследовании численных плотностей (Nai) клеток Купфера в печени крыс 1-й и 4-й группы отличий не обнаруживали. Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессировавших MMP-9 и MMP-2, в печени у крыс 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки была меньше на 23 % и 24 % соответственно в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени животных 1-й группы (нелеченые) (Таблица 34). Численная плотность (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1 в печени животных 4-й группы (ОД с 60-х суток) была меньше на 30 % в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени у крыс в 1-й группы (нелеченые) (Таблица 34). Таким образом, меньшая экспрессия матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в печени крыс 4-й группы в сравнении с таковой у нелеченных животных

1-й группы указывает на отсутствие влияния клеток Купфера и ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, на антифибротический эффект ОД, свидетельствуя об ином механизме блокирования процессов фиброзирования печени ОД при циррозе печени – путем блокирования сборки коллагена.

Таблица 34 – Численные плотности (Nai) клеток Купфера экспрессирующие MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в печени у крыс, при циррозе печени смешанной этиологии и лечении его окисленным декстраном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai клеток Купфера	90	1-я группа (нелеченые)	2,60 ± 0,13
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	3,00 ± 0,16
Nai клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2	90	1-я группа (нелеченые)	2,50 ± 0,15
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(1,90 ± 0,13)*
Nai клеток Купфера, экспрессирующих MMP-9	90	1-я группа (нелеченые)	2,20 ± 0,21
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(1,70 ± 0,16)*
Nai клеток Купфера, экспрессирующих TIMP-1	90	1-я группа (нелеченые)	3,00 ± 0,11
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	2,10 ± 0,20
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, $p \leq 0,05$.			

Объемная плотность (V_v) неизмененных гепатоцитов на 90-е сутки в печени животных 4-й группы (ОД с 60-х суток) была в 4 раза большей, по сравнению с величиной аналогичного показателя в печени крыс 1-й группы (нелеченые) (Таблица 35, Рисунок 37). При этом объемные плотности (V_v) гепатоцитов в состоянии некроза и дистрофически-измененных гепатоцитов в печени животных 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки после начала токсического воздействия были меньше в 2,8 раза и на 17 % меньшими, соответственно, в сравнении с величинами аналогичных показателей в печени животных 1-й группы (нелеченые) (Таблица 35, Рисунок 37). При исследовании печени крыс 4-й группы численная

плотность (Nai) гепатоцитов, экспрессирующих p53, была в 25 раз меньшей в сравнении с таковой на 90-е сутки в печени животных 1-й группы (Таблица 35, Рисунок 39). Полученные данные указывают на гепатопротективный эффект окисленного декстрана при посттоксическом циррозе печени.

Кроме того, введение ОД крысам 4-й группы (ОД с 60-х суток) при сформированном циррозе печени способствовало репаративной регенерации гепатоцитов, проявляясь большей численной плотностью (Nai) двухъядерных гепатоцитов на 90-е сутки (на 63 %) в сравнении с величиной аналогичного показателя в печени крыс 1-й группы (Таблица 35, Рисунок 37), что, по-видимому, связано со способностью ОД накапливаться в лизосомальном аппарате гепатоцитов [159, 160]. При этом существенных отличий между объемными (Vv) и численными (Nai) плотностям кровеносных сосудов в печени у животных 4-й группы (ОД с 60-х суток) и 1-й группы на 90-е сутки (нелеченые) не наблюдали (Рисунок 38).

Таблица 35 – Численная плотность (Nai) двухъядерных гепатоцитов, гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (Vv) не измененных гепатоцитов в состояниях дистрофии, некроза в печени крыс при посттоксическом циррозе печени смешанной этиологии и лечении его окисленным декстраном ($M \pm m$)

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Vv неизмененных гепатоцитов (%)	90	1-я группа (нелеченые)	$1,00 \pm 0,21$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(4,10 \pm 0,48)^*$
Vv гепатоцитов в состоянии дистрофии (%)	90	1-я группа (нелеченые)	$47,40 \pm 1,38$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(57,90 \pm 1,51)^*$
Vv гепатоцитов в состоянии некроза (%)	90	1-я группа (нелеченые)	$28,20 \pm 1,17$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(10,40 \pm 1,05)^*$
Nai двухъядерных гепатоцитов	90	1-я группа (нелеченые)	$0,30 \pm 0,06$
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	$(0,80 \pm 0,14)^*$

Продолжение таблицы 35

Исследуемый показатель	Период после начала токсического воздействия (сутки)	Исследуемые группы	Величины исследуемых показателей
Nai гепатоцитов, экспрессирующих p53	90	1-я группа (нелеченые)	2,50 ± 0,26
		4-я группа (ОД с 60-х суток)	(0,10 ± 0,05)*
Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин показателей контрольной группы того же периода исследования, p ≤ 0,05.			

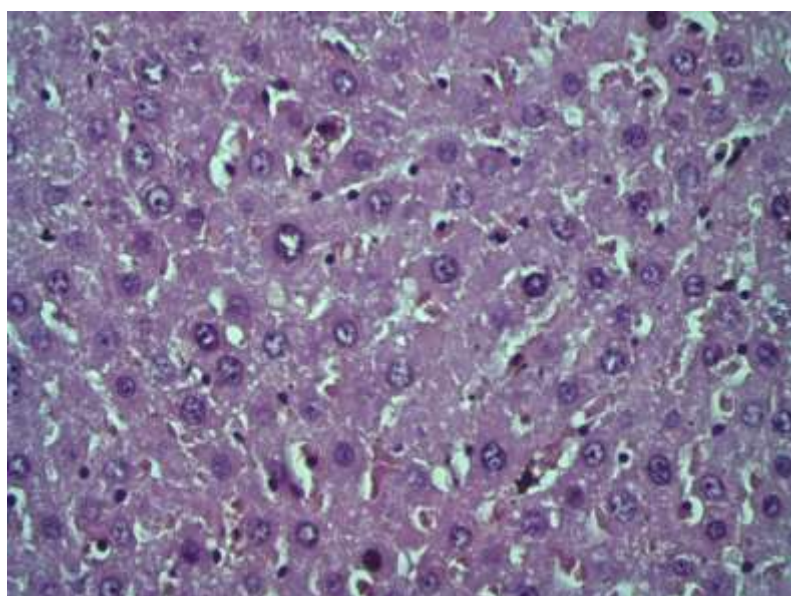
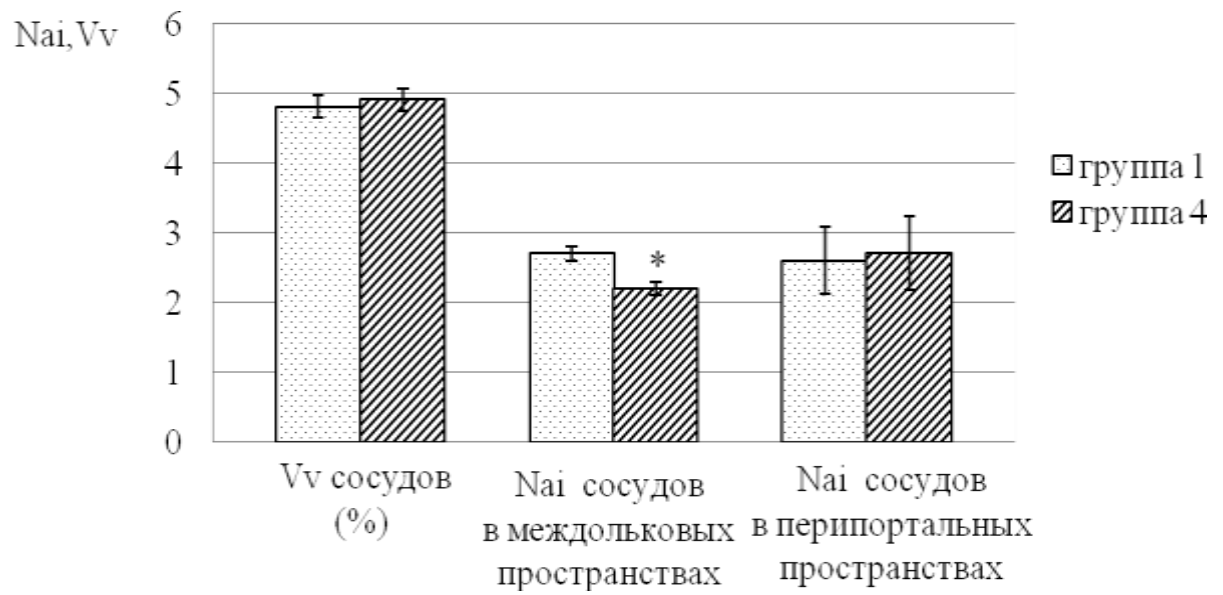


Рисунок 37 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера в печени у крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента окраска по гематоксилин эозину. Увеличение $\times 400$



Примечание – * отмечены достоверные отличия величин показателей исследуемых групп от аналогичных величин в других группах, $p \leq 0,05$.

Рисунок 38 – Численная (Nai) и объемная (Vv) плотности кровеносных сосудов в печени крыс в различных областях печени на 90-е сутки лечения окисленным декстраном сформированного посттоксического цирроза печени ($M \pm m$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполненной экспериментальной работы выявили, что применение ОД препятствует развитию отёчного синдрома (асцита, гидроторакса), геморрагического синдрома при острых и хронических гепатозах смешанной токсической этиологии, посттоксическом циррозе печени в связи с уменьшением числа ложных долек при сформированном циррозе печени в 2,5 раза. При этом применение ОД на при токсических гепатозах (остром и хроническом) препятствует цирротической трансформации печени. Эти свойства ОД связаны с его противофибротической эффективностью, которая была неоднократно продемонстрирована в других органах, на других экспериментальных моделях [58, 125, 145, 160, 162, 164, 222].

При исследовании полученных в настоящем эксперименте данных у крыс из 1-й группы нами были обнаружены гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, которые занимали от 42 % до 47 % паренхимы печени в разные периоды исследования. Некротизированные гепатоциты располагались в паренхиме печени диссеминировано, так же как и дистрофически измененные гепатоциты, при этом величина клеток в состоянии некроза была меньше и составляла от 28 % до 37 % паренхимы органа в период с 30-х по 90-е сутки эксперимента соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что не все дистрофически измененные клетки подвергаются некрозу.

У животных, получавших токсиканты и ОД, наблюдали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии, поскольку продукты метаболизма токсикантов инициируют образование липидных перекисей в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулума и, в первую очередь, повреждают его мембраны, проницаемость которых увеличивается и формирует «картину» вакуольной дистрофии [132, 163]. Однако, гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии были крупнее у животных, получавших ОД, чем гепатоциты у интактных крыс и у животных, получавших только токсиканты, – видимо в связи с пиноцитозом большого количества лизосомотропного ОД такие клетки

занимали от 58 % до 71 % паренхимы органа [159, 163]. При этом объемная плотность некротически измененных гепатоцитов у животных, получавших с токсикантами ОД, была до 3,9 раза меньше (у крыс 2-й, 3-й и 4-й групп), чем у крыс, которым ОД не вводили (1-я группа).

Из приведенных данных представляется очевидным, что ОД обладает выраженными гепатопротекторными свойствами и способствует стимуляции процессов внутриклеточной репаративной регенерации, о возможности которой у млекопитающих писал академик Д. С. Саркисов [116]. Об этом свидетельствует отсутствие увеличения численной плотности двухъядерных гепатоцитов – результата эндомиозов – при уменьшении объёмных плотностей некрозов гепатоцитов и их апоптоза. Очевидно, что эти свойства ОД сопряжены с его лизосомотропностью [164].

Еще один феномен, тесно связанный с лизосомотропностью ОД, это медленная биodeградируемость ОД. В связи с медленной биodeградируемостью (по результатам с тритиевой меткой) ОД выводится из организма через 7 суток [162]. В более ранних работах ряда авторов в макрофагах наблюдали явление, названное ими «феноменом пролонгированной персистенции лизосомотропных факторов разной природы». Данный феномен связан с избирательным накоплением веществ в вакуолярно-лизосомальном аппарате клеток в связи с медленной деградацией накопленных «факторов» или отсутствием таковой [159]. Также в ряде работ длительное (6 месяцев) лечение мышей противотуберкулезной композицией изониазида с ОД приводило к гипертрофии эпителиоидных клеток типа «А» в связи с гиперплазией их внутриклеточных мембран в 2 раза, прикрепленных рибосом – в 2 раза и свободных рибосом в полисомах – в 3 раза [162]. Поглощение перитонеальными макрофагами синтетических наноалмазов увеличивало их прорегенеративный потенциал, повышало экспрессию и секрецию лизосомальных протеаз – катепсина В и D, – матриксных металлопротеиназ 1 и 9 [53]. При этом в работе А. В. Чечушкова, П. М. Кожина, Н. С. Зайцевой (2015) указано, что ОД усиливает альтернативную активацию макрофагов. Все эти вышеприведенные данные ряда исследовательских работ и полученные в ходе

проведенного эксперимента результаты свидетельствуют о том, что феномен «пролонгированной персистенции» в вакуольном аппарате клеток лизосомотропных веществ может проявляться неспецифической стимуляцией активности пластических процессов в них, если они не обладают деструктивными свойствами в отношении поглотивших их клеток. Возможно, что данный феномен имел место при гепатозах и циррозе печени в гепатоцитах у животных, получавших ОД на всем протяжении эксперимента, а не только в фагоцитирующих клетках, численная плотность которых на протяжении эксперимента не изменялась.

