

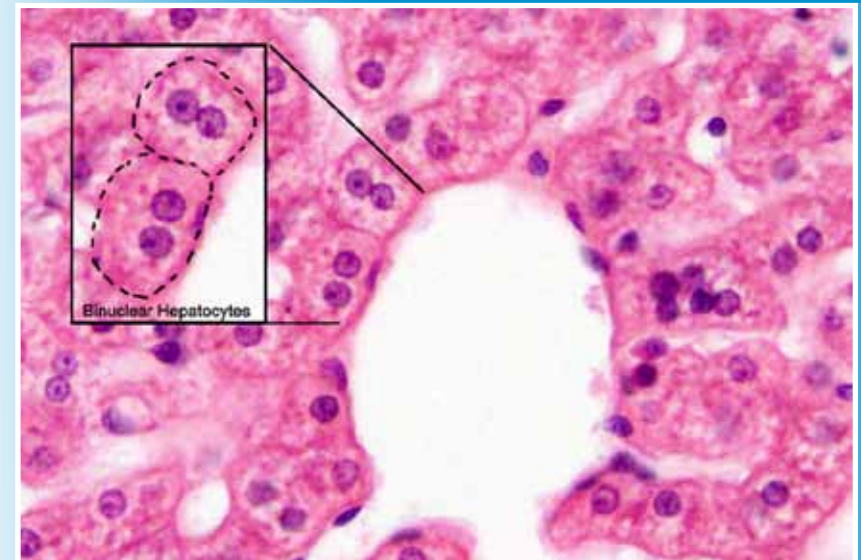
Н.Б. Блинкова, С.В. Сазонов, С.Л. Леонтьев

ПОЛИПЛОИДИЯ ГЕПАТОЦИТОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ISBN 978-5-9908479-3-4



9 785990 847934



Екатеринбург
2017

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Свердловской области
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
ГАУЗ СО «Центр специализированных видов медицинской помощи
«Институт медицинских клеточных технологий»

Н.Б. Блинкова, С.В. Сазонов, С.Л. Леонтьев

**ПОЛИПЛОИДИЯ ГЕПАТОЦИТОВ
В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ
У ПАЦИЕНТОВ ИЗ РАЗНЫХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

Екатеринбург, 2017

УДК 616-092.18
ББК 52.5

Блинкова Н.Б., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л. Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у пациентов из разных возрастных групп/ Юника, Екатеринбург, 2017. – 106 с.

Blinkova N.B., Sazonov S.V., Leontiev S.L. Polyploidy of hepatocytes in liver regeneration for chronic hepatitis in patients from different age groups. Yunika, Ekaterinburg, 2017. 106 p.

Рецензенты:

Ястребов А.П. — Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор

Юшков Б.Г. — Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор

Мещанинов В.Н. — доктор медицинских наук, профессор

В монографии представлены результаты научной работы, посвященной комплексной оценке процессов клеточного деления, полиплоидизации и внутриклеточной регенерации в печени пациентов с хроническим активным гепатитом в разные возрастные периоды. Полученные данные расширяют возможности оценки состояния регенераторных процессов в печени при гистологической диагностике хронического гепатита у пациентов из разных возрастных групп. Установлены новые закономерности представительства тучных и лимфоидных клеток в печени пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности, определено их участие в репаративной регенерации гепатоцитов в условиях возрастной инволюции. Проведенные исследования дают теоретическое обоснование возможностей направленной коррекции возрастных изменений регенераторных процессов при хроническом гепатите через изменение морфо-функционального состояния тучных и лимфоидных клеток.

Издание представляет интерес для широкого круга врачей, гистологов, патологоанатомов, научных сотрудников, биологов, аспирантов, студентов медицинских вузов и биологических факультетов.

Рекомендовано к изданию Ученым советом ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий в качестве монографии (протокол № 3 от 27.06.2017 г.).

ISBN: 978-5-9908479-3-4

- © ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», 2017;
- © ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», 2017;
- © Коллектив авторов, 2017 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	5
1.1. Современное представление о физиологической и репаративной регенерации тканей	5
1.2. Регенерация печени и ее регуляция.....	7
1.3. Морфо-функциональное состояние печени при хроническом гепатите	14
1.4. Морфо-функциональное состояние печени при старении	19
1.5. Заключение	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Общая характеристика исследуемого материала	27
2.2. Методы гистологической оценки степени повреждения ткани печени	28
2.3. Лабораторные методы оценки повреждения ткани печени	30
2.4. Методы оценки состояния регенераторных процессов в печени	31
2.4.1. Оценка клеточной регенерации гепатоцитов	31
2.4.2. Оценка внутриклеточной регенерации гепатоцитов	31
2.4.3. Оценка полиплоидизации гепатоцитов	31
2.5. Методы оценки морфо-функционального состояния лимфоцитов в ткани печени	32
2.5.1. Методы количественной оценки лимфоцитов в ткани печени	32
2.5.2. Иммуногистохимические исследования	32
2.6. Методы оценки морфо-функционального состояния популяции тучных клеток в печени	32
2.6.1. Подсчет числа тучных клеток в ткани печени	32
2.6.2. Определение средних размеров тучных клеток	33
2.6.3. Количественное определение содержания кислых гликозаминогликанов в тучных клетках	33
2.7. Методы статистической обработки результатов исследования	33
ГЛАВА 3. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОЯДЕРНЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ (ХГ) УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ	34
3.1. Возрастные особенности популяции одноядерных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	36
3.2. Возрастные особенности популяции одноядерных диплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	36

3.3. Возрастные особенности популяции одноядерных тетраплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	38
3.4. Возрастные особенности популяции одноядерных гиперплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	40
3.5. Заключение	42

ГЛАВА 4. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛОИДНОСТИ ДВУЯДЕРНЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

4.1. Возрастные особенности популяции двуядерных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	46
4.2. Возрастные особенности популяции двуядерных диплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	47
4.3. Возрастные особенности популяции двуядерных тетраплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	49
4.4. Возрастные особенности популяции двуядерных гиперплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности	50
4.5. Заключение	52

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ГЕПАТОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ ИЗ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

5.1. Возрастные особенности лимфоидного компонента клеточного инфильтрата в печени пациентов с ХГ умеренной активности	55
5.2. Возрастные особенности морфо-функционального состояния тучных клеток в печени пациентов с ХГ умеренной активности	60
5.3. Заключение	62

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

79

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Современные представления о физиологической и репаративной регенерации тканей

Регенерация представляет собой универсальный процесс обновления и воспроизведения структур для обеспечения нормального функционирования органов и тканей, одна из приспособительных реакций, выработавшихся в процессе филогенеза [Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П., 1983]. Различают два вида регенерации: физиологическую и репаративную (восстановительная регенерация). Физиологическая регенерация лежит в основе всех проявлений жизнедеятельности организма и обеспечивает функционирование органов и система обычных условиях существования [Саркисов Д.С., 1987]. Репаративная регенерация развивается в патологических условиях, при повреждении ткани. Механизмы физиологической и репаративной регенерации идентичны. Различие между ними — в интенсивности процесса [Саркисов Д.С., Туманов В.П., 1990; Лиознер Л.Д., Бабаева А.Г., Маркелова И.В., 1990].

Д.С. Саркисов (1987) выделяет несколько уровней регенераторных процессов: 1 — молекулярный (биохимический), 2 — внутриорганойдный (восстановление структуры органоидов и их гипертрофия), 3 — органоидный (гиперплазия органоидов), 4 — клеточный (деление клеток). Первые три уровня обеспечивают внутриклеточную регенерацию. В ряде тканей встречается особый вариант, сочетающий признаки пролиферации и гипертрофии, связанный с полиплоидией. Полиплоидизация считается аналогом пролиферации на уровне восстановления массы генетического материала, и, следовательно, функциональных структур в ткани [Бродский В.Я., Урываева И.В., 1981; Садриддинов А.Ф., 2014; Gupta S., 2000; Guidotti L.G., Chisari F.V., 2003; Duncan A.W. et al., 2012].

В зависимости от особенностей регенераторных реакций различают:

1 — органы и ткани, в которых регенерация осуществляется за счет пролиферации клеток (эпителий кожи, костный мозг, желудочно-кишечный тракт, лимфатическая система);

2 — органы, в которых физиологические и репаративные процессы развертываются как в форме клеточной, так и внутриклеточной регенерации (печень, легкие, почки);

3 — органы, в которых преобладают или единственно представлены

процессы внутриклеточной регенерации (миокард, ЦНС) [Саркисов Д.С., 1970, 1977].

Компенсаторно-приспособительные реакции в разных органах структурно обеспечиваются на основе указанных форм регенераторных процессов, хотя известно, что в одной ткани соотношение пролиферации и гипертрофии клеток может меняться.

Деление клеток представляет собой достаточно однообразный процесс во всех тканях. Его называют клеточным циклом, в нем выделяют фазы G_1 , S, G_2 , M и фазу покоя G_0 . Клетки могут входить в фазу покоя G_0 по завершении митоза [Аруин Л.И. с соавт., 1998], а также после фазы синтеза ДНК [Епифанова О.И. с соавт., 1983].

За исключением тканей, состоящих только из неделящихся клеток, большинство тканей представляют собой комбинацию постоянно делящихся клеток, покоящихся клеток, которые редко вступают в клеточный цикл, и неделящихся клеток [Cotran R.S., Kumar V., Collins T., 1999].

Клетки организма делятся на три группы на основе их пролиферативной способности и взаимодействия с клеточным циклом [Саркисов Д.С., 1987; Cotran R.S., et al., 1999].

Первая группа — постоянно делящиеся (лабильные) клетки следуют в клеточном цикле от одного митоза к следующему, способны к пролиферации всю жизнь, замещая постоянно разрушающиеся клетки. К тканям, содержащим лабильные клетки относятся поверхностный эпителий кожи, ротовой полости, вагины и цервикального канала, слизистой оболочки всех экскреторных трактов желез организма, цилиндрический эпителий пищеварительного тракта и матки, эпителий мочевыводящих путей и гемопоэтическая ткань. В большинстве этих тканей регенерация происходит из популяции стволовых клеток, которые имеют неограниченную способность к пролиферации и дальнейшей дифференциации.

Вторая группа — покоящиеся (стабильные) клетки в норме демонстрируют низкий уровень репликации, однако могут подвергаться интенсивному делению в ответ на стимулы и, следовательно, становятся способными к восстановлению ткани. Полагают, что такие клетки находятся в G_0 фазе, но могут стимулироваться в G_1 фазу. К этой категории относятся паренхиматозные клетки всех железистых органов, таких как печень, почка, поджелудочная железа; мезенхимальные клетки, такие как фибробласты и гладкомышечные клетки, и эндотелий сосудов. В покоящихся клетках содержится меньше РНК, чем в пролиферирующих, но распад и синтез как РНК, так и белка в них протекают более активно, что не позволяет назвать их инертными [Епифанова О.И. с соавт., 1983].

Хотя лабильные и стабильные клетки способны к регенерации, для пол-

ного восстановления нормальной структуры органа (реституции) необходимо сохранение поддерживающей стромы паренхиматозных клеток. При повреждении специализированных клеток и соединительнотканной стромы дефект ткани замещается рубцом, т.е. происходит неполная регенерация (субституция) [Струков А.И., Серов В.В., 1995].

Третья группа — неделящиеся (постоянные) клетки покидают клеточный цикл и не подвергаются митотическому делению в постнатальной жизни. К этой группе относятся клетки ЦНС, кардиомиоциты и клетки скелетной мускулатуры.

Клетки, завершившие свой жизненный путь, отторгаются в просвет полых органов или разрушаются и подвергаются фагоцитозу. В таких клетках происходит активная самодеструкция (запрограммированная самодеструкция), которая не сопровождается характерной для некроза воспалительной реакцией, названная апоптозом [Аруин Л.И., 1990; Reinehr R. et al., 2012]. Апоптоз индуцируется различными физиологическими и патологическими стимулами и контролируется несколькими генами [Ашеридзе Д.А. и др., 2012; Cotran R.S. et al., 1999; Wu B.K. et al., 2006].

Таким образом, размеры клеточной популяции в зрелых тканях определяется степенью пролиферации, дифференциации и гибели клеток путем апоптоза. Компенсаторно-приспособительные реакции в разных органах структурно обеспечиваются различным соотношением основных форм регенераторных процессов, включающих митотическое деление, гипертрофию клеток и полиплоидизацию.

1.2. Регенерация печени и ее регуляция

Физиологическая регенерация печени происходит очень медленно. В норме в печени среднесуточный митотический индекс составляет всего 0,022%, а индекс метки — 0,05–0,5% [Доброхотов В.Н. и соавт., 1977]. Печень обладает уникальным восстановительным потенциалом благодаря способности гепатоцитов к пролиферации, полиплоидизации и внутриклеточной регенерации, а при угнетении пролиферативной активности к восполнению пула за счет регионарных клеток-предшественников [Григорян А.С., 2006; Люндуп А.В. и др., 2010; Selgen P.O., 1997; Weglarz T.C. et al., 2000; Delladetsima J. et al., 2010; Gilgenkrantz H., de l'Hortet A.C., 2011; Faggoli F. et al., 2011]. Перипортальные гепатоциты постепенно мигрируют по печеночным трабекулам по направлению к центральным венам [Аруин Л.И., 1990; Asahina K. et al., 2006; Desmet V.J., 2009;].

Печень относится к органам с низкой скоростью клеточного обновления. С помощью метода проточной ДНК-цитометрии показано, что несмо-

тря на большие значения пролиферативного пула (19,5%) в печеночной ткани остается низким число клеток, синтезирующих ДНК и вступающих в митотическое деление, что связано с наличием в этой ткани процесса полиплоидизации [Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1995; Kudryavtsev B.N. et al., 1993; Yamada T. et al., 1998; Toyoda H. et al., 2005; Lu P. et al., 2007].

Полиплоидизацию считают эквивалентом клеточного размножения гепатоцитов при росте печени, наступающую в результате полиплоидизирующего митоза [Урываева И.В., 1979]. С использованием метода ДНК-цитометрии показано, что механизмом полиплоидизации гепатоцитов является эндомитоз, характеризующийся накоплением клеток в премитотическом периоде клеточного цикла [Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1995; Toyoda H. et al., 2006; Vig P. et al., 2006]. Этот процесс ведет к увеличению размеров клеток, к относительному уменьшению их поверхности, что обуславливает экономичность редуцированного митотического цикла в сравнении с завершенным митозом и имеет определенное биологическое значение [Бродский В.Я., Урываева И.В., 1981; Бродский В.Я., 1995; Анацкая О.В. и др., 2010, 2015; Gorla G.R. et al., 2001; Gentric G. et al., 2012].

Несмотря на очень слабую физиологическую регенерацию, ткань печени обладает очень высокой способностью к репаративной регенерации. Пролиферация гепатоцитов, почти отсутствующая в обычных условиях, резко возрастает при резекции или повреждении [Сидорова В.Ф., 1969; Chamuleau R.A., Bosman D.K., 1988].

Через 12 часов после ЧГЭ в синтетическую фазу вступают почти 50% гепатоцитов [Саркисов Д.С., Туманов В.П., 1990]. Затем волна синтеза ДНК и последующая волна митозов распространяется по направлению к центральной вене. Путем повторных резекций и многократного введения НЗ-тимидина показано, что каждая печеночная клетка, блокированная в фазе G₀, способна к синтезу ДНК и к делению [Саркисов Д.С., Туманов В.П., 1990]. Однако установлено, что 5–7% гепатоцитов, расположенных в третьей зоне ацинуса, не реагируют на пролиферативные стимулы и продолжают даже при самой интенсивной пролиферации выполнять свои функции [Wright N., Alson M., 1984]. При развитии индуцированного регенераторного ответа большинство полиплоидных и двудерных клеток располагается в центральной зоне печеночной дольки и могут изменять свой пролиферативный потенциал [Ястребов А.П. с соавт., 1999; Matsukuma S. et al., 2012].

Для регенерирующей печени характерно сочетание гиперплазии с гипертрофией гепатоцитов [Musray A.V. et al., 1980; Rabes H.M., 1978]. По мнению Л.И. Аруина (1987), изолированной гиперплазии в печени не может быть, так как она образована гепатоцитами разной ploидности, стиму-

лируются процессы клеточной гипертрофии. Основным и универсальным механизмом развития гипертрофии является торможение аутофагических процессов [Dammrich J., Pfeifer U., 1983], что обеспечивает переход от физиологического равновесия между синтезом белка и его распадом к положительному, что и является важнейшей причиной компенсаторного увеличения массы цитоплазмы гепатоцитов [Аруин Л.И., 1987]. Л.К. Романова (1984) в регенерационной гипертрофии клеток печени на ультраструктурном уровне выделяет две фазы — деструктивно-реактивную и следующую за ней пролиферативную фазу.

Одним из показателей состояния регенераторных процессов в печени считается наличие двуядерных гепатоцитов [Кудрявцев Б.Н., 1982]. Установлено, что на 3–4 сутки репаративной регенерации количество двуядерных гепатоцитов сокращается, они подвергаются митотическому делению и в результате образуются по две одноядерные клетки следующей степени плоидности. В начальные сроки после ЧГЭ двуядерные клетки вовлекаются в пролиферацию в количестве значительно меньшем, чем их общая доля в популяции гепатоцитов. В дальнейшем это соотношение меняется, и доля двуядерных гепатоцитов оказывается в 2–3 раза большей, чем их относительное количество в популяции. Этот факт расценивается как показатель того, что 20% митозов в печени являются ацитокинетическими [Белява И.Д., Ивлева Т.С., 1979]. Образование двуядерных гепатоцитов из одноядерных в процессе репаративной регенерации рассматривается как резерв полиплоидизации, вероятно, поэтому повторные резекции печени приводят к такой высокой плоидности, которая не встречается в онтогенезе [Фактор В.М., Урываева И.В., 1980].

Известно, что для большинства экстремальных воздействий характерно снижение митотической активности при одновременном возрастании внутриклеточных восстановительных процессов [Бабаева А.Г., 1985; Саркисов Д.С., 1970; Бакаев В.В., 1980; Никонова Е.А. с соавт., 1984; Misuriva E. et al., 1987]. Гипертермическое воздействие на крыс вызывало снижение суммарного синтеза РНК, белка, среднего объема цитоплазмы и ядерно-цитоплазматического отношения, увеличения количества двуядерных гепатоцитов [Истомина О.Ф. с соавт., 1987]. В условиях гипокинезии у экспериментальных животных выявлено повышение численности диплоидных и уменьшение тетра- и октаплоидных гепатоцитов [Кириллов О.И., 1977], увеличение пула двуядерных клеток [Ли С.Е., 1988].

Повышение доли двуядерных гепатоцитов и полиплоидных клеток отмечено при увеличении перегрузок, гиподинамии, ортостазе, сдавлении мягких тканей, отравлении аминизином, четыреххлористым углеродом, фтором и ипритом [Кириллов О.И., 1977; Павлов А.В., 1980; Ряби-

нина З.А., Бенюш В.А., 1973; Байдюк Е.В. и др., 2009; Березовский В.А. и др., 2012; Toyoda H. et al., 2006; Celton-Morizur S. et al., 2009] и рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция на повреждение.

