

**ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС  
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЦИРРОЗА.****ИЗМЕНЕНИЯ ОВАЛЬНЫХ КЛЕТОК***Мяделец О. Д. (miadelets@rambler.ru),**Лебедева Е. И. (lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru)*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
Витебск, Беларусь

*Введение.* Известно, что при репаративной регенерации печени на фоне подавления пролиферации зрелых гепатоцитов роль овальных клеток определена как одна из ведущих. Однако в отношении генеза и механизма дифференцировки овальных клеток печени ясности пока нет.

*Цель исследования:* изучение с помощью гистологических и гистохимических методов изменений популяции овальных клеток печени в динамике развития экспериментального токсического цирроза.

*Материал и методы.* Применены классические методы световой микроскопии и собственная модификация метода моделирования токсического цирроза у крыс.

*Результаты.* В портальных зонах печени выявлены овальные клетки, их миграция по соединительнотканым септам в виде тяжей и последующая дифференцировка в клетки двух линий: гепатоциты, формирующие ложные дольки или отдельные клеточные скопления, и холангиоциты, формирующие желчные протоки.

*Выводы.* Овальные клетки в данной экспериментальной модели являются источником как новых псевдодолек, так и новых отделов внутридольковых желчевыводящих путей.

**Ключевые слова:** экспериментальный цирроз печени, регенерация, овальные клетки

**Введение**

Печень является самой крупной железой организма человека и животных и жизненно важным органом. На протяжении многих веков она привлекала и продолжает привлекать внимание исследователей из разных областей медицинских и не только медицинских знаний. Однако и до сих пор вопросы развития, строения, функций, а также компенсаторно-приспособительных свойств этого органа не разгаданы, интерес к печени как к объекту исследования не ослабевает как в общебиологическом, так и медицинском аспекте.

До сих пор не закрыт вопрос о регенераторных свойствах печени как органа, а также о механизмах тканевого гомеостаза в печени. Не так давно считалось, что хотя основная ткань печени, представленная совокупностью гепатоцитов, относится к так называемым обновляющимся растущим тканям, стволовые клетки в ней отсутствуют, а рост органа происходит за счет дифференцированных клеток, расположенных на периферии классических долек. Эти клетки постепенно мигрируют по печеночным пластинкам по направлению к центральным венам [1, 2]. Высказывается мнение, что клетки периферии печеночных долек являются менее дифференцированными, чем гепатоциты их центров. По мере созревания эти клетки перемещаются к центру дольки, стареют и завершают жизненный цикл апоптозом. За 1 мес. гепатоциты перемещаются на расстояние, равное в среднем 0,3 диаметра печеночной дольки. Механизм миграции гепатоцитов, имеющих прочные связи с соседними клетками, не ясен. Предполагается, что перемещаются не отдельные гепатоциты, а их комплексы, т.е. печеночные пластинки. Возможно, в этот комплекс включены и клетки синусоидных

капилляров, и клетки перисинусоидальных пространств [1].

Указывается и на то, что гепатоциты находятся в G0 митотического цикла, сочетая в себе свойства осуществлять характерные для гепатоцитов синтетические процессы со способностью к митотическому делению при удалении части органа. В. В. Банин и В. Л. Быков в примечании к Terminologia. Histologica (2009, с. 66) указывают: «После частичной гепатэктомии оставшиеся гепатоциты вступают в клеточный цикл, делятся и замещают утраченные гепатоциты и, таким образом, служат в качестве стволовых клеток для печени» [3].

Считается также, что эквивалентом клеточного размножения гепатоцитов при росте органа является полиплоидия [4, 5].

Однако многие механизмы поддержания тканевого гомеостаза в функционально ведущего, основного клеточного дифферона печени, каковым является дифферон гепатоцитов, остаются недостаточно изученными.

В настоящее время в связи с бурным развитием учения о стволовых клетках расширено понятие и о стволовых клетках печени. Показано, что в печени содержатся несколько разновидностей стволовых региональных клеток: овальные клетки; гемопоэтические стволовые клетки; мезенхимные стволовые клетки; малодифференцированные (малые) гепатоциты и др. Не исключается, что все эти разновидности клеток являются переходными стадиями развития одной стволовой клетки [6, 5]. Эти клетки в последующем предполагается использовать в клинике для лечения печеночной недостаточности.

В отношении овальных клеток установлено, что они несут маркеры как гепатоцитов ( $\alpha$ -фетопроtein, цитокератины 8 и 18, альбумин) и холангиоцитов (цитокератины 7 и 19), так и марке-

ры гемопоэтических стволовых клеток (CD 34, Sca-1, Thy-1, а также м-РНК фактора роста стволовых клеток и его рецептора c-kit, необходимых для функционирования указанных клеток. Таким образом, в отношении генеза овальных клеток печени ясности пока нет [7-10].

Считается установленным следующая последовательность регенераторного процесса в печени. При умеренных повреждениях печени ее репарация осуществляется за счет пролиферации зрелых гепатоцитов, не потерявших способность к митотическому делению [6]. Так, например, при частичной гепатэктомии или отравлении четыреххлористым углеродом (CCl<sub>4</sub>) регенерация органа может полностью осуществляться за счет пролиферации зрелых гепатоцитов. Если же повреждение печени произошло при сочетании двух повреждающих факторов или веществ, особенно если одно из них угнетает пролиферацию зрелых печеночных клеток, то в регенераторный процесс включаются другие клеточные элементы, например овальные клетки, которые, как полагают, являются потомками гемопоэтических стволовых клеток и способны дифференцироваться как в гепатоциты, так и в холангициты. Эти клетки являются удобными для изучения, поскольку обладают характерными морфологическими признаками, отличающими их от других клеток печени при окраске рутинными гистологическими методами.

**Цель исследования** – изучение роли овальных клеток печени в реализации в ней компенсаторно-приспособительных и регенераторных процессов при развитии токсического цирроза в эксперименте под воздействием сочетанного введения CCl<sub>4</sub> и этанола.

#### Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 164 половозрелых беспородных белых крысах обоего пола весом 180-250 г. Токсический цирроз печени вызывали путем хронической интоксикации животных CCl<sub>4</sub>. Использована собственная модификация метода внутрижелудочной затравки 40% масляным раствором CCl<sub>4</sub> 2 раза в неделю в дозе 0,2 мл/100г массы животного на фоне замены воды 5% раствором этанола [11, 12]. Все

принципы экспериментальной биоэтики соблюдены. Кусочки печени животных фиксировали в 10% нейтральном формалине, фиксаторах Рего и Шабадаша. Проводку материала осуществляли в автомате для гистологической обработки ткани STP-120 (тип карусель, Германия), заливку – на станции для заливки ткани парафином ЕС350 (Германия). Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином, по методу Маллори, методу Шморля и смесью суданов III и IV на липиды.

#### Результаты и обсуждение

У белых крыс, как и у человека, междольковая соединительная ткань не выражена и обнаруживается в основном только в округлосудистых зонах (рис. 1а). Клеточный состав образующей их рыхлой соединительной ткани составляют фибробласты-фиброциты, единичные нейтро-

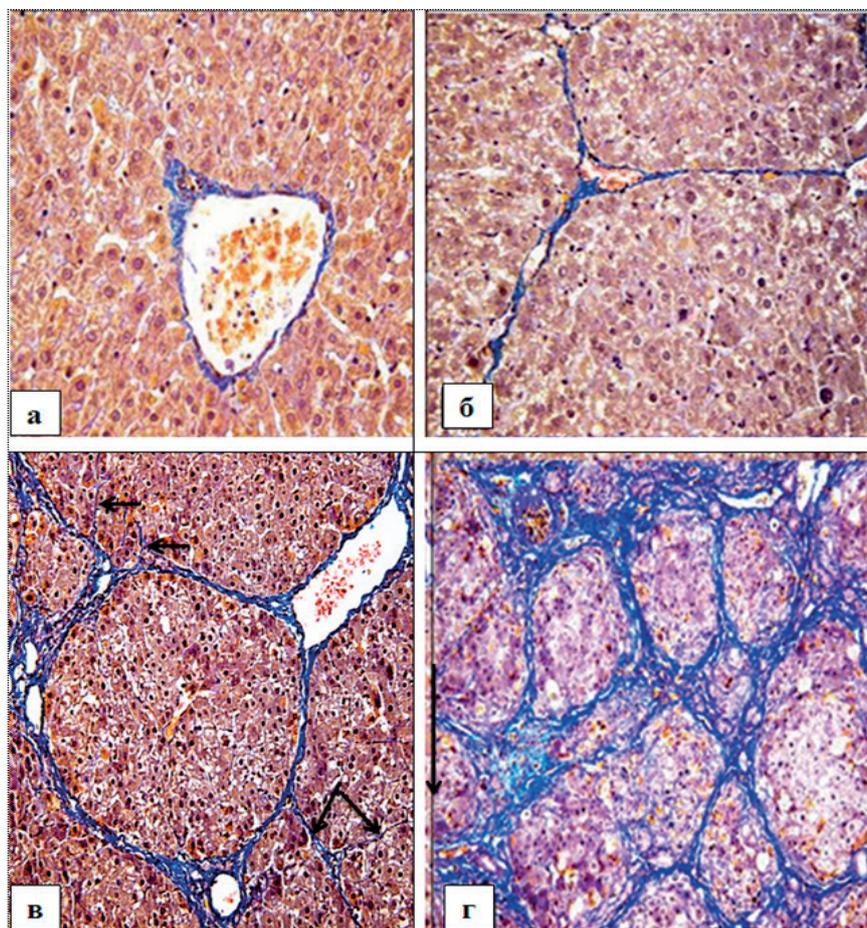


Рисунок 1. – Соединительнотканная строма печени белых крыс при моделировании цирроза. Окраска по методу Маллори, ув. 400

а – интактное животное: коллагеновые волокна, окрашенные в синий цвет, обнаруживаются только в портальной зоне периваскулярно и в стенке сосудов триады; б – через 3 нед. от начала эксперимента: соединительная ткань выявляется не только периваскулярно, но и между дольками; в – через 9 нед. от начала эксперимента: увеличение объема соединительной ткани между формирующимися ложными дольками и, в виде тончайших нитей, проникающей вглубь долек (стрелки); г – обильное разрастание соединительной ткани с формированием многочисленных ложных микродолек через 12 нед. после начала эксперимента, когда у ряда животных уже сформировался цирроз

филы, макрофаги, лимфоциты и эозинофилы. Междольковые артерии и вены с умеренным кровенаполнением, стенки этих сосудов имеют обычное строение. Эпителий междольковых желчных протоков имеет столбчатую форму. Для цитоплазмы холангиоцитов характерна слабовыраженная базофилия. Крупные светлые ядра содержат гипербазофильные ядрышки в количестве 1-3. Примерно такие же тинкториальные свойства имеет и эпителий холангиол, но высота эпителия здесь ниже. В собственной пластинке холангиол и междольковых желчных протоков обнаруживались клетки круглой, овальной и треугольной (крыловидной) формы с гипербазофильными ядрами. В некоторых портальных зонах вблизи желчного протока и холангиол обнаруживаются небольшие скопления овальных клеток со светлыми ядрами.

Внутренняя терминальная пластинка состоит из гепатоцитов, отличающихся от остальных гепатоцитов меньшими размерами и более выраженной базофилией цитоплазмы. Все это отчетливо контрастирует данную пластинку (рис. 2а, 2б). Окрашивание на липиды во всех гепатоцитах отсутствует.

При моделировании цирроза печени в ней наблюдалось постепенное нарастание дистрофических и деструктивных явлений. В начальной стадии эксперимента через 3 нед. при окраске гематоксилином и эозином в печени отмечались явления резко выраженной венозной гиперемии значительного количества кровеносных сосудов, в отдельных крупных сосудах – с лизисом эритроцитов. Наблюдались диффузный, местами – крупноочаговый, с дисконформацией пластинчатого строения долек мелкоочаговый некроз гепатоцитов; выраженный серозный отек и скопления пигмента липофусцина преимущественно вокруг сосудов. На отдельных участках

срезов в гепатоцитах отмечались крупные полости округлой формы без видимого содержимого. Это может быть расценено как проявление гидропической дистрофии. Иногда в отдельных полях зрения наблюдались плазмоциты.

Спустя 6 нед. с момента начала введения  $CCl_4$  и выпаивания животных этанолом (животные к этому времени получили 12 доз  $CCl_4$  внутрижелудочно) наметилось некоторое увеличение содержания междольковой соединительной ткани в виде тонких прожилок темно-синего цвета (см. рис. 1б). В большинстве сосудов отмечалась слабо выраженная венозная гиперемия. Выявлялись диффузные мелкоочаговые (реже крупноочаговые) участки некроза гепатоцитов с нарушением пластинчатого строения долек, единичные очаговые кровоизлияния, серозный отек и скопления липофусцина возле сосудов и в тонких прослойках соединительной ткани. В 55,00% случаев жировая дистрофия чаще выявлялась в виде жировых капелек малого и среднего размеров по периферии долек в тех участках, где происходило разрастание соединительной ткани, в других случаях – диффузно. Крупные жировые капли наблюдались в небольшом количестве по всему срезу, а крупные жировые вакуоли практически отсутствовали. На фоне снижения жировой дистрофии отмечалось незначительное разрастание соединительной ткани. Вокруг холангиол концентрировались клетки, имеющие признаки недифференцированных: они имели разную (но чаще округлую) форму, небольшие размеры, а также небольшой объем цитоплазмы и базофильные ядра (рис. 3а). В некоторых портальных трактах видно, что от холангиол отходят тяжи, не имеющие просвета, состоящие из клеток со светлой слабобазофильной цитоплазмой и светлым овальным ядром. В ядрах этих клеток гетерохроматин формирует только

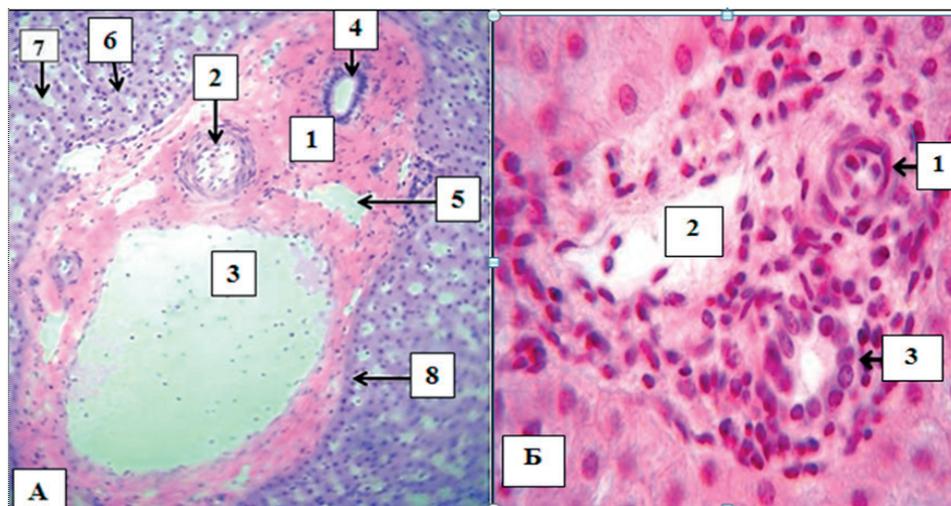
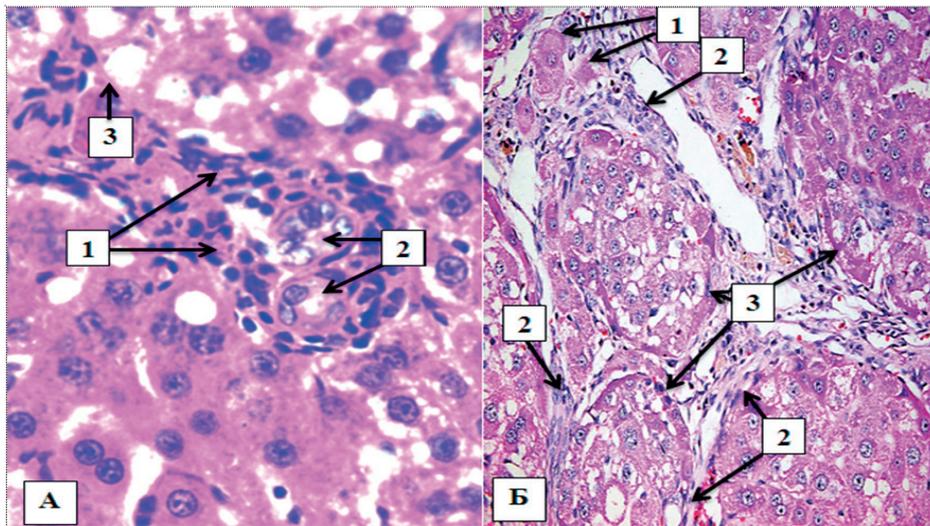


Рисунок 2. – Строение печени интактных животных. Портальное пространство. Печеночная триада. Гематоксислин и эозин, А – ув. 200; Б – ув. 600

А: 1 – портальный тракт (пространство); 2 – междольковая артерия; 3 – междольковая вена со слабым развитием мышечных элементов; 4 – междольковый желчный проток; 5 – междольковый лимфатический сосуд; 6 – пластинка гепатоцитов; 7 – синусоидный капилляр; 8 – внутренняя терминальная пластинка; Б: 1 – междольковая артерия; 2 – междольковая вена; 3 – междольковый желчный проток

узкий гипербазофильный примембранный ободок (примембранный гетерохроматин). Остальная часть кариоплазмы не окрашена и представлена эухроматином, а также одним-тремя ядрышками. Мы считаем эти клетки овальными, поскольку по морфологии они соответствуют клеткам, описываемым другими авторами [9, 10] как овальные (рис. 3а). Овальные клетки в тяжах довольно часто сопровождаются клетками, окрашенными базофильно. Подразделение их на цитоплазму и ядро неотчетливо. Клетки имеют кры-



**Рисунок 3.** – Печень крыс спустя 9 нед. от начала эксперимента. Гематоксилин и эозин, А – ув. 600, Б – ув. 400

*А* – овальные клетки, формирующие новые выводные протоки: 1 – тяж овальных клеток; 2 – формирующиеся выводные протоки; гепатоциты 3 с явлениями жирового гепатоза; *Б* – овальные клетки, формирующие новые ложные микродольки: формирующаяся ложная микродолька 1, состоящая из нескольких гепатоцитов, окруженная овальными клетками 2; 3 – сформированные микродольки, состоящие из периферически лежащих гепатоцитов с оксифильной цитоплазмой (молодые, только что образовавшиеся из овальных клеток гепатоциты) и центральных, более старых гепатоцитов с явлениями жирового гепатоза

ловидную или треугольную форму. Встречаются также клетки несколько иной формы, но с теми же тинкториальными свойствами, а также единичные лимфоцитоподобные клетки. Тяжи овальных клеток растут по границам намечающихся ложных долек. В этих тяжах встречаются единичные эозинофильные лейкоциты. Можно предположить, что лимфоцитоподобные клетки являются малыми гепатоцитами, которые дифференцируются в овальные клетки, в последующем дающие типичные гепатоциты и холангиоциты. Такая последовательность дифференцировки клеток, принимающих участие в репаративной регенерации печени описана в некоторых работах [6]. Внутренняя терминальная пластинка в типичном виде в дольках отсутствует. Имеются лишь единичные гепатоциты с цитоплазмой, окрашенной более интенсивно, чем у других клеток. Многие другие гепатоциты с выраженными явлениями жирового гепатоза.

Через 9 нед после начала затравки животных (18 доз  $CCl_4$ ) в результате разрастания соединительной ткани ложные микродольки стали видны более отчетливо по сравнению с предыдущим сроком. На фоне дальнейшей интоксикации в печени самцов выявлялись: диффузный очаговый некроз гепатоцитов, дисконкомплексация пластинчатого строения долек, очаговые кровоизлияния, серозный отек и скопления липофусцина возле сосудов и в тонких прослойках соединительной ткани. Жировая дистрофия выявлялась преимущественно в виде диффузно локализованных по всему срезу капель жира малого, среднего и крупного размеров. Во многих гепатоцитах обнаруживались зернистая и вакуолярная дистрофия, более выраженная, чем в предыдущем сроке (рис. 3а).

Тяжи овальных клеток встречались практически по всему срезу и во всех препаратах (рис. 3б). В отдельных случаях рядом с ними обнаруживались два вида структур. Первая разновидность представляла собой округлые розетковидные скопления овальных клеток, окруженных вытянутыми веретеновидными клетками с гипербазофильными ядрами. В этих структурах иногда намечался просвет. Другой тип структур представлял собой небольшие микродольки, состоящие из гипертрофированных, с кирпично-красной цитоплазмой гепатоцитов. Эти гепатоциты имели от одного до 3-4 гипербазофильных

ядер. Первый тип структур представляет собой развивающиеся из овальных клеток междольковые протоки, а второй – новые микродольки (рис. 3б). Это свидетельствует о трансдифференцировке овальных клеток в холангиоциты и гепатоциты.

Спустя 12 нед с момента начала затравки животных (животные получили 18 доз  $CCl_4$ ) прослойки соединительной ткани, окружающие ложные дольки, по сравнению с предыдущим сроком были существенно утолщены. По мере развития заболевания в печени многих животных отмечались морфологические признаки выраженного цирроза. Наблюдался крупноочаговый некроз гепатоцитов с дисконкомплексацией пластинчатого строения долек (в отдельных участках срезов выявлялись небольшие фрагменты пластинок), очаговые кровоизлияния в паренхиме, серозный отек и скопления липофусцина в соединительной ткани. В соединительнотканых трабекулах в значительном количестве находились овальные клетки, по-прежнему формирующие тяжи. Эти же клетки в большом количестве находились и в портальных трактах, где формировали либо розетки, либо тяжи. Здесь же обнаруживались мелкие лимфоцитоподобные клетки с небольшими округлыми базофильными ядрами, ядрышки в которых не определялись. Синусоидные капилляры и вены в одних микродоляках и препаратах были малокровны, в других, наоборот, несколько полнокровны.

Лежащие по периферии микродолек гепатоциты имели характерные признаки, свойственные этим клеткам, причем цитоплазма их отличалась более интенсивной оксифилией по сравнению с гепатоцитами, расположенными внутри от них. В периферических отделах псевдоми-

кродоек встречались митотически делящиеся гепатоциты. Здесь же находились овальные клетки. В очень мелких псевдодольках также встречались митотически делящиеся клетки. В дольках встречались также двуядерные клетки. Цитоплазма и ядра таких клеток окрашивались интенсивнее других гепатоцитов, а размеры их были меньше. В части гепатоцитов определялся жировой гепатоз. В целом он в данном сроке был выражен меньше, чем в предыдущем сроке. Это может быть связано с цикличностью течения дистрофических процессов в печени, когда репаративные процессы могут преобладать над дистрофическими. Некоторые гепатоциты псевдодольки были практически полностью обособлены от других гепатоцитов. Они имели крупные размеры, большой объем цитоплазмы и крупные округлые полиплоидные ядра. В ядрах обнаруживались многочисленные мелкие гранулы гетерохроматина.

16 нед. (животные получили 32 дозы  $CCl_4$ ). В этом сроке наблюдалась картина, похожая на картину, определявшуюся в предыдущем сроке. Вместе с тем происходило дальнейшее увеличение соединительной ткани между ложными дольками с одновременным усилением проявлений жирового гепатоза. На периферии отдельных микродоек наблюдались инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов и нейтрофилов. В дольках увеличивалось количество митотически делящихся клеток среди мелких скоплений гепатоцитов, цитоплазма которых окрашивалась резко оксифильно, до кирпично-красного цвета и либо была мелкозернистой, либо гомогенной. Такие же клетки обнаруживались в соединительной ткани портальных зон, причем группы, которые они формировали, содержали от одного до десятка гепатоцитов. Из-за интенсивной окраски цитоплазмы невозможно было определить, либо это многоядерные клетки (они напо-

минали симпласты), либо группа одноядерных гепатоцитов. Эти скопления гепатоцитов, надо полагать, представляют собой зачатки новых псевдодоек (рис. 4а). Иногда можно было видеть стадии формирования из овальных клеток желчных протоков. Происходила пролиферация, иногда выраженная, междольковых желчных протоков. Так, в портальном тракте можно было обнаружить 15-30 поперечных сечений желчных протоков (рис. 4б).

19 недель. Этот срок явился завершением эксперимента, поскольку у всех животных сформировался цирроз печени. К этому сроку животные получили 38 доз  $CCl_4$ , одновременно вместо воды в качестве питья использовали 5% этанол. В препаратах наблюдалось резкое разрастание соединительной ткани в портальных трактах и между псевдодольками (рис. 5). Наблюдалась инфильтрация соединительной ткани лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами-макрофагами, плазмозитами. Характерным было малокровие всех сосудов. В портальных трактах и в междольковой соединительной ткани обнаруживались скопления овальных клеток в виде тяжей. В портальных трактах выявлялись многочисленные скопления поперечных профилей желчных протоков, а также одиночных и агрегированных гепатоцитов с резко оксифильной, мелкозернистой и мелко-, иногда средне-и крупной ячеистостью, обусловленной наличием липидных включений, цитоплазмой. Ядра у таких гепатоцитов более темные, чем у других клеток. В микродольках встречались митотически делящиеся клетки.

### Выводы

Таким образом, овальные клетки в данной экспериментальной модели являются источником как новых псевдодоек, так и новых отделов внутريدольковых желчевыводящих путей.

Эти клетки вначале мигрируют из холангиол в соединительную ткань портальных трактов, формируя тяжи, а затем в междольковую соединительную ткань и, возможно, в синусоидные капилляры. В последующем они формируют новые псевдодольки и желчные протоки. Их всегда сопровождают клетки с сильно вытянутыми палочковидными или нитевидными гипербазофильными ядрами. Возможно, это предшественники эндотелиоци-

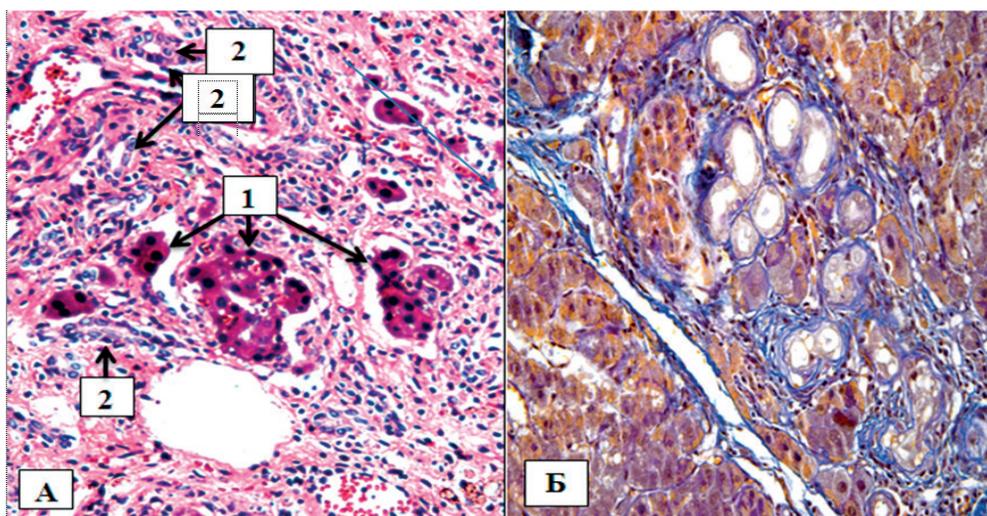
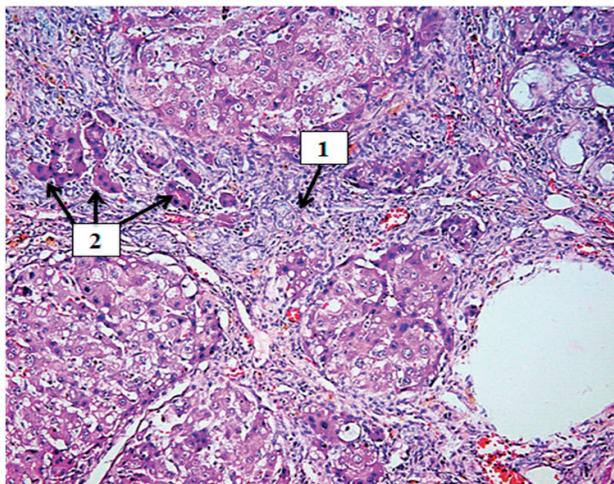


Рисунок 4. – Печень крыс через 16 нед. после начала эксперимента. А – гематоксилин и эозин; Б – окраска по Маллори, ув.200

А – в гипертрофированной из-за разрастания соединительной ткани портальной зоне видны группы разной величины, состоящие из темных гепатоцитов 1; видны тяжи овальных клеток, формирующих иногда междольковые протоки 2; Б – многочисленные профили междольковых желчных протоков, окруженные микродольками разной величины



**Рисунок 5.** – Печень крыс через 19 нед. с момента начала эксперимента. Гематоксилин и эозин, ув.100

Резкое разрастание соединительной ткани в портальных трактах, в ней тяжи овальных клеток, формирующих желчные протоки и зачатки новых псевдодолек 1 и зачатки новых долек 2

### Литература

1. Аруин, Л. И. Печень. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / под ред. Д. С. Аркисова. – Москва : Медицина, 1987. – С. 249-259.
2. Великородная, Ю. И. Гистохимический анализ ткани печени при экспериментальном фиброзе химического генеза / Ю. И. Великородная, А. А. Потчепцов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – Вып. 4 (48). – С. 27-30.
3. Банин, В. В. Terminologia. Histological. Международные термины по цитологии и гистологии / В. В. Банин, В. Л. Быков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 66.
4. Урываева, И. В. Полиплоидизирующие митозы и биологический смысл полиплоидии в клетках печени / И. В. Урываева // Цитология. – 1979. – Т. 21. – С. 1427-1437.
5. Урываева, И. В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени / И. В. Урываева // Известия Академии наук. Серия биологическая. – 2001. – № 6. – С. 728-737.
6. Долгих, М. С. Перспективы терапии печеночной недостаточности с помощью стволовых клеток / М. С. Долгих // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54, вып. 4. – С. 376-391.
7. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells / В. E. Petersen [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 284, iss. 5417. – P. 1168-1170.
8. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers / В. E. Petersen [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, N 3. – P. 632-640.
9. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells of mice after radiation-induced myeloablation / N. D. Theise [et al.] // Hepatol. – 2000. – Vol. 31, N 1. – P. 235-240.
10. Liver from bone marrow in humans / N. D. Theise [et al.] // Hepatol. – 2000. – Vol. 32, N 1. – P. 11-16.
11. Лебедева, Е. И. Экспериментальная модель токсического цирроза печени у белых крыс / Е. И. Лебедева, В. С. Прудников, О. Д. Мяделец // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной меди-

тов синусоидов образующихся новых микродолек. Во всяком случае, на некоторых препаратах этого срока видно, как на периферии вновь образующихся долек выстраивается слой этих клеток, затем снаружи от них располагается слой овальных клеток, затем ситуация повторяется. Очевидно, эти клетки в последующем формируют синусоидные капилляры.

На протяжении эксперимента обнаружена определенная закономерность в степени выраженности жирового гепатоза и некроза: в одни сроки она была выражена резко (это прежде всего отмечалось в начале эксперимента), в другие – была существенно снижена. Это может свидетельствовать о циклическом характере восстановительных процессов в печени при развитии гепатоза. Одновременно с усилением выраженности жирового гепатоза возрастало и количество овальных клеток, особенно клеток, тесно связанных с микродолями, что может свидетельствовать об участии данных клеток в репаративных процессах печени.

цины. – 2015. – Т. 51, вып. 1, ч. 1. – С. 84-88.

12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / Науч. центр экспертизы средств мед. применения ; ред. А. Н. Миронов. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

### References

1. Aruin LI. Pechen. Strukturnye osnovy adaptacii i kompensacii narushennyh funkcij. Moskva: Medicina; 1987. p. 249-259. (Russian).
2. Velikorodnaja JuI, Potchepcov AA. Gistohimicheskij analiz tkani pecheni pri jeksperimentalnom fibroze himicheskogo genезa. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013;4(48):27-30. (Russian).
3. Banin VV, Bykov VL. Terminologia. Histological. Mezhdunarodnye terminy po citologii i gistologii. Moskva: GJeOTAR-Media; 2009. p. 66. (Russian).
4. Uryvaeva IV. Poliploidizirujushhie mitozy i biologicheskij smysl poliploidii v kletkah pecheni. *Citologija*. 1979;21:1427-1437. (Russian).
5. Uryvaeva IV. Replikativnyj potencial gepatocitov i stvolovye kletki pecheni. *Izvestija Akademii nauk. Serija biologicheskaja*. 2001;6:728-737. (Russian).
6. Dolgih MS. Perspektivy terapii pechenochnoj nedostatochnosti s pomoshh'ju stvolovyh kletok. *Biomedicinskaja himija*. 2008;54(4):376-391. (Russian).
7. Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*. 1999;284(5417):1168-1170.
8. Petersen BE, Grossbard B, Hatch H, Pi L, Deng J, Scott EW. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers. *Hepatology*. 2003;37(3):632-640.
9. Theise ND, Badve S, Saxena R, Henegariu O, Sell S, Crawford JM, et al. Derivation of hepatocytes from bone marrow cells of mice after radiation-induced myeloablation. *Hepatol*. 2000;31(1):235-240.
10. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, Illei P, Morgan G, Teperman L, et al. Liver from bone marrow in humans. *Hepatol*. 2000;32(1):11-16.
11. Lebedeva EI, Prudnikov VS, Mjajelec OD.

Jeksperimentalnaja model toksicheskogo cirroza pecheni u belyh kryss. *Uchenye zapiski uchrezhdenija obrazovani-ja Vitebskaja ordena «Znak pocheta» gosudarstvennaja akademija veterinarnoj mediciny.* 2015;5(1 Pt1):84-88.

(Russian).

12. Mironov AN. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskih issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast 1. Moskva: Grif i K, 2012. 944 p. (Russian).

## DEGENERATIVE AND REGENERATIVE PROCESSES IN THE LIVER OF WHITE RATS DURING THE MODELING OF TOXIC CIRRHOSIS. CHANGES OF OVAL CELLS

*Myadelets O. D., Lebedeva E. I.*

Educational Institution «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Belarus

*Background.* It is known that the role of oval cells is identified as one of the leading in the reparative regeneration of the liver associated with the suppression of proliferation of mature hepatocytes. However, the genesis and mechanism of liver oval cell differentiation are not clear yet.

*Objective.* To study the changes in hepatic oval cell population during the experimental toxic cirrhosis using histological and histochemical methods.

*Material and methods.* Classical methods of light microscopy and our own modification of the method of modeling toxic cirrhosis in rats were used.

*Results.* Oval cells were detected in the portal areas of the liver; these cells migrated through connective septa as strands and subsequently differentiated into two lines of cells: hepatocytes forming false lobules or individual cell clusters, and cholangiocytes forming bile ducts.

*Conclusions.* Oval cells in this experimental model are the source of both new false lobules and new departments of intralobular bile ducts.

**Keywords:** experimental cirrhosis, regeneration, oval cells

Поступила: 24.02.2017

Отрецензирована: 03.03.2017



**Фиясь, А. Т.**

*Клиническая гематология : пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» / А. Т. Фиясь, И. Р. Ерш. – Гродно, ГрГМУ, 2017. – 320 с. – ISBN 978-985-558-815-4.*

Излагаются современные данные о генетике, этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении анемий, болезней системы гемостаза и гемобластозов. Приводятся основные алгоритмы диагностики и протоколы лечения пациентов с важнейшими нозологическими формами системных заболеваний органов кроветворения с учетом особенностей терапии в разных возрастных группах.

В пособии приведена современная (2016) классификация гемобластозов Всемирной Организации Здравоохранения, а также приведены последние рекомендации по терапии острых и хронических лейкозов, неходжкинских лимфом и парапротеинемий.

Предназначено для студентов учреждений высшего образования, а также может быть использовано в практической работе врачами-интернами и клиническими ординаторами.