В работе Д. А. Ильина, С. А. Архипова, В. А. Шкурупия (2017) указано, что инициация фиброза печени, возможно, опосредована макрофагами, активированными продуктами некроза гепатоцитов, а также синтезируемыми ими профибротическими цитокинами. В качестве таковых можно рассматривать и клетки Купфера, и «мигрирующие» макрофаги. Ранее в разных экспериментальных моделях и разных условиях рядом авторов было показано, что фиброз может формироваться без деструктивных процессов, но при патологических состояниях, «несущих» в себе потенциальную угрозу их развития в органах [56, 125, 162]. Вероятно, фиброз является приспособительной реакцией, «направленной» на сохранение структурного гомеостаза, без очевидных механизмов контроля ее «достаточности» [125].

С учетом ранее полученных данных очевидно, что антифибротический эффект ОД может быть детерминирован условиями эксперимента [164]. Он дозозависим, что определяется возможностью проникновения ОД к местам сборки коллагена из тропоколлагена. Окисленный декстран (ОД), благодаря наличию альдегидных групп, может вступать в альдегид-альдегидные взаимодействия с молекулами тропоколлагена, образуя прочные связи и блокируя тем самым сборку коллагеновых волокон, которая происходит вне фибробластов – в интерстиции [288]. Таким образом, видимо, имеет значение доступность тропоколлагена для молекул ОД. В ходе настоящего эксперимента были обнаружены существенные различия в проявлениях антифибротического эффекта

введения ОД в разных микроанатомических зонах печени – междольковых и перипортальных. Согласно полученным данным в печени крыс всех групп получавших ОД наиболее выраженный антифибротический эффект был замечен в междольковых пространствах (до 5 раз меньшая объёмная плотность коллагена), при этом в перипортальных пространствах обнаруживали уменьшение объёмной плотности (Vv) коллагена до 2,5 раза, в сравнении с величинами аналогичных показателей у нелеченых животных. По-видимому, наряду с увеличением возможности контакта ОД с тропоколлагеном и в связи с вновь образованными кровеносными сосудами, синусоидальными капиллярами в указанных микроанатомических зонах обеспечивается антифибротическая эффективность ОД в большей степени в междольковых пространствах по сравнению с перипортальными зонами, зависящая от топологии коллагена относительно печеночных долек.

При этом противофибротическая эффективность ОД мало зависела от уменьшения количества фибробластов у крыс, получавших ОД интраперитонеально при остром и хроническом токсических гепатозах, на что указывало отсутствие корреляционной связи между объёмными плотностями коллагена и численными плотностями фибробластов у крыс 2-й, 3-й групп. При этом убыль фибробластов из печени при токсических остром и хроническом гепатозе была связана с их апоптозом, индуцированным сочетанным токсическим воздействием тетрахлорметана и этанола, на что указывает снижение экспрессии p53 в фибробластах после прекращения введения указанных токсических факторов крысам (после 60-х суток) к 90-ым суткам эксперимента, как у нелеченых крыс (1-я группа), так и в печени животных при хроническом гепатозе (3-я группа), циррозе печени (4-я группа).

О дозозависимости противофибротического эффекта свидетельствуют данные, полученные при анализе данных настоящего исследования: более длительный прием ОД (в течение 60-и суток) оказывает более выраженный противофибротический и гепатопротективный эффект, в сравнении с 30-дневным периодом введения ОД. Что согласуется с данными литературы: наиболее

эффективными по антифибротическому эффекту были максимальные дозы ОД, при которых выявили снижение фиброзирования органов у мышей (в 4 раза в печени и более чем в 8 раз в легких).

Согласно проведенным нами иммуногистохимическим и морфометрическим исследованиям, интраперитонеальное лечение посттоксического цирроза печени ОД имеет очевидные позитивные результаты: стимулируются процессы внутриклеточной репаративной регенерации и регенерации на клеточном уровне, в том числе, за счет способности окисленного декстрана стимулировать пластические процессы в гепатоцитах.

Эти данные не исключают высказанную нами выше гипотезу о том, что основным механизмом уменьшения фибротических осложнений является феномен альдегид-альдегидных взаимодействий окисленного декстрана и тропоколлагена.

ВЫВОДЫ

1. Окисленный декстран обладает гепатопротективными свойствами: снижает некротические изменения (при остром гепатозе – на 50 %; при хроническом гепатозе – в 3,9 раза; при циррозе – в 2,8 раза в сравнении с нелечеными животными, $p \leq 0,05$) в паренхиме печени и стимулирует процессы внутриклеточной репаративной регенерации гепатоцитов при токсическом гепатозе (увеличение количества двухъядерных гепатоцитов при хроническом гепатозе до 40 % в сравнении с нелечеными животными, $p \leq 0,05$) и циррозе печени (увеличение количества двухъядерных гепатоцитов при циррозе до 63 % в сравнении с нелечеными животными, $p \leq 0,05$).

2. Окисленный декстран является эффективным антифибротическим средством для профилактики фиброза печени при токсическом хроническом гепатозе, коррекции сформированного цирроза печени: препятствуя формированию ложных долек в печени у животных, снижает выраженность фибропластических процессов в междольковых и внутридольковых пространствах печени.

А. Фиброзирование печени при токсических острых и хронических гепатозах имеет слабую корреляционную связь с процессами некроза в паренхиме печени ($r = -0,21$, $p \leq 0,05$).

Б. Раннее включение (с 1-х суток токсического воздействия) окисленного декстрана в схему коррекции острого гепатоза является эффективной профилактикой цирроза печени, предотвращает его формирование.

3. Коррекция окисленным декстраном токсических острых и хронических гепатозов, цирроза печени сопровождается снижением уровня пластических процессов в фибробластах, что проявляется в меньшей «фибропластической активности» фибробластов (при остром гепатозе – на 28 %, при хроническом гепатозе – на 24 %, при циррозе печени – на 50 % в сравнении с животными, получавшими только токсины, $p \leq 0,05$) и в уменьшении их количества (при остром гепатозе – в 3,4 раза, при хроническом гепатозе – в

2,5 раза, при циррозе печени в 2 раза в сравнении с животными, получавшими только токсины, $p \leq 0,05$), в том числе механизмом апоптоза.

4. Применение окисленного декстрана профилактирует осложнения (отёчный (асцит, гидроторакс) и геморрагический синдромы) у животных при токсических острых и хронических гепатозах, циррозе печени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК	активированные формы кислорода
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
НЖК	ненасыщенные жирные кислоты
ОД	окисленный декстран
СМФ	система моонуклеарных фагоцитов
ФП	фиброз печени
ФПП	феномен пролонгированной персистенции в вакуолярно-лизосомальном аппарате клеток
ЭПС	эндоплазматическая сеть
CCl ₄	четырёххлористый углерод
EGF	эпидермальный фактор роста фибробластов
FGF	фактор роста фибробластов
MMPs	матриксные металлопротеиназы
PDGF	фактор роста тромбоцитов
TGF- β	трансформирующий фактор роста β
TIMP	тканевые ингибиторы металлопротеиназ
TNF- α	фактор некроза опухоли
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 2002. – 307 с.
2. Азжаргал, Б. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах / Б. Азжаргал, Г. Батбаатар, Н. Бира // Сибирский медицинский журнал. – 2013 – Т. 3. – № 118. – С. 38–40.
3. Актуальні питання з проблеми атеросклерозу. Частина 3 / В. К. Казимирко, Т. С. Силантьєва, Л. Н. Иваницкая [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2018. – №. 73. – С. 3
4. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Д. Т. Абдурахманов // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 4. – С. 108–116.
5. Альтшулер, В. Б. Алкоголизм / В. Б. Альтшулер. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
6. Аникина, А. Г. Молекулярно-клеточные и морфологические особенности раннего фиброзирования легких мышей линии C57Bl/6 при гриппе A/H5N1 A/goose/Krasnoozerskoye/627/05 : специальность 03.04.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аникина Аурика Георгиевна; Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины. – Новосибирск, 2012. – 116 с. – Библиогр.: с. 110–115. – Текст : непосредственный.
7. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ / А. В. Аверьянов, М. В. Самсонова, А. Л. Черняев [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 48–53.
8. Бабак, О. Я. Проблемы фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – Т. 36. – №. 4. – С. 4–10.
9. Базарный, В. В. Лабораторная диагностика цирроза печени : учебное пособие / В. В. Базарный. – Екатеринбург : УГМУ, 2018. – 42 с.

10. Бакулин, И. Г. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления / И. Г. Бакулин, Н. В. Шаликиани // Доктор. Ру. – 2015. – №. 12. – С. 7–13.
11. Белова, Я. В. Механизмы развития патологических процессов в печени / Я. В. Белова, Ю. В. Алтуфьев // Естественные науки. – 2009. – № 3 (28). – С. 114–120.
12. Белоцкий, С. М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С. М. Белоцкий, Р. Р. Авталион. – Москва : Бином, 2008. – 239 с.
13. Билалова, А. Р. Клинико-биохимические особенности циррозов печени различного генеза / А. Р. Билалова, В. В. Макашова, Г. А. Шипулин // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. 6. – №. 3. – С. 59–67.
14. Биорезорбция пористых 3Э-матриц на основе коллагена в печени и мышечной ткани / П. В. Попрядухин, Г. Ю. Юкина, И. П. Добровольская [и др.] // Цитология. – 2017. – Т. 59. – № 9. – С. 609–616.
15. Бич, Т. А. Болезни печени и желчного пузыря: учеб.-метод. пособие / Т. А. Бич, А. С. Портянко. – Минск : БГМУ, 2013. – 40 с.
16. Бозо, И. Я. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? / И. Я. Бозо, Р. В. Деев, Г. П. Пинаев // Цитология. – 2010. – Т. 52. – № 2. – С. 99–109.
17. Большакова, Н. О. Анализ top-10 причин смертности населения Иркутской области в 2000 и 2020 гг. / Н. О. Большакова // Медицина завтрашнего дня : материалы XXI межрегион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участ., 19–22 апр. 2022 г. – Чита, 2022. – С. 242–243.
18. Борисов, А. Е. Цирроз печени и портальная гипертензия / А. Е. Борисов, В. А. Кащенко – Санкт-Петербург : Синтез Бук, 2009. – С. 154–160.
19. Буко, В. Перспективы противofiброзной терапии хронических заболеваний печени / В. Буко, О. Лукивская, Е. Белоновская // Наука и инновации. – 2013. – Т. 12. – №. 130. – С. 56–60.
20. Вершинин, А. А. Механизм индукции апоптоза при хронической

алкогольной интоксикации (научный обзор) / А. А. Вершинин, И. Е. Свиридов, В. В. Шилов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – №. 2. – С. 69–75.

21. Винницкая, Е. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта / Е. В. Винницкая, А. В. Киселева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – Т. 7. – С. 22–28.

22. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – Москва, 1972. – 252 с.

23. Влияние протеолитических ферментов, в присутствии терапевтических агентов, на структуру коллагена, как на модель кожи / А. А. Ванюшенкова, Е. С. Тузова, Н. С. Панюкова, А. А. Белов // Успехи в химии и химической технологии. – 2022. – Т. 36. – № 12. – С. 28.

24. Влияние профилактического введения окисленного декстрана на процессы повреждения и репаративной регенерации в печени мышей после их инфицирования вирусом гриппа А/Н5N1 / В. А. Шкурूपий, О. В. Потапова, Т. В. Шаркова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 485–490.

25. Воропаева, А. Е. Диспансеризация пациентов с вирус-ассоциированными циррозами печени в период пандемии covid-19 / А. Е. Воропаева, В. М. Мицура // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6. – №. 1. – С. 44–47.

26. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез / А. И. Ершова, Д. О. Аль Раши, А. А. Иванова, А. Н. Мешков // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 5. – С. 74–81.

27. Гистология. Схемы, таблицы и ситуационные задачи по частной гистологии человека: учебное пособие / С. Ю. Виноградов, С. В. Диндяев, В. В. Криштоп, И. Ю. Торшилова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 184 с.

28. Григоркевич, О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Л. Ю. Косова // Фармакокинетика и

фармакодинамика. – 2019. – № 2. – С. 3–16.

29. Григорьева, К. М. РИТ-клетки как специфические натуральные киллеры печени человека / К. М. Григорьева // *Forcipe*. – 2019. – Т. 2. – № S1. – С. 365–366.

30. Гуменова, А. А. Могут ли перисинусоидальные клетки быть региональными стволовыми [прогениторными] клетками печени? / А. А. Гуменова, А. Л. Киясов // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 33–40.

31. Гурова, С. В. Морфология. Гистология / С. В. Гурова. – Пермь : ИПЦ Прокрость, 2020. – 172 с.

32. Диденко, В. И. Современные методы определения фиброза печени / В. И. Диденко // *Гастроэнтерология*. – 2013. – Т. 48. – № 2. – С. 28–35.

33. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // *Биомедицинская химия*. – 2008. – Т. 54 (4). – С. 376 – 390.

34. Долматов В. Ю. Ультрадисперсные алмазы детонационного синтеза: свойства и применение // *Успехи химии*. – 2001. – Т. 70. – №. 7. – С. 687-708.

35. Дроздов, А. Заболевания крови / А. Дроздов, М. Дроздова. – Litres, 2008. – 760 с. : ил. – Текст : электронный // Литрес : электронно-библиотечная система : [сайт]. – URL: <https://www.litres.ru/andrey-drozdov/zabolevaniya-krovi/> / (дата обращения : 17.12.2022).

36. Ермолова, Т. В. Механизмы прогрессирования хронических заболеваний печени у пациентов с начальной стадией фиброза печени / Т. В. Ермолова, С. Ю. Ермолов // *Национальная Ассоциация Ученых*. – 2017. – № 4 (31). – С. 14–16.

37. Ефременко, Е. С. Протективное действие глицина при алкоголь-ассоциированных повреждениях клеток / Е. С. Ефременко // *Наука и образование: новое время*. – 2019. – №. 2. – С. 282–285.

38. Ешану, В. С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых

болезнях печени / В. С. Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – Т. 5. – С. 11–16.

39. Жерлицын, С. Н. Обзор встречаемости и классификация основных заболеваний печени у животных // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – Т. 44. – №. 2–3. – С. 40–42.

40. Жункейра, Л. К. Гистология : атлас / Л. К. Жункейра, Ж. Карнейро // пер. с англ., под ред. В. Л. Быкова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 576 с.

41. Журавлева, Л. В. Инновационные методы диагностики НАЖБП у больных сахарным диабетом / Л. В. Журавлева // 100 избранных лекций по эндокринологии / под ред. Ю. И. Караченцева, А. В. Казакова, Н. А. Кравчун, И. М. Ильиной. – Харьков : С.А.М., 2015. – Вып. 2, Т. 2. – С. 42–53.

42. Заболевания печени: патогенез и патологическая анатомия / А. П. Надеев, С. Н. Шилов, А. И. Зверева, М. А. Семушин. – Новосибирск : НГМУ, 2019. – 119 с.

43. Зенков, Н. К. Механизмы активации макрофагов / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, В. А. Шкурूपий // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127. – № 3. – С. 243–256.

44. Зиматкин, С. М. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы / С. М. Зиматкин, Н. И. Марковец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 18–23.

45. Зобнин, Ю. В. Токсическое повреждение печени / Ю. В. Зобнин // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – Т. 67. – № 9. – С. 87–90.

46. Зубрицкий, М. Г. Посмертный анализ заболеваний печени / М. Г. Зубрицкий, М. К. Недзьведь // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 29. – № 1. – С. 105–107.

47. Зыкова, Л. Д. Особенности патоморфологии и патогенеза токсического гепатоза крыс при воздействии производственных факторов открытой добычи угля / Л. Д. Зыкова, Е. А. Шинкаренко, А. А. Савченко // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 1. – С. 34–37.

48. Игнатович, Т. В. Иммунопатогенез фиброза / Т. В. Игнатович, М. М. Зафранская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 1. – С. 6–17.
49. Ильин, Д. А. Исследование экспрессии IL-1a, bFGF, TGF-b1, IFN-g, MMP-1, CatD многоядерными макрофагами *in vitro* / Д. А. Ильин, С. А. Архипов, В. А. Шкурупий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164. – № 10. – С. 453–455.
50. Ильин, Д. А. Особенности M1/M2-поляризации макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей *in vitro* / Д. А. Ильин, В. А. Шкурупий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169. – №. 4. – С. 449–451.
51. Ильченко, А. П. Метаболизм этанола у дрожжей *Yarrowia* и *Torulopsis* / А. П. Ильченко, О. Г. Чернявская, Т. В. Финогенова // Прикладная биохимия и микробиология. – 2005. – Т. 41. – № 5. – С. 487–494.
52. Использование токсического действия тетрахлорметана при индуцировании экспериментального цирроза печени у кроликов и крыс / В. С. Волчек, В. В. Сотникова, К. И. Колесникова, О. В. Дохов // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – № 11-6 (43). – С. 124–128.
53. Исследование биосовместимости липосом с противотуберкулезным средством (декстразидом) в культуре макрофагов / С. А. Архипов, В. А. Шкурупий, Д. В. Нецадим [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Т. 1. – № 9. – С. 74–78.
54. Исследование влияния наноалмазов на прорегенераторный потенциал макрофагов *in vitro* / Д. В. Нецадим, С. А. Архипов, В. А. Шкурупий [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-6. – С. 1222–1226.
55. Исследование влияния частиц наноразмерных алмазов на макрофаги *in vitro* / Д. В. Нецадим, С. А. Архипов, В. А. Шкурупий [и др.] // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы 7-й Всеросс. науч.-практ. конф., 21–22 апр. 2015 г. – Новосибирск, 2015. – С. 189–190.

56. Исследование фибротических осложнений и концентрации гидроксипролина в печени мышей в различные периоды развития генерализованного БЦЖ-гранулематоза / В. А. Шкурупий, Л. Б. Ким, О. В. Потапова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 4. – С. 463–467.

57. Исследование эффективности композиции на основе окисленного декстрана при лечении термического ожога кожи крыс ШБ степени / В. А. Шкурупий, М. А. Карпов, А. В. Троицкий [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 11. – С. 576–579.

58. Карпов, М. А. Исследование эффективности средства и способа профилактики спаек в брюшной полости крыс / М. А. Карпов, В. А. Шкурупий, А. В. Троицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171. – № 4. – С. 418–423.

59. Каюмов, Ф. А. Развитие, строение и функция печени, желчного пузыря, желчных протоков и поджелудочной железы. Их значение для хирургической практики : учебное пособие для студентов / Ф. А. Каюмов, М. А. Нартайлаков. – Уфа : Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2013. – С. 60.

60. Квартыч, Е. И. Метаболизм этанола в печени и предрасположенность к алкоголю / Е. И. Квартыч, И. Н. Тихонова, Е. В. Помазанова // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2020. – № 6. – С. 21–24.

61. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев // Санкт-Петербург : Фолиант. – 2020. – 552 с.

62. Клеточная терапия экспериментального цирроза печени у кроликов / Б. Б. Осипов, А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, А. А. Призенцов // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – Т. 51 – № 1. – С. 57–62.

63. Клиническая морфология печени: цитотоксические лимфоциты / В. М. Цыркунов, В. П. Андреев, Н. И. Прокопчик, Р. И. Кравчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16. –

№ 3. – С. 337–349.

64. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 4. – С. 71–102.

65. Ковнер, А. В. Патоморфологические изменения легких и функциональный статус легочных макрофагов при генерализованной форме кандидоза, вызванного *Candida albicans* / А. В. Ковнер, О. В. Потапова, В. А. Шкурупий // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12-4. – С. 335–339.

66. Козвонин, В. А. Экспериментальное подтверждение гепатотоксических свойств четыреххлористого углерода / В. А. Козвонин, А. В. Сазанов, Н. В. Сырчина // Modern Science. – 2019. – № 10-2. – С. 27–32.

67. Кулебина, Е. А. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления / Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 166–170.

68. Курышева, М. А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее / М. А. Курышева // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 28. – С. 1713–1716.

69. Лебедева, Е. И. Морфофункциональные изменения в печени крыс при экспериментальном циррозе / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2014. – Т. 3. – № 3. – С. 51–57.

70. Лебедева, Е. И. Сравнительная морфофункциональная характеристика печени белой крысы и человека в норме и при токсическом поражении : специальность 03.03.04 «Клеточная биология, цитология, гистология» : автореферат диссертации соискание ученой степени кандидата биологических наук / Елена Ивановна Лебедева ; Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. – Минск. 2016. – 27 с : ил – Библиогр.: с. 17–21. – Место защиты: Белорусский гос. мед. ун-т. – Текст : непосредственный.

71. Лебедева, Е. И. Сравнительная морфофункциональная характеристика печени белых крыс и человека при алкогольном циррозе / Е. И. Лебедева, О. Д. Мяделец // Новости медицинско-биологических наук. – 2015. – Т. 12. – № 3. – С. 97–106.
72. Логинов, А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин // Москва : Медицина, 1985. – 239 с.
73. Лохонина, А. В. Анализ фагоцитарной активности макрофагов моноцитарного происхождения и клеток Купфера / А. В. Лохонина, А. В. Ельчанинов, Т. Х. Фатхудинов // Морфология. – 2019. – Т. 155. – № 2. – С. 180.
74. Лукашик, С. П. Патоморфологические аспекты формирования фиброза печени при HCV-инфекции и других поражениях печени: современные представления / С. П. Лукашик, В. М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1 (25). – С. 8–13.
75. Лызиков, А. Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии / А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1 (43). – С. 4–9.
76. Маев, И. В. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / И. В. Маев. – Москва : М-Вести. – 2005. – 122 с.
77. Максимова, А. А. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека / А. А. Максимова, Е. Я. Шевела, Л. В. Сахно // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 625–632.
78. Малежик, Л. П. Влияние тромбина на функциональную активность макрофагов и лимфоцитов / Л. П. Малежик, В. В. Альфонсов, Д. Ц. Будажапова // Гематология и трансфузиология. – 1993. – №. 9. – С. 22–27.
79. Маянский, Д. Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов / Д. Н. Маянский. – Новосибирск : Наука, 1981. – 172 с.
80. Механизмы прогрессирования фиброза в печени при хроническом

течении заболеваний вирусной и токсической этиологии / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, О. Е. Акбашева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14. – №. 2. – С. 19–24.

81. Миклишанская, С. В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур Н. В. Шестакова // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 75–81.

82. Милюков, В. Е. Современные клинико-анатомические представления о строении и функциях печени / В. Е. Милюков, Х. М. Муршудова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2014. – Т. 3. – № 1. – С. 64–70.

83. Могельницкий, А. Дисфункции лимфатической системы и методы их коррекции. Учебное пособие / А. Могельницкий, Е. Ким. – Litres, 2022. – 116 с. : ил. – URL: <https://www.litres.ru/a-s-mogelnickiy/disfunkcii-limfaticheskoy-sistemy-i-metody-ih-korrekcii-uc/> (дата обращения : 15.12.2022). – Текст : электронный.

84. Монастырская, Е. А. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии / Е. А. Монастырская, С. В. Лямина, И. Ю. Малышев // Патогенез. – 2008. – Т. 6. – № 4. – С. 31–39.

85. Морфофункциональная характеристика макрофагов эмбрионального и моноцитарного происхождения / А. В. Лохонина, А. В. Ельчанинов, И. В. Арутюнян [и др.] // Гены и Клетки. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 56–62.

86. Мягков, И. Н. Диагностика жирового гепатоза у кошек / И. Н. Мягков, В. П. Дорофеева, О. Ю. Жилинкова // Современные направления развития науки в животноводстве и ветеринарной медицине : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию каф. технологии пр-ва и перераб. продуктов животноводства и 55-летию каф. ин. яз., 25 апр. 2019 г. – Тюмень, 2019. – С. 150–153.

87. Мяделец, О. Д. Дегенеративные и регенераторные процессы в печени белых крыс при моделировании токсического цирроза. Изменения овальных клеток / О. Д. Мяделец, Е. И. Лебедева // Журнал Гродненского государственного

медицинского университета. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 294–300.

88. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и элементы общей патологии печени / О. Д. Мяделец, Е. И. Лебедева. – Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2018. – 339 с.

89. Неноменклатурный термин «sinusoidal liver cells» в современной морфологии – право на существование / М. А. Затолокина, С. Э. Малетин, Е. С. Затолокина [и др.] // Материалы научной конференции, посвященной 115-летию со дня рождения профессора М. Г. Привеса : сб. науч. трудов, Санкт-Петербург, 07 нояб. 2019 г. – Санкт-Петербург : Научная книга, 2019. – С. 77–83.

90. Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – Санкт-Петербург : Лань, 2001. – 464 с.

91. Окисленный декстран усиливает альтернативную активацию макрофагов мышей оппозитных линий / А. В. Чечушков, П. М. Кожин, Н. С. Зайцева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160. – № 12. – С. 749–753.

92. Пегилированные интерфероны и особенности оценки их физико-химических показателей качества / О. Б. Рунова, И. М. Щербаченко, М. Г. Коротков [и др.] // Иммунология. – 2018. – Т. 39. – № 4. – С. 243–248.

93. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – Москва : Медицина, 2003. – 288 с.

94. Патент 21616 С1 Республика Беларусь, МПК А 61К 31/739 А 61Р 1/16. Способ антифиброзной терапии рецидива хронического гепатита С после этиотропного лечения : № а 20150391: заявл. 27.07.2015: опубл. 28.02.2017 / Цыркунов В. М., Черняк С. А. ; заявитель и патентообладатель В. М. Цыркунов, С. А. Черняк.

95. Патент 2258509 С2 Российская Федерация, МПК С07D 409/04, А61К 9/08, А61К 9/10. Применение олтипраза для профилактики и лечения фиброза и цирроза печени и фармацевтическая композиция, содержащая олтипраз : № 2002129873/15: заявл. 02.03.2001: опубл. 20.08.2005 / С. Г. Ким, К. В. Канг ;

заявитель и правообладатель С. Г. Ким. – 20 с.: ил.

96. Патент 2295351 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/14, А61Р 1/16. Способ лечения хронического гепатита или цирроза печени : № 2006101926/14 : заявл. 17.01.2006 : опубл. 20.03.2007 / Генкин Д. Д., Сурков К. Г. ; заявитель и правообладатель Д. Д. Генкин, К. Г. Сурков. – 11 с.

97. Патент 2537246 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/721, G01N 33/53. Способ получения биотинилированного производного окисленного декстрана : № 2013146461/15: заявл. 17.10.2013: опубл. 27.12.2014 / В. А. Шкурупий, А. В. Троицкий, А. А. Старостенко, О. А. Янушко, Т. Н. Быстрова, Е. П. Гуляева, А. В. Тронин ; заявитель и патентообладатель Научный центр клинич. и эксперимент. медицины СО РАН. – 9 с.

98. Патент 2593007 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/685, А61Р 1/16, С12N 5/00. Способ лечения циррозов печени различной этиологии : № 2015108396/15 : заявл. 12.03.2015 : опубл. 27.07.2016 / И. Г. Бакулин, К. К. Носкова, И. С. Шулятьев [и др.] ; заявитель и патентообладатель Московский клинич. научно-практ. центр ДЗМ – 10 с.

99. Патент 2643591 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/08, А61К 35/742, А61Р 1/16. Средство для стимуляции регенерации ткани печени при парентеральном введении и способ стимуляции регенерации ткани печени на его основе : № 2017110741: заявл. 30.03.2017: опубл. 02.02.2018 / А. А. Лемяк, А. И. Лемяк ;заявитель и правообладатель Лемяк А. И. – 23 с. : ил.

100. Патент 2678198 С2 Российская Федерация, МПК А61К 31/047, А61К 31/14, А61К 31/196. Композиция и способы повышения скорости метаболизма алкоголя и предупреждения симптомов похмелья : № 2016119600 : заявл. 06.11.2014 : опубл. 24.01.2019 / С. Джаррудж; заявитель и патентообладатель Джарудж С. – 11 с.

101. Патент № 2263664 С2 Российская Федерация, МПК С07С 237/28, А61К 31/166, А61К 31/351. Антраниламидаы и их применение в качестве лекарственных средств: № 2002131885/04: заявл. 07.05.2001: опубл. 10.11.2005. /

М. Крюгер, А. Хут, О. Петров [и др.] ; заявитель и патентообладатель Шеринг Акциенгезельшафт. – 21 с. : ил.

102. Патент № 2318526 С2 Российская Федерация, МПК А61К 35/48, А61Р 1/16. Способ лечения цирроза печени: № 2005132801/14 : заявл. 24.10.2005 : опубл. 10.03.2008 / Н. Г. Колосов, В. И. Селедцов, Л. А. Шпагина [и др.] ; заявитель и патентообладатель Новосибирская гос. мед. академия Росздрава. – 6 с.

103. Патология печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае в 2014–2018 годах / Е. Н. Травенко, В. А. Породенко, У. А. Носкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27. – № 2. – С. 102–112.

104. Петросян, Т. Р. Клетки участвующие в регенерации печени: стволовые клетки, овальные клетки, клетки Ито, гибридные гепатоциты. Стволовые клетки в генезе ГЦК и лечении цирроза / Т. Р. Петросян // Синергия Наук. – 2017. – № 17. – С. 927–933.

105. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – № 5. – С. 4–9.

106. Плеханов, А. Н. Регенерация печени: решенные и проблемные вопросы (Сообщение 2) / А. Н. Плеханов, А. И. Товаршинов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2021. – №. 2. – С. 88–93.

107. Подгорная, В. С. Способность печени к регенерации и проблема цирроза / В. С. Подгорная, Н. В. Чопорова // Научное сообщество XXI века : материалы XVIII Междунар науч.-практ. конф., 14 янв. 2021 г. – Анапа, 2021. – С. 166–171.

108. Регенерация печени белых крыс при холестазе / Д. В. Дзидзигури, Е. Д. Бакурадзе, И. Г. Кахидзе [и др.] // Цитология. – 2004. – Т. 46. – №. 5. – С. 411–415.

109. Регуляторное влияние мезенхимных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического

применения / О. В. Паюшина, Д. А. Цомартова, Е. В. Черешнева [и др.] // Журнал общей биологии. – 2020. – Т. 81. – № 2. – С. 83–95.

110. Роль фактора, индуцированного гипоксией, в регулировании кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации в условиях скомпрометированной микроциркуляции / С. Г. Измайлов, В. В. Бесчастнов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 8. – С. 674–680.

111. Руководство по гистологии // Учебное пособие для студентов медицинских вузов и факультетов, аспирантов и слушателей системы дополнительного медицинского образования. В 2 т. / Ю. И. Афанасьев, Д. В. Баженов [и др.]. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2011. – 511 с.

112. Рябов, В. В. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и остинфарктного ремоделирования сердца / В. В. Рябов, А. Э. Гомбожапова, Ю. В. Роговская [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37. – № 6. – С. 305–311.

113. Сапин, М. Р. Нормальная анатомия человека / М. Р. Сапин, Г. Л. Билич. – Москва : ООО «Медицинское информационное агентство». – 2010. – 480 с.

114. Саранская, Я. Е. Цирроз печени hcv-этиологии: возможности этиотропной терапии препаратами прямого противовирусного действия / Я. Е. Саранская, Л. М. Киселева // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – № 4 (43). – С. 72–76.

115. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов // Москва : Медицина. – 1996. – 544 с.

116. Саркисов, Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза / Д. С. Саркисов. – Москва : Медицина, 1977. – 352 с.

117. Секамова, С. М. О функциональном значении темных и светлых клеток / С. М. Секамова, Т. П. Бекетова // Архив патологии. – 1975. – Т. 37. – № 5. – С. 57–64.

118. Секамова, С. М. Функциональная морфология печени /

С. М. Секамова, Т. П. Бекетова // Морфологическая диагностика заболеваний печени / В. Серов, К. Лапиш. – Москва : Медицина, 1989. – 336 с.

119. Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени / Н. А. Онищенко, А. В. Люндуп, Р. В. Деев [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 2. – С. 78–92.

120. Скуратов, А. Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс / А. Г. Скуратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 9. – С. 37–40.

121. Современное представление о фиброзе печени и подходах к его лечению у больных неалкогольным стеатогепатитом / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 12 (148). – С. 98–109.

122. Современные аспекты патогенеза вирусного фиброза печени / К. С. Калиаскарова, Ж. Б. Баймагамбетова, Р. С. Умурзакова [и др.] // Клиническая Медицина Казахстана. – 2012. – Т. 25. – № 2. – С. 89–92.

123. Современные неинвазивные методы диагностики алкогольной болезни печени / А. А. Усанова, Э. К. Новикова, Ф. М. Кузма [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 147.

124. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции / С. Н. Мехтиев, В. В. Степаненко, Е. Н. Зиновьева, О. А. Мехтиева // Фарматека. – 2014. – № 6 (279). – С. 80–87.

125. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний / В. А. Шкурупий, Л. Б. Ким, А. В. Ковнер, Л. А. Черданцева // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 75–85.

126. Соловьева, Н. И. Методы определения активности матриксных металлопротеиназ / Н. И. Соловьева, О. С. Рыжакова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 2. – С. 17–21.

127. Струков, А. И. Общая патология человека: руководство для врачей / А. И. Струков, В. В. Серов, Д. С. Саркисов. – Москва: Медицина, 1982. – 448 с.
128. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник для студентов медицинских вузов / А. И. Струков, В. В. Серов. – Москва : Литтерра, 2010. – 846 с.
129. Структурно-функциональная характеристика звездчатых клеток печени в динамике фиброза и цирроза / Г. И. Непомнящих, В. И. Капустина, Д. Л. Непомнящих, Е. В. Виноградова // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы 7-й Всеросс. науч.-практ. конф., 21–22 апр. 2015 г. – Новосибирск, 2015. – С. 185–187.
130. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций : Руководство / Л. И. Аруин, А. Г. Бабаева, В. Б. Гельфанд, [и др.]. – Москва : Медицина, 1987. – С. 249–259.
131. Ступин, Ф. П. Общий анализ крови. Информационный сборник / Ф. П. Ступин, О. В. Татков. – Litres, 2022. – 80 с. – Текст : электронный // Литрес : электронно-библиотечная система : [сайт]. – URL: <https://www.litres.ru/o-v-tatkov/obschiy-analiz-krovi-informacionnyy-sbornik/> (дата обращения : 17.12.2022).
132. Сутько, И. П. Роль изоформ цитохрома P450 эндоплазматического ретикулума гепатоцитов в метаболизме этанола / И. П. Сутько, И. Н. Семененя, А. Г. Шляхтун // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – Т. 5. – № 2. – С. 132–137.
133. Татарина, О. М. Морфологическая характеристика ткани печени у лиц, работающих на химических предприятиях, по данным прижизненных биопсий / О. М. Татарина, Л. В. Янно, А. Н. Федорченко // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20. – № S3. – С. 502–507.
134. Токтогулова, Н. А. К вопросу о дифференциальной диагностике хронических заболеваний печени / Н. А. Токтогулова, Т. К. Калиев // Вестник медицины и образования. – 2022. – № 1-3. – С. 141–153.
135. Трансплантация аутогенных гемопоэтических стволовых клеток

больным хроническими гепатитами / А. Л. Киясов, А. Х. Одинцова, А. А. Гумерова [и др.] // Гены и клетки. – 2008. – Т. 3. – №. 1. – С. 70–75.

136. Ультроструктурные реакции клеточных популяций печени при действии РНК-и ДНК-геномных вирусов гепатита С+В / Г. И. Непомнящих, Н. П. Толоконская, С. В. Айдагулова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128. – №. 7. – С. 101–105.

137. Уразметова, М. Д. Методы формирования острой печеночной недостаточности в эксперименте (обзор литературы и собственные исследования) / М. Д. Уразметова, Ф. А. Хаджибаев, А. Г. Мирзакулов // Вестник экстренной медицины. – 2018. – № 4. – С. 66–72.

138. Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации печени / А. А. Гумерова, А. П. Киясов, М. С. Калигин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2. – № 4. – С. 39–46.

139. Ушакова, Р. А. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста / Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун, Я. Б. Бейкин. – Екатеринбург : УГМУ, 2018. – 220 с.

140. Фагоцитоз макрофагами молекулярно-наносомальных гибридных композиций с окисленными декстранами, конъюгированными с гидразидом изоникотиновой кислоты / В. А. Шкурупий, С. А. Архипов, А. В. Троицкий [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148. – № 12. – С. 633–635.

141. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии / Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, А. С. Прянишникова [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 12 (225). – С. 16–22.

142. Фиброз печени-новая страница в клинической гепатологии / М. В. Северов, Е. Г. Минакова, А. В. Макаров [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81. – № 10. – С. 73.

143. Фиясь, А. Т. Фиброз печени: механизмы и методы терапии / А. Т. Фиясь, Н. Ф. Василевская, Е. Ф. Пищик // Гепатология и гастроэнтерология.

– 2019. – Т. 3. – № 2. – С. 127–134.

144. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты : руководство для врачей / И. С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург : НТФФ «Полисан», 1998. – 113 с.

145. Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы Девятой Всероссийской научно-практической конференции 22–24 сент. 2020 г. / под ред. М. И. Воеводы. – Новосибирск : СО РАН, 2020. – 160 с.

146. Хайрзаманова, К. Р. Токсическая дистрофия печени у КРС / К. Р. Хайрзаманова // Молодежь и наука. – 2018. – № 2. – С. 22.

147. Халимова, Ю. С. Морфофункциональные особенности внутренних органов при хроническом алкоголизме / Ю. С. Халимова, Б. С. Шокиров // Scientific progress. – 2022. – Т. 3. – № 2. – С. 782–789.

148. Христюлова, Н. Б. К истории развития стереометрических методов и вывод основных формул / Н. Б. Христюлова // Применение основных стереологических методов в цитологии. – Новосибирск, 1974. – С. 5–10.

149. Христюлова, Н. Б. Медицинская морфометрия. Руководство / Н. Б. Христюлова. – Москва : Медицина, 1990. – 384 с.

150. Хэм, А. Гистология : в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак // пер. с англ. под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова. – Москва : Мир, 1982. – 254 с.

151. Целуйко, С. С. Регенерация тканей : учебное пособие / С. С. Целуйко, Н. П. Красавина, Д. А. Семенов. – Благовещенск : АГМА, 2019. – 136 с.

152. Циммерман, Я. С. Первичный билиарный цирроз печени: современные представления / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 7. – С. 5–14.

153. Циммерман, Я. С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26. – № 1. – С. 54–58.

154. Цирроз печени / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, И. И. Вишневский [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 5 (449). – С. 24–31.

155. Цирроз печени / Д. В. Жмуров, М. А. Парфентева, Ю. В. Семенова, Д. А. Рубцов // Colloquium-Journal. – 2020. – № 11-3 (63). – С. 40.

156. Цирроз печени / О. М. Михеева, Е. Д. Ли, Г. Б. Селеванова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2010. – Т. 16. – № 1-2. – С. 39–47.

157. Цирроз печени. Как продлить жизнь больному? / С. Н. Стяжкина, Х. И. Галимова, Р. С. Минахметова, Ч. Р. Ахкямова // Modern Science. – 2020. – № 3-2. – С. 97–101.

158. Шелихова, Е. О. Частота, механизмы развития и стратификация факторов риска лекарственно-индуцированных поражений печени у пациентов с туберкулезом легких при коморбидных состояниях : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шелихова Елена Олеговна ; Казанский гос. мед. университет. – Казань, 2019. – 143 с. : ил. – Библиогр.: с. 138-142. – Текст непосредственный.

159. Шкурупий, В. А. Лизосомотропизм – проблемы клеточной физиологии и медицины / В. А. Шкурупий, Ю. Н. Курунов, Н. Н. Яковченко. – Новосибирск : НГМУ, 1999. – 289 с.

160. Шкурупий, В. А. Процессы деструкции и фибротические осложнения в печени мышей с БЦЖ-гранулематозом, леченных противотуберкулёзными средствами / В. А. Шкурупий, А. М. Синявская, А. В. Троицкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170. – № 10. – С. 476–481.

161. Шкурупий, В. А. Сравнительное морфометрическое исследование ультраструктур гепатоцитов мышей разных генетических линий-интактных и в условиях острого токсического повреждения печени : специальность 14.00.15 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шкурупий Вчеслав Алексеевич ; Новосибирский медицинский институт. – Новосибирск, 1973. – 28 с. : ил. – Библиорг.: с. – Место защиты: Новосибирский мед. ин-т. – Текст : непосредственный.

162. Шкурупий, В. А. Туберкулезный гранулематоз: цитофизиология и

адресная терапия / В. А. Шкурупий, И. В. Саноцкий, И. П. Уланова – Москва : РАМН, 2007. – 536 с.

163. Шкурупий, В. А. Ультраструктура клеток печени при стрессе / В. А. Шкурупий – Новосибирск : «Наука», 1989. –140 с.

164. Шкурупий, В. А. Цитоморфологические аспекты патогенеза вирусного гриппа и его неспецифической профилактики / В. А. Шкурупий. – Новосибирск : «Наука», 2019. – 257 с.

165. Шуппан, Д. Фиброз печени / Д. Шуппан // Росс журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 72. – № 4. – С. 74.

166. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени / А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Е. В. Воропаев [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 30. – № 4. – С. 27–33.

167. Экспрессия гена GSTM при токсическом повреждении печени экспериментальных животных / Т. Г. Кутлина, Д. О. Каримов, Я. В. Валова, Э. Ф. Репина // Медицина труда и экология человека. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 72–77.

168. Ярвинен, Т. Декориновый вектор: направленная противорубцовая терапия системного действия / Т. Ярвинен, Э. Руослати // Косметика и медицина. – 2014. – № 3. – С. 22–25.

169. A matrix metalloproteinase-9 activation cascade by hepatic stellate cells in trans-differentiation in the three-dimensional extracellular matrix / Y. P. Han, C. Yan, L. Zhou [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 282 (17). – P. 12928–12939. DOI: 10.1074/jbc.M700554200

170. A tissue-mimetic nano-fibrillar hybrid injectable hydrogel for potential soft tissue engineering applications / N. Latifi, M. Asgari, H. Vali, L. Mongeau // Scientific reports. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 1–18. DOI: 10.1038/s41598-017-18523-3.

171. Abboud, R. T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema / R. T. Abboud, S. Vimalanathan // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2008. – Vol. 12 (4). – P. 361–367.

172. Abd el-Meguid, M. Extrahepatic upregulation of transforming growth factor beta 2 in HCV genotype 4-induced liver fibrosis / M. A. El-Meguid, R. M. Dawood, M. A. Mokhles, M. K. El Awady // *Journal of Interferon Cytokine Research*. – 2018. – Vol. 38 (8). – P. 341–347. DOI: 10.1089/jir.2018.0045.

173. Albanis, E. Hepatic fibrosis: pathogenesis and principles of therapy / E. Albanis, S. L. Friedman // *Clinics in liver disease*. – 2001. – Vol. 5 (2). – P. 315–334. DOI: 10.1016/s1089-3261(05)70168-9/

174. Alcolado, R. Pathogenesis of liver fibrosis / R. Alcolado, M. J. P. Arthur, J. P. Iredale // *Clinical science*. – 1997. – Vol. 92 (2). – C. 103–112. DOI: 10.1042/cs0920103.

175. Alegre, F. Inflammasomes in liver fibrosis / F. Alegre, P. Pelegrin, A. E. Feldstein // *Seminars in liver disease*. – 2017. – Vol. 37 (2). – C. 119–127. DOI: 10.1055/s-0037-1601350.

176. Anatskaya, O. V. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: Evidence from gene expression in mammalian heart and liver / O. V. Anatskaya, A. E. Vinogradov // *Genomics*. – 2007. – Vol. 89 (1). – P. 70–80. DOI: 10.1016/j.ygeno.2006.08.014.

177. Atiakshin, D. Mast cells and collagen fibrillogenesis / D. Atiakshin, I. Buchwalow, M. Tiemann // *Histochemistry and cell biology*. – 2020. – Vol. 154 (1). – P. 21–40. DOI: 10.1007/s00418-020-01875-9.

178. Atiakshin, D. A. Mast cells effect on the condition of skin collagen fibers in microgravity conditions / D. A. Atiakshin, V. V. Shishkina // *AIP Conference Proceedings* – AIP Publishing LLC. – 2021. – Vol. 2318. – P. 160003. DOI: 10.1063/5.0036003.

179. Attenuated liver fibrosis in the absence of B cells / T. I. Novobrantseva, G. R. Majeau, A. Amatucci [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2005. – Vol. 115 (11). – P. 3072–3082. DOI: 10.1172/JCI24798.

180. Autocrine transforming growth factor- β /activin A-Smad signaling induces hepatic progenitor cells undergoing partial epithelial-mesenchymal transition states /

Y. Wu, Z. Y. Ding, G. N. Jin [et al.] // *Biochimie*. – 2018. – Vol. 148. – P. 87–98. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.03.003.

181. Aydın, M. M., Liver fibrosis / M. M. Aydın, K. C. Akçalı // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 29 (1). – P. 14.

182. Biernacka, A. TGF- β signaling in fibrosis / A. Biernacka, M. Dobaczewski, N. G. Frangogiannis // *Growth factors*. – 2011. – Vol. 29 (5). – P. 196–202. DOI: 10.3109/08977194.2011.595714

183. Bonner, J. C. Nanoparticles as a potential cause of pleural and interstitial lung disease / J. C. Bonner // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2010. – Vol. 7 (2). – P. 138–141. DOI: 10.1513/pats.200907-061RM.

184. Bonner, J. C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases / J. C. Bonner // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2004. – Vol. 15 (4). – P. 255–273. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.006.

185. Border, W. A. Evidence that TGF- β should be a therapeutic target in diabetic nephropathy / W. A. Border, N. A. Noble // *Kidney international*. – 1998. – Vol. 54 (4). – P. 1390–1391. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00127.x.

186. Branton, M. H. TGF- β and fibrosis / M. H. Branton, J. B. Kopp // *Microbes and infection*. – 1999. – Vol. 1 (15). – P. 1349–1365. DOI: 10.1016/s1286-4579(99)00250-6.

187. Brattin, W. J. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity / W. J. Brattin, E. A. Glende Jr, R. O. Recknagel // *Journal of free radicals in biology & medicine*. – 1985. – Vol. 1 (1). – P. 27–38. DOI: 10.1016/0748-5514(85)90026-1.

188. Cameron, G. R. Carbon tetrachloride cirrhosis in relation to liver regeneration / G. R. Cameron, W. A. E. Karunaratne // *Journal of pathology and bacteriology*. – 1936. – Vol. 42 (1).

189. Campana, L. Regression of liver fibrosis / L. Campana, J. P. Iredale // *Seminars in liver disease*. – 2017. – Vol. 37 (1). – P. 1–10. DOI: 10.1055/s-0036-1597816

190. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis / E. Novo, S. Cannito, C. Paternostro [et al.] // Archives of biochemistry and biophysics. – 2014. – Vol. 548. – P. 20–37. DOI: 10.1016/j.abb.2014.02.015.

191. Cellular aspects of liver regeneration / M. R. Tarlá, F. Ramalho, L. N. Z. Ramalho [et al.] // Acta cirurgica brasileira. – 2006. – Vol. 21. – P. 63–66. DOI: 10.1590/s0102-86502006000700015.

192. Classification of Monocytes, Promonocytes and Monoblasts Using Deep Neural Network Models: An Area of Unmet Need in Diagnostic Hematopathology / M. Osman, Z. Akkus, D. Jevremovic [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10 (11). – P. 2264. DOI: 10.3390/jcm10112264.

193. Collagen in human tissues: structure, function, and biomedical implications from a tissue engineering perspective / P. Balasubramanian, M. P. Prabhakaran, M. Sireesha, S. Ramakrishna // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. – p. 173. DOI: 10.1007/12_2012_176.

194. Collagen turnover profiles in chronic kidney disease / D. G. K. Rasmussen, L. Boesby, S. H. Nielsen [et al.] // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 1–11. DOI: 10.1038/s41598-019-51905-3.

195. Commentary. Lysosomotropic agents / C. De Duve, T. De Barsy, B. Poole [et al.] // Biochemical pharmacology. – 1974. – Vol. 23(18). – P. 2495–2531. DOI: 10.1016/0006-2952(74)90174-9.

196. Derwin, K. A. A quantitative investigation of structure-function relationships in a tendon fascicle model / K. A. Derwin, L. J. Soslowsky // Journal of biomechanical engineering. – 1999. – Vol. 121 (6). – P. 598–604. DOI: 10.1115/1.2800859.

197. Derynck, R. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling / R. Derynck, E. H. Budi // Science signaling. – 2019. – Vol. 12 (570). – P. 5183. DOI: 10.1126/scisignal.aav5183.

198. Differential regulation of TGF- β signal in hepatic stellate cells between acute and chronic rat liver injury / Y. Tahashi, K. Matsuzaki, M. Date // Hepatology. –

2002. – Vol. 35 (1). – P. 49–61. DOI: 10.1053/jhep.2002.30083.

199. Dynamics of macrophage populations of the liver after subtotal hepatectomy in rats / A. V. Elchaninov, T. K. Fatkhudinov, N. Y. Usman [et al.] // BMC immunology. – 2018. – Vol. 19 (1). – C. 1–8. DOI: 10.1186/s12865-018-0260-1

200. ECM1 prevents activation of transforming growth factor β , hepatic stellate cells, and fibrogenesis in mice / W. Fan, T. Liu, W. Chen [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 157 (5). – P. 1352–1367. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.036.

201. Elguindy, M. M. Apoptosis-inducing factor (AIF) and its family member protein, AMID, are rotenone-sensitive NADH: ubiquinone oxidoreductases (NDH-2) / M. M. Elguindy, E. Nakamaru-Ogiso // Journal of Biological Chemistry. – 2015. – Vol. 290 (34). – P. 20815–20826. DOI: 10.1074/jbc.M115.641498.

202. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage / S. Banin, L. Moyal, S. Y. Shieh [et al.] // Science. – 1998. – Vol. 281 (5383). – P. 1674–1677. DOI: 10.1126/science.281.5383.1674.

203. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis / R. C. Stone, I. Pastar, N. Ojeh [et al.] // Cell. Tissue. Res. – 2016. – Vol. 365 (3). – P. 495–506. DOI: 10.1007/s00441-016-2464-0.

204. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes / A. L. Sberna, B. Bouillet, A. Rouland [et al.] // Diabetic Medicine. – 2018. – Vol. 35 (3). – P. 368–375. DOI: 10.1111/dme.13565.

205. Experimental cytomorphological studies of the reaction of mononuclear phagocyte system in granulomatosis of mixed (silicotic and tuberculous) etiology / V. A. Shkurupy, A. P. Nadeev, M. A. Karpov, Y. S. Bugrimova // Bull. Exp. Biol. Med. – 2010. – Vol. 149 (4). – P. 462–465. DOI: 10.1007/s10517-010-0971-7.

206. Experimental models of liver fibrosis / S. C. Yanguas, B. Cogliati, J. Willebrords [et al.] // Archives of toxicology. – 2016. – Vol. 90 (5). – P. 1025–1048.

DOI: 10.1007/s00204-015-1543-4.

207. Exposure of phosphatidyl-serine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages / V.A. Fadok, D.R. Voelker, P.A. Campbell [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 1992. – Vol. 148 (7). – P. 2207–2216.

208. Expression of connective tissue growth factor in cartilaginous tumors / T. Shakunaga, T. Ozaki, N. Ohara [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89 (7). – P. 1466–1473.

209. Farber, E. Similarities in the Sequence of Early Histological Changes Induced in the Liver of the Rat by Ethionine, 2-Acetylaminofluorene, and 3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene / E. Farber // *Cancer research*. – 1956. – Vol. 16 (2). – P. 142.

210. Fawcett, D. W. Observations on the cytology and electron microscopy of hepatic cells / D. W. Fawcett // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1955. – Vol. 15 (5). – P. 1475–1503.

211. Fibroblast growth factor (FGF)-2 and FGF receptor 3 are required for the development of the substantia nigra, and FGF-2 plays a crucial role for the rescue of dopaminergic neurons after 6-hydroxydopamine lesion / M. Timmer, K. Ciesnulewicz, C. Winkler [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 459–471. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4493-06.2007.

212. Fibroblast paracrine TNF- α signaling elevates integrin $\alpha 5$ expression in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) / G. E. Shochet, E. Brook, L. Israeli-Shani [et al.] // *Respiratory research*. – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 1–12. DOI: 10.1186/s12931-017-0606-x.

213. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition / M. Zeisberg, C. Yang, M. Martino [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282 (32). – P. 23337–23347.

214. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family / E. Sziksz, D. Pap, R. Lippai [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 15. DOI: 10.1155/2015/764641.

215. Forbes, S. J. New horizons for stem cell therapy in liver disease /

S. J. Forbes, P. N. Newsome // *Journal of hepatology*. – 2012. – Vol. 56 (2). – P. 496–499. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.022.

216. Freeman, B. C. The human cytosolic molecular chaperones hsp90, hsp70 (hsc70) and hdj-1 have distinct roles in recognition of a non-native protein and protein refolding / B. C. Freeman, R. I. Morimoto // *The EMBO journal*. – 1996. – Vol. 15 (12). – P. 2969–2979.

217. Friedman, S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S. L. Friedman // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134 (6). – P. 1655–1669. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003.

218. Functional changes in bladder tissue from type III collagen-deficient mice / K. Stevenson, U. Kucich, C. Whitbeck [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2006. – Vol. 283 (1). – P. 107–114. DOI: 10.1007/s11010-006-2388-1.

219. Gandhi, C. R. Augmenter of liver regeneration / C. R. Gandhi // *Fibrogenesis & tissue repair*. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 1–11. DOI: 10.1186/1755-1536-5-10.

220. Geerts, A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells / A. Geerts // *Seminars in liver disease*. – 2001. – Vol. 21 (3). – P. 311–336. DOI: 10.1055/s-2001-17550.

221. Generation of hepatocytes from oval cell precursors in culture / C. A. Lázaro, J. A. Rhim, Y. Yamada, N. Fausto // *Cancer research*. – 1998. – Vol. 58 (23). – P. 5514–5522.

222. Gliptins suppress inflammatory macrophage activation to mitigate inflammation, fibrosis, oxidative stress, and vascular dysfunction in models of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis / X. Wang, M. Hausding, S. Y. Weng [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2018. – Vol. 28 (2). – P. 87–109. DOI: 10.1089/ars.2016.6953.

223. Global status report on alcohol 2004. – text : electronic // World Health Organization : Internet portal. – URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42971/9241562722_\(425KB\).pdf;jsessi](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42971/9241562722_(425KB).pdf;jsessionid=)

onid=49FC1E345DF1FFDB981D289EA573F6F0?sequence=1. (date of the application : 15.02.2018).

224. Glynn, L. E. The intralobular circulation in acute liver injury by carbon tetrachloride / L. E. Glynn, H. P. Himsworth // *Clinical science*. – 1948. – Vol. 6 (4). – P. 235–245.

225. Gottlieb, T. M. The DNA-dependent protein kinase: requirement for DNA ends and association with Ku antigen / T. M. Gottlieb, S. P. Jackson // *Cell*. – 1993. – Vol. 72 (1). – P. 131–142. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90057-w.

226. Gutiérrez-Ruiz, M. C. Liver fibrosis: searching for cell model answers / M. C. Gutiérrez-Ruiz, L. E. Gómez-Quiroz // *Liver International*. – 2007. – Vol. 27 (4). – P. 434–439. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01469.x.

227. Hardwick, J. P. Cytochrome P450 Function and Pharmacological Roles in Inflammation and Cancer. Preface. / J. P. Hardwick // *Academic Press*. – 2015. – Vol. 74. – P. 472. DOI: 10.1016/S1054-3589(15)00047-2.

228. Henderson, N. C. Liver fibrosis: cellular mechanism of progression and resolution / N. C. Henderson, J. A. Iredale // *Clin Sci*. – 2007. – Vol. 112 (5). – P. 265–80. DOI: 10.1042/CS20060242

229. Hepatic fibrosis and cirrhosis / D. M. Bissel, J. J. Maher, D. Zakim, T. D. Bayer // *Hepatology : a textbook of liver disease..* – Sonders Science, 2003. – P. 395–416.

230. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice / J. P. Pradere, J. Kluwe, S. De Minicis [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58 (4). – P. 1461–1473. DOI: 10.1002/hep.26429.

231. Hepatic stellate cells produce vascular endothelial growth factor via phospho-p44/42 mitogen-activated protein kinase/cyclooxygenase-2 pathway / Y. Zhao, Y. Wang, Q. Wang [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2012. – Vol. 359 (1). – P. 217–223. DOI: 10.1007/s11010-011-1016-x.

232. Hepatic stellate cells: current state and open questions / C. Kordes,

H. H. Bock, D. Reichert [et al.] // *Biological chemistry*. – 2021. – Vol. 402(9). – P. 1021–1032. DOI: 10.1515/hsz-2021-0180.

233. Hernandez-Gea, V. Pathogenesis of liver fibrosis / V. Hernandez-Gea, S. L. Friedman // *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. – 2011. – Vol. 6. – P. 425–456. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130246

234. Herrera, J. Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis / J. Herrera, C. A. Henke, P. B. Bitterman // *The Journal of clinical investigation*. – 2018. – Vol. 128 (1). – P. 45–53. DOI: 10.1172/JCI93557

235. Hierarchical structures in fibrillar collagens / V. Ottani, D. Martini, M. Franchi [et al.] // *Micron*. – 2002. – Vol. 33 (7-8). – C. 587–596. DOI: 10.1016/s0968-4328(02)00033-1.

236. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista, L. Bianchi [et al.] // *J hepatol*. – 1995. – Vol. 22 (6). – P. 696–699. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.

237. Hyun J. Pathophysiological aspects of alcohol metabolism in the liver / Hyun, J., J. Han, C. Lee, M. Yoon, Y. Jung // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – T. 22. – №. 11. – C. 5717.

238. Immunocytochemical detection of desmin in fat-storing cells (Ito cells) / Y. Yokoi, T. Namihisa, H. Kuroda [et al.] // *Hepatology*. – 1984. – Vol. 4 (4). – P. 709–714. DOI: 10.1002/hep.1840040425.

239. In vitro fibrillogenesis of tropocollagen type III in collagen type I affects its relative fibrillar topology and mechanics / M. Asgari, N. Latifi, H. K. Heris [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7 (1). – C. 1–10.

240. Increased expression of matrix metalloproteinases-21 and-26 and TIMP-4 in pancreatic adenocarcinoma / V. Bister, T. Skoog, S. Virolainen [et al.] // *Modern Pathology*. – 2007. – Vol. 20 (11). – P. 1128–1140. DOI: 10.1038/modpathol.3800956.

241. Induction of HGF and VEGF in hepatic regeneration after hepatotoxin-induced cirrhosis in mice / N. Tekkesin, Y. Taga, A. Sav [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2011. – Vol. 58 (107-108). – P. 971–979.

242. Inhibition of mannose receptor-mediated clearance of tissue-type plasminogen activator (t-PA) by dextran: a new explanation for its antithrombotic effect / F. Noorman, M. M. Barrett-Bergshoeff, M. Bekkers [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 1997. – Vol. 78 (10). – P. 1249–1254.

243. Interleukin 6 and liver regeneration / K. L. Streetz, T. Luedde, M. P. Manns, C. Trautwein // *Gut*. – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 309–312. DOI: 10.1136/gut.47.2.309.

244. Irving, E. A. Collagen, reticulum and their argyrophilic properties / E. A. Irving, S. G. Tomlin // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*. – 1954. – Vol. 142 (906). – P. 113–125. DOI: 10.1098/rspb.1954.0009.

245. Ishak, K. G. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects / K. G. Ishak, H. J. Zimmerman, M. B. Ray // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 1991. – Vol. 15 (1). – P. 45–66. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1991.tb00518.x.

246. Kisseleva, T. Mechanisms of fibrogenesis / T. Kisseleva, D. A. Brenner // *Experimental biology and medicine*. – 2008. – Vol. 233 (2). – P. 109–122. DOI: 10.3181/0707-MR-190.

247. Knockout of nuclear high molecular weight FGF2 isoforms in mice modulates bone and phosphate homeostasis / C. Homer-Bouthiette, T. Doetschman, L. Xiao, M. M. Hurley // *Journal of Biological Chemistry*. – 2014. – Vol. 289 (52). – P. 36303–36314. DOI: 10.1074/jbc.M114.619569.

248. Kramann, R. The identification of fibrosis-driving myofibroblast precursors reveals new therapeutic avenues in myelofibrosis / R. Kramann, R. K. Schneider // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2018. – Vol. 131 (19). – P. 2111–2119. DOI: 10.1182/blood-2018-02-834820.

249. Krenkel, O. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease / O. Krenkel, F. Tacke // *Nature Reviews Immunology*. – 2017. – Vol. 17 (5). – P. 306–321. DOI: 10.1038/nri.2017.11.

250. Kung, J. W. C. Stem cells and liver repair / J. W. C. Kung, S. J. Forbes // *Current opinion in biotechnology*. – 2009. – Vol. 20 (5). – P. 568–574. DOI: 10.1016/j.copbio.2009.09.004
251. Lan, H. Y. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubule cells / H. Y. Lan // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2003. – Vol. 12 (1). – P. 25–29. DOI: 10.1097/00041552-200301000-00005.
252. Leask, A. The role of connective tissue growth factor, a multifunctional matricellular protein, in fibroblast biology / A. Leask, D. J. Abraham // *Biochemistry and Cell Biology*. – 2003. – Vol. 81 (6). – P. 355–363. DOI: 10.1139/o03-069.
253. LeBleu, V. S. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts / V. S. LeBleu, E. G. Neilson // *The FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34 (3). – P. 3519–3536. DOI: 10.1096/fj.201903188R.
254. Lee, S. H. Hyperoxia accelerates progression of hepatic fibrosis by up-regulation of transforming growth factor- β expression / S. H. Lee, S. I. Do, H. S. Kim // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2014. – Vol. 20 (11). – P. 3011–7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.3011.
255. Lee, U. E. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / U. E. Lee, S. L. Friedman // *Best practice & research Clinical gastroenterology*. – 2011. – Vol. 25 (2). – P. 195–206. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005.
256. Lichtman, M. K. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis / M. K. Lichtman, M. Otero-Vinas, V. Falanga // *Wound Repair and Regeneration*. – 2016. – Vol. 24 (2). – P. 215–222. DOI: 10.1111/wrr.12398.
257. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications / J. Berumen, J. Baglieri, T. Kisseleva, K. Mekeel, // *WIREs Mechanisms of Disease*. – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 1499. DOI: 10.1002/wsbm.1499.
258. Liver regeneration: analysis of the main relevant signaling molecules / Y. Tao, M. Wang, E. Chen, H. Tang // *Mediators of inflammation*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 10. DOI: 10.1155/2017/4256352.

259. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / T. G. Fellous, S. Islam, P. J. Tadrous [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (5). – P. 1655–1663. DOI: 10.1002/hep.22791.

260. Lu, Y. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol / Y. Lu, A. I. Cederbaum // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 44 (5). – P. 723–738. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.004.

261. Lysosomal glycosidases in mouse peritoneal macrophages stimulated in vitro with soluble and insoluble glycans / J. Bøgwald, E. Johnson, J. Hoffman, R. Seljelid // *Journal of leukocyte biology*. – 1984. – Vol. 35 (4). – P. 357–371. DOI: 10.1002/jlb.35.4.357.

262. Macrophage phenotype in liver injury and repair / Y. Y. Sun, X. F. Li, X. M. Meng [et al.] // *Scandinavian journal of immunology*. – 2017. – Vol. 85 (3). – P. 166–174. DOI: 10.1111/sji.12468.

263. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection / K. Sasaki, A. Tsutsumi, N. Wakamiya [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35 (9). – P. 960–965. DOI: 10.1080/003655200750023039.

264. Marcellin, P. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening / P. Marcellin, B. K. Kutala // *Liver International*. – 2018. – Vol. 38 (1). – P. 2–6. DOI: 10.1111/liv.13682.

265. Marra, F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation / F. Marra // *Journal of hepatology*. – 1999. – Vol. 31 (6). – P. 1106–1119. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80327-4.

266. Matrix metalloprotease-9 induces transforming growth factor- β 1 production in airway epithelium via activation of epidermal growth factor receptors / D. W. Perng, K. T. Chang, K. C. Su [et al.] // *Life sciences*. – 2011. – Vol. 89 (5-6). – P. 204–212. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.06.008.

267. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases / M. M. Gueders, J. M. Foidart, A. Noel, D. D. Cataldo, // *European journal of*

pharmacology. – 2006. – Vol. 533 (1-3). – P. 133–144. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.12.082.

268. Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity / R. O. Recknagel, E. A. Glende Jr, J. A. Dolak, R. L. Waller // *Pharmacology & therapeutics*. – 1989. – Vol. 43 (1). – P. 139–154. DOI: 10.1016/0163-7258(89)90050-8.

269. Mehendale, H. M. Tissue repair: an important determinant of final outcome of toxicant-induced injury / H. M. Mehendale // *Toxicologic pathology*. – 2005. – Vol. 33 (1). – P. 41–51. DOI: 10.1080/01926230590881808.

270. Michalopoulos, G. K. Advances in liver regeneration / G. K. Michalopoulos // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2014. – Vol. 8 (8). – P. 897–907. DOI: 10.1586/17474124.2014.934358.

271. Michalopoulos, G. K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas / G. K. Michalopoulos // *The American journal of pathology*. – 2010. – Vol. 176 (1). – P. 2–13. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090675.

272. Michalopoulos, G. K. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications / G. K. Michalopoulos, B. Bhushan // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 40–55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.

273. MMP mediated degradation of type VI collagen is highly associated with liver fibrosis–identification and validation of a novel biochemical marker assay / S. S. Veidal, M. A. Karsdal, E. Vassiliadis [et al.] // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6 (9). – P. 24753. DOI: 10.1371/journal.pone.0024753.

274. Molecular biology of the cell / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. – 2003. – Vol. 32 (2). – P. 125–125.

275. Muir, A. J. Understanding the complexities of cirrhosis / A. J. Muir // *Clinical Therapeutics*. – 2015. – Vol. 37 (8). – P. 1822–1836. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.05.507.

276. Multiple roles of matrix metalloproteinases during apoptosis / F. Mannello, F. Luchetti, E. Falcieri, S. Papa // *Apoptosis*. – 2005. – Vol. 10 (1). – P. 19–24. DOI:

10.1007/s10495-005-6058-7.

277. Nagase, H. Matrix metalloproteinases / H. Nagase // Zinc metalloproteases in health and disease / edited by N. M. Hooper. – CRC Press ,1996. – P. 173–224.

278. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in nkg2d-dependent and tumor necrosis factor–related apoptosis-inducing ligand–dependent manners / S. Radaeva, R. Sun, B. Jaruga [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 435–452. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.055.

279. Neural correlates of promotion and prevention goal activation: an fMRI study using an idiographic approach / K. M. Eddington, F. Dolcos, R. R. Cabeza [et al.] // Journal of Cognitive Neuroscience. – 2007. – Vol. 19 (7). – P. 1152–1162. DOI: 10.1162/jocn.2007.19.7.1152.

280. Nikolov, A. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers / A. Nikolov, N. Popovski // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11 (3). – P. 480. DOI: 10.3390/diagnostics11030480.

281. Novo, E. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis / E. Novo, M. Parola // Fibrogenesis & tissue repair. – 2008. – Vol. 1 (1). – P. 1–58. DOI: 10.1186/1755-1536-1-5.

282. Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma / B. G. Yavuz, R. C. Pestana, Y. I. Abugabal [et al.] // Oncotarget. – 2020. – Vol. 11 (13). – P. 1186. DOI: 10.18632/oncotarget.27532.

283. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice / K. Iwaisako, C. Jiang, M. Zhang [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – Vol. 111 (32). – P. 3297–3305. DOI: 10.1073/pnas.1400062111.

284. Ornitz, D. M. The fibroblast growth factor signaling pathway / D. M. Ornitz, N. Itoh // Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. – 2015. – Vol. 4 (3). – C. 215–266. DOI: 10.1002/wdev.176.

285. Parola, M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues / M. Parola, M. Pinzani // Molecular aspects of medicine. – 2019. –

Vol. 65. – P. 37–55. DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002.

286. Parola, M. Myofibroblast – like cells and liver fibrogenesis: emerging concepts in a rapidly moving scenario / M. Parola, F. Marra, M. Pinzani // *Molecular aspects of medicine*. – 2008. – T. 29 (1-2). – P. 58–66. DOI: 10.1016/j.mam.2007.09.002.

287. Parsons, C. J. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis / C. J. Parsons, M. Takashima, R. A. Rippe // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 79–84. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04659.x.

288. Patent 011717 EAPO, C08B 37/02, A61K 31/721, A61P 31/06. Method for producing dialdehyde dextran : № 200801376; declared 15.05.2008 : published 28.04.2009 / V. A. Shkurupiy, A. V. Troickij, N. G. Luzgina ; applicant and patentee Federal research center for fundamental and translational medicine (FITSFTM) (RU). – 10 pp.

289. Pellicoro, A. Reversibility of liver fibrosis / A. Pellicoro, P. Ramachandran, J. P. Iredale // *Fibrogenesis tissue repair*. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 1–4. DOI: 10.1186/1755-1536-5-S1-S26.

290. Peroxisomes are involved in the swift increase in alcohol metabolism / B. U. Bradford, N. Enomoto, K. Ikejima [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1999. – Vol. 288 (1). – P. 254–259.

291. Pinzani, M. Pathophysiology of liver fibrosis / M. Pinzani // *Digestive diseases*. – 2015. – Vol. 33 (4). – P. 492–497. DOI: 10.1159/000374096.

292. Poli, G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress / G. Poli // *Molecular aspects of medicine*. – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 49–98. DOI: 10.1016/s0098-2997(00)00004-2.

293. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women / B. J. Jefferis, P. Whincup, P. Welsh [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 208 (2). – P. 557–563. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.018.

294. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family / D. M. Ornitz,

J. Xu, J. S. Colvin [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1996. – Vol. 271 (25). – P. 15292–15297. DOI: 10.1074/jbc.271.25.15292.

295. Recknagel, R. O. Free radicals involved in hepatotoxicity of carbon tetrachloride / R. O. Recknagel, E. A. Glende Jr // *Handbook of free radicals and antioxidants in biomedicine* / edition by J. Miquel [et al.]. – CRC Press, 1988. – P. 3–16.

296. Recknagel, R. O. Studies of biochemical changes in subcellular particles of rat liver and their relationship to a new hypothesis regarding the pathogenesis of carbon tetrachloride fat accumulation / R. O. Recknagel, B. Lombardi // *Journal of Biological Chemistry*. – 1961. – Vol. 236 (2). – P. 564–569.

297. Robbins, P. D. Regulation of immune responses by extracellular vesicles/ P. D. Robbins, A. E. Morelli // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – Vol. 14 (3). – P. 195–208. DOI: 10.1038/nri3622.

298. Rodriguez, J. Caspase-9 and APAF-1 form an active holoenzyme / J. Rodriguez, Y. Lazebnik // *Genes & development*. – 1999. – Vol. 13 (24). – P. 3179–3184. DOI: 10.1101/gad.13.24.3179.

299. Role of hepatic resident and infiltrating macrophages in liver repair after acute injury / Q. You, M. Holt, H. Yin [et al.] // *Biochemical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 86 (6). – P. 836–843. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.07.006.

300. Roles of the TGF- β –VEGF-C pathway in fibrosis-related lymphangiogenesis / H. Kinashi, Y. Ito, T. Sun [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – Vol. 19 (9). – P. 2487. DOI: 10.3390/ijms19092487.

301. Rosmorduc, O. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease / O. Rosmorduc, C. Housset // *Seminars in liver disease*. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 258–270. DOI: 10.1055/s-0030-1255355.

302. Salvesen, G. S. Caspase activation: the induced-proximity model / G. S. Salvesen, V. M. Dixit // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1999. – Vol. 96 (20). – P. 10964–10967. DOI: 10.1073/pnas.96.20.10964.

303. Sarin, S. K. Global Burden of Liver Disease: 10 A True Burden on Health Sciences and Economies / S. K. Sarin, M. Rakhi // *World gastroenterology news*. –

2012. – Vol. 3 (17). – P. 10.

304. Schaffner F. Diseases of the Liver and Biliary Tract with a Standardization of Nomenclature, Diagnostic Criteria and Diagnostic Methodology / F. Schaffner // Proceedings of the Fifth Quadrennial Meeting of the International Association for the Study of the Liver, Acapulco, 1974 / ed. C. M. Leevy. – New York : Stratton Intercontinental Book Corp, 1976. – 187 pp.

305. Seki, E. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways / E. Seki, R. F. Schwabe // Hepatology. – 2015. – Vol. 61 (3). – P. 1066–1079. DOI: 10.1002/hep.27332.

306. Skulachev, V. P. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades / V. P. Skulachev, // FEBS letters. – 1998. – Vol. 423 (3). – P. 275–280. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)00061-1.

307. Slater, T. F. Necrogenic action of carbon tetrachloride in the rat: a speculative mechanism based on activation / T. F. Slater // Nature. – 1966. – Vol. 209 (5018). – P. 36–40. DOI: 10.1038/209036a0.

308. Starlinger, P. Hemostasis and liver regeneration / P. Starlinger, J. P. Luyendyk, D. J. Groeneveld // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2020. – Vol. 46 (6). – P. 735–742. DOI: 10.1055/s-0040-1715450.

309. Steatotic rat hepatocytes in primary culture are more susceptible to the acute toxic effect of acetaminophen / O. Kucera, S. Al-Dury, H. Lotková [et al.] // Physiological Research. – 2012. – Vol. 61 (2). – P. 93–101. DOI: 10.33549/physiolres.932395.

310. Stress-driven collagen fiber remodeling in arterial walls / I. Hariton, G. de Botton, T. C. Gasser, G. A. Holzapfel // Biomechanics and modeling in mechanobiology. – 2007. – Vol. 6 (3). – P. 163–175. DOI: 10.1007/s10237-006-0049-7.

311. Sun, M. Reversibility of liver fibrosis / M. Sun, T. Kisseleva // Clinics and research in hepatology and gastroenterology. – 2015. – Vol. 39. – P. 60–63. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.015.

312. TGF- β /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis / F. Xu,

C. Liu, D. Zhou, L. Zhang // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 2016. – Vol. 64 (3). – P. 157–167. DOI: 10.1369/0022155415627681.

313. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 58 (3). – P. 593–608. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.

314. The histogenesis of regenerative nodules in human liver cirrhosis / W. R. Lin, S. N. Lim, S. A. McDonald [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51 (3). – P. 1017–1026. DOI: 10.1002/hep.23483.

315. The interruption of the PDGF and EGF signaling pathways by curcumin stimulates gene expression of PPAR γ in rat activated hepatic stellate cell in vitro / Y. Zhou, S. Zheng, J. Lin [et al.] // *Laboratory investigation*. – 2007. – Vol. 87 (5). – P. 488–498. DOI: 10.1038/labinvest.3700532.

316. The role of Kupffer cells in hepatic diseases / P. Li, K. He, J. Li [et al.] // *Molecular immunology*. – 2017. – Vol. 85. – P. 222–229. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.02.018.

317. The role of TGFbeta1 in initiating hepatic stellate cell activation in vivo. / C. Hellerbrand, B. Stefanovic, F. Giordano [et al.] // *J Hepatol*. – 1999. – Vol. 30 (1). – P. 77–87. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80010-5

318. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases / G. A. Cabral-Pacheco, I. Garza-Veloz, C. Castruita-De la Rosa [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21 (24). – P. 9739. DOI: 10.3390/ijms21249739.

319. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 binding to membrane-type 1 matrix metalloproteinase induces MAPK activation and cell growth by a non-proteolytic mechanism / S. D'Alessio, G. Ferrari, K. Cinnante [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – Vol. 283 (1). – P. 87–99. DOI: 10.1074/jbc.M705492200.

320. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl4-induced liver fibrosis in mice / I. Sakaida, S. Terai, N. Yamamoto [en all.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40 (6). – P. 1304–1311. DOI: 10.1002/hep.20452.

321. Transplanted Hepatic Stellate Cells participate in liver regeneration after partial hepatectomy without risk of hepatic fibrosis / A. K. Shafigullina, A. A. Gumerova, A. A. Trondin [et al.] // Cellular Transplantation & Tissue Engineering. – 2012. – Vol. 7 (3). – P. 169–172.

322. Type I and type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats / J. R. Merkel, B. R. DiPaolo, G. G. Hallock, D. C. Rice // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1988. – Vol. 187 (4). – P. 493–497. DOI: 10.3181/00379727-187-42694.

323. Understanding the marvels behind liver regeneration / A. Abu Rmilah, W. Zhou, E. Nelson [et al.] // Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. – 2019. – Vol. 8 (3). – P. 340. DOI: 10.1002/wdev.340.

324. Wallace, K. Liver fibrosis / K. Wallace, A. D. Burt, M. C. Wright // Biochemical Journal. – 2008. – Vol. 411 (1). – P. 1–18.

325. Weber, L. W. D. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model / L. W. D. Weber, M. Boll, A. Stampfl // Critical reviews in toxicology. – 2003. – Vol. 33 (2). – P. 105–136. DOI: 10.1080/713611034.

326. Weibel, E. R. Measuring through the microscope: development and evolution of stereological methods / E. R. Weibel // Journal of microscopy. – 1989. – Vol. 155 (3). – P. 393–403. DOI: 10.1111/j.1365-2818.1989.tb02898.x.

327. Wilson, J. W. Role of cholangioles in restoration of the liver of the mouse after dietary injury / J. W. Wilson, E. H. Leduc // Journal of Pathology and Bacteriology. – 1958. – Vol. 76. – P. 441–449. DOI: 10.1002/path.1700760213.

328. Woessner, J. F. MMPs and TIMPs – an historical perspective / J. F. Woessner // Molecular biotechnology. – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 33–49. DOI: 10.1385/MB:22:1:033.

329. Worrell, J. C. Stromal-immune cell crosstalk fundamentally alters the lung microenvironment following tissue insult / J. C. Worrell, M. K. L. MacLeod // Immunology. – 2021. – Vol. 163 (3). – P. 239–249. DOI: 10.1111/imm.13319.

330. Zajicek, G. The streaming liver / G. Zajicek, R. Oren, M. Weinreb Jr // Liver. – 1985. – Vol. 5 (6). – P. 293–300. DOI: 10.1111/j.1600-0676.1985.tb00252.x.
331. Zhang, J. Differential roles of VEGF: relevance to tissue fibrosis / J. Zhang, M. Chu // Journal of cellular biochemistry. – 2019. – Vol. 120 (7). – P. 10945–10951. DOI: 10.1002/jcb.28489.
332. Cederbaum, A. I. Alcohol metabolism / A. I. Cederbaum // Clin Liver Dis. – 2012. – Vol. 4 (16). – P. 667–85.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.

1. Рисунок 1 – Схема проведения эксперимента. С. 47
2. Рисунок 2 – Признаки геморрагического синдрома (по типу мелены) у крыс 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки при остром гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии. С. 54
3. Рисунок 3 – Печень у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки при остром гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии. С. 55
4. Рисунок 4 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные гепатоциты, двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 55
5. Рисунок 5 – Коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки от начала эксперимента, окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$ С. 56
6. Рисунок 6 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е сутки от начала эксперимента, окраска методом импрегнации сернокислым серебром. Увеличение $\times 200$ С. 56
7. Рисунок 7 – Макроскопический вид брюшной полости крысы 1-й группы (нелеченые) при хроническом гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии на 60-е сутки эксперимента, содержащей асцитическую жидкость. . С. 57
8. Рисунок 8 – Транссудат в плевральных полостях крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки при хроническом гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии. С. 58

9. Рисунок 9 – Печень крысы 1-й группы на 60-е сутки при хроническом гепатозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии. С. 60
10. Рисунок 10 – Ложные дольки, коллаген в перипортальных и междольковых пространствах в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента, окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$ С. 63
11. Рисунок 11 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента, окраска методом импрегнации серноокислым серебром. Увеличение $\times 200$. . С. 63
12. Рисунок 12 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве, в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента, окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 64
13. Рисунок 13 – Клетки Купфера, экспрессирующие MMP-2, в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска иммуногистохимическим методом. Увеличение $\times 400$ С. 66
14. Рисунок 14 – Клетки Купфера, экспрессирующие MMP-9, в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска иммуногистохимическим методом. Увеличение $\times 400$ С. 67
15. Рисунок 15 – Численная плотность клеток Купфера, экспрессирующих Timр-1, в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 30-е и 60-е сутки от начала эксперимента. С. 68

16. Рисунок 16 – Клетки Купфера, экспрессирующие Timp-1, в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента окраска иммуногистохимическим методом. Увеличение $\times 400$ С. 68
17. Рисунок 17 – Макроскопический вид печени крысы 1-й группы на 90-е сутки при циррозе смешанной токсической (алкогольной тетрахлорметановой) этиологии. С. 73
18. Рисунок 18 – Ложные дольки, коллаген в перипортальных и междольковых пространствах в печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 90-е сутки от начала эксперимента, окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$ С. 73
19. Рисунок 19 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом и перипортальном пространстве печени крысы 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 74
20. Рисунок 20 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 1-й группы (нелеченые) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска методом импрегнации сернокислым серебром. Увеличение $\times 200$ С. 75
21. Рисунок 21 – Печень крысы 2-й группы (леченные ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. С. 80
22. Рисунок 22 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные гепатоциты, двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве, в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска

- гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 82
23. Рисунок 23 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве, в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 23
24. Рисунок 24 – Коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$ С. 87
25. Рисунок 25 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска методом импрегнации серно-кислым серебром. Увеличение $\times 200$ С. 87
26. Рисунок 26 – Кровеносные сосуды у крыс 1-й группы (нелеченые) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 92
27. Рисунок 27 – Кровеносные сосуды у крыс 2-й группы (ОД с 1-х суток) на 60-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 93
28. Рисунок 28 – Макроскопический вид печени крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. С. 95
29. Рисунок 29 – Площадь ложных долек в печени у крыс 1-й (нелеченые) и 3-й (ОД с 30-х суток) групп на 60-е и 90-е сутки при хроническом токсическом гепатозе. С. 97
30. Рисунок 30 – Коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах в печени у крысы 3-й группы (ОД с

- 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$ С. 97
31. Рисунок 31 – Ретикулярные волокна в междольковых пространствах, перипортальных областях в печени у крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента, окраска Серебром. Увеличение $\times 200$ С. 98
32. Рисунок 32 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера, фибробласты, кровеносные сосуды в междольковом пространстве в печени у крысы 3-й группы (ОД с 30-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 104
33. Рисунок 33 – Масса крыс (г) на 90-е сутки в 1-й группе (нелеченные) и 4-й группе (ОД с 60-х суток) при посттоксическом гепатозе у крыс ($M \pm m$). С. 108
34. Рисунок 34 – Макроскопический вид печени крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала токсического воздействия. С. 108
35. Рисунок 35 – Ложные дольки, коллагеновые волокна в перипортальных и междольковых пространствах в печени у крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска по методу Ван Гизона. Увеличение $\times 200$ С. 110
36. Рисунок 36 – Ретикулярные волокна в междольковых, перипортальных пространствах, в печени у крысы 4-й группы (ОД с 60-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента. Окраска методом импрегнации серноокислым серебром. Увеличение $\times 200$. . С. 111
37. Рисунок 37 – Гепатоциты в состоянии некроза, вакуольной дистрофии, неизмененные и двухъядерные гепатоциты, клетки Ито, клетки Купфера в печени у крысы 4-й группы (ОД

- с 60-х суток) на 90-е сутки от начала эксперимента окраска по гематоксилин эозину. Увеличение $\times 400$ С. 116
38. Рисунок 38 – Численная (N_{ai}) и объемная (V_v) плотности кровеносных сосудов в печени крыс в различных областях печени на 90-е сутки лечения окисленным декстраном сформированного посттоксического цирроза печени ($M \pm m$). С. 117
39. Таблица 1 – Стереологические параметры и символы, использованные в работе. С. 51
40. Таблица 2 – Численные (N_{ai}) плотности кровеносных сосудов в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 53
41. Таблица 3 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$). . . С. 54
42. Таблица 4 – Численная плотность (N_{ai}) и площадь ложных долек μ в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 58
43. Таблица 5 – Численная плотность (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов и объемные плотности (V_v) не измененных гепатоцитов в состояниях дистрофии и некроза в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 60
44. Таблица 6 – Численная плотность (N_{ai}) гепатоцитов, экспрессирующих p53, в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 61
45. Таблица 7 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной

- этиологии ($M \pm m$). С. 62
46. Таблица 8 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 65
47. Таблица 9 – Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, в печени у крыс породы Wistar при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 66
48. Таблица 10 – Численные (Nai) плотности кровеносных сосудов в печени у крыс породы Wistar при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 69
49. Таблица 11 – Масса животных и объемы жидкости в брюшной, грудной полостях у крыс 1-й группы при хроническом гепатозе и циррозе печени смешанной токсической этиологии ($M \pm m$). С. 70
50. Таблица 12 – Численная плотность (Nai) и площадь ложных долек в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при хроническом гепатозе и циррозе печени смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 71
51. Таблица 13 – Численные плотности (Nai) двухъядерных гепатоцитов, гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (Vv) неизмененных гепатоцитов в состояниях дистрофии и некроза в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 72
52. Таблица 14 – Объемные плотности (Vv) коллагеновых волокон в печени крыс 1-й группы (нелеченые) при хроническом токсическом гепатозе, посттоксическом циррозе печени ($M \pm m$). . . С. 75
53. Таблица 15 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их

- коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у крыс 1-й группы (нелеченые) при остром и хроническом токсических гепатозах смешанной этиологии (M ± m). С. 77
54. Таблица 16 – Численные (Nai) плотности кровеносных сосудов в печени у крыс 1-й группы при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии (M ± m). С. 77
55. Таблица 17 – Численная плотность (Nai) клеток Ито в печени у крыс породы Wistar при токсических гепатозах и циррозе печени смешанной этиологии (M ± m). С. 78
56. Таблица 18 – Масса крыс при остром, хроническом гепатозах, циррозе печени смешанной токсической этиологии (M ± m). С. 79
57. Таблица 19 – Численная плотность (Nai) двухъядерных гепатоцитов и гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (Vv) неизмененных гепатоцитов в состоянии дистрофии и некроза в печени крыс при остром гепатозе и лечении окисленным декстраном (M ± m). С. 83
58. Таблица 20 – Объемные плотности (Vv) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени крыс при применении окисленного декстрана в условиях токсического гепатоза смешанной этиологии (M ± m). С. 86
59. Таблица 21 – Численные плотности (Nai) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (Nai) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени у крыс при токсических гепатозах смешанной этиологии (M ± m). С. 89
60. Таблица 22 – Численные плотности (Nai) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1, в печени у крыс, при токсическом гепатозе смешанной этиологии (M ± m). С. 91
61. Таблица 23 – Объемная (Vv) и численная (Nai) плотность

- кровеносных сосудов в печени у крыс при токсическом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$). 93С.
62. Таблица 24 – Объемы жидкостей в брюшной и плевральных полостях у крыс, получавших окисленный декстран, в течение 60-и суток при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$). С.95
63. Таблица 25 – Численная плотность (N_{ai}) ложных долек и в печени у крыс, подвергавшихся многократному поочередному воздействию этанола, тетрахлорметана, окисленного декстрана ($M \pm m$). С. 96
64. Таблица 26 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени крыс при лечении окисленным декстраном хронического гепатоза смешанной токсической этиологии ($M \pm m$). С. 99
65. Таблица 27 – Численные плотности (N_{ai}) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (N_{ai}) фибробластов, экспрессирующих p53, в печени крыс при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$). С. 101
66. Таблица 28 – Численные плотности (N_{ai}) клеток Купфера, экспрессирующих MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в печени крыс при хроническом гепатозе смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 102
67. Таблица 29 – Численная плотность (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов, гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (V_v) не измененных гепатоцитов в состояниях дистрофии, некроза в печени при лечении хронического гепатоза окисленным декстраном ($M \pm m$). С. 104
68. Таблица 30 – Объемная (V_v) и численные (N_{ai}) плотности кровеносных сосудов, в печени у крыс, при хроническом гепатозе смешанной токсической этиологии ($M \pm m$). С. 106
69. Таблица 31 – Численная плотность (N_{ai}) и площадь ложных долек

- (μm^2) в печени крыс при лечении окисленным декстраном сформированного посттоксического цирроза печени смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 109
70. Таблица 32 – Объемные плотности (V_v) коллагеновых и ретикулярных волокон в печени крыс при лечении окисленным декстраном сформированного посттоксического цирроза печени смешанной этиологии ($M \pm m$). С. 111
71. Таблица 33 – Численные плотности (N_{ai}) фибробластов и их коллаген-синтетическая активность, численная плотность (N_{ai}) фибробластов, экспрессирующих p53 в печени у крыс, при циррозе печени смешанной этиологии и лечении его окисленным декстраном ($M \pm m$). С. 113
72. Таблица 34 – Численные плотности (N_{ai}) клеток Купфера экспрессирующие MMP-2, MMP-9, TIMP-1 в печени у крыс, при циррозе печени смешанной этиологии и лечении его окисленным декстраном ($M \pm m$). С. 114
73. Таблица 35 – Численная плотность (N_{ai}) двухъядерных гепатоцитов, гепатоцитов, экспрессирующих p53, и объемные плотности (V_v) не измененных гепатоцитов в состояниях дистрофии, некроза в печени крыс при посттоксическом циррозе печени смешанной этиологии и лечении его окисленным декстраном ($M \pm m$). С. 115