Эффект действия экстремального фактора зависит от его продолжительности. Так, усиленная мышечная работа (ежедневное плавание в течение 3 ч) приводит к торможению митотической активности гепатоцитов и к 1,5-кратному увеличению диплоидных клеток на 18 день по сравнению с контролем [Ли С.Е., Кириллов О.И., 1974]. Плавание в тренирующем режиме сопровождалось увеличением среднего объема ядер гепатоцитов [Агеносова А.П., 1974], их плоидности и количества двуядерных клеток [Калмыкова Е.Ю. с соавт., 1981], усилением внутриклеточных гиперпластических процессов.

По данным С.В. Цвиренко (1993), при кратковременном холодом воздействии в печени экспериментальных животных наблюдается снижение плоидности гепатоцитов и пула двуядерных клеток. В последующем эти показатели возрастают, но не достигают исходного уровня. При продолжительном действии холода снижается количество полиплоидных клеток, в том числе двуядерных, и, следовательно, средняя плоидность гепатоцитов. В печени экспериментальных животных усиливается пролиферация, что проявляется увеличением включения НЗ-тимидина в ДНК и количества «синтезирующих» гепатоцитов. Преходящее угнетение внутриклеточной регенерации сменяется ее активацией, ведущей к гипертрофии клеток.

Таким образом, в печени физиологические и репаративные регенераторные процессы осуществляются как в форме клеточного деления гепатоцитов преимущественно I (перипортальной) зоны ацинуса, так и внутриклеточной регенерации, приводящей к компенсаторной гипертрофии гепатоцитов. Для регенерирующей печени характерны также процессы полиплоидизации, осуществляемые посредством ацитокINETического митоза и бимитоза, а также в результате эндомитоза. Увеличение количества полиплоидных и двуядерных клеток считается показателем состояния регенераторных процессов, происходящих в ткани печени. Для большинства экстремальных воздействий на организм характерно снижение митотической активности гепатоцитов при одновременном возрастании внутриклеточных восстановительных процессов, увеличении количества двуядерных и полиплоидных клеток. Подобная динамика регенераторного ответа наиболее часто наблюдается при продолжительном действии экстремального фактора на организм.

Регуляция регенераторных процессов в печени осуществляется с помощью сложной иерархической системы, в которой выделяют внутрикле-

точный, межклеточный, внутритканевой и организменный уровни. На уровне организма регенерация гепатоцитов контролируется его основными регулирующими системами: нервной, эндокринной, иммунной [Юшков Б.Г. и др., 2005; Шур В.Ю. и др., 2015; Ramadori G. et al., 2008; Pellicoro A. et al., 2014]. Гормоны считаются универсальными регуляторами восстановительных процессов в тканях и, в частности, оказывают разнонаправленное действие на репаративную регенерацию печени. После гипофизэктомии снижается митотическая активность гепатоцитов регенерирующей печени. Напротив, при дефиците кортикостероидов после двусторонней адреналэктомии в печени крыс многократно увеличивается синтез ДНК, митотический индекс, повышается процент тетраплоидных клеток [Desser-Wiest L., 1974], заметно снижаются внутриклеточные регенераторные процессы [Якобсон Г.С. и соавт., 1971]. Стероидные соединения в минорных концентрациях на экспериментальной модели нормальной регенерирующей после ЧГЭ и при токсическом гепатите активируют пролиферацию гепатоцитов, способствуют увеличению доли двуядерных гепатоцитов [Шиленок И.Г. с соавт., 1997, 1999]. Важно отметить, что различные уникальные комбинации одних и тех же гормонов могут оказывать разнонаправленные действия на регулируемые клетки [Leffert H.L., 1974].

Специфическим влиянием на репаративную регенерацию печени обладают так называемые гепатотрофные факторы, повышающие митотическую активность гепатоцитов [Baker A.L., 1985; Rozga J. et al., 1985]. Имеются данные о существовании специального гепатотрофного фактора, регулирующего процессы гипертрофии гепатоцитов [Sgro J.C., 1973]. О регуляции развития полиплоидии данных нет [Бродский В.Я., Урываева И.В., 1979].

Современным представляется иммунологический аспект регуляции регенераторных процессов [Бабаева А.Г., 1990; Донцов В.И., 1990; Труфакин В.А., Шмаков А.Н., 1991; Черешнев В.А. с соавт., 2002]. Ведущую роль в регуляции роста соматических клеток организма играют Т-лимфоциты-регуляторы (хелперы и супрессоры), а именно их ближайшие предшественники, несущие SC-антиген, и Т-клетки, участвующие в так называемой «сингенной смешанной культуре лимфоцитов», которые реагируют на «свое», а не как иммунные клетки — на «чужое» [Донцов В.И., 1998]. По мнению А.Г. Бабаевой (1985), ведущим механизмом включения системы иммуногенеза в управление репаративной регенерации является дефект ткани. Функции стимуляции и торможения несут разные виды лимфоцитов. Наибольшую морфогенетическую активность проявляют Т-лимфоциты [Бабаева А.Г., Гиммельфарб Е.И., 1997], в частности Т-хелперы [Бляхер М.С. с соавт., 1996]. Механизм приобретения лим-

фоцитами способности к переносу «регенерационной информации» неясен [Бабаева А.Г., 1989; Бабаева А.Г., Зотикова Е.А., 1987]. Однако известно, что восстановительные процессы в печени после ее резекции сопровождаются увеличением в ее паренхиме числа лимфоцитов и макрофагов в период подготовки клеток к делению и во время деления (17 и 48 ч после операции). Лимфоциты в эти сроки вступают в тесные контакты с гепатоцитами, образуя в ряде случаев септированные контакты с микротоннелями (коннексоны), назначением которых, предположительно, является осуществление морфогенетической функции лимфоцитов [Бабаева А.Г. с соавт., 1998]. В настоящее время выделены и охарактеризованы Т-регуляторы роста различных соматических клеток организма, изучена их кинетика, реакция на некоторые фармакологические агенты и экстремальные воздействия, выделение специфических регуляторных факторов [Донцов В.И., 1985, 1989; Сазонов С.В., 1990; Шаравара А.А., 1990].

Гуморальную регуляцию физиологической и репаративной регенерации печени осуществляют циркулирующие в крови вещества. [Molimard R. et al., 1975; Sera Y. et al., 1975]. По характеру взаимодействия с клетками гуморальные факторы подразделяются на метаболические, лишенные видовой и тканевой специфичности, и факторы роста, синтезируемые относительно узким спектром клеток и отличающиеся выраженной специфичностью своего действия на клетки-мишени [Макеев О.Г., 1999].

На внутритканевом уровне к факторам стимулирующего действия на пролиферативные процессы относятся продукты тканевого распада. Тканевые метаболиты реализуют свое действие через изменение микроциркуляции, активацию энергетических процессов и обеспечение биосинтетических процессов необходимым пластическим материалом [Ястребов А.П., 1984; Ястребов А.П. с соавт., 1988]. Так, показана связь пластических и энергетических процессов в регенерирующей печени [Цвиренко С.В., 1979]. Определена роль гликозаминогликанов (ГАГ), являющихся естественной составной частью клеточной мембраны и надмембранного слоя клеток, компонентом межклеточного матрикса. Установлено, что действие ГАГов на кроветворные клетки осуществляется через изменение проницаемости клеточных мембран для кальция и активацию аденилатциклазной системы, приводящую к стимуляции синтетических процессов в клетках и повышению их митотической активности [Ястребов А.П., 1989]. Выявлено, что кислые ГАГ играют ведущую роль в формировании гемопозиндуцирующего микроокружения и межклеточных взаимодействиях в костном мозге [Юшков Б.Г. с соавт., 1994]. Показано, что изменения содержания кислых ГАГ в ткани печени при действии экстремальных факторов на организм модулируют развитие регенераторных процессов в этом

органе [Цвиренко С.В. с соавт., 1995].

На уровне межклеточных взаимодействий регуляция восстановительных процессов в ткани может осуществляться за счет непосредственных контактов клеток [Маленков А.Г., 1982]. В связи с этим важное место отводится кейлонам и антикейлонам, которые вырабатываются зрелыми постмитотическими клетками и выступают в роли эндогенных ингибиторов митотической активности, контролирующей пролиферацию тканей по принципу отрицательной обратной связи [Балаж А., Блажек И., 1982]. Известно, что в медленно обновляющейся ткани печени концентрация кейлонов высока [Романов Ю.А. с соавт., 1984].

Установлено, что адаптивная тканевая реакция на повреждение реализуется и регулируется также на основе кооперативного взаимодействия клеток соединительной ткани и крови (нейтрофилов, тучных клеток, тромбоцитов, макрофагов, лимфоцитов, фибробластов) между собой, с межклеточным матриксом (коллагеном, фибронектином, протеогликанами) и с паренхимой органов на основе обратных связей [Шехтер А.Б., Серов В.В., 1991].

Чувствительность гепатоцитов к рострегулирующим факторам в значительной мере зависит от состояния внеклеточного окружения — клеток соединительной ткани, компонентов основного вещества и т.п. [Епифанова О.И. с соавт., 1983; Маянский Д.Н., 1980, 1981]. Наличие кооперативных связей между гепатоцитами и клетками Купфера (ЗРЭ) в инактивации гормонов, в частности, метаболизирование кортикостероидов последними способствует регуляции роста и регенерации гепатоцитов [Бекетова Т.П., Секамова С.М., 1983]. Блокада клеток Купфера карбониальным железом затормаживает репаративную регенерацию печени [Маянская Н.Н. с соавт., 1977]. ЗРЭ синтезируют простагландины и участвуют в коллагеногенезе под влиянием лимфокинов [Мироджов Г.К., Павлов В.Л., 1991], являются своеобразным депо лизосомальных ферментов, являющихся универсальными модуляторами роста и дифференцировки многих клеточных систем [Маянский Д.Н., 1981]. По мнению В.В. Серова и К. Лапиша (1989), синусоидальные рiт-клетки относятся к APUD-системе, их гранулы содержат серотонин, что указывает на участие этих клеток в регуляции регенерации гепатоцитов, поскольку установлена способность серотонина усиливать митотическую активность в регенерирующей печени [Удовичина Т.И., Вставская Ю.А., 1982].

В секреторных гранулах рiт-клеток и липоцитов (клеток Ито) также были выявлены гликозаминогликаны [Мироджов Г.К., Павлов В.Л., 1991; Schafer S. et al., 1987]. При этом изменение концентрации кислых ГАГ связывают с морфо-функциональным состоянием популяции тучных клеток,

которые выявляются в рыхлой соединительной ткани портальных трактов [Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1995].

В настоящее время идентифицированы два вещества-антагониста (цАМФ и цГМФ), которые трансформируют все разнообразие гормональных и др. влияний на клетки в два простых конечных внутриклеточных эффекта: усиление или торможение функции [Саркисов Д.С., Туманов В.П., 1990]. Повышение концентрации цАМФ в цитоплазме клеток или в среде, окружающей клетки ингибирует их митотическую активность за счет торможения синтеза нуклеозидкиназы и последующего снижения содержания предшественников нуклеиновых кислот. В клетках стабильных тканей (печень) содержание цАМФ значительно выше, чем в тканях обновляющихся. Снижение концентрации цАМФ способствует делению клетки, при этом противоположным действием обладает цГМФ.

Прогресс в понимании молекулярных механизмов клеточного обновления произошел после открытия факторов роста, которые индуцируют пролиферацию клетки, воздействуя на экспрессию генов, контролирующих нормальный клеточный рост, так называемых протоонкогенов. Экспрессия этих генов регулируется в течение нормального роста и при регенерации [Романчиков Ю.М., 1991; Cotran R.S. et al., 1999; Ешану В.С., 2004; Лепехова С.А. и др. 2014]. Клетки печени реагируют на стимуляторы и ингибиторы (полипептидные факторы роста), которые сами секретируют и имеют к ним соответствующие рецепторы. В частности, фактор роста гепатоцитов (HGF) — ведущий митоген для гепатоцитов играет важную роль в регенерации ткани этого органа, обладая антиапоптозной активностью и ингибируя фиброгенез за счет супрессии трансформирующего фактора роста (TGF-beta1) [Ueki T. et al., 1999; Fujimoto J., 2000].

Таким образом, регуляция регенерации на различных уровнях многоклеточных организмов осуществляется с участием большого количества факторов. При всем многообразии регулирующих факторов в основе их действия лежит обеспечение генетического контроля роста и восстановления тканей, обусловленного дефицитом структур и наличием поврежденных клеток. Такой контроль осуществляется в конечном итоге на уровне межклеточных взаимодействий.

1.3. Морфо-функциональное состояние печени при хроническом гепатите

Для диффузных поражений паренхимы печени характерны значительные изменения морфо-функционального состояния гепатоцитов, повышения их пролиферативной активности [Ушакова Р.А. и др., 2008; Кро-

хина Н.Б. и др., 2008; Веденская С.С. и др., 2009; Долгая Н.Г. и др., 2008; Marshall A. et al., 2005; Groma V. et al., 2008; Gearhart T.I. et al., 2010; Brenndofer E.D. et al., 2010]. При культивировании биоптатов печени в аутосреде отмечен рост гепатоцитов только у больных хроническим активным гепатитом и ЦП, тогда как в морфологически не измененной печени, а также при неактивном гепатите, тяжелых дистрофиях и функциональной гипербилирубинемии пролиферации клеток не наблюдалось [Блок Ю.Е., 1972].

Результаты современных исследований свидетельствуют об активации мезенхимальных стволовых клеток и их дифференцировке в гепатоцитоподобные клетки при вирусном гепатите у человека и экспериментальных животных [Dugay A.M. et al., 2007; Faggioli F. et al., 2008; Fan B. et al., 2012].

При хроническом неактивном гепатите фигуры митоза в гепатоцитах встречаются редко, но при хроническом активном гепатите митотический индекс достоверно увеличивается [Гейвандова Н.И., 1988]. Б.Н. Кудрявцев с соавт. (1982) полагают, что репаративный рост печени человека осуществляется главным образом за счет митотических делений одноядерных диплоидных гепатоцитов.

При сравнительной оценке морфо-функционального состояния печени больных хроническим персистирующим гепатитом и компенсированным циррозом печени (ЦП) установлено, что при ЦП достоверно выше и индекс альтерации, ниже ядерно-цитоплазматическое отношение, но более выражена активация клеточной регенерации преимущественно за счет полиплоидизации гепатоцитов, в меньшей степени за счет их митотической активности [Серов Н.А. с соавт., 1995].

Большинство исследователей морфо-функционального состояния печени при гепатите указывают на увеличение количества полиплоидных и двуядерных клеток, которые более функционально активны, чем одноядерные диплоидные [Блюгер В.Я., Урываева И.В., 1981; Карташова О.Я., 1985]. При этом у больных хроническим гепатитом (ХГ) проявление активности процесса сопровождается увеличением среднего объема гепатоцитов, индекса двуядерных гепатоцитов, причем обнаружена корреляционная зависимость между увеличением среднего объема ядер гепатоцитов и возрастающим индексом меченных ядер у пациентов с ХГ и ЦП, свидетельствующая об усилении в них синтеза ДНК [Гейвандова Н.И., 1988; Sirma H. et al., 2011; Hodgson A.J. et al., 2008].

Н.-W. Altmann с соавторами (1966), исследуя печень больных при заболевании гепатитом, обнаружили повышение полиплоидных ядер по сравнению с нормой, считая определение числа таких ядер возможным диа-

гностическим критерием. Однако L. Ranek с соавторами (1975, 1976) при исследовании больных вирусным гепатитом не нашли корреляции между тяжестью заболевания и частотой полиплоидных и двуядерных клеток печени.

По данным цитофлуориметрического исследования мазков изолированных гепатоцитов, в клеточной популяции печени больных ХГ количество полиплоидных гепатоцитов в целом увеличивается, но корреляции между средним числом клеток и тяжестью заболевания были существенны только для двуядерных диплоидных гепатоцитов. Доля клеток более высоких классов плоидности также увеличивается при заболевании гепатитом, но не выявлены различия в их количестве в зависимости от тяжести гепатита, а колебания числа таких гепатоцитов у отдельных пациентов были очень существенны. При ХГ число двуядерных диплоидных клеток заметно увеличивается при усилении тяжести поражения, составляя у некоторых больных 40% гепатоцитов. При этом доля двуядерных гепатоцитов более высоких классов плоидности не превышает 3–5% от всего числа двуядерных клеток, незначительно увеличивается по сравнению с нормой и не отражает тяжести заболевания [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982].

В целом увеличение доли двуядерных гепатоцитов при поражении печени считается показателем регенераторных процессов, происходящих в этом органе [Блюгер А.Ф., Карташова О.Я. с соавт., 1977; Гейвандова Н.И., 1988; Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982]. Количество двуядерных гепатоцитов при остром вирусном гепатите В в 3,5 раза больше, чем при хроническом активном гепатите [Эсауленко Е.В., Погромская М.Н., 1990]. При этом регенераторные возможности печени при хроническом активном гепатите сохраняются вплоть до стадии цирроза с явлениями декомпенсации за счет достоверного увеличения количества двуядерных гепатоцитов [Безродных А.А. с соавт. 1987].

Однако ряд авторов не обнаружили существенных изменений в количестве двуядерных клеток в нормальной печени по сравнению с печенью больных гепатитом [Altmann H.-W. et al., 1966; Ranek L. et al., 1975a, 1976b].

Принято считать, что функции и морфологическая гетерогенность и регенераторная активность гепатоцитов зависят от их локализации в печеночном ацинусе [Логоинов А.С., Аруин Л.И., 1985]. При внутриперитонеальном введении диэтилнитрозамина отмечается 1,3-кратное увеличение экспрессии ДНК-репараз в перипортальных гепатоцитах и 2,6-кратный подъем этого показателя в перивенулярных гепатоцитах [Vielhauer V. et al., 2001].

При хроническом активном гепатите вирусной этиологии поражаются преимущественно гепатоциты первой зоны ацинуса [Султанова Л.И.,

1990], а поскольку источник клеточного обновления связан с локализацией повреждения паренхимы, наиболее выраженная пролиферативная активность наблюдается в гепатоцитах, окружающих зоны некроза [Аруин Л.И., 1990]. В частности, при ХГ В обнаружена экспрессия НВх протеина — полифункционального белка, влияющего на повреждение и регенерацию печеночных клеток, преимущественно в перипортальных гепатоцитах. При этом уровень НВх экспрессии коррелировал с некрозо-воспалительной перипортальной активностью при ХГ [Jin Y.M. et al., 2001].

С учетом зонального расположения гепатоцитов в ацинусе разработаны морфологические критерии эффективности хирургической стимуляции регенерации (ХСР) у пациентов с хроническим активным гепатитом и ЦП [Димов П.Г., 1990; Пышкин С.А. с соавт., 1990]. Признаками благоприятного прогноза ХСР считаются проявления слабой и умеренной интенсивности внутриклеточной регенерации гепатоцитов: преобладание изоморфных клеток, одно- и двоядерных с незначительной гипертрофией ядер; преимущественная локализация воспалительных и склеротических изменений в I зоне ацинуса; низкое содержание эозинофилов в клеточном инфильтрате.

Критериями неблагоприятного прогноза ХСР, по мнению авторов, являются признаки интенсивной внутриклеточной регенерации: преобладание гепатоцитов с выраженной гипертрофией (полиплоидность) и гиперплазией ядер; локализация повреждения в III зоне ацинуса; высокое содержание эозинофилов и плазмочитов в воспалительном инфильтрате.

По мнению ряда авторов, усиление полиплоидизации гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите и экспериментальном повреждении печени следует расценивать как проявление нарушенной регенерации, дисплазии, пренеогенеза [Hasmall S.C., Roberts R.A., 1997; Brunt E.M. et al., 2007; Moriyama M. et al., 2007; Taguchi K. et al., 2005; Margall-Ducos G. et al., 2007; Yamaji S. et al., 2010; Vassa M. et al., 2013].

Обязательным условием репаративной регенерации печени при хроническом гепатите является увеличение количества и функциональной активности тучных клеток и звездчатых макрофагов Купфера, обладающих высокой коллагеназной и полисахаридной активностью [Guidotti L.G. Chisari F.V., 2006; Franceschini B. et al., 2006; Holt M.P. et al., 2008; Gadd V.L. et al., 2011; Liu L. et al., 2012; Duval F. et al., 2015; Viebahn C.S. et al., 2010]. При этом путь, по которому идет восстановление, единый — пролиферация и гипертрофия клеток [Косых А.А., 1992]. Выявлена положительная корреляция между концентрацией железа в печени и количеством ЗРЭ и Ki-позитивных (пролиферирующих) гепатоцитов у больных хроническим гепатитом С [Rigamonti C. et al., 2002].

В портальной строме печени больных хроническим гепатитом на фоне угнетения процессов клеточного деления и стимуляции полиплоидизации гепатоцитов обнаружено увеличение числа тучных клеток, пропорциональное степени тяжести повреждения паренхимы [Сазонов С.В., 1999]. Также установлено, что регенерирующие гепатоциты при циррозе печени экспрессируют фактор регенерации и толерантности (RTF) — белок, обладающий иммуносупрессивной активностью, показано повышенное влияние этого фактора на лимфоциты при алкогольном циррозе и пониженное влияние при гепатите С [Chedid A. et al., 2001].

Известно, что для HCV инфекции характерно существенное снижение пролиферации гепатоцитов, фракции полиплоидных клеток по сравнению с хроническим гепатитом иной этиологии [Werling K. et al., 2000]. Обнаружено, что уровень такого аутокринного фактора роста гепатоцитов как трансформирующий фактор роста — альфа (TGF-alpha mRNA) выше в ткани печени пациентов с хроническим гепатитом В по сравнению с больными гепатитом С [Chung Y.H. et al., 2000].

Регенерационный процесс при экспериментальном хроническом гепатите как под влиянием стимулятора регенерации, приводящего к выраженной нормализации паренхимы органа, так и спонтанный регенерационный процесс, протекают волнообразно: при чередовании гипертрофии гепатоцитов и их структур с пролиферацией [Иванова Н.Л., Жданова Т.Ф., 1990]. Такая стадийность процесса регенерации отмечается у больных ХГ и циррозом печени и определяется, по мнению А.В. Ягода, Н.И. Гейвандовой (1990), соотношением простагландинов Е и F и связанных с ними циклических нуклеотидов. В этой связи замечено, что влияние вируса гепатита В на синтез эйкозаноидов выступает в качестве причины его персистенции и способствует снижению концентрации ПГЕ-регулятора цАМФ [Ягода А.В., 1994].

У большинства больных, перенесших острый гепатит наступает полная регенерация (реституция). Хроническое течение гепатита, обусловленное длительным воздействием патогенного фактора, препятствуют полному восстановлению и развивается фиброз органа (субституция). При этом источниками разрастания соединительной ткани служат фибробласты портальных трактов, липоциты (звездчатые клетки, клетки Ито), а также гепатоциты [Дамянов Б.О., 1982; Sakakibara K. et al., 1982; Weintraub L.R. et al., 1985].

Таким образом, по мнению исследователей морфо-функционального состояния печени, при ее хронических диффузных заболеваниях репаративную регенерацию гепатоцитов обеспечивают процессы клеточного деления, внутриклеточной регенерации и полиплоидизации. При этом сложно-

стью полной оценки регенераторных процессов в печени является значительная гетерогенность гепатоцитов, связанная с различным уровнем плоидности их ядер, с наличием одноядерных и двуядерных клеток, с локализацией гепатоцитов в различных зонах печеночного ацинуса. До настоящего времени недостаточно определено значение полиплоидных клеток в репаративной регенерации печени. В частности, противоречивы данные разных авторов об участии одноядерных и двуядерных гепатоцитов различных классов плоидности в восстановительном росте печени при хроническом гепатите. Результаты исследований о влиянии клеток портальной стромы и синусоидных капилляров (клеток Купфера, тучных клеток, лимфоцитов, эозинофилов, плазмоцитов) на интенсивность регенераторных процессов в печени при ХГ создают дополнительный интерес к изучению механизмов регуляции репаративной регенерации на уровне межклеточных взаимодействий.

1.4. Морфо-функциональное состояние печени при старении

При изучении структурных изменений в клетках печени при старении организма принято выделять ряд признаков, не зависящих от их органоспецифичности, так называемые «общие структурные черты старения клетки» [Ступина А.С., 1978; Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989; Хавинсон В.Х., 2008; Донцов В.И., Крутько В.Н., 2010]. К ним относятся уменьшение числа клеток паренхимы за счет атрофии, уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения, изменения структуры и функции всех компонентов клетки, которые носят разнонаправленный характер. В структуре ядра и митохондрий при старении происходит снижение интенсивности белкового синтеза (гетерохроматизация, появление внутриядерных включений) и деструктивные изменения, при этом развиваются адаптационные механизмы, направленные на поддержание функции клетки (увеличение объема ядер и цитоплазмы, площади ядерных мембран, гипертрофия митохондрий и формирование мегамитохондрий) [Ступина А.С. и соавт., 1984, 1986; Погорецкая Х.В., Клищ И.Н., 2013].

Наиболее постоянный признак старения клетки — увеличение числа первичных лизосом, появление вторичных лизосом, включающих зерна липофусцина, рассматривается, с одной стороны, как накопление балластных веществ — недоокисленных продуктов липидного распада [Хмельницкий О.К., Ступина А.С., 1989; Schmucker D.L., Sachs H., 2002], а, с другой стороны, как проявление компенсаторно-приспособительных процессов, так как в составе липофусцина содержатся метаболически актив-

ные вещества, флавиновые соединения и каротиноиды, активно участвующие в окислительно-восстановительном обмене клетки [Дрозд Т.Н. и соавт., 1984].

Характеризуя морфологию печени при старении, отмечают наличие повреждения гепатоцитов, возникающее в печеночном ацинусе прежде всего в зонах с крайними возможностями регенерации. Ведущим повреждением печени при старении у 24-месячных крыс является апоптоз гепатоцитов, механизм которого через стадию зернистой дистрофии включается повышенным функционированием клеток I регенераторно-активной зоны ацинуса. Основным повреждением печени у 30–38-месячных крыс является гидропическая дистрофия и колликвационный некроз клеточных элементов III ацинуса с минимальной интенсивностью регенераторного процесса [Бережков Н. В., 1989].

Печень, выполняющая в организме множество функций в тесном взаимодействии со многими другими органами и системами, должна подвергаться значительным изменениям в ходе старения [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991; Журавлева Л.В. и др., 2012; Кузнецов С.В. и др., 2012; Калинин А.Л., 2016; Regev A. et al., 2001; Schmucker D.L. 2005]. В ответ на это следует ожидать изменения темпов и способов регенерации в печени, состояния основных регулирующих систем [Hoare M. et al., 2010; Schmucker D.L., Sanchez H., 2011].

В качестве одного из главных проявлений процесса старения рассматривают снижение с возрастом пролиферативной активности тканей, что сказывается на их способности к регенерации [Зуфаров К.А., 1984; Епифанова О.И., с соавт., 1988; Донцов В.И. с соавт., 1997; Warren A. et al., 2011; Wang M.J. et al., 2014].

Известно, что с увеличением возраста животных регенерация печени после ЧГЭ протекает все более замедленно и у старых животных не всегда ведёт к полному восстановлению органа [Сидорова В.Ф., 1976; Рябина З.А., Бенюш В.А., 1973]. По данным Mendenhall C.L. с соавт. (1993), полиферативная активность гепатоцитов, оцененная по захвату меченного НЗ-тимидина после ЧГЭ, снижается у крыс старше 12 месяцев. Установлено снижение активности ферментов синтеза ДНК при регенерации печени после ЧГЭ у старых (60 нед.) крыс по сравнению с молодыми (6 нед.) [Tsukamoto I. et al., 1993; Taguchi T., Ohashi M., 1996].

Исследование регенерации печени у крыс разного возраста после тотального облучения и ЧГЭ определило модель связанных с возрастом изменений, которая подобна таковой после облучения и выражается в снижении веса печени и ее клеточности, в уменьшении митотического индек-

са [Kgorasoа K., Misurova E., 1992], в замедлении увеличения нуклеиновых кислот и гистонов в органе, в изменении соотношения фракций гистонов H1, H2a+H2b, H4 и в увеличении их ацетилтрансферразной активности [Rozurkova M. et al., 1993, 1995].

Современные авторы, исследуя в своих работах различные молекулярные маркеры печеночной пластичности, указывают на снижение пролиферативных потенциалов этого органа при старении у экспериментальных животных [Nakatani T. et al., 2010; Zhu C. et al., 2014]. По данным Орличенко Л.С. с соавт.(1994), у старых (24–26 мес.) грызунов снижается уровень синтеза митохондриальной ДНК (мтДНК) и белков, кодируемых мтДНК, во всех популяциях митохондрий печени. При этом содержание последовательностей, гомологичных мтДНК, в ядерной ДНК увеличивается у старых крыс на 240% по сравнению с молодыми (3–4 мес.) [Мозжухина Т.Г. с соавт., 1994]. Такую структурную и функциональную реорганизацию в ядерном и митохондриальном геномах авторы связывают с повышенной потребностью у старых животных в элиминации гепатоцитов с дефектной ядерной ДНК. С использованием иммуноцитохимического анализа показано, что у старых грызунов достоверно повышается доля TUNEL-позитивных гепатоцитов — маркеров «мертвых» клеток на фоне снижения экспрессии ядерного антигена клеточной пролиферации (PCNA) [Higami Y. et al., 1997].

Тенденция возрастной супрессии клеточной пролиферации сохраняется при индукции регенерации печени в экспериментах с использованием адренэргической стимуляции, введением гепатотоксикантов. Так, воздействие изопротеренолом вызывает усиление роста и полиплоидизации печени [Урываева И.В., 1979]. Однако, по данным Ishigami A. с соавт. (1994), синтез ДНК в первичной культуре гепатоцитов зрелых (12 мес.) и старых (24 мес.) крыс, стимулированный изопротеренолом и эпинефрином, уменьшается на 40–60 и 80% соответственно по сравнению с гепатоцитами молодых (6 мес.) животных. В гепатоцитах мышей при старении выявляются тетраплоидные ядра и нарушенный синтез ДНК вследствие адренэргической стимуляции *in vivo* [Basso A. et al., 1996].

При индукции незапланированного ДНК синтеза в первичной культуре гепатоцитов грызунов введением такрина-антихолинэстеразы центрального обратимого действия получено существенное снижение восстановления ДНК у старых животных по сравнению с молодыми и средневозрастными [Shaddock J.G. et al., 1995]. Показано уменьшение с возрастом устойчивости крыс к летальным эффектам карбонтетрахлорида [Dalu A., Warbritton A. et al., 1995].

Ряд авторов указывают на связанное с возрастом ослабление синтеза

ДНК, стимулированного эпидермальным фактором роста (ЕОЕ), в культуре гепатоцитов крыс [Kitano с соавт., 1996]. В ответ на низкие дозы карбонтетрахлорида в печени увеличивается экспрессия гена ТОЕ-а и ранних и поздних протоонкогенов матричной РНК, но у 60-дневных в меньшей степени, чем у 20-дневных [OaIi A. et al., 1995].

Liu Y. с соавт. (1996) выявили значительную активацию одного из видов МАРК — Е1К2 введением ЕОЕ, но величина активации была существенно ниже в гепатоцитах (7-кратное против 20-кратное, соответственно) старых (24 мес.) крыс по сравнению с молодыми (6 мес.). Поэтому связанное с возрастом снижение пролиферативной активности авторам представляется как дисбаланс между активностью МАР-киназфосфатаз — активаторов факторов транскрипции, участвующих в контроле экспрессии генов, связанных с пролиферацией клеток.

Одной из причин падения регенерационной способности ткани традиционно считалось снижение числа клеток, участвующих в росте печени и составляющих ее пролиферативный пул. По данным И.В. Урываевой (1979), потенциальный пролиферативный пул, обеспечивающий репаративную регенерацию печени в экстремальных условиях, значительно выше у молодых животных. У 2,5-месячных мышей он составляет 95–98%, у 1,5-годовалых — 67–74%. Замедление с возрастом скорости восстановления веса печени у лабораторных животных после ЧГЭ связывают не только с уменьшением пролиферативного пула, но и с постоянным удлинением состояния покоя между двумя последовательными митотическими циклами [Урываева И.В., 1979], со снижением числа гепатоцитов в первой волне пролиферации и с увеличением продолжительности пререпликативного периода клеточного цикла гепатоцитов [Полищук А.М., 1983].

При изучении пролиферативных процессов методом ДНК-цитометрии в печени лабораторных животных при старении не обнаружено достоверного снижения числа ДНК-синтезирующих гепатоцитов, получено увеличение доли полиплоидных клеток, приводящее к увеличению пролиферативного клеточного пула [Сазонов С.В., 1999]. Показано изменение соотношения между различными способами регенерации в печени у старых животных.

Снижение активности процессов клеточного деления сопровождается стимуляцией эндомитоза гепатоцитов, что определяет появление клеточных ядер более высоких классов ploидности [Костромина О.В. с соавт., 1999].

Измерение средних площадей гепатоцитов и их ядер у 8-, 24- и 30-месячных крыс выявляет их постепенное увеличение с возрастом на фоне пропорционального снижения численной плотности печеночных клеток

при старении [Бережков Н. В., 1989]. В основе компенсаторной гипертрофии гепатоцитов у старых крыс, по мнению данного автора, лежит гиперплазия цитоплазматических структур, особенно агранулярной цитоплазматической сети, в силу нагрузки на систему микросомального окисления. При этом выявлено снижение активности микросомальных и пероксисомальных ферментов и пролиферация пероксисом у старых (117-нед.) крыс по сравнению с 8- и 52-недельными животными [Yamamoto T. et al., 1995].

Постнатальный рост печени человека происходит главным образом за счет митотических делений одноядерных диплоидных гепатоцитов, относительное количество которых в период роста человека превышает 90%. Доля полиплоидных клеток составляет 3%, число двуядерных гепатоцитов с диплоидными ядрами в возрасте 16–20 лет достигает 7,1% [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991] .

Паренхима взрослого человека представлена главным образом клетками с диплоидными ядрами. Доля тетраплоидных гепатоцитов и клеток более высоких классов ploидности в печени человека в интервале от 20 до 50 лет составляет 5–7% [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991]. Относительное количество двуядерных клеток печени взрослого человека, по данным разных авторов, варьирует от 6 [Блюгер А.Ф., Карташова О.Я., 1977] до 29,3% [Altmann H.-W. et al., 1966]. По данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1991), в период зрелости (20–50 лет), когда рост печени практически прекращается, уровни ploидности изменяются незначительно: медленно снижается доля одноядерных диплоидных гепатоцитов (84,8%), медленно нарастает относительное число двуядерных диплоидных гепатоцитов, суммарное количество полиплоидных клеток составляет лишь 6,6%. Пролиферативная активность гепатоцитов в этот период находится на низком уровне, составляя менее 5% от таковой у новорожденных.

В печени человека при старении на фоне атрофии ткани полиплоидизация усиливается. На изолированных гепатоцитах с помощью цитофлуориметрического метода показано линейное снижение доли одноядерных диплоидных гепатоцитов и столь же линейное возрастание доли двуядерных и тетраплоидных гепатоцитов в клеточной популяции перенхимы печени после 50 лет [Kitamura O. et al., 1979]. По данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1991), после 50 лет наблюдается падение относительного числа диплоидных клеток перенхимы печени, в возрасте 86–92 лет их доля составляет 60,3%. Относительное количество двуядерных диплоидных гепатоцитов сразу после 50 лет возрастает почти в 2 раза, но далее увеличивается незначительно, составляет к 86–92 годам 14,3%. От 51 до 55 лет резко возрастает количество тетраплоидных клеток и клеток с более высоким уровнем ploидности. В возрастной группе от 86 до 92 лет суммарная доля

полиплоидных клеток — около 25% от всей клеточной популяции паренхимы печени. При этом ходе старения человека ДНК-синтетическая активность гепатоцитов усиливается и становится примерно в 1,6–1,7 раза выше, чем в период зрелости. Особенностью полиплоидизации гепатоцитов человека после 50 лет является также прекращение диплоидных гепатоцитов непосредственно в тетраплоидные, минуя стадию двуядерности, что не характерно для ранних возрастных периодов.

По мнению И.В. Урываевой и Г.В. Делоне (1995), полиплоидные клетки содержат многочисленные молекулярные мишени для прекластогенных генетических повреждений, что является своеобразным феноменом старения.

В качестве одного из основных факторов, способных влиять на частоту мутаций в ядре и митохондриях, рассматриваются свободные радикалы [Pacifici R.E. et al., 1991; Yen T.C. et al., 1994; Holmes G.E. et al., 1992]. Одним из первых последствий интенсификации перекисного окисления липидов при старении считается изменение проницаемости клеточных мембран [Титов С.А., Крутько В.Н., 1996]. В этой связи показано, что при старении гепатоцитов в первую очередь нарушается транспортная функция их мембран при относительной стабильности других внутриклеточных структур [Kitani K., 1991].

Таким образом, большинство авторов указывают на снижение пролиферативных потенций гепатоцитов в стареющем организме и увеличение объема их цитоплазмы и ядра, связанное с процессами полиплоидизации и внутриклеточной регенерации. А, поскольку полиплоидизация считается аналогом пролиферации на уровне восстановления массы генетического материала, и, следовательно, функциональных структур в ткани [Бродский В.Я., Урываева И.В., 1981], можно предполагать сохранение регенераторных возможностей печени в ответ на повышенную функциональную нагрузку при старении.

Морфо-функциональное состояние печени при старении, характеризующееся повышением темпов повреждения гепатоцитов и соответствующим усилением элиминации поврежденных клеток, способствует развитию адаптационных и приспособительных механизмов, что определяется функциональными изменениями основных регуляторных систем организма.

Установлено, что на всех уровнях и во всех звеньях нейрогуморальной регуляции происходят перестройки в процессе старения [Фролькис В.В., 1981].

В условиях старения организма изменяется функциональное состояние системы иммуногенеза [Hoare M., 2010; Le Couter D.G. et al., 2008]. При

старении организма в нем снижается общее количество Т-лимфоцитов [Phelourat M.A. et al., 1996] и клеток, относящихся к субпопуляции Т-хелперов [Flaherty D. et al., 1997; Rea J.M. et al., 1996]. Помимо уменьшения общего пула Т-лимфоцитов происходит снижение их активности, в частности, пролиферативного ответа на антигенную стимуляцию [Кишов М.Г., Грабовский В.С., 1995], изменяются их функции [Zhou T. et al., 1995; Engwerda C.R. et al., 1996, Haynes L. et al., 1997; Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1998; Dunlop S.P. et al., 2004].

При этом именно с Т-популяцией иммунокомпетентных клеток [Бабаева А.Г., Гиммельфарб Е.И., 1997] связывают проявление морфогенетической активности лимфоцитов при восстановительном процессе в печени [Бабаева А.Г. с соавт., 1998]. В.И. Донцовым (1998). Обобщен большой фактический материал, позволивший сформулировать новую лимфоидную теорию старения, согласно положениям которой, ведущим механизмом старения соматических тканей является снижение их клеточного самообновления в результате изменений в системе лимфоидной регуляции их пролиферации. Сущностью изменений клеток-регуляторов пролиферации в старости является увеличение доли ингибиторов и абсолютное уменьшение общего числа клеток-регуляторов, что приводит к снижению скорости продвижения соматических клеток из фазы G1 в S, формируя G1/S блок в тканях старых животных.

Большой интерес представляют данные о механизмах регуляции восстановительных процессов в тканях, осуществляемых на уровне межклеточных взаимодействий. Известно, что снижение активности пролиферативных процессов в тканях при возрастной инволюции зависит от изменения механизмов регуляции на клеточном уровне, в частности, от морфо-функционального состояния тучных клеток [Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1995]. В костном мозге они являются одним из основных источников кислых гликозаминогликанов [Ястребов А.П. и соавт., 1997], играющих ведущую роль в формировании гемопозиндуцирующего микроокружения и межклеточных взаимодействиях [Юшков Б.Г. и соавт., 1994]. В этой связи установлено, что снижение активности пролиферативных процессов в гемопозитической ткани у лабораторных животных при старении коррелирует с увеличением числа и функциональной активности тучных клеток [Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1999].

В печени, органе с низкой скоростью клеточного обновления, тучные клетки менее представлены, чем быстро обновляющейся миелоидной ткани [Сазонов С.В., 1995]. Однако, в печени у животных из старшей возрастной группы на фоне усиления процессов полиплоидизации гепатоцитов и торможения процессов клеточного деления в соединительной ткани пор-

тальных трактов увеличивается количество тучных клеток, возрастает число дегранулированных форм [Сазонов С.В., Ястребов А.П., 1999]. При старении организма изменяются морфо-функциональные свойства тучных клеток [Кутукова Н.А. и др., 2016; Grizzi F. et al., 2013]

Таким образом, в условиях старения организма гепатоцитам свойственны «общие структурные черты старения» клетки. При этом в паренхиме печени проявляются органоспецифические признаки старения. К ним относится существенное повышение роли полиплоидизации гепатоцитов на фоне снижения пролиферативной активности, включая особенности образования тетраплоидных клеток. Процессы репаративной регенерации гепатоцитов при экстремальных воздействиях на организм, по данным большинства исследований, имеют возрастные особенности. Однако в настоящее время остается неясным, в какой мере зависят от возраста процессы клеточного деления, полиплоидизации и внутриклеточной регенерации у больных хроническим активным гепатитом. Представляет значительный интерес исследование возможного участия лимфоцитов и тучных клеток в регуляции репаративных процессов в печени при хроническом активном гепатите в условиях возрастной инволюции организма.

1.5. Заключение

Анализ данных, приведенных в обзоре литературы, позволяет сделать вывод о том, что до настоящего времени нет единого мнения о соотношении основных способов репаративной регенерации гепатоцитов при хронических диффузных заболеваниях печени. Недостаточно полно изучены вопросы участия гепатоцитов различных классов плоидности в восстановительном росте печени при хроническом активном гепатите в различные возрастные периоды. Остается также неясным значение отдельных регуляторных механизмов в обеспечении пролиферативных процессов в печени при развитии хронического гепатита в условиях старения организма.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследуемого материала

Для исследования была выбрана группа пациентов с хроническим активным гепатитом, проходивших обследование с проведением пункционной биопсии печени в Городском гастроэнтерологическом центре МГБ №40 г. Екатеринбурга (зав. центром: И.Б. Хлынов, врач к.м.н. Н.А. Серов).

Изучение состояния регенераторных процессов в зависимости от возраста возможно только в пределах одной группы, сформированной по степени активности патологического процесса в печени пациентов. Поэтому включение пациентов в группу исследования основывался на обнаружении у них при гистологическом анализе гепатобиоптата хронического гепатита (ХГ) умеренной степени активности. Именно высокие степени активности ХГ (умеренная и тяжелая) являются прогностически наиболее неблагоприятными в плане прогрессирующего течения и формирования цирроза печени [Подымова С.Д., 1993; Подымова С.Д. и соавт., 1996; Zarski J.P. et al., 1994; Benvegnu L. et al., 1998]. Для исследований была выбрана группа пациентов с умеренной степенью активности, так как в нее вошло наибольшее число обследованных и наблюдалось наиболее равномерное распределение их по возрастам.

Обследованы 86 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет, 34 женщины и 52 мужчины. Пациенты были распределены на три возрастные группы: первая — период развития — до 20 лет (n=28), вторая — период зрелости — от 20 до 50 лет (n=29), третья группа — период старения — старше 50 лет (n=29) [Канунго М., 1982; Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991].

В группы исследования вошли пациенты хроническим активным гепатитом различной этиологии (табл. 2.1).

Таблица 2.1
Этиологическая характеристика ХГ у пациентов исследуемых возрастных групп

Возрастные группы	Вирусный гепатит				Аутоиммунный гепатит	Криптогенный гепатит
	В	С	В+С	В+D		
I n=28	6	1	15	1	2	3
II n=29	10	6	7	-	-	6
III n=29	9	3	3	-	2	12

Гистологическое исследование биоптатов печени пациентов проводилось на базе морфологического отдела ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону для обзорных и морфометрических исследований препаратов [Коржевский Д.Э., Гиляров А.В., 2010].

С целью этиологической верификации хронических гепатитов выполнено гистохимическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гепатобиоптатов. В печени больных ХГ выявляли HBsAg с помощью гистохимической реакции орсеином по Шиката (Рис. 1) и ИГХ методом (Рис. 2) [Крохина Н.Б. и др., 2009]. Определяли неструктурный протеин HCV NS3 с использованием моноклональным антителом NCL-HCV-NS3 и визуализационной системы Novolink™ Polymer Detection System (Novocastra Lab., Ltd) (Рис. 3) [Крохина Н.Б., Веденская С.С., Груздев М.П. 2009].

2.2. Методы гистологической оценки степени повреждения ткани печени

Выбор пациентов для включения в группу исследования основывался на наличии у них умеренной степени активности хронического гепатита (ХГ), определенной при морфологическом анализе гепатобиоптата (табл. 2.2).

Степень гистологической активности ХГ оценивалась как умеренная при обнаружении расширенных портальных трактов, лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации портальной стромы, дистрофии и ступенчатых некрозов гепатоцитов перипортальной зоны большинства портальных трактов [Bianchi L., 1986; Аруин Л.И., 1995].

Для оценки степени гистологической активности ХГ также использовали полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности (ИГА), включающий три первых критерия «индекса Knodell» [Knodell R. et al., 1981]. ИГА учитывает в баллах следующие морфологические компоненты ХГ: 1) перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные, оцениваются от 0 до 10 баллов; 2) внутридольковые фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов — от 0 до 4 баллов; 3) воспалительный инфильтрат в портальных трактах — от 0 до 4 баллов.

ИГА от 1 до 3 баллов свидетельствует о наличии «минимального» хронического гепатита, ИГА в 4–8 баллов о «мягком» хроническом гепатите, 9–12 баллов характерен для «умеренного», 13–18 — для «тяжелого» ХГ [Sherlock S., Dooley I., 2008; Серов В.В., 1998; Пальцев М.А., Кактур-

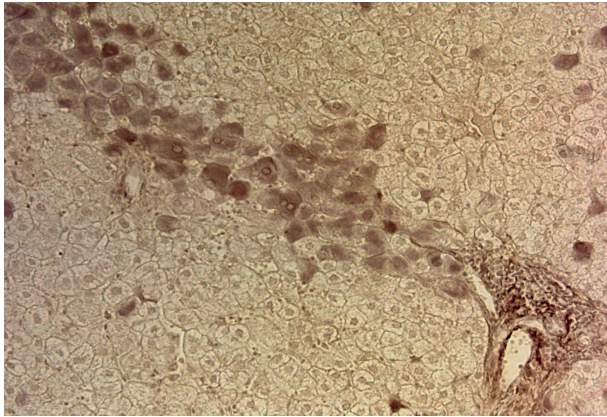


Рис. 1. HBsAg в цитоплазме гепатоцитов. Окраска орсеином. $\times 200$.

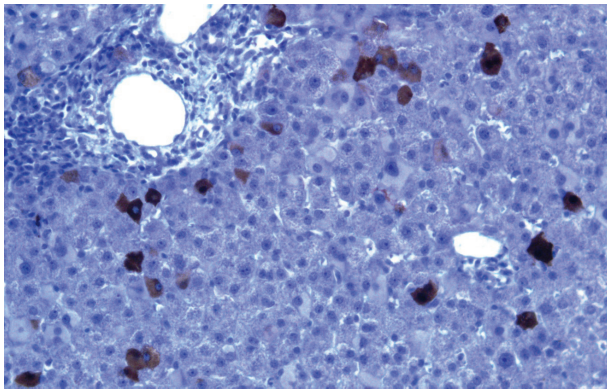


Рис. 2. HBsAg в цитоплазме гепатоцитов. Иммуногистохимическая реакция и гематоксилин. $\times 200$

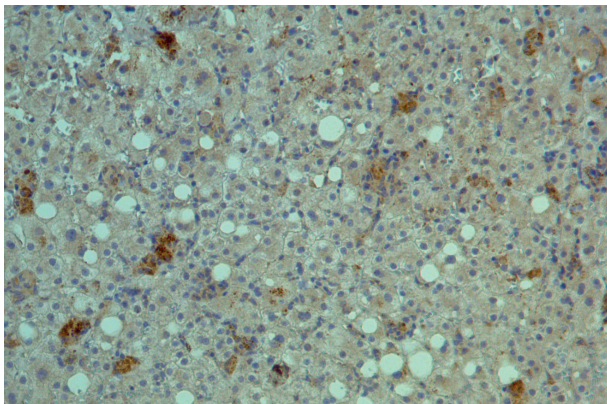


Рис. 3. HCV-NS3 в цитоплазме гепатоцитов. Иммуногистохимическая реакция и гематоксилин. $\times 200$

ский Л.В., Зайратьянц О.В., 2011].

Для определения стадии ХГ полуколичественно оценивали гистологический индекс склероза (ГИС): 1) слабая степень — портальный и перипортальный фиброз — 1 балл; 2) умеренная степень — порто-портальные септы (одна или более) — 2 балла; 3) тяжелая степень — порто-центральные септы (одна и более) — 3 балла; 4) цирроз печени — 4 балла [Desmet J.V. et al., 1994].

Таблица 2.2

Морфологическая характеристика хронического активного гепатита у пациентов разных возрастных групп

Показатель	I группа (n=28)	II группа (n=29)	III группа (n=29)
ИГА	10,0±0,17	10,3±0,17	10,4±0,19
ГИС	1,54±0,11	1,86±0,13	2,1±0,12

Исследуемые группы однородны с учетом гистологической активности ХГ, однако имеется тенденция к увеличению ГИС (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Распределение пациентов в исследуемых группах с учетом ГИС

Количество пациентов	ГИС в баллах				
	0	1	2	3	4
I группа (n=28)	—	14 (50%)	13 (46,4%)	1 (3,6%)	—
II группа (n=29)	—	9 (31,0%)	15 (51,7%)	5 (17,3%)	—
III группа (n=29)	—	5 (17,2%)	17 (58,6%)	7 (24,2%)	—

2.3. Лабораторные методы оценки повреждения ткани печени

Мы располагали данными лабораторных исследований 25 пациентов в первой возрастной группе, 22 пациентов — во второй группе, 22 пациентов — в третьей группе. Синдром цитолиза в печени больных оценивали по уровню аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) сыворотки крови (N=40 IU/г или 0,25–0,30 мкмоль/л). Минимальная активность ХГ считалась при уровне АлАТ, не превышающем 3-х норм, умеренная — от 3 до 10 норм, высокая — при уровне АлАТ более 10 норм [Sherlock S., Dooley J., 2008].

Таблица 2.4

Распределение пациентов по степени активности ХГ с учетом АлАТ сыворотки крови в исследуемых группах

Количество пациентов	Степень активности ХГ			
	норма	минимальная	умеренная	высокая
I группа (n=25)	7 (28%)	10 (40%)	8 (32%)	0
II группа (n=22)	6 (27%)	7 (32%)	7 (32%)	2 (9%)
III группа (n=22)	8 (36%)	7 (32%)	7 (32%)	0

Исследуемые возрастные группы пациентов однородны по спектру активности ХГ на основании уровня АлАТ в сыворотке крови, совпадение умеренной степени лабораторной и гистологической активности наблюдалось в равной доле случаев (32%) в сравниваемых группах (табл. 2.4).

2.4. Методы оценки состояния регенераторных процессов в печени

2.4.1. Оценка клеточной регенерации гепатоцитов

Анализировали 600 клеток в биоптате каждого больного. С использованием окулярной сетки Г.Г. Автандилова (1990) подсчитывали количество гепатоцитов разной степени плоидности, число одноядерных и двуядерных гепатоцитов в десяти полях зрения.

2.4.2. Оценка внутриклеточной регенерации гепатоцитов

Проводили морфометрическое исследование гепатобиоптатов с использованием окуляр-микрометра МОВ 1-х. Определяли размеры печеночных клеток и их ядер, рассчитывали средние площади цитоплазмы и ядер гепатоцитов. Анализировали 600 клеток в каждом биоптате.

2.4.3. Оценка полиплоидизации гепатоцитов

В зависимости от размера ядер и цитоплазмы печеночных клеток рассчитывали процентное соотношение одноядерных и двуядерных гепатоцитов, распределение гепатоцитов по степени плоидности их ядер.

2.5. Методы оценки морфо-функционального состояния лимфоцитов в ткани печени

2.5.1. Методы количественной оценки лимфоцитов в ткани печени

Исследованы гепатобиоптаты 15 пациентов с ХГ вирусной этиологии умеренной степени активности, определенной морфологически, в возрасте от 18 до 70 лет, 11 мужчин и 4 женщины. Пациенты были распределены на три возрастные группы.

Проведено морфометрическое исследование гепатобиоптатов с использованием 100-точечной сетки Г.Г.Автандилова. В паренхиме печени определяли объемные доли лимфоидных клеток, гепатоцитов, синусоидных капилляров. В портальных трактах — объемные доли лимфоцитов, эпителия междольковых желчных протоков, элементов портальной стромы, выражая

результаты в процентах. Определяли удельное количество лимфоцитов на площади 0,1 мм² с последующим пересчетом показателя на 1 мм². Анализировали десять портальных трактов в биоптате каждого пациента.

2.5.2. Иммуногистохимические исследования

Для иммуногистохимического исследования лимфоцитов в печени применяли моноклональные антитела (CD45+, CD45RO+, CD45RA+, CD3+, CD20+, CD68+) и визуализационную систему для проведения пероксидазно-антипероксидазной (ПАП) методики (Shandon, USA), выполняемой на автомате (Shandon, USA). [Петров С. В. и др., 2012]

2.6. Методы оценки морфо-функционального состояния популяции тучных клеток в печени

2.6.1. Подсчет числа тучных клеток в ткани печени

Исследования проводили на гистологических срезах толщиной до 10 мкм, окрашенных по М.Г. Шубичу основным коричневым и толуидиновым синим, что позволяет селективно выделять клетки с определенными тинкториальными свойствами гранул в их цитоплазме. Подсчитывали число клеток, приходящихся на определенную площадь с последующим пересчетом их содержания в 1 мм².

2.6.2. Определение средних размеров тучных клеток

С использованием окуляр-микрометра МОВ-1-х определяли диаметр тучных клеток, рассчитывали среднюю площадь цитоплазмы. Анализировали 20 порталых трактов в биоптате каждого пациента.

2.6.3. Количественное определение содержания кислых гликозаминогликанов в тучных клетках

Количественное исследование кислых гликозаминогликанов в тучных клетках проводили после окраски гистологических срезов акридиновым оранжевым (1 : 10000) на ацетатном буфере при pH2,0 в течение 10 минут [Зеленин А.В., 1967]. При указанных условиях окраски избирательно выявляются кислые гликозаминогликаны (кГАГ), в тучных клетках — основной их представитель — гепарин. При возбуждении флуоресценции синим светом с максимальной длиной волны 436 нм гранулы тучных клеток в окрашенных акридиновым оранжевым срезах дают свечение красным цветом, ядра — желтым. Количественный анализ содержания кГАГ в тучных клетках производили с помощью комплекса ЛЮМАМ И-3 (ЛЮМО), работающего в режиме цитофлуориметра. В каждом препарате измеряли интенсивность флуоресценции 200 отдельно лежащих клеток. Все измерения проводили в одном режиме работы прибора, стандартом служила эталонная флуоресцирующая пластинка N1 из комплекта спектрофлуориметрической насадки ФМЭЛ-1А. Интенсивность люминесценции регистрируется в условных единицах (усл.ед.) флуоресценции (мВ) регистрирующего прибора.

2.7. Методы статистической обработки результатов исследования

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней величины (M), стандартной ошибки средней величины (m). При сравнении количественных показателей использовался t -критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при уровне значимости $P < 0,05$. Использовался однофакторный дисперсионный анализ и непараметрический метод Хи-квадрат с применением стандартного пакета прикладных программ «Statistica 5.0, StatSoft, Inc». В работе также использовался пакет статистических программ Microsoft Excel 7.0.

ГЛАВА 3.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОДНОЯДЕРНЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

Одноядерные гепатоциты в печени человека отличаются существенным полиморфизмом, связанным с различным уровнем ploидности их ядер. Кинетика клеточной популяции одноядерных гепатоцитов в зависимости от степени ploидности в значительной мере связана с возрастом человека. У новорожденных доля одноядерных диплоидных гепатоцитов в паренхиме составляет около 95%. Затем с возрастом их относительное количество в печени постепенно снижается, однако даже в конце периода развития их доля превышает 90%. Полиploидные клетки в развивающейся печени человека появляются почти сразу после рождения, но их количество на всех этапах роста этого органа не превышает 5,5%. Доля тетраploидных гепатоцитов и клеток более высоких классов ploидности в печени человека в интервале от 20 до 50 лет составляет 5–7%. Этот возрастной период характеризуется медленным снижением доли одноядерных диплоидных гепатоцитов с 90,7 до 84,8% [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991]. После 50 лет доля одноядерных диплоидных гепатоцитов в клеточной популяции паренхимы печени линейно снижается, возрастает количество тетраploидных клеток и клеток с более высоким уровнем ploидности [Kitamura O. et al., 1979]. В возрастной группе от 86 до 92 лет доля одноядерных диплоидных гепатоцитов составляет в среднем 60,3%, а относительное количество клеток с полиploидными ядрами в сумме достигает 25% всей клеточной популяции паренхимы печени. Максимальная ploидность одноядерных гепатоцитов старых людей возрастает до уровня 16с [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991]. Таким образом, одноядерные гепатоциты разных классов ploидности играют различную роль в физиологической регенерации печени в зависимости от возраста человека.

При экстремальных воздействиях на организм одноядерные гепатоциты различных классов ploидности по-разному участвуют в репаративной регенерации печени. Так, в условия гипокинезии и холодового воздействия у экспериментальных животных увеличивается количество диплоидных, уменьшается количество тетра- и октаploидных гепатоцитов [Кириллов О.И., 1977; Цвиренко С.В., 1993]. Напротив, повышение доли полиploидных клеток печени отмечено при увеличении перегрузок, ортостазе, сдавлении мягких тканей, отравлении аминозином, карбонтетрахлоридом и других воздействиях [Котовский Е.Ф., 1972; Рябинина З.А., Бенюш В.А., 1973; Кириллов О.И., 1977; Павлов А.В., 1980; Фактор В.М.,

Урываева И.В., 1980; Завадская Е.В., 1989].

При этом показано, что репаративная регенерация печени при экстремальных воздействиях на организм зависит и от возраста. Морфометрически установлено увеличение средних размеров гепатоцитов и их ядер у старых животных после кровопотери [Бережков Н.В., 1989]. С помощью метода ДНК-цитометрии выявлено повышение доли полиплоидных клеток печени в условиях гипоксии у лабораторных животных при старении [Сазонов С.В., 1999].

При хроническом гепатите, по мнению ряда авторов, имеется существенное повышение доли полиплоидных гепатоцитов по сравнению с нормой [Altmann H.-W. et al., 1966], выявлена корреляционная зависимость между увеличением среднего объема ядер гепатоцитов и возрастающим индексом меченных ядер у пациентов с ХГ и ЦП, свидетельствующая об усилении в них синтеза ДНК [Гейвандова Н.И., 1988]. По данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1982), в клеточной популяции печени больных гепатитом по сравнению с нормой происходит сдвиг в сторону увеличения полиплоидных клеток, однако отмечаются значительные колебания числа одноядерных тетраплоидных и октаплоидных гепатоцитов у отдельных пациентов [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982]. В частности, для HCV-инфекции характерно существенное снижение пролиферации гепатоцитов, фракции полиплоидных клеток по сравнению с хроническим гепатитом иной этиологии [Werling K. et al., 2000]. В части исследований появление гиперплоидных гепатоцитов преимущественно в перивенулярной зоне печеночного ацинуса после хирургической стимуляции регенерации расценивается как критерий неблагоприятного прогноза у пациентов с хронического активного гепатита и ЦП [Димов П.Г., 1990; Пышкин С.А. с соавт., 1990]. В других работах не обнаружена корреляция между тяжестью заболевания и частотой полиплоидных клеток [Ranek L. et al., 1975]. При этом повышение степени активности ХГ сопровождается увеличением среднего объема гепатоцитов, указывающим на активацию внутриклеточной регенерации [Гейвандова Н.И., 1988].

Известно, что у пациентов с хроническими формами вирусного, алкогольного и токсического гепатита в возрасте от 17 до 50 лет средняя доля одноядерных диплоидных гепатоцитов составляет 76,7%, одноядерных тетраплоидных — 4,8%, октаплоидных — 0,2% [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982], а с увеличением возраста повышается роль процессов полиплоидизации в репаративной регенерации печени [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1993].

Таким образом, результаты современных исследований о значении полиплоидных гепатоцитов в регенерации ткани органа при хронических диффузных заболеваниях печени довольно противоречивы. Отсутствуют

данные об участии гепатоцитов разных классов ploидности в регенераторной реакции у пациентов с хроническим активным гепатитом в различные возрастные периоды.

3.1. Возрастные особенности популяции одноядерных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

В условиях репаративной регенерации печени у пациентов с ХГ в различные возрастные периоды изменяется количественная характеристика популяции одноядерных гепатоцитов (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Количественная характеристика одноядерных гепатоцитов, % (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество гепатоцитов	92,5±0,93 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	89,1±1,56 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	86,9±2,86 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05

Примечание: здесь и далее в таблицах — при сравнении показателей I и II групп — P₁, I и III групп — P₂, II и III групп — P₃.

По сравнению с пациентами молодого возраста суммарная доля одноядерных гепатоцитов в клеточной популяции печени снижается у больных II и III групп на 3,7% (p>0,05) и на 6,1% (p<0,05), соответственно. В старших возрастных группах этот показатель меньше на 2,5% (p>0,05) у пожилых пациентов, чем у пациентов среднего возраста.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено снижение суммарной доли одноядерных гепатоцитов у пациентов с ХГ пожилого возраста.

3.2. Возрастные особенности популяции одноядерных диплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

У пациентов с ХГ при старении наблюдается изменение клеточной популяции одноядерных диплоидных гепатоцитов в сторону уменьшения их относительного количества в паренхиме печени (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Количественная характеристика одноядерных диплоидных (2n) гепатоцитов, % (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество диплоидных гепатоцитов	87,2±0,57 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	79,3±0,91 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05	69,5±1,2 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05

Количество одноядерных диплоидных гепатоцитов в паренхиме печени уменьшается на 9,1% (p<0,001) у пациентов II группы и на 20,3% (p<0,001) у пациентов III группы по сравнению с I группой. У пациентов пожилого возраста доля этих клеток снижается на 12,6% (p<0,05) по сравнению с больными зрелого возраста.

Уменьшение относительного количества одноядерных диплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ в старших возрастных группах сопровождается увеличением средних размеров этих клеток (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Морфометрические показатели одноядерных диплоидных (2n) гепатоцитов, мкм² (M±m)

Показатели	Группы		
	I	II	III
Площадь ядра гепатоцита	69,9±0,48 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001	71,1±0,39 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	72,6±0,29 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05
Площадь цитоплазмы гепатоцита	194,6±2,30 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	209,6±2,40 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05	232,6±3,70 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05

Средняя площадь ядра одноядерных диплоидных гепатоцитов больше на 3,9% (p<0,001) в III группе по сравнению с I группой. Средняя площадь цитоплазмы одноядерных диплоидных гепатоцитов достоверно больше у больных из старших возрастных групп по сравнению с молодыми: на 7,7% (p<0,001) и на 19,5% (p<0,001) в II и III группах, соответственно. Отмечается увеличение этого показателя на 11,0% (p<0,05) у пожилых пациентов по сравнению с пациентами зрелого возраста.

Таким образом, с увеличением возраста у пациентов с ХГ в печени достоверно снижается доля гепатоцитов с диплоидным ядром в популяции одноядерных клеток. У пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми наблюдается увеличение средней площади ядра гепатоцитов. Кроме того, в старших возрастных группах одноядерные ди-

плоидные гепатоциты отличаются достоверно большими размерами цитоплазмы.

3.3. Возрастные особенности популяции одноядерных тетраплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

У пациентов с ХГ во всех возрастных группах при гистологическом исследовании ткани печени выявляются гепатоциты с тетраплоидным ядром, расположенные в различных зонах печеночной дольки (Рис. 4).

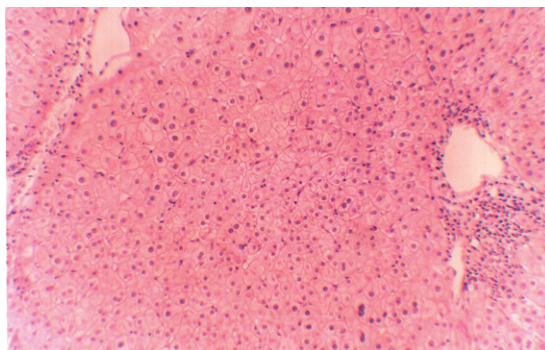


Рис. 4. Печень пациента с хроническим гепатитом. Тетраплоидные гепатоциты в центральной и перипортальной зонах печеночной дольки. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 100$.

Тетраплоидные гепатоциты характеризуются достоверно большими средними размерами клетки по сравнению с одноядерными диплоидными гепатоцитами (табл. 3.8).

Так, средняя площадь ядра этих клеток больше на 24% ($p < 0,001$) у пациентов молодого возраста, на 23% ($p < 0,001$) — зрелого возраста, на 21,8% ($p < 0,001$) — у пожилых пациентов. Площадь цитоплазмы тетраплоидных гепатоцитов больше на 19,7% ($p < 0,001$) в I группе, на 17,4% ($p < 0,001$) — во II группе, на 15,1% ($p < 0,001$) — в III группе больных.

При морфометрическом исследовании наблюдается увеличение относительного количества тетраплоидных гепатоцитов в паренхиме печени у пациентов среднего и пожилого возраста (табл. 3.9).

Доля одноядерных тетраплоидных гепатоцитов выше в печени пациентов II группы на 71,4% ($p < 0,001$), у пациентов из III группы в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами молодого возраста. У пожилых пациентов относительное количество этих клеток больше на 36,9% ($p < 0,05$), чем у пациентов среднего возраста.

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика средних размеров одноядерных диплоидных (2n) и тетраплоидных (4n) гепатоцитов, мкм² (M±m)

Показатели		Группы		
		I	II	III
Площадь ядра гепатоцита	2n	69,9±0,48	71,1±0,39	72,6±0,29
	4n	86,7±0,40 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₄ <0,001	87,4±0,35 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₄ <0,001	88,4±0,40 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,001
Площадь цитоплазмы гепатоцита	2n	194,6±2,30	209,6±2,40	232,6±3,70
	4n	232,9±2,90 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₄ <0,001	246,0±3,0 P ₁ <0,01 P ₃ <0,05 P ₄ <0,001	267,8±5,10 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05 P ₄ <0,001

Примечание: здесь и далее в таблицах — P₄ — при сравнении соответствующих показателей одной возрастной группы.

Таблица 3.9

Количественная характеристика одноядерных тетраплоидных (4n) гепатоцитов, % (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество тетраплоидных гепатоцитов	4,9±0,27 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	8,4±0,48 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05	11,5±0,48 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05

При сравнении средних размеров одноядерных тетраплоидных гепатоцитов в анализируемых группах выявляется их увеличение у пациентов зрелого и пожилого возраста (табл. 3.8).

Средняя площадь ядра гепатоцитов существенно не отличается в разных возрастных группах. Наблюдается увеличение средней площади цитоплазмы одноядерных тетраплоидных клеток на 5,6% (p<0,01) у пациентов среднего возраста, на 15,0% (p<0,001) у пожилых по сравнению с молодыми пациентами. Средняя площадь цитоплазмы этих клеток больше на 9,0% (p<0,05) в III группе, чем во II группе.

Таким образом, в результате проведенного исследования у пациентов с ХГ с увеличением возраста обнаружено достоверное повышение доли одноядерных тетраплоидных гепатоцитов. Выявлено увеличение средней площади цитоплазмы таких клеток у пациентов зрелого и пожилого возраста.

3.4. Возрастные особенности популяции однойдерных гиперплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

Популяцию однойдерных гиперплоидных гепатоцитов в печени пациентов ХГ составляют преимущественно октаплоидные гепатоциты, хотя у пациентов пожилого возраста обнаруживаются единичные клетки с ядром более высокой ploидности (Рис. 5).

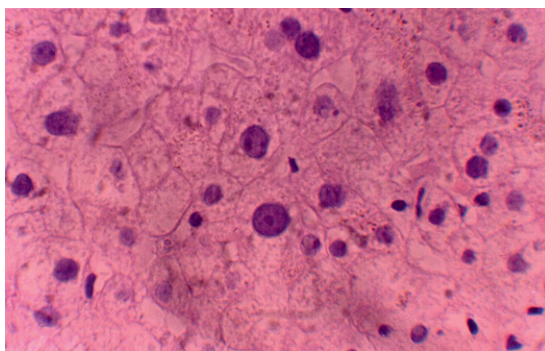


Рис. 5. Печень пациента с хроническим гепатитом. Однойдерные гиперплоидные гепатоциты. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 400$.

Однойдерные гиперплоидные гепатоциты выявляются у 50,0% пациентов I группы, у 93,1% — II группы и у всех пациентов III группы.

Однойдерные гиперплоидные гепатоциты отличаются от тетраплоидных большими средними размерами клетки (табл. 3.10). Так, площадь ядра гепатоцита больше на 21% ($p < 0,001$) у молодых пациентов, на 23% ($p < 0,001$) — зрелого возраста, на 25,8% ($p < 0,001$) — у пожилых пациентов. Средняя площадь цитоплазмы этих клеток больше на 14,8% ($p < 0,001$) в I группе, на 19,4% ($p < 0,001$) — во II, на 18,4% ($p < 0,001$) — в III группе пациентов.

В анализируемых группах отмечается повышение суммарной доли однойдерных гиперплоидных гепатоцитов в клеточной популяции, связанное с увеличением возраста пациентов (табл. 3.11).

Количество однойдерных гиперплоидных гепатоцитов увеличивается в 3,4 раза ($p < 0,001$) во II группе, в 14,7 раза ($p < 0,001$) в III группе по сравнению с I возрастной группой. У пожилых пациентов доля этих клеток в ткани печени выше в 4,3 раза ($p < 0,001$), чем у пациентов зрелого возраста. При этом наблюдается увеличение средних размеров гиперплоидных гепатоцитов у пациентов зрелого и пожилого возраста (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Сравнительная характеристика средних размеров одноядерных тетраплоидных (4n) и гиперплоидных (8n) гепатоцитов, мкм² (M±m)

Показатели		Группы		
		I	II	III
Площадь ядра гепатоцита	4n	86,7±0,40	87,4±0,35	88,4±0,40
	8n	104,9±0,70 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001 P ₄ <0,001	107,7±0,80 P ₁ >0,05 P ₃ <0,05 P ₄ <0,001	111,2±0,80 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05 P ₄ <0,001
Площадь цитоплазмы гепатоцита	4n	232,9±2,90	246,0±3,0	267,8±5,10
	8n	267,4±5,40 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001 P ₄ <0,001	293,8±5,90 P ₁ <0,01 P ₃ <0,05 P ₄ <0,001	317,0±4,45 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05 P ₄ <0,001

Таблица 3.11

Количественная характеристика одноядерных гиперплоидных (8n) гепатоцитов,% (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество гиперплоидных гепатоцитов	0,4±0,09 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	1,36±0,17 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	5,9±1,0 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001

Площадь ядра таких клеток существенно не отличается II группе по сравнению с I возрастной группой. У пациентов пожилого возраста этот показатель выше на 6,0% (p<0,001) по сравнению с молодыми пациентами, на 3,2% (p<0,05), чем у больных зрелого возраста.

По сравнению с I группой средняя площадь цитоплазмы одноядерных гиперплоидных гепатоцитов больше на 9,8% (p<0,01) во II группе и на 18,5% (p<0,001) в III группе. У пожилых пациентов этот показатель выше на 8,0% (p<0,05), чем у пациентов зрелого возраста.

Таким образом, в результате морфометрического исследования выявлено существенное повышение доли одноядерных гепатоцитов с гиперплоидным ядром в печени пациентов с ХГ умеренной активности зрелого и пожилого возраста. У пациентов старших возрастных групп наблюдается увеличение средней площади ядра и цитоплазмы таких клеток по сравнению с больными молодого возраста. У пациентов пожилого возраста имеется достоверное увеличение средних размеров гиперплоидных гепатоцитов.

3.5. Заключение

У пациентов с ХГ умеренной активности в печени с увеличением возраста снижается суммарная доля одноядерных гепатоцитов. Наблюдается перераспределение клеток по степени ploидности их ядер, что является следствием изменения активности регенераторных процессов, происходящих в ответ на повреждение в ткани этого органа.

Анализ морфометрических данных позволяет выявить распределение одноядерных гепатоцитов разных классов ploидности в паренхиме печени у пациентов с ХГ умеренной активности в различные возрастные периоды. При развитии патологического процесса в печени у пациентов молодого возраста в ткани этого органа стимулируются процессы клеточной регенерации, за счет чего поддерживается популяция одноядерных диплоидных гепатоцитов и появляются клетки с тетраploидным и гиперploидным ядром. По нашим данным, относительное количество диплоидных гепатоцитов составляет 87,2%, а полиploидных клеток в сумме — 5,3%, что сопоставимо с уровнем ploидности гепатоцитов в условиях физиологической регенерации. Так, по данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1991), доля диплоидных клеток в паренхиме печени здорового человека в конце периода развития составляет 90%, полиploидных гепатоцитов не превышает 5,5%.

У пациентов ХГ умеренной активности в зрелом возрасте обнаружено снижение доли диплоидных гепатоцитов на 9,1% и увеличение количества тетраploидных гепатоцитов на 71,4%, клеток с гиперploидным ядром на 240% по сравнению с молодыми пациентами. Это связано с ослаблением процессов клеточного деления и с усилением явлений эндомитоза в регенераторной реакции печени на повреждение, что приводит к накоплению в паренхиме полиploидных клеток. При этом степень повышения доли гиперploидных гепатоцитов в 3,4 раза выше, чем тетраploидных, что свидетельствует о более активном участии этих клеток в репаративной регенерации печени у больных в этот возрастной период.

Наблюдается достоверное увеличение средней площади цитоплазмы гепатоцитов всех классов ploидности по сравнению с такими же клетками в печени молодых больных, что свидетельствует о стимуляции процессов внутриклеточной регенерации. Площадь цитоплазмы диплоидных гепатоцитов увеличивается на 7,7%, тетраploидных — на 5,5%, гиперploидных — на 9,8%, следовательно, явления клеточной гипертрофии в большей степени свойственны гиперploидным и диплоидным гепатоцитам.

В периоде старения организма развитие ХГ умеренной активности сопровождается активацией регенераторных процессов, которые характеризуются ослаблением митотической активности гепатоцитов, стимуляци-

ей эндомитоза, в результате чего в печени увеличивается количество полиплоидных клеток. По нашим данным, у пациентов пожилого возраста уменьшается число диплоидных гепатоцитов на 20,3%, возрастает доля тетраплоидных клеток в 2,3 раза и гиперплоидных гепатоцитов в 14,7 раз по сравнению с молодыми пациентами. Степень повышения доли гиперплоидных клеток в 6,4 раза выше, чем тетраплоидных, что указывает на их более активное участие в восстановлении ткани печени у больных ХГ в этот возрастной период. Кроме того, выявлено достоверное различие данных показателей у пожилых пациентов при сравнении с пациентами среднего возрастной группы. Так, доля диплоидных гепатоцитов снижается на 12,6%, увеличивается количество тетраплоидных клеток на 36,9%, гиперплоидных гепатоцитов на 4,3 раза. Степень прироста количества последних в 8,9 раз выше, чем тетраплоидных, что может свидетельствовать об активации процесса полиплоидизации преимущественно за счет гиперплоидных клеток и, в меньшей мере, тетраплоидных гепатоцитов у пациентов в периоде старения организма.

В печени пациентов с ХГ в пожилом возрасте стимулируются процессы внутриклеточной регенерации, приводящие к компенсаторной гипертрофии одноядерных гепатоцитов. Наблюдается увеличение средней площади цитоплазмы гепатоцитов всех классов плоидности, в том числе диплоидных клеток на 19,5%, тетраплоидных — на 15%, гиперплоидных — на 18,5% по сравнению с показателями первой возрастной группы. При сравнении средних размеров гепатоцитов у пациентов пожилого и зрелого возраста площадь цитоплазмы диплоидных клеток увеличивается на 11%, тетраплоидных — на 9%, гиперплоидных — на 8%. Таким образом, при старении организма у пациентов с ХГ умеренной активности в печени явления клеточной гипертрофии более характерны для гепатоцитов с диплоидным ядром.

Анализ регенераторных процессов у пациентов с ХГ умеренной активности в различные возрастные периоды позволяет определить особенности реакции одноядерных гепатоцитов разных классов плоидности на повреждение ткани печени. Так, диплоидные гепатоциты участвуют в репаративной регенерации у пациентов в молодом возрасте, их доля в популяции одноядерных клеток соответствует физиологическому уровню. При старении организма в результате снижения митотической активности в паренхиме печени уменьшается относительное количество этих клеток, в них стимулируются процессы внутриклеточной регенерации. Диплоидные гепатоциты подвергаются клеточной гипертрофии наиболее активно по сравнению с полиплоидными клетками в печени у пациентов старших возрастных групп. При этом у больных пожилого возраста степень уве-

личения средних размеров диплодных клеток в печени в 2,5 раза больше, чем пациентов зрелого возраста, что свидетельствует о значительной роли процесса компенсаторной гипертрофии гепатоцитов в репаративной регенерации печени в период старения организма.

Тетраплоидные гепатоциты присутствуют в печени пациентов с ХГ всех возрастных групп. Однако такие клетки принимают наиболее активное участие в регенерации у пациентов зрелого и пожилого возраста, так как их доля возрастает по сравнению с молодыми пациентами на 71,4% и в 2,3 раза, соответственно. Тетраплоидным гепатоцитам свойственны явления клеточной гипертрофии, у пациентов пожилого возраста степень увеличения средних размеров таких клеток в 2,7 раза больше, чем у пациентов зрелого возраста.

Гиперплоидные гепатоциты, выявляемые у половины пациентов молодого возраста, обнаруживаются у 93,1% пациентов II группы и у всех пациентов III возрастной группы. Степень повышения количества таких клеток в паренхиме печени у пациентов с ХГ в зрелом и пожилом возрасте выше, чем тетраплоидных, что указывает на активацию полиплоидизации преимущественно за счет гиперплоидных гепатоцитов и активное их участие в восстановлении печеночной ткани.

ГЛАВА 4.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛОИДНОСТИ ДВУЯДЕРНЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В ПЕЧЕНИ ПАЦИЕНТОВ С ХГ УМЕРЕННОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ

Двухядерные гепатоциты выявляются в печени человека на всех этапах его постнатальной жизни. В зависимости от ее основных возрастных периодов изменяются удельная доля таких клеток в паренхиме печени. Двухядерные гепатоциты присутствуют уже в эмбриональной печени человека. После рождения происходит очень медленное увеличение числа этих клеток, и в возрастной группе 16–20 лет их доля составляет 7,1% [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991]. Относительное количество двухядерных гепатоцитов у взрослого нестарого человека, по данным разных авторов, варьирует от 6 до 29,3% [Блюгер А.Ф., Карташова О.Я., 1977; Altmann H.-W. et al., 1966]. После 50 лет количество двухядерных диплоидных гепатоцитов возрастает, появляются клетки с тетраплоидными и октаплоидными ядрами. Максимальная плоидность двухядерных гепатоцитов старых людей достигает уровня $8x2$ [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991].

При экстремальных воздействиях на организм изменяется количество двухядерных гепатоцитов. Так, в условиях гипокинезии, при увеличении перегрузок, ортостазе, сдавлении мягких тканей, отравлении аминозином, карбонтетрахлоридом обнаружено увеличение числа двухядерных клеток печени [Котовский Е.Ф., 1972; Рябинина З.А., Бенюш В.А., 1973; Кириллов О.И., 1977; Павлов А.В., 1980; Фактор В.М., Урываева И.В., 1980; Ли С.Е., 1988; Завадская Е.В., 1989]. В то же время при продолжительном холодовом воздействии на организм выявлено снижение количества двухядерных гепатоцитов [Цвиренко С.В., 1993]. Динамика двухядерных клеток в популяции гепатоцитов в условиях экстремальных воздействий на организм в значительной мере зависит и от возраста. Так, выявлено увеличение числа двухядерных гепатоцитов после кровопотере у 24-месячных крыс, снижение их количества у 30–38-месячных крыс [Бережков Н.В., 1989]. В печени старых лабораторных животных при действии на организм гипоксии обнаружено увеличение числа полиплоидных гепатоцитов [Сазонов С.В., 1999].

При хроническом гепатите увеличение доли двухядерных клеток расценивается большинством авторов как показатель стимуляции регенераторных процессов, происходящих в этом органе [Блюгер А.Ф., Карташова О.Я. и др., 1977; Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982; Гейвандова Н.И., 1988]. По данным цитофлуориметрического исследования мазков изолированных гепатоцитов, при повышении активности ХГ число двую-

дерных диплоидных клеток существенно увеличивается, составляя у некоторых больных 40% гепатоцитов. При этом доля двуядерных клеток более высоких классов плоидности не превышает 3% от всего числа двуядерных гепатоцитов, незначительно увеличивается по сравнению с нормой и не отражает тяжести заболевания [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982]. Обнаружено сохранение регенераторных возможностей печеночной ткани при хроническом активном гепатите вплоть до стадии цирроза с явлениями декомпенсации за счет достоверного повышения доли двуядерных гепатоцитов в печени больных [Безродных А.А. с соавт., 1987]. Однако ряд авторов не обнаружили существенных различий в количестве двуядерных клеток в нормальной печени по сравнению с печенью больных гепатитом [Altmann H.-W. et al., 1966; Ranek L. et al., 1975a, 1975b].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, в репаративной регенерации печени важную роль играют двуядерные клетки, причем наиболее чувствительными к тяжести поражения паренхимы этого органа при ХГ считают гепатоциты с диплоидными ядрами. Участие двуядерных гепатоцитов разных уровней плоидности в регенерации печени у больных хроническим активным гепатитом при старении организма изучено недостаточно.

4.1. Возрастные особенности популяции двуядерных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

При репаративной регенерации печени у пациентов с ХГ умеренной активности в различные возрастные периоды наблюдается изменение численности популяции двуядерных гепатоцитов (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Количественная характеристика популяции двуядерных гепатоцитов, % (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество гепатоцитов	7,5±0,60	10,9±1,03	13,1±1,40
	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₂ <0,001
	P ₂ <0,001	P ₃ >0,05	P ₃ >0,05

Количество двуядерных гепатоцитов увеличивается на 45,3% (p<0,001) во II группе, на 74,7% (p<0,001) в III группе по сравнению с I. В группе пожилых пациентов этот показатель возрастает на 20,2% (p>0,05) по сравнению с больными зрелого возраста.

Таким образом, в результате проведенного исследования определяется существенное повышение суммарной доли двуядерных гепатоцитов всех уровней плоидности в паренхиме печени пациентов с ХГ умеренной активности, связанное с увеличением возраста.

4.2. Возрастные особенности популяции двуядерных диплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

В анализируемых группах у всех пациентов в печени выявляются двуядерные диплоидные гепатоциты (Рис. 6).

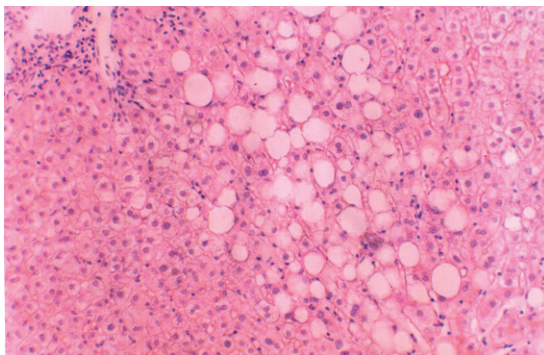


Рис. 6. Печень пациента с хроническим гепатитом. Двуядерные клетки среди гепатоцитов с признаками жировой дистрофии. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 100$.

Однако имеются возрастные отличия их доли в паренхиме органа (табл. 4.13). Так, во II возрастной группе двуядерных диплоидных гепатоцитов больше на 35,5% ($p < 0,05$), чем в I группе. У пожилых по сравнению с молодыми пациентами этот показатель увеличивается на 17,7% ($p > 0,05$), а по сравнению с пациентами зрелого возраста уменьшается на 13,1% ($p > 0,05$).

Средние размеры двуядерных диплоидных гепатоцитов представлены в таблице 4.14.

Средняя площадь ядра гепатоцитов существенно не отличается в анализируемых группах. Повышение доли двуядерных диплоидных гепатоцитов во II группе не сопровождается увеличением средней площади цитоплазмы клеток по сравнению с I группой. В группе пожилых средняя площадь цитоплазмы клеток больше на 13,1% ($p < 0,001$), чем в I группе, и на 10,0% ($p < 0,05$), чем во II.

Таким образом, при старении организма у пациентов с ХГ умеренной активности повышается доля двуядерных диплоидных гепатоцитов в группе больных зрелого возраста. У пожилых пациентов наблюдается уве-

личение средней площади цитоплазмы гепатоцитов по сравнению с пациентами молодого и зрелого возраста.

Таблица 4.13

Количественная характеристика популяции двуядерных диплоидных (2n2n) гепатоцитов, % (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество гепатоцитов	6,2±0,42 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	8,4±0,80 P ₁ <0,05 P ₃ >0,05	7,3±0,69 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05

Таблица 4.14

Морфометрические показатели двуядерных диплоидных (2n2n) гепатоцитов, мкм² (M±m)

Показатели	Группы		
	I	II	III
Площадь ядра гепатоцита	71,1±0,40 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	71,1±0,5 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	73,0±0,40 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
Площадь цитоплазмы геп атоцита	240,8±2,80 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001	248,0±3,20 P ₁ >0,05 P ₃ <0,05	272,4±3,7 P ₂ <0,001 P ₃ <0,05

4.3. Возрастные особенности популяции двуядерных тетраплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

При морфологическом исследовании печени двуядерные тетраплоидные гепатоциты обнаружены у 92,8% молодых пациентов с ХГ и у всех пациентов зрелого и пожилого возраста (Рис. 7).

Двуядерные тетраплоидные клетки печени отличаются от двуядерных диплоидных гепатоцитов достоверно большими средними размерами цитоплазмы и ядер (табл. 4.15).

Так, средняя площадь ядра таких клеток больше на 18,8% (p<0,001) у пациентов молодого возраста, на 20,0% (p<0,001) — у пациентов среднего возраста, на 17,4% (p<0,001) — у пожилых пациентов. Площадь цитоплазмы тетраплоидных гепатоцитов больше на 11,4% (p<0,001) в I группе, на 11,8% (p<0,001) — во II группе, на 10,8% (p<0,001) — в III группе.

Относительное количество двуядерных гепатоцитов с тетраплоидными ядрами существенно увеличивается в старших возрастных группах (табл. 4.16).

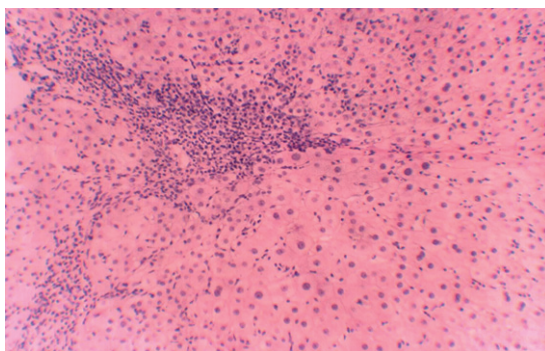


Рис. 7. Печень пациента с хроническим гепатитом. Двоядерные тетраплоидные гепатоциты в перипортальной зоне печеночной дольки. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 100$.

Таблица 4.15

Сравнительная характеристика средних размеров двоядерных диплоидных ($2n2n$) и тетраплоидных ($4n4n$) гепатоцитов, мкм^2 ($M \pm m$)

Показатели		Группы		
		I	II	III
Площадь ядра гепатоцита	$2n2n$	$71,1 \pm 0,4$	$71,1 \pm 0,5$	$73,0 \pm 0,4$
	$4n4n$	$84,5 \pm 0,5$	$85,3 \pm 0,4$	$85,7 \pm 0,3$
		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_2 > 0,05$
$P_2 > 0,05$		$P_3 > 0,05$	$P_3 > 0,05$	
		$P_4 < 0,001$	$P_4 < 0,001$	$P_4 < 0,001$
Площадь цитоплазмы гепатоцита	$2n2n$	$240,8 \pm 2,8$	$248,0 \pm 3,2$	$272,4 \pm 3,7$
	$4n4n$	$268,3 \pm 5,3$	$277,3 \pm 3,7$	$301,8 \pm 4,8$
		$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$	$P_2 < 0,001$
$P_2 < 0,001$		$P_3 < 0,05$	$P_3 < 0,05$	
		$P_4 < 0,001$	$P_4 < 0,001$	$P_4 < 0,001$

Таблица 4.16

Количественная характеристика популяции двоядерных тетраплоидных ($4n4n$) гепатоцитов, % ($M \pm m$)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество тетраплоидных гепатоцитов	$1,27 \pm 0,16$	$2,4 \pm 0,19$	$5,0 \pm 0,53$
	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_2 < 0,001$
	$P_2 < 0,001$	$P_3 < 0,001$	$P_3 < 0,001$

При сравнении с молодыми пациентами относительное количество двоядерных тетраплоидных гепатоцитов увеличивается у больных зрелого возраста на 89% ($p < 0,001$), у пациентов пожилого возраста в 3,9 раза. В III

группе таких клеток обнаружено в 2,1 раза больше, чем во II.

При сопоставлении средних размеров двуядерных тетраплоидных гепатоцитов в анализируемых группах определяется их увеличение у пациентов зрелого и пожилого возраста (табл. 4.15).

Средняя площадь ядра гепатоцитов существенно не отличается в разных возрастных группах. Средняя площадь цитоплазмы двуядерных тетраплоидных клеток больше на 3,3% ($p>0,05$) у пациентов среднего возраста, на 12,5% ($p<0,001$) у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми. В III группе это показатель выше на 9,0% ($p<0,05$), чем во II группе.

Таким образом, с увеличением возраста пациентов с ХГ умеренной активности отмечается существенное повышение доли двуядерных тетраплоидных гепатоцитов в паренхиме печени. У пожилых пациентов наблюдается увеличение средней площади цитоплазмы тетраплоидных гепатоцитов по сравнению с такими же клетками у пациентов молодого и зрелого возраста.

4.4. Возрастные особенности популяции двуядерных гиперплоидных гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности

Двуядерные гиперплоидные гепатоциты сравнительно редко встречаются в паренхиме печени здорового человека. У больных ХГ такие клетки обнаружены в I группе в 7,1% случаев, во II группе — в 34,5%, в III группе — у 75,9% пациентов (Рис. 8).

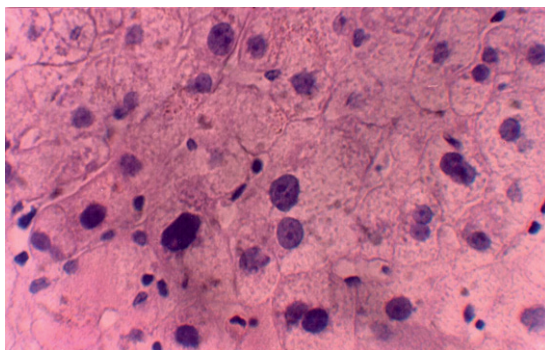


Рис. 8. Печень пациента с хроническим гепатитом. Двуядерный гиперплоидный гепатоцит среди гепатоцитов других уровней плоидности. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 400$.

При сравнении средних размеров цитоплазмы и ядер двуядерных гиперплоидных и тетраплоидных клеток определяется их достоверные различия во всех группах пациентов (табл. 4.17).

Таблица 4.17

Сравнительная характеристика средних размеров двуядерных тетраплоидных (4n4n) и гиперплоидных (8n8n) гепатоцитов, мкм² (M±m)

Показатели		Группы		
		I	II	III
Площадь ядра гепатоцита	4n4n	84,5±0,5	85,3±0,4	85,7±0,3
	8n8n	105,8±4,1 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05 P ₄ <0,001	105,1±1,4 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,001	108,3±1,2 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,001
Площадь цитоплазмы гепатоцита	4n4n	268,3±5,3	277,3±3,7	301,8±4,8
	8n8n	308,7±17,8 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05 P ₄ <0,001	343,2±8,9 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,001	359,0±10,0 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,001

Так, средняя площадь ядра гиперплоидных гепатоцитов больше на 25,2% (p<0,001) у молодых пациентов, на 23,2% (p<0,001) — у больных зрелого возраста, на 26,4% (p<0,001) — у пожилых пациентов. Площадь цитоплазмы этих клеток больше на 15,1% (p<0,001) в I группе, на 23,8% (p<0,001) — во II группе, на 18,9% (p<0,001) — в III группе больных.

Наряду со значительными различиями частоты встречаемости двуядерных гиперплоидных гепатоцитов у пациентов в изучаемых группах имеются возрастные особенности численности этих клеток в паренхиме органа (табл. 4.18).

Таблица 4.18

Количественная характеристика двуядерных гиперплоидных (8n8n) гепатоцитов, % (M±m)

Показатель	Группы		
	I	II	III
Относительное количество гепатоцитов	0,03±0,02 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	0,14±0,04 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001	0,8±0,18 P ₂ <0,001 P ₃ <0,001

Количество двуядерных гиперплоидных гепатоцитов увеличивается во II группе в 4,7 раза, в III группе в 26,7 раза по сравнению с I группой. У пожилых пациентов этот показатель выше в 5,7 раза, чем у больных зрелого возраста.

При сопоставлении средних размеров двуядерных гиперплоидных гепа-

тоцитов в изучаемых группах выявляется их увеличение у пациентов зрелого и пожилого возраста (табл. 4.17).

Средняя площадь ядра гепатоцитов существенно не отличается в анализируемых группах. Средняя площадь цитоплазмы двуядерных гиперплоидных гепатоцитов больше у пациентов среднего возраста на 11,2% ($p > 0,05$), у пациентов пожилого возраста — на 16,3% ($p < 0,05$) по сравнению с молодыми.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено значительное повышение доли гиперплоидных гепатоцитов в печени пациентов с ХГ умеренной активности зрелого и пожилого возраста. Обнаружено увеличение средней площади цитоплазмы таких клеток у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с молодыми.

4.5. Заключение

У пациентов с ХГ умеренной активности с увеличением возраста в печени повышается доля двуядерных гепатоцитов. Наблюдается перераспределение клеток по степени ploидности их ядер, что является следствием изменения активности регенераторных процессов, происходящих в печеночной ткани в ответ на повреждение.

Анализ морфометрических данных позволяет определить распределение двуядерных гепатоцитов по классам ploидности у пациентов с ХГ умеренной активности в разные возрастные периоды. При развитии патологического процесса в печени у больных в молодом возрасте в ткани этого органа стимулируются процессы клеточной регенерации: за счет выхода части гепатоцитов в эндомитоз поддерживается популяция двуядерных клеток. Суммарная доля двуядерных гепатоцитов у пациентов молодого возраста составляет, по нашим данным, 7,5%, что соответствует количеству таких клеток в паренхиме печени у здорового человека в этот возрастной период. По данным Б.Н.Кудрявцева с соавт. (1991), в возрастной группе 16–20 лет доля двуядерных диплоидных гепатоцитов составляет 7,1%, тетраплоидных — 0,1%. Однако у молодых пациентов нами выявлено перераспределение двуядерных клеток печени по степени ploидности ядер: доля гепатоцитов с диплоидными ядрами — 6,2%, тетраплоидными — 1,3%, выявляются двуядерные гиперплоидные гепатоциты, относительное количество которых составляет 0,03%.

У пациентов с ХГ умеренной активности в зрелом возрасте обнаружено увеличение количества двуядерных диплоидных гепатоцитов на 35,5%, тетраплоидных — на 89%, гиперплоидных — на 470%. Это связано с усилением явлений эндомитоза в регенераторной реакции печени на повреж-

дение, что приводит к активации процесса полиплоидизации и преимущественному накоплению двуядерных клеток более высоких классов ploидности.

Средняя площадь цитоплазмы двуядерных гепатоцитов всех классов ploидности по сравнению с такими же клетками в печени молодых пациентов существенно не отличается. Следовательно, в двуядерных гепатоцитах у пациентов ХГ в этот возрастной период не происходит стимуляции процессов внутриклеточной регенерации.

В периоде старения организма развитие ХГ умеренной активности сопровождается активацией регенераторных процессов, которые характеризуются стимуляцией клеточной регенерации гепатоцитов преимущественно по пути выхода клеток в эндомитоз, в результате чего в печени больных увеличивается количество полиплоидных клеток. По нашим данным, у пациентов пожилого возраста существенно не изменяется количество двуядерных диплоидных гепатоцитов, при этом наблюдается значительное увеличение количества двуядерных гепатоцитов с полиплоидными ядрами, в том числе тетраплоидных — в 3,9 раза, гиперплоидных — в 26,6 раз по сравнению с молодыми пациентами. При этом степень повышения количества гиперплоидных гепатоцитов в паренхиме в 6,7 раза выше, чем тетраплоидных, что указывает на их более активное участие в репаративной регенерации печени у пациентов пожилого возраста. Кроме того, выявлено достоверное различие данных показателей у пожилых пациентов при сравнении с больными зрелого возраста. Так, доля тетраплоидных гепатоцитов возрастает в 2,1 раза, гиперплоидных — в 5,7 раза. Степень прироста количества последних в 2,8 раза выше, чем тетраплоидных, что указывает на активизацию процессов полиплоидизации преимущественно за счет двуядерных гиперплоидных гепатоцитов, но это преимущество уменьшается с увеличением возраста пациентов.

В печени пациентов с ХГ в пожилом возрасте стимулируются процессы внутриклеточной регенерации, приводящие к компенсаторной гипертрофии двуядерных гепатоцитов. Так, средняя площадь цитоплазмы двуядерных диплоидных гепатоцитов увеличивается на 13,1%, тетраплоидных — на 12,5%, гиперплоидных — на 16,3% по сравнению с такими же клетками у пациентов молодого возраста. У пожилых пациентов выявляется достоверное увеличение данного показателя для гепатоцитов с диплоидными и тетраплоидными ядрами — на 10 и 9%, соответственно, по сравнению с пациентами среднего возраста. Таким образом, в период старения у пациентов с ХГ процессы клеточной гипертрофии более характерны для двуядерных диплоидных и тетраплоидных гепатоцитов, а в клетках с гиперплоидными ядрами их интенсивность сопоставима с уровнем, достиг-

нутым в зрелом возрасте.

Анализ регенераторных процессов у пациентов с ХГ в различные возрастные периоды позволяет определить особенности реакции двуядерных гепатоцитов разных классов плоидности на повреждение ткани печени. Так, диплоидные гепатоциты наиболее активно участвуют в репаративной регенерации у пациентов в зрелом возрасте, их доля в популяции двуядерных клеток наиболее высока в этот возрастной период и достоверно больше таковой у молодых пациентов. При этом процессы внутриклеточной регенерации в двуядерных диплоидных гепатоцитах остаются на прежнем уровне, так как средние размеры таких клеток существенно не различаются у пациентов молодого и зрелого возраста. При старении организма диплоидные гепатоциты подвергаются клеточной гипертрофии, причем у больных пожилого возраста степень увеличения площади цитоплазмы в 4 раза выше, чем у пациентов зрелого возраста. Это свидетельствует о значительной роли процессов внутриклеточной регенерации в восстановлении ткани печени при ХГ в период возрастной инволюции организма.

Двуядерные тетраплоидные гепатоциты присутствуют в печени 92,8% пациентов молодого возраста с ХГ и у всех пациентов II и III возрастных групп. Такие клетки принимают наиболее активное участие в регенерации у пациентов среднего и пожилого возраста, так как их доля повышается по сравнению с молодыми на 89% и в 3,9 раза, соответственно. При этом явления компенсаторной гипертрофии двуядерных тетраплоидных гепатоцитов незначительны в зрелом возрасте и значительно выражены в печени больных ХГ в период старения. Так, у пожилых пациентов степень увеличения площади цитоплазмы таких клеток в 3,8 раза больше, чем у больных зрелого возраста, что свидетельствует о существенном значении процессов внутриклеточной регенерации в восстановлении печеночной ткани в период возрастной инволюции организма.

Двуядерные гиперплоидные гепатоциты выявляются у 7,1% пациентов I группы, 34,5% — II группы, 75,9% — III группы. Степень повышения количества таких клеток в паренхиме печени у пациентов с ХГ в зрелом и пожилом возрасте выше, чем тетраплоидных, что указывает на активацию полиплоидизации преимущественно за счет гиперплоидных гепатоцитов и их активное участие в репаративной регенерации печени. Двуядерные клетки с гиперплоидными ядрами подвергаются компенсаторной гипертрофии у больных пожилого возраста, что указывает на активацию процессов внутриклеточной регенерации в гепатоцитах такого класса плоидности в периоде старения организма.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ГЕПАТОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ АКТИВНЫМ ГЕПАТИТОМ ИЗ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Особое внимание исследователей, изучающих регенераторные процессы, в настоящее время привлекают механизмы регуляции, осуществляющиеся на клеточном уровне. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что при всей важности и значении регуляторов более высоких уровней, их состояние определяется на уровне клетки и ее микроокружения. Реакция соматических клеток на пролиферативные стимулы проявляется в изменении скорости прохождения через регуляторные периоды митотического цикла, колебания временных параметров которого связывают с изменением концентрации регуляторных веществ в межклеточном матриксе. В частности, установлена взаимосвязь чувствительности клеток печени к рострегулирующим факторам и состояния внеклеточного окружения — клеток соединительной ткани, компонентов основного вещества [Елифанова О.И. с соавт., 1988; Маянский Д.Н., 1981; Шехтер А.Б., Серов В.В., 1991; Цвиренко С.В., 1993]. Накоплен большой фактический материал по влиянию специализированных клеток иммунной системы на пролиферативные процессы в тканях в условиях репаративного роста и при старении организма [Бережков Н.В., 1989; Бабаева А.Г., 1985, 1990, 1998; Донцов В.И., 1990, 1998]. Комплексные работы по исследованию морфо-функционального лимфоцитов и тучных клеток в условиях репаративной регенерации гепатоцитов при хроническом гепатите немногочисленны [Косых А.А., 1992; Сазонов С.В., 1999]. Нам представлялось интересным исследование качественной и количественной характеристики лимфоидных и тучных клеток в печени пациентов с ХГ разных возрастных групп с целью изучения возможных механизмов регуляции обнаруженных изменений параметров регенерации гепатоцитов при хроническом активном гепатите в условиях возрастной инволюции организма.

5.1. Возрастные особенности лимфоидного компонента клеточного инфильтрата в печени пациентов с ХГ умеренной активности

В настоящее время среди механизмов регуляции процессов регенерации важное значение отводится системе иммуногенеза [Бабаева А.Г., 1990; Труфакин В.А., Шмаков А.Н., 1991; Донцов В.И., 1998; Racanerlli V., Reherrmann B., 2006; Gao B., et al., 2008]. Известно, что пострезекцион-

ное восстановление органов сопровождается усилением морфогенетической активности лимфоцитов, которая, как считают, играет ключевую роль в обеспечении пролиферативной фазы восстановительного роста оперированных органов [Бабаева А.Г., 1985]. Реализация указанной активности при восстановительном процессе в печени осуществляется, предположительно, при лимфоцитарно-эпителиальном взаимодействии, морфологическим эквивалентом которого являются тесные септированные контакты и увеличение общего числа лимфоцитов в этом органе [Бабаева А.Г. с соавт., 1998]. Осуществление морфогенетической функции связывают с Т-популяцией иммунокомпетентных клеток [Бабаева А.Г., Гиммельфарб Е.И., 1997], в частности, эта способность определена у Т-хелперов [Бляхер М.С. с соавт., 1996]. Ведущую роль в регуляции роста соматических клеток организма играют Т-лимфоциты-регуляторы (хелперы и супрессоры), а именно их ближайшие предшественники, несущие SC-антиген, и Т-клетки, участвующие в так называемой «сингенной смешанной культуре лимфоцитов», которые реагируют на «свое», а не как иммунные клетки — на «чужое» [Донцов В.И., 1998].

В настоящее время выделены и охарактеризованы Т-регуляторы роста различных соматических клеток организма, изучена их кинетика, реакция на некоторые фармакологические агенты и экстремальные воздействия, выделение специфических регуляторных факторов [Донцов В.И., 1985, 1989; Сазонов С.В., 1990; Шаравара А.А., 1990, Сазонов С.В., Ястребов А.П., 2006].

При всех этиологических формах хронического активного гепатита методом лазерно-проточной цитометрии выявлено значительное снижение содержания всех субпопуляций Т-лимфоцитов и дисбаланс иммунорегулирующих клеток (хелперов/супрессоров) на фоне увеличения количества В-лимфоцитов и гипергаммаглобулинемии [Касымов И.Ю. с соавт., 1992; Gao B., et al., 2009; Liaskou E. et al., 2012; Mossanen M. et al., 2013]. У больных ХГ В в пожилом возрасте наблюдается неспецифическая задержка лимфоцитов в печени, что расценивается как фактор возрастной иммунодепрессии [Постовит В.А., 1988].

При морфологическом исследовании в печени пациентов с хроническим активным гепатитом выявляется лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация портальных трактов и паренхимы на месте некротизированных гепатоцитов. Скопления лимфоидных клеток определяются и вблизи гепатоцитов с признаками регенерации: двуядерных и полиплоидных. При этом интенсивность лимфоцитарной инфильтрации не одинакова в разных отделах печеночной долики — в зонах различной регенераторной активности. Максимальная инфильтрация наблюдается в портальных трактах

и I (перипортальной) зоне ацинуса и наименее выражена в III (перивенулярной) зоне. Известно, что при ХГ вирусной этиологии поражаются гепатоциты преимущественно перипортальной зоны печеночного ацинуса [Султанова Л.И., 1990]. При этом наиболее выраженная пролиферативная активность наблюдается в гепатоцитах, окружающих зоны повреждения [Аруин Л.И., 1990; Vielhauer V. et al., 2001; Jin Y.M. et al., 2001]. В гепатоцитах III зоны печеночного ацинуса отмечают низкий уровень синтетической и митотической активности [Wright N., Alson M., 1984].

При старении организма у пациентов с ХГ умеренной активности нами выявлены возрастные особенности процессов репаративной регенерации печени. Наблюдается перераспределение одноядерных и двуядерных гепатоцитов по степени плоидности их ядер, на фоне снижения доли диплоидных клеток наиболее активное участие в восстановлении ткани органа принимают гепатоциты с тетраплоидными и гиперплоидными ядрами. При этом отмечается активация процессов внутриклеточной регенерации, приводящих к компенсаторной клеточной гипертрофии, наиболее характерной для диплоидных гепатоцитов.

В этой связи представляет значительный интерес исследование морфофункционального состояния лимфоидных клеток в ткани печени и их значения в репаративной регенерации гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности из разных возрастных групп.

При гистологическом исследовании гепатобиоптатов пациентов всех возрастных групп выявляется лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация портальной стромы, в части портальных трактов наблюдается формирование лимфоидных фолликулов, определяется скопление лимфоцитов на месте перипортальных ступенчатых некрозов и очаговых внутридольковых некрозов гепатоцитов (рис. 9).

Лимфоидные клетки в паренхиме печени также располагаются диффузно по ходу синусоидных капилляров в виде единичных клеток, так называемых “цепочек” и очаговых скоплений, определяются вокруг гепатоцитов с полиплоидными ядрами и двуядерных гепатоцитов (рис. 10).

Средние объемные доли лимфоцитов во внутридольковой паренхиме печени не отличались у пациентов разных возрастных групп (табл. 4.19).

В пределах портальных трактов в биоптатах печени больных определяли средние объемные доли лимфоидных клеток, элементов стромы и эпителиальных клеток междольковых желчных протоков (табл. 4.20).

Средняя объемная доля лимфоцитов в портальных трактах достоверно снижается у пациентов среднего и пожилого возраста по сравнению с молодыми: на 26,8% ($p < 0,05$) во второй группе и на 31,6% ($p < 0,05$) в третьей возрастной группе.

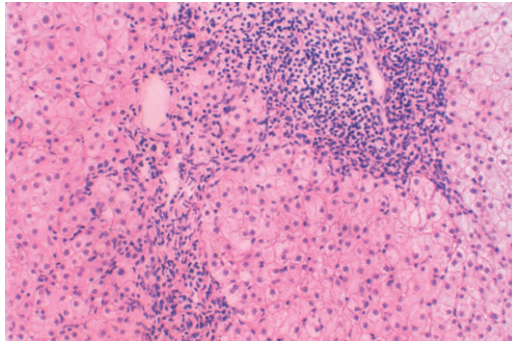


Рис. 9. Печень пациента с хроническим гепатитом. Перипортальные некрозы гепатоцитов, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальной и внутривдольковой стромы. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 100$.

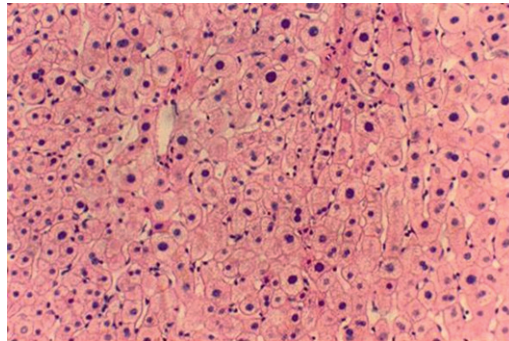


Рис. 10. Печень пациента с хроническим гепатитом. Лимфоциты около полиплоидных гепатоцитов. Окраска гематоксилин и эозин. $\times 100$.

На фоне снижения объемной доли лимфоидных клеток в портальных трактах отмечается увеличение средней объемной доли билиарного эпителия у пациентов пожилого возраста, что указывает на стимуляцию пролиферации эпителия междольковых желчных протоков.

Одним из показателей представительства лимфоидных клеток в ткани печени больных ХГ является удельное количество лимфоцитов в строме портального тракта (табл. 4.21).

Таблица 4.19

Средние объемные доли лимфоцитарно-эпителиальных элементов в паренхиме печени больных ХГ умеренной активности, % (M±m)

Объемные доли	Группы пациентов		
	I	II	III
Лимфоциты	2,4±0,26 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	2,9±0,37 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	2,1±0,18 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
Синусоидные капилляры	5,5±0,26 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	6,1±0,37 P ₁ <0,05 P ₃ >0,05	8,1±0,78 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05
Гепатоциты	92,1±0,37 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	91,0±0,61 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	89,8±0,67 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05

Таблица 4.20

Средние объемные доли структурных элементов портальных трактов в печени больных ХГ умеренной активности, % (M±m)

Объемные доли	Группы пациентов		
	I	II	III
Лимфоциты	2,4±0,26 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	2,9±0,37 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	2,1±0,18 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
Синусоидные капилляры	5,5±0,26 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	6,1±0,37 P ₁ <0,05 P ₃ >0,05	8,1±0,78 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05
Гепатоциты	92,1±0,37 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	91,0±0,61 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	89,8±0,67 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05

Таблица 4.21

Удельное количество лимфоцитов в портальных трактах в печени пациентов с ХГ разных возрастных групп в 1 мм² (M±m)

Показатель	Группы пациентов		
	I	II	III
Удельное количество лимфоцитов	436±33,7 P ₁ >0,05 P ₂ <0,05	378±29,0 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	283±43,0 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05

Удельное количество лимфоидных клеток в портальной строме уменьшается у пациентов с ХГ второй группы на 13,3% (p>0,05), в третьей груп-

пе на 35,1% ($p < 0,05$) по сравнению с молодыми пациентами.

При иммуногистохимическом исследовании фенотипа лимфоцитов, участвующих в образовании инфильтратов в портальных трактах пациентов с ХГ всех возрастных групп большинство лимфоидных клеток экспрессируют рецепторы CD45+, CD45RO+, CD3+, что позволяет идентифицировать их как Т-клетки. На единичных лимфоцитах обнаружена положительная реакция с CD45RA+, CD20+, часть клеток инфильтрата экспрессируют CD68+.

Таким образом, в результате проведенного морфометрического и иммуногистохимического исследования обнаружены возрастные особенности представительства лимфоцитов в клеточном инфильтрате портальных трактов. В печени пациентов с ХГ умеренной активности зрелого и пожилого возраста уменьшается количество лимфоидных клеток, в том числе относящихся к субпопуляции Т-лимфоцитов.

5.2. Возрастные особенности морфо-функционального состояния тучных клеток в печени пациентов с ХГ умеренной активности

Особое внимание исследователей, изучающих регенераторные процессы, в настоящее время привлекают механизмы регуляции, осуществляемые на уровне клетки и ее микроокружения. В лаборатории под руководством академика А.П. Ястребова исследованы многие факторы, формирующие гемопозиндуцирующее микроокружение в красном костном мозге, их место в перестройке кроветворения при экстремальных воздействиях на организм [Ястребов А.П. с соавт., 1988; Юшков Б.Г. с соавт., 1994]. Определена роль протеогликанов как регуляторного фактора, установлена способность популяции тучных клеток модулировать их концентрацию в тканях с различной активностью пролиферативных процессов [Сазонов С.В., 1999], установлена наличие связи ГАГ с процессами адаптивного роста в печени у крыс после удаления 2/3 массы органа [Цвиренко С.В., 1993].

В печени способность синтезировать сульфатированные ГАГи, идентичные протеогликанам внеклеточного матрикса, обнаружена у лимфоцитов (клеток Ито) и синусоидальных pit-клеток [Schafer S. et al., 1987; Мироджов Г.К., Павлов В.Л., 1991]. При этом изменение концентрации кислых ГАГ в основном веществе ткани связывают с морфо-функциональным состоянием популяции тучных клеток [Проценко В.А. и соавт., 1987; Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1995; Ястребов А.П. с соавт., 1997].

В портальной строме печени больных ХГ на фоне угнетения процессов клеточного деления гепатоцитов обнаружено увеличение числа туч-

ных клеток, пропорциональное степени тяжести повреждения паренхимы. При этом возрастает число дегранулированных клеток, что приводит к снижению содержания кГАГ в цитоплазме таких клеток [Сазонов С.В., 1999]. По данным А.А. Косых (1992), обязательным условием репаративной регенерации печени при ХГ является повышение количества и функциональной активности тучных клеток.

По нашим данным, репаративные процессы в печени больных хроническим активным гепатитом имеют существенные возрастные особенности. В этой связи представлялось актуальным исследование морфофункционального состояния тучных клеток в печени и их значения в репаративной регенерации гепатоцитов у пациентов с ХГ умеренной активности из разных возрастных групп.

При морфологическом исследовании гепатобиоптатов пациентов разного возраста тучные клетки выявляются исключительно в соединительной ткани портальных трактов, в непосредственной близости от наиболее активной в плане пролиферативных процессов зоны классической печеночной дольки. Тканевые базофилы, как правило, небольших размеров, количество протеогликанов в них невелико. Однако встречаются и достаточно крупные клетки, которые содержат значительное количество кГАГ. Тучные клетки не выходят за пределы портальных трактов и не встречаются между клетками печеночных балок (Рис. 11).

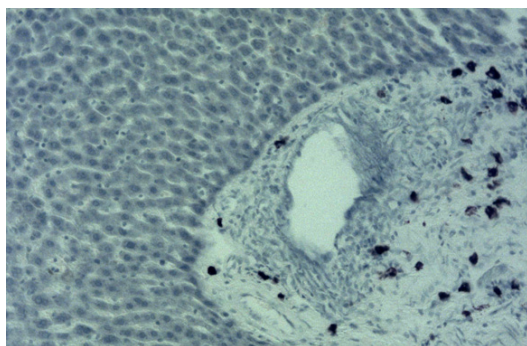


Рис. 11. Печень пациента с хроническим гепатитом. Тучные клетки в строме портального тракта. Окраска толудиновым синим. $\times 200$.

В печени пациентов с ХГ с увеличением возраста наблюдаются количественные и качественные изменения в популяции тучных клеток (табл. 4.22).

Таблица 4.22

Морфо-функциональные показатели тучных клеток в печени пациентов с ХГ разных возрастных групп

Показатели	Группы		
	I	II	III
Содержание в 1 мм ² ткани	3,0±1,10 P ₁ >0,05 P ₂ <0,001	2,4±0,82 P ₁ >0,05 P ₃ <0,001	13,2±2,00 P ₂ <0,001
P ₃ <0,001	5,5±0,26 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	6,1±0,37 P ₁ <0,05 P ₃ >0,05	8,1±0,78 P ₂ <0,05 P ₃ >0,05
Содержание кГАГ, усл.ед.	18,2±3,44 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	14,2±4,50 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	12,6±5,46 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05
Размеры клеток, мкм ²	94,9±10,42 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05	92,8±32,8 P ₁ >0,05 P ₃ >0,05	73,4±28,2 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05

В старшей возрастной группе количество тучных клеток в портальных трактах увеличивается в 4,4 раза ($p<0,001$) по сравнению с I группой, в 5,5 раза ($p<0,001$) по сравнению с пациентами II группы. При этом в клетках снижается содержание кГАГ, увеличивается число более мелких форм тучных клеток.

Таким образом, в результате проведенного исследования обнаружены возрастные различия морфо-функционального состояния тучных клеток в печени пациентов с хроническим активным гепатитом. У пациентов старшей возрастной группы в соединительной ткани портальных трактов нарастает число тучных клеток и увеличивается их функциональная активность.

5.3. Заключение

Известно, что при индукции регенераторных процессов в тканях изменяется морфо-функциональное состояние тучных клеток. Установлена роль тучных клеток в торможении пролиферативных процессов в миелоидной ткани в ответ на кровопотерю, в условиях акцидентальной инволюции тимуса, при торможении репаративной регенерации тонкой кишки при действии холода на организм. [Сазонов С.В., 1999].

В динамике развития индуцированного регенераторного ответа на ЧГЭ в печени крыс изменяется морфо-функциональное состояние тучных клеток. При этом в ранние сроки после ЧГЭ при формировании волны проли-

ферации в ткани печени увеличивается дегрануляция тучных клеток, выброс биологически активных веществ из цитоплазмы, однако их число достоверно не изменяется. В более поздние сроки на фоне снижения пролиферации в ткани число лаброцитов увеличивается, сохраняются признаки функциональной активности [Сазонов С.В., 1999].

В условиях возрастной инволюции организма выявлено изменение морфо-функционального состояния тучных клеток. Значительное увеличение представительства тучных клеток и повышение их функциональной активности на фоне снижения активности процессов клеточного деления в при индуцированной регенерации обнаружено в миелоидной ткани, тимусе, печени лабораторных животных при старении [Сазонов С.В., Ястребов А.П., 1999; Сазонов С.В., 1999].

Нами установлены особенности регенераторной реакции гепатоцитов на повреждение у пациентов с ХГ в условиях возрастной инволюции организма. Наблюдается снижение митотической активности гепатоцитов, в результате чего уменьшается популяция диплоидных клеток. В них наиболее выражено стимулируются процессы внутриклеточной регенерации, приводящие к компенсаторной клеточной гипертрофии. В результате активации эндомитоза происходит накопление полиплоидных клеток, основное участие в восстановлении поврежденной ткани принимают гепатоциты с гиперплоидными ядрами.

На фоне существенных различий регенераторных процессов в печени пациентов с хроническим активным гепатитом при старении наблюдается значительная динамика представительства тучных клеток в ткани. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительном увеличении количества тканевых базофилов, повышении их функциональной активности на фоне снижения интенсивности процессов клеточного деления в тканях при индуцированной регенерации и в условиях возрастной инволюции организма. Полученные нами данные соответствуют представлениям о способности тучных клеток оказывать влияние на интенсивность процессов регенерации клеток через изменение концентрации биологически активных веществ в межклеточном веществе ткани.

Таким образом, одним из наиболее важных факторов снижения пролиферативной активности в ткани печени пациентов с хроническим активным гепатитом при старении является накопление в портальной строме тучных клеток, повышение их функциональной активности.

Присутствие лимфоцитов в ткани печени и данные о наличии лимфоцитарно-эпителиальных контактов в этом органе имеют многостороннюю оценку. Основным патогенетическим механизмом вирусного поражения печени является иммунный цитоллиз гепатоцитов, который осу-

ществляется лимфоидными клетками, составляющими наибольшую долю в составе воспалительного инфильтрата при умеренной активности ХГ [Серов В.В., Лапиш К., 1989]. При электронно-микроскопическом исследовании установлена способность лимфоцитов оказывать цитопатическое действие на печеночные клетки, проникая в их цитоплазму с помощью эмпериполеза [Серов В.В. с соавт., 1981].

Проникновение в цитоплазму гепатоцитов путем периполеза и эмпериполеза больших гранулосодержащих лимфоцитов, обладающих естественной киллерной активностью, обнаружено при старении у 24-месячных интактных крыс и особенно у крыс через 10 часов после кровопотери [Бережков Н.В., 1989].

В то же время и восстановительные процессы в печени после ее резекции также сопровождаются увеличением в ее паренхиме числа лимфоцитов в период подготовки гепатоцитов к делению и во время деления. Лимфоциты в эти сроки вступают в тесное соприкосновение с гепатоцитами, образуя септированные контакты с микротонеллями [Бабаева А.Г. с соавт., 1998].

Включение в группу исследования пациентов только с умеренной степенью активности ХГ создает относительную однородность по степени повреждения ткани и по проявлению цитопатических эффектов лимфоцитов в печени больных.

Известно, что в условиях возрастной инволюции изменяется функциональное состояние системы иммуногенеза [Донцов В.И., 1998]. При старении организма в нем снижается общее количество Т-лимфоцитов [Phelourat M.A. et al., 1996] и клеток, относящихся к субпопуляции Т-хелперов [Flaherty D. et al., 1997; Rea J.M. et al., 1996]. Помимо уменьшения общего пула Т-лимфоцитов происходит снижение их активности, в частности, пролиферативного ответа на антигенную стимуляцию [Кишов М.Г., Грабовский В.С., 1995], изменяются их секреторные функции [Zhou T. et al., 1995; Engwerda C.R. et al., 1996; Haynes L. et al., 1997].

Установленные нами существенные возрастные различия регенераторных процессов в печени пациентов с ХГ умеренной активности при старении организма и данные об участии лимфоцитов в регуляции регенерации гепатоцитов [Бабаева А.Г. с соавт., 1998] позволяют предполагать взаимосвязь низкого уровня пролиферативных процессов в печени и уменьшения лимфоидной инфильтрации стромы портальных трактов, относящихся к субпопуляции Т-лимфоцитов.

Важно отметить, что при старении организма снижение уровня пролиферативных процессов не связано с ослаблением морфогенетических свойств лимфоидных клеток, а проявляется в торможении их реализации

в тканях. Одним из возможных механизмов такого торможения при возрастной инволюции организма считают участие тучных клеток в изменении свойств основного вещества микрорайона, определяющее, благодаря выделению ими кГАГ, клеточный ответ на многочисленные факторы контроля уровня пролиферации [Сазонов С.В., 1999].

Таким образом, в печени пациентов с хроническим активным гепатитом в условиях возрастной инволюции организма наблюдается снижение активности процессов клеточного деления, значительная стимуляция полиплоидизации гепатоцитов, активация процессов внутриклеточной регенерации в клетках различных уровней плоидности. Одновременно в портальных трактах печени пациентов пожилого возраста наблюдается увеличение числа тучных клеток, активация их дегрануляции, уменьшение инфильтрации лимфоидными клетками, в том числе относящихся к популяции Т-лимфоцитов.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных литературных источников указывает на значительный научный интерес к возрастзависимым заболеваниям печени и особенностям течения хронического гепатита у пожилых [Советкина Н.В. и др., 2011; Малыгина Н.А., 2014; Кривошеев А.Б. и др., 2015; Schramm C. et al., 2001; Jansen P.L.M., 2002; Al-Chalabi T. et al., 2006; Frith J., 2008; Tchkonja T. et al., 2010; Carrion A.F., Martin P., 2012; Tajiri K, Shimizu Y., 2013]

Развитие патологического процесса в печени при хроническом гепатите (ХГ) приводит к повреждению и гибели клеток паренхимы. Активность ХГ определяет объем и выраженность повреждения ткани органа [Климова Е.А., Знойко Н.Н., 2013]. В ответ на повреждение в печени индуцируются процессы репаративной регенерации, интенсивность которых коррелирует со степенью деструктивных изменений ткани (степенью активности ХГ) [Серов Н.А., Сазонов С.В., 1995]. При этом развитие патологического процесса при ХГ зависит не только от степени его активности, но и в значительной мере от возраста пациента.

Сложностью оценки регенераторных процессов в ткани печени является значительная гетерогенность гепатоцитов, связанная с различным уровнем плоидности их ядер, с наличием одноядерных и двуядерных клеток. При этом известно, что участие гепатоцитов в регенераторном ответе на повреждение при экстремальных воздействиях на организм в значительной мере зависит от класса плоидности [Цвиренко С.В., 1993]. Оценка морфо-функциональных показателей гепатоцитов у пациентов с храни-

ческим активным гепатитом позволили определить возрастные особенности регенераторных процессов в печени.

У пациентов с ХГ умеренной активности в печени с увеличением возраста снижается суммарная доля одноядерных гепатоцитов. Наблюдается перераспределение клеток по степени ploидности их ядер, что является следствием изменения активности регенераторных процессов, происходящих в ответ на повреждение в ткани этого органа.

Анализ морфометрических данных позволил выявить распределение одноядерных гепатоцитов разных классов ploидности в паренхиме печени у пациентов с ХГ умеренной активности в различные возрастные периоды. При развитии патологического процесса в печени у пациентов молодого возраста в ткани этого органа стимулируются процессы клеточной регенерации, за счет чего поддерживается популяция одноядерных диплоидных гепатоцитов и появляются клетки с тетраploидным и гиперploидным ядром. По нашим данным, относительное количество диплоидных гепатоцитов составляет 87,2%, а полиploидных клеток в сумме — 5,3%, что сопоставимо с уровнем ploидности гепатоцитов в условиях физиологической регенерации. Так, по данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1991), доля диплоидных клеток в паренхиме печени здорового человека в конце периода развития составляет 90%, полиploидных гепатоцитов не превышает 5,5%.

У пациентов в зрелом возрасте обнаружено снижение доли диплоидных гепатоцитов на 9,1% и увеличение количества тетраploидных гепатоцитов на 71,4%, клеток с гиперploидным ядром на 240% по сравнению с молодыми пациентами. Это связано с ослаблением процессов клеточного деления и с усилением явлений эндомитоза в регенераторной реакции печени на повреждение, что приводит к накоплению в паренхиме полиploидных клеток. При этом степень повышения доли гиперploидных гепатоцитов в 3,4 раза выше, чем тетраploидных, что свидетельствует о более активном участии этих клеток в репаративной регенерации печени у пациентов в этот возрастной период.

Наблюдается достоверное увеличение средней площади цитоплазмы гепатоцитов всех классов ploидности по сравнению с такими же клетками в печени молодых пациентов, что свидетельствует о стимуляции процессов внутриклеточной регенерации. Площадь цитоплазмы диплоидных гепатоцитов увеличивается на 7,7%, тетраploидных — на 5,5%, гиперploидных — на 9,8%, следовательно, явления клеточной гипертрофии в большей степени свойственны гиперploидным и диплоидным гепатоцитам.

В периоде старения организма развитие хронического активного гепатита сопровождается активацией регенераторных процессов, которые характеризуются ослаблением митотической активности гепатоцитов и сти-

муляцией эндомитоза, в результате чего в печени увеличивается количество полиплоидных клеток. По нашим данным, у пациентов пожилого возраста уменьшается число диплоидных гепатоцитов на 20,3%, возрастает доля тетраплоидных клеток в 2,3 раза и гиперплоидных гепатоцитов в 14,7 раз по сравнению с молодыми пациентами.

Степень повышения доли гиперплоидных клеток в 6,4 раза выше, чем тетраплоидных, что указывает на их более активное участие в восстановлении ткани печени у пациентов с ХГ в этот возрастной период. Кроме того, выявлено достоверное различие данных показателей у пожилых пациентов при сравнении с больными средневозрастной группы. Так, доля диплоидных гепатоцитов снижается на 12,6%, увеличивается количество тетраплоидных клеток на 36,9%, гиперплоидных гепатоцитов в 4,3 раза. Степень прироста количества последних в 8,9 раз выше, чем тетраплоидных, что свидетельствует об активации процесса полиплоидизации преимущественно за счет гиперплоидных клеток и, в меньшей мере, тетраплоидных гепатоцитов у пациентов в периоде старения организма.

В печени пациентов в пожилом возрасте стимулируются процессы внутриклеточной регенерации, приводящие к компенсаторной гипертрофии одноядерных гепатоцитов. Наблюдается увеличение средней площади цитоплазмы гепатоцитов всех классов плоидности, в том числе диплоидных клеток на 19,5%, тетраплоидных — на 15%, гиперплоидных — на 18,5% по сравнению с показателями первой возрастной группы. При сравнении средних размеров гепатоцитов у пациентов пожилого и зрелого возраста площадь цитоплазмы диплоидных клеток увеличивается на 11%, тетраплоидных — на 9%, гиперплоидных — на 8%. Таким образом, при старении организма у пациентов ХГ умеренной активности в печени явления клеточной гипертрофии более характерны для гепатоцитов с диплоидным ядром.

Анализ регенераторных процессов у пациентов с хроническим активным гепатитом в различные возрастные периоды позволил определить особенности реакции одноядерных гепатоцитов разных классов плоидности на повреждение ткани печени. Так, диплоидные гепатоциты участвуют в репаративной регенерации у пациентов в молодом возрасте, их доля в популяции одноядерных клеток соответствует физиологическому уровню. При старении организма в результате снижения митотической активности в паренхиме печени уменьшается относительное количество этих клеток, в них стимулируются процессы внутриклеточной регенерации. Диплоидные гепатоциты подвергаются клеточной гипертрофии наиболее активно по сравнению с полиплоидными клетками у пациентов старших возрастных групп. При этом у пациентов пожилого возраста степень увеличения

средних размеров диплоидных клеток в 2,5 раза больше, чем пациентов зрелого возраста, что свидетельствует о значительной роли процесса компенсаторной гипертрофии гепатоцитов в репаративной регенерации печени в период возрастной инволюции организма. По данным Н.И. Гейвандовой (1988), при ХГ активируются процессы внутриклеточной регенерации, причем увеличение среднего объема гепатоцитов коррелирует с повышением степени активности гепатита. Явления компенсаторной гипертрофии гепатоцитов обнаружены также при репаративной регенерации печени у лабораторных животных при старении [Бережков Н.В., 1989].

Тетраплоидные гепатоциты присутствовали в печени пациентов всех возрастных групп. Однако такие клетки принимают наиболее активное участие в регенерации у пациентов зрелого и пожилого возраста, так как их доля возрастает по сравнению с молодыми больными на 71,4% и в 2,3 раза, соответственно. При этом тетраплоидным гепатоцитам свойственны явления клеточной гипертрофии, однако у пациентов пожилого возраста степень увеличения средних размеров таких клеток в 2,7 раза больше, чем у пациентов зрелого возраста. Чередование гипертрофии гепатоцитов и их структур с пролиферацией отмечают при экспериментальном хроническом гепатите [Иванова Н.Л., Жданова Т.Ф., 1990] и у больных ХГ и циррозом [Ягода А.В., Гейвандова Н.И., 1990].

Гиперплоидные гепатоциты, выявляемые у 50% пациентов молодого возраста, обнаруживаются у 93,1% больных II группы и у всех пациентов III возрастной группы. Степень повышения количества таких клеток в паренхиме печени у пациентов с ХГ умеренной активности в зрелом и пожилом возрасте выше, чем тетраплоидных, что указывает на активацию полиплоидизации преимущественно за счет гиперплоидных гепатоцитов и активное их участие в восстановлении печеночной ткани. При ХГ, по мнению ряда авторов, имеется существенное повышение доли полиплоидных гепатоцитов по сравнению с нормой [Altmann H.-W. et al., 1966; Гейвандова Н.И., 1988], однако отмечаются значительные колебания числа одноядерных тетраплоидных и октаплоидных гепатоцитов у отдельных пациентов [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1982].

У пациентов с ХГ умеренной активности с увеличением возраста в печени повышается доля двуядерных гепатоцитов. