

Н. А. Рикало, Л. О. Яровенко

Особливості репаративної регенерації тканини печінки у щурів при експериментальному тетрахлорметановому та алкогольному гепатиті

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Ключові слова: хронічний гепатит, цироз печінки, щури, CCl_4 , етанол.

Хронічні гепатити належать до найпоширеніших патологій печінки, які часто завершуються цирозом. Мета роботи полягала в дослідженні вікових особливостей механізмів репаративної регенерації тканини печінки, патогенезу та патоморфозу при хронічних токсичних гепатитах у 90 статевонезрілих щурів. Вивчили фази клітинного циклу та морфологічні зміни печінки з використанням цитофлуориметричного та методу світлової мікроскопії. Встановили, що при хронічному токсичному гепатиті відбувається збільшення плоідності ядерної ДНК $> 8c$, відсотка ядер у S-фазі, фрагментації ядерної ДНК; гістологічно – гідропічна дистрофія, лімфостаз, фіброз. При хронічному алкогольному гепатиті визначили зменшення синтетичних процесів у ядрах гепатоцитів, а поліплоїдизації ядерної ДНК не спостерігали. Це свідчить про антипроліферативний ефект етанолу. Морфологічно встановили жирову дистрофію печінки у поєднанні з гідропічною.

Особенности репаративной регенерации ткани печени у крыс при экспериментальном тетрахлорметановом и алкогольном гепатите

Н. А. Рыкало, Л. А. Яровенко

Хронические гепатиты относятся к распространенным патологиям печени, которые часто завершаются циррозом. Цель работы – исследовать возрастные особенности механизмов репаративной регенерации ткани печени, патогенез и патоморфоз при хронических токсических гепатитах у 90 неполовозрелых крыс. Исследовали фазы клеточного цикла и морфологических изменений печени, используя цитофлуориметрический и метод световой микроскопии. Установлено, что при хроническом токсическом гепатите происходит увеличение плоидности ядерной ДНК $> 8c$, процента ядер в S-фазе, фрагментации ядерной ДНК; гистологически – гидропическая дистрофия, лимфостаз, фиброз. При хроническом алкогольном гепатите происходило уменьшение синтетических процессов в ядрах гепатоцитов, полиплоидизации ядерной ДНК не наблюдали. Это свидетельствует об антипролиферативном эффекте этанола. Морфологически установлена жировая дистрофия печени в сочетании с гидропической.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз, крысы, CCl_4 , этанол.**Патология.** – 2015. – №1 (33). – С. 84–89

Features of reparative regeneration of the liver tissue in rats during experimental tetrachloromethanic and alcoholic hepatitis

N. A. Rykalo, L. A. Yarovenko

Chronic hepatitises are common pathology of the liver, which often end with the formation of cirrhosis (LC).

Aim. The features of reparative regeneration of liver tissue, as well as pathomorphosis of chronic toxic hepatitis of different etiology, namely tetrachloromethanic (CTH) and alcoholic (CAH), were studied in the experiment in immature rats.

Methods and results. The results of flow cytometric and morphological studies have shown that in rats with CTH significant impairment of lymph flow develops in the form of edema in liver tissue; the number of functioning lymphatic vessels with the presence of lymphangiectasias increases that can significantly influence the processes of fibrogenesis. In rats with CAH fatty liver combined with hydropic one is observed. It was established that a characteristic feature of hepatocytes population of immature rats in CTH is increase of nuclear DNA ploidy $> 8c$, reducing of the percentage of nuclei in the range G_0G_1 with increasing percentage of cell nuclei in the S-phase, nuclear DNA fragmentation and proliferation index. In CAH, unlike CTH, there was a decrease of synthetic processes in the nuclei of hepatocytes, and polyploidy of nuclear DNA was not observed.

Conclusion. This demonstrates the antiproliferative effect of ethanol.

Key words: Chronic Hepatitis, Liver Cirrhosis, Rats, Carbon Tetrachloride Poisoning, Ethanol.**Pathologia.** 2015; №1 (33): 84–89

Хронічні захворювання печінки є однією з актуальних проблем сучасної гепатології через значну поширеність і тенденцію до збільшення захворюваності серед населення різних країн світу, зокрема й України. Актуальність вивчення хронічних токсичних гепатитів зумовлена не тільки високою частотою формування цирозу печінки (ЦП) та значною часткою розвитку позапечінкових ускладнень [1], але й недостатньою ефективністю фармакотерапії.

Класичною моделлю для відтворення типових патологічних процесів у печінці вважають токсичний гепатит, що спричинений CCl_4 . Введенням CCl_4 та етанолу можна

порівняно легко й швидко викликати білкову та жирову дистрофію печінки, розлади кровообігу, порушення екскреції жовчі, а фіброзування органа (особливо за типом цирозу) відбувається лише в певних умовах досліду та тривалого експерименту. У більшості випадків експериментальний цироз печінки моделюють на білих статевозрілих щурах шляхом ізольованого введення CCl_4 протягом тривалого часу (від 2 до 13 місяців) чи у поєднанні з етанолом [2]. Серед морфологічних знахідок слід відзначити формування портального ЦП при комбінованому введенні етанолу та CCl_4 унаслідок збільшення вмісту ацетальдегіду і лактату, які можуть

стимулювати синтез колагену фібробластами. Це призводить до накопичення сполучної тканини в печінці та розвитку цирозу; ізольоване введення CCl_4 частіше спричиняє постнекротичний ЦП [3]. Морфологічні зміни при хронічних ураженнях печінки у статевонезрілих тварин вивчені недостатньо.

У світі на алкогольну залежність страждають 140 млн осіб, в Україні – майже 1 млн. В останнє десятиліття алкоголізм набуває все більшого поширення серед молоді країни, передусім підлітків і дітей. Серед хворих, які тривалий час зловживають алкоголем, у 90–100% розвивається стеатогепатит, у 10–35% – хронічний алкогольний гепатит (ХАГ), у 8% – алкогольний цироз (АЦ). Клінічні прояви можуть варіювати від відсутності будь-яких симптомів до класичної картини важкої форми пошкодження печінки з симптомами печінкової недостатності та портальної гіпертензії [4].

Отже, актуальним є вивчення механізмів регенерації на рівні тканини, а також морфологічних особливостей тканин печінки при хронічних токсичних ушкодженнях печінки різної етіології. Відтак становить інтерес дослідження морфологічних особливостей і механізмів репаративної регенерації, процесів проліферації тканин печінки при хронічних тетрахлорметановому й алкогольному гепатитах у статевонезрілих тварин.

Мета роботи

Дослідити вікові особливості механізмів репаративної регенерації тканини печінки, патогенезу та патоморфозу при експериментальних хронічних токсичних гепатитах.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження виконали в 3 серіях експерименту на 90 білих лабораторних статевонезрілих щурах віком 1,5 місяця, початкова маса тіла – 60–70 г. Утримували тварин у віварії ВНМУ ім. М.І. Пирогова відповідно до загальноприйнятих правил і стандартів. Експерименти на тваринах виконали з дотриманням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.), ст. 230, а також згідно з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1985), «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що схвалені I Національним конгресом із біоетики (20.09.2004 р., Київ).

У 1 серії дослідів тваринам ($n=20$) протягом 6 тижнів двічі на тиждень інтрагастрально вводили 20% олійний розчин CCl_4 у дозі 0,1 мл/100 г маси в комбінації з 5% розчином етанолу як пиття (експериментальна модель хронічного тетрахлорметанового гепатиту (ХТГ)) [5]. Контрольна група – 10 інтактних щурів.

У 2 серії експерименту використали 30 щурів: 10 (інтактні) – контрольна група; 20 тваринам протягом 8 тижнів для моделювання ХТГ та ЦП двічі на тиждень вводили CCl_4 та етанол із наступним «відпочинком» протягом 6 тижнів після припинення введення гепатотоксинів [6].

У 3 серії у 20 тварин моделювали хронічний алкогольний гепатит за методикою Г.А. Ковальова (2004) [7]. Тваринам протягом 12 тижнів щоденно інтрагастрально

вводили 96% розчин етанолу з розрахунку 14–18 г/кг маси тіла на добу. До інтактної групи ввійшли тварини тієї самої статі та віку, яких утримували в аналогічних умовах ($n=10$).

Для діагностики функціонального стану печінки використовували біохімічні методи (визначення загального білка, альбумінів, загального білірубіну та його фракцій, β -ліпопротеїнів, активність аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, тимолову пробу).

За допомогою цитофлуориметричного методу визначали фази клітинного циклу, фрагментацію та плоїдність ядерної ДНК гепатоцитів щурів. Після виведення тварин з експерименту під наркозом здійснювали забір тканини печінки для цитофлуориметрії та гістологічних досліджень. Печінку щурів негайно вилучали. Суспензії ядер із клітин печінки одержували за допомогою набору «CyStainDNA» фірми «Partec» (ФРН) відповідно до протоколу-інструкції виробника. Цитофлуориметричний аналіз здійснили на багатофункціональному науководослідному проточному цитометрі «PartecPAS» фірми Partec (ФРН) у НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Фрагментацію ДНК виконали програмними засобами FloMax (фірма Partec, ФРН) методом виділення $Sub-G_1$ ділянки на ДНК-гістограмах, що представлена на гістограмі інтервалом RN_1 [6].

Для гістологічного аналізу шматочки тканини печінки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і проводили через батарею спиртів із наступним закладенням у парафін за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи тканини печінки фарбували гематоксилін-еозином за ван Гізоном для виявлення колагенових волокон, а також використовували посріблення за Гоморі. Гістологічні зрізи вивчали під світлооптичним мікроскопом «OLIMPUS BN-2» зі збільшенням від 100 до 400 разів. Активність запального процесу та ступінь фіброзу оцінювали за METAVIR.

Статистичний аналіз цифрових даних здійснили за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel XP, використовуючи параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні (u-критерій Манна – Уїтні) методи оцінювання. Вірогідною вважали ймовірність похибки менше ніж 5% ($p<0,05$).

Результати та їх обговорення

Аналіз морфологічних досліджень показав, що в усіх експериментальних тварин є ознаки хронічного токсичного гепатиту. Встановили надзвичайно глибокі зміни альтеративного, ексудативного та проліферативного характеру, але у кожній окремо взятої експериментальної тварини співвідношення цих ознак було не ідентичним.

На підставі морфологічних досліджень вперше встановили, що при експериментальному ХТГ у статевонезрілих щурів після 6-тижневого введення CCl_4 розвивається значне порушення лімфообігу: набряк, збільшення кількості лімфатичних судин, які функціонують, із наявністю лімфангіектазій. Це може суттєво впливати на фіброгенез у печінці, а тому потребує лікувальної корекції (рис. 1).

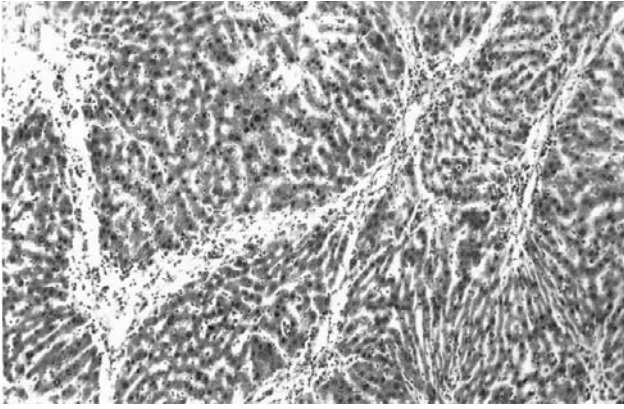


Рис. 1. Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки щура з ХТГ 1 серії експериментів. Значний набряк портальних шляхів із розвитком лімфангіектазій і цирозу печінки. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$.

Характерними є ознаки цитолізу, васкулітів, дистрофічно-некротичні зміни та виразна запальна інфільтрація, зокрема фрагментація та лізис аргірофільних волокон (рис. 2). Спостерігали адгезію високоактивних макрофагів і лімфоцитів до дистрофічно змінених гепатоцитів (імунний клінінг) на тлі зернистої дистрофії гепатоцитів і розвитку «порожніх» сполучнотканинних септ (рис. 3).

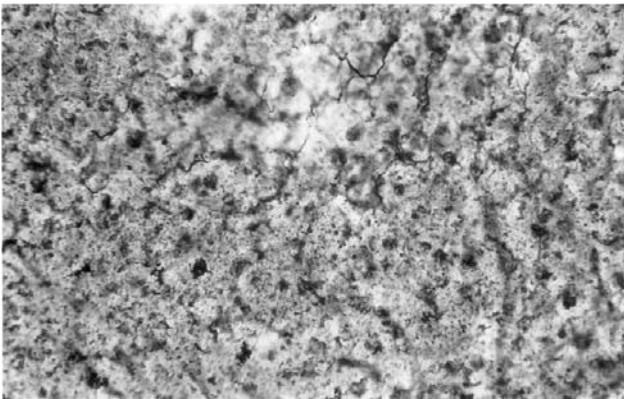


Рис. 2. Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки щура з ХТГ 1 серії експериментів. Фрагментація та лізис аргірофільних волокон. Світлова мікроскопія, посріблення за Гоморі, зб. $\times 400$.

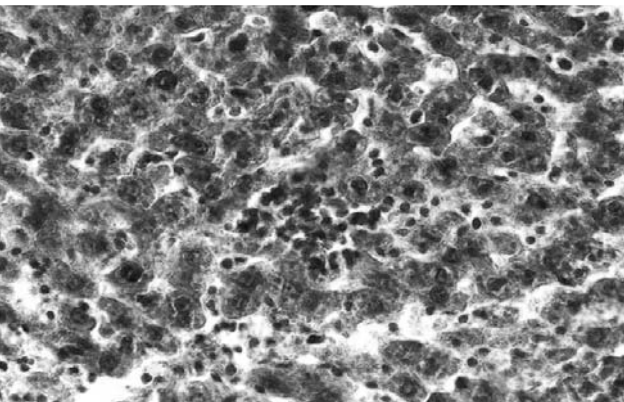


Рис. 3. Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки щура з ХТГ 1 серії експериментів. Адгезія високоактивних макрофагів і лімфоцитів до дистрофічно змінених гепатоцитів (імунний клінінг) на тлі зернистої дистрофії гепатоцитів і розвитку «порожніх» сполучнотканинних септ. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 400$.

Після 8-тижневого введення гепатотоксинів і 6-тижневого «відпочинку» в печінці піддослідних щурів відбувалися певні компенсаторні процеси, які полягали у зменшенні некротичних і дистрофічних змін у гепатоцитах, осередково – в зменшенні інтенсивності набряку. Однак іноді ексудативні та проліферативні компоненти запалення посилювались як у портальних шляхах, так і всередині часточок. Ці предиктори фіброзу посилювались і були морфологічним субстратом для розвитку численних щільних сполучнотканинних порто-портальних, порто-центральных септ з облітерацією центральных вен і формуванням різних розмірів псевдочасточок. Тобто у тварин групи порівняння цієї серії експериментів у печінці виявили не лише розвиток ЦП (F₃-F₄ за системою METAVIR), але й спостерігали прогресивність його перебігу. Так, в окремих тварин зберігався набряк портальних шляхів і перипортальні некрози (рис. 4).

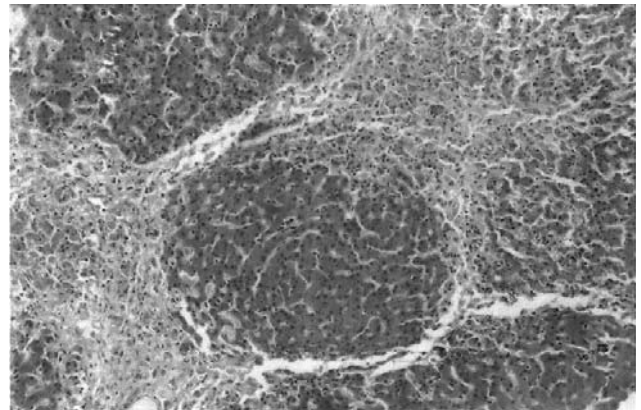


Рис. 4. Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки щура з ХТГ 2 серії експериментів. Значний набряк і масивний коліквацийний некроз гепатоцитів на тлі цирозу печінки. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 100$.

Відбувалось відокремлення деяких гепатоцитів від печінкових балок набряковою рідиною, котрі при звичайній світловій мікроскопії не мали виразних ознак дистрофії та некрозу (рис. 5).

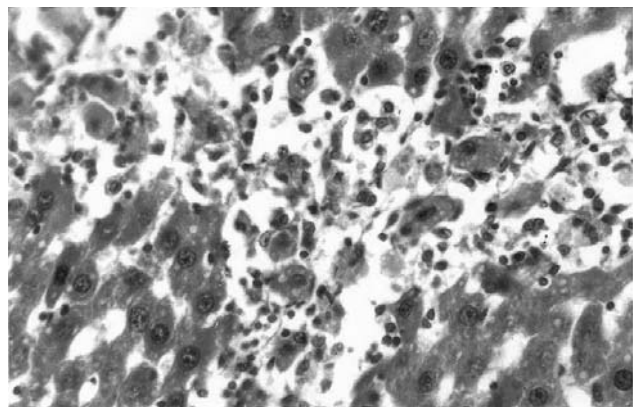


Рис. 5. Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки щура з ХТГ 2 серії експериментів. Дезінтегровані, можливо, мігруючі, гепатоцити на тлі набряку та запальної інфільтрації. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозином, зб. $\times 400$.

Це явище оцінювали як можливу міграцію гепатоцитів до «потрібного» місця регенерації органа. Спонтанна, неіндукована гепатопротекторами регенерація гепатоцитів у більшості статевонезрілих щурів була, на наш погляд, інтенсивною. Вона проявлялась гіперплазією, гіпертрофією гепатоцитів із наявністю великої кількості поліплоїдних ядер і збільшенням кількості двоядерних клітин, що, можливо, свідчить про їх ацитокінетичний поділ. Не повністю відновлювались структури стромы, зокрема синусоїди, тому часточки органа нагадували «вузли-регенерати».

Отже, через 14 тижнів від початку експерименту після 6-тижневого «відпочинку» в печінці піддослідних щурів характерними ознаками ЦП, що сформувався на тлі ХТГ, була наявність сполучнотканинних септ з облітерацією центральних вен і формуванням псевдо-часточок (рис. 4). Спонтанна регенерація в цьому випадку здебільшого відбувалася шляхом поліплоїдизації та гіпертрофії гепатоцитів.

Під час дослідження печінки щурів із ХАГ встановили розвиток жирової дистрофії у поєднанні з гідропічною. Жирова дистрофія завжди мала осередковий характер, була переважно дрібновакуольною, рідко – крупновакуольною. На відміну від гідропічної при ХТГ, жирова дистрофія при ХАГ не впливала на архітекtonіку часточок і балкову орієнтацію гепатоцитів, якщо не враховувати певне розширення просвіту синусоїдів набряковою рідиною та пожвавлення проліферації клітин

Купфера, що її супроводжували. На нашу думку, жирова дистрофія при ХАГ має менше значення у прогресуванні патології в порівнянні з гідропічною при ХТГ. Жирова та гідропічна дистрофії гепатоцитів призводили до набряку гепатоцитів, великих вогнищ некрозу й атрофії клітин печінки із запальною інфільтрацією переважно мононуклеарами (рис. 6).

Під час дослідження клітинного циклу та фрагментації ядерної ДНК клітин печінки встановили, що в щурів із ХТГ вірогідно зменшується відсоток ядер клітин печінки, які перебувають у G_0G_1 -фазі, – на 7,1% ($p<0,05$) та 3,1% ($p<0,01$) при ХАГ у порівнянні з контролем (табл. 1). Доведено, що в щурів із ХТГ і ХАГ вірогідно зменшується відсоток ядер гепатоцитів, які перебувають у G_2M -фазі, – на 19,1% ($p<0,05$) і 26,7% ($p<0,01$) у порівнянні з інтактом.

Порівнюючи показники клітинного циклу, які визначили цитофлуориметрично, встановили: у тварин із ХТГ відбувається посилення процесів синтезу ДНК в ядрі. На це вказує збільшення відсотка ядер клітин печінки, котрі перебувають у S-фазі на 58,3% ($p<0,05$), а при ХТГ цей показник навпаки зменшується на 56,2% ($p<0,01$) у порівнянні з аналогічними показниками інтактних тварин, що вказує на антипроліферативний ефект етанолу. Збільшення індексу проліферації (ІР визначається як сума $G_2M + S$, %) при ХТГ відбувається на 23,0% ($p<0,01$), при ХАГ – на 19,3% ($p<0,01$), порівнюючи з контролем (табл. 1).

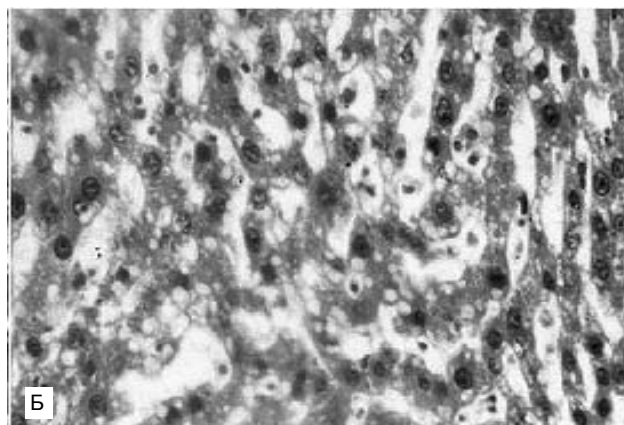
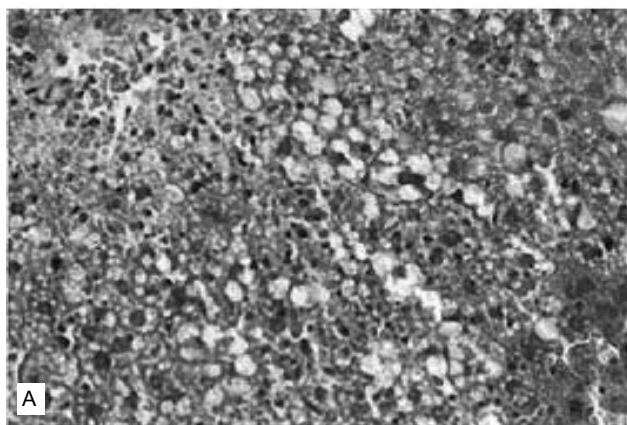


Рис. 6. Мікрофотографія гістологічного зрізу печінки у щурів із ХАГ 3 серії експериментів. А – жирова та гідропічна дистрофія з розвитком некрозу гепатоцитів при ХАГ. Б – значний набряк стромы. Жирова дистрофія й атрофія гепатоцитів при ХАГ. Світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозин, зб. $\times 400$.

Таблиця 1

Фази клітинного циклу, фрагментація ядерної ДНК гепатоцитів, поліплоїдність набору ДНК в ядрах клітин печінки статевонезрілих щурів при експериментальних хронічних токсичних гепатитах

Група	Підгрупа	G_0G_1 (%)	S (%)	G_2M (%)	ІР (%)	Sub-G ₁ (%)	> 8с, %
ХТГ	Контроль, n=10	76,48±2,53	2,30±0,73	21,22±3,09	23,52±2,53	2,57±0,55	2,26±1,16
	Патологія, n=20	71,08±3,65*	3,64±1,54*	25,27±4,04*	28,92±3,65*	5,32±1,66*	4,91±1,58*
ХАГ	Контроль, n=10	85,46±0,35	1,30±0,13	13,24±0,38	14,54±0,35	1,84±0,04	1,15±0,07
	Патологія, n=20	82,79±0,42*#	0,57±0,08*#	16,77±0,53*#	17,34±0,49*#	2,24±0,09*#	1,25±0,19 #

Примітки: * – вірогідність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні з контрольною групою; # – вірогідність відмінностей ($p<0,05$) у порівнянні показників ХТГ і ХАГ.

За даними Мушкамбарова Н.Н. (2007), свідченням розвитку незворотного ушкодження клітин, тобто патогенно індукованого апоптозу, є збільшення рівня фрагментації ядерної ДНК [8]. Довели, що при хронічних токсичних гепатитах різної етіології відбувається збільшення фрагментації ядерної ДНК гепатоцитів щурів: у 2,1 раза ($p < 0,001$) при ХТГ і на 21,7 % ($p < 0,01$) при ХАГ. Це свідчить, що CCl_4 суттєвіше посилює процеси некроапоптозу в печінці, порівнюючи з етанолом (табл. 1).

При ХТГ і ХАГ відбувається значна загибель диплоїдних гепатоцитів, що перебувають у фазі G_0G_1 . Крім того, можна відзначити, що показники плоідності набору ДНК в ядрах клітин печінки статевонезрілих щурів при експериментальних гепатитах відрізняються залежно від етіології. Так, при ХТГ особливістю популяційного складу гепатоцитів є збільшення відсотка поліплоїдних ядер у 2,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактом, а при ХАГ різняться від інтактних значень лише на 8,7% ($p > 0,05$) (табл. 1).

Наші результати збігаються з даними інших авторів [9,10], які констатують аналогічні зміни у статевозрілих тварин при дії CCl_4 . Поліплоїдію вважають механізмом еволюційного пристосування, що показує високий ступінь незворотної печінковоклітинної диференціації, який знижує ризик геномних ушкоджень органа [11]. Збільшення кількості поліплоїдних гепатоцитів при етаноліндукованому гепатиті пояснюється антирегенераторним ефектом етанолу на гепатоцити [12].

Отже, характерною ознакою популяції гепатоцитів статевонезрілих щурів при ХТГ є збільшення плоідності ядерної ДНК $>8c$ (у 2,2 раза, $p < 0,01$). Проте за умов ХАГ (на відміну від ХТГ) поліплоїдизацію клітин печінки не спостерігали.

Висновки

1. У печінці статевонезрілих щурів після 6-тижневого введення CCl_4 розвивається значне порушення лімфообігу: набряк, гідропічна дистрофія, збільшення кількості лімфатичних судин, які функціонують, із наявністю лімфангіектазій. Це може суттєво впливати на процеси фіброгенезу.

2. Доведено, що за умов ХАГ у печінці щурів прогресують явища жирової дистрофії печінки у поєднанні з гідропічною. Жирова дистрофія має осередковий характер, переважно дрібновакуольна, рідко – крупнововакуольна. На відміну від гідропічної при ХТГ жирова дистрофія при ХАГ не впливала на архітекtonіку часточок і балкову орієнтацію гепатоцитів, що, на нашу думку, відіграє меншу роль у прогресуванні ХАГ, порівнюючи з гідропічною при ХТГ.

3. Характерною ознакою популяції гепатоцитів статевонезрілих щурів при ХТГ є збільшення плоідності ядерної ДНК $>8c$ (у 2,2 раза, $p < 0,01$), зменшення відсотка ядер в інтервалі G_0G_1 (на 7,1%, $p < 0,01$), збільшення – в S-фазі (на 58,3%, $p < 0,05$), збільшення індексу проліферації (на 23,0%, $p < 0,01$) і фрагментації ядерної ДНК (удвічі, $p < 0,001$).

4. При ХАГ (на відміну від ХТГ) відбувається зменшення синтезу ДНК у ядрі (на 56,2 %, $p < 0,01$), що, на нашу думку, може бути пов'язано зі специфічною антипроліферативною дією етанолу та потребує продовження вивчення. Фрагментація ядерної ДНК збільшується на 35% ($p < 0,05$), поліплоїдизацію не спостерігали.

Перспективи подальших досліджень передбачають розкриття фундаментальних основ впливу гепатопротекторів на процеси, що відбуваються в ядрі гепатоцитів (зміна фаз клітинного циклу, фрагментація ДНК, плоідність набору ДНК). Це дасть можливість удосконалити патогенетичну терапію хронічних токсичних гепатитів у дітей різного віку, покращити прогноз і наслідки цієї патології, зменшити летальність.

Список літератури

1. Гаврилук О.М. Особливості дуктулярної реакції при алкогольному, неалкогольному стеатогепатиті та вірусному гепатиті С за результатами імуногістохімічного дослідження / О.М. Гаврилук // Патологія. – 2014. – №1(30). – С. 41–44.
2. Экспериментальные и клинические аспекты применения энтеросорбции при хроническом токсическом гепатите / Ю.В. Бакширова, С.М. Тарабукина, Ж. Мутайхан и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 27. – №2(124). – С. 72–76.
3. Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl_4 -induced liver fibrosis, persistence of activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration / R. Issa, X. Zhou, N. Trim et al. // FASEB J. – 2003. – №17. – P. 47–49.
4. Беленічев І.Ф. Фармакологічна модуляція сигналіну апоптозу нейронів СА1-зони гіпокампа щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією / І.Ф. Беленічев, О.П. Соколик, А.В. Абрамов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – Т. 25. – №6. – С. 15–21.
5. Рикало Н.А. Патент 43704 України, МПК (2009) G09B 23/00. Спосіб моделювання хронічного токсичного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів / Н.А. Рикало, І.І. Незгода, В.А. Рауцкіс ; власник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. – № u200903490 // Бюл. №16.
6. Рикало Н.А. Патогенез хронічних вірусних гепатитів В і

- С у дітей: вікові особливості, патогенетична терапія (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Н.А. Рикало. – Тернопіль, 2011. – 36 с.
7. Ковалёв Г.А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс / Г.А. Ковалёв, А.Ю. Петренко // Вісник Харківського національного університету. – 2004. – №617. – С. 15–18.
 8. Мушкамбаров Н.Н. Молекулярная биология : учебное пособие для студентов мед. вузов / Н.Н. Мушкамбаров, С.Л. Кузнецов. – М. : МИА, 2007. – 536 с.
 9. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е.В. Байдюк, А.П. Ширяева, Н.Н. Безбородкина и др. // Цитология. – 2009. – Т. 51. – №10. – С. 797–805.
 10. Gorla G.R. Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells / G.R. Gorla, H. Malhi, S. Gupta // J. Cell Sci. – 2001. – Vol. 114. – P. 2943–2951.
 11. Santiago T. Thyroid hormone regulation of rat hepatocytes proliferation and polyploidization / T. Santiago, B.P. Diaz, J.J. Cabrera et al. // Am. J. Physiology. – 1999. – Vol. 276. – P. 155–163.
 12. Fogt F. Alterations in nuclear ploidy and cell phase distribution of rat liver cells in experimental alcoholic liver disease : relationship to antioxidant enzyme gene expression / F. Fogt, A.A. Nanji // Toxicology and applied pharmacology. – 1996. – Vol. 136. – Iss. 1. – P. 87–93.

References

- Gavrilyuk, O. M. (2014). Osoblyvosti duktularnoi reaktsii pry alkoholnomu, nealkoholnomu steatohepatyti ta virusnomu hepatyti C za rezultatamy imunohistokhimichnoho doslidzhennia [Ductular reaction in alcoholic steatohepatitis, nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus infections (immunohistochemical study)]. *Patolohiia*, 1, 41–44. [in Ukrainian].
- Bashkirova, Yu. V., Tarabukina, S. M., Mutaikhan, G., Kolpakova, T. A., Kolpakov, M. A. (2007). Eksperimentalnye i klinicheskie aspekty primeneniya enterosorbtsii pri khronicheskom toksicheskom gepatite [Experimental and clinical aspects of enterosorbition in chronic toxic hepatitis]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2, 72–76. [in Russian].
- Issa, R., Zhou, X., Trim, N., Millward-Sadler, H., Krane, S., Benyon, C., & Iredale, J. (2003). Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl₄-induced liver fibrosis, persistence of activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration. *FASEB J.*, 17, 47–49.
- Bielenichev, I. F., Sokolyk, A. P., & Abramov, A. V. (2011). Farmakologichna modulyatsiya signalingu apoptozu neyroniv SA1-zoni gipokampa schuriv z khronichnoyu alkoholnoyu intoksikatsiyeu [Pharmacological modulation of neuronal apoptosis syhnalinhu CA1 hippocampal zone rats with chronic alcohol intoxication]. *Pharmacology and drug toxicology*, 6, 15–21. [in Ukrainian].
- Rykalo, N. A., Neshoda, I. I., Rautskis, V. A. (2009). Ukraine Patent 43 704, IPC G09B 23/00. A method of modeling chronic toxic hepatitis and liver cirrhosis in rats immature; owner Vinnitsa National Medical University named after NI Pirogov. - № u200903490; *Bull.*, 16. [in Ukrainian].
- Rykalo, N. A. (2011). *Patohenez khronichnykh virusnykh hepatytiv V i S u ditei: vikovi osoblyvosti, patohenetychna terapiia (eksperymentalno-klinichne doslidzhennia)* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Pathogenesis of chronic viral hepatitis B and C in children: age, pathogenetic therapy (experimental and clinical research) Dr. med. sci. diss.] Ternopil, 36. [in Ukrainian].
- Kovalyev, G. A., & Petrenko, A. Yu. (2004). E'ksperimental'naya model' alkogol'nogo porazheniya pecheni u samok kryss [Experimental model of alcoholic liver diseases in female rats]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu*, 617, 15–18. [in Ukrainian].
- Mushkambarov, N. N. & Kuznetsov, S. L. (2007). *Molekulyarnaya biologiya : uchebnoe posobie dlya studentov med. vuzov [Molecular biology: a manual for students medical schools]*. Moscow: MIA. [in Russian].
- Baidyuk, E. V., Shiryayeva, A. P., Bezborodkina, N. N., & Sakuta, G. A. (2009). Sravnitel'nyy analiz morfofunktsional'nykh pokazatelej kul'tury gepatocytov, vydelennykh iz normal'noj i patologicheskoi izmenennoj pecheni kryss [Analysis of functioning and morphology hepatocytes of rats with experimental toxic hepatitis]. *Citologiya*, 51(10), 797–805.
- Gorla, G. R., Malhi, H. & Gupta, S. (2001). Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells. *J. Cell Sci.*, 114, 2943–2951.
- Santiago, T., Diaz, B. P., Cabrera, J. J., Diaz-Chico, J. C., Diaz-Chico, B. N. & López-Guerra A. (1999). Thyroid hormone regulation of rat hepatocytes proliferation and polyploidization. *American Journal of Physiology*, (276). 155–163.
- Fogt, F. & Nanji, A. A. (1996). Alterations in nuclear ploidy and cell phase distribution of rat liver cells in experimental alcoholic liver disease : relationship to antioxidant enzyme gene expression. *Toxicology and applied pharmacology*, 136, 87–93.

Відомості про авторів:

Рикало Н.А., д. мед. н., доцент, зав. каф. патологічної фізіології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.
Яровенко Л.О., ст. лаборант каф. патологічної фізіології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
E-mail: yarovenk_o@mail.ru.

Сведения об авторах:

Рыкало Н.А., д. мед. н., доцент, зав. каф. патологической физиологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова.
Яровенко Л.А., ст. лаборант каф. патологической физиологии, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
E-mail: yarovenk_o@mail.ru.

Information about authors:

Rykalo N.A., MD, PhD, DSci, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University.
Yarovenko L.A., Senior Laboratory Assistant of the Department of Pathological Physiology, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University,
E-mail: yarovenk_o@mail.ru.

Надійшла в редакцію 20.03.2015 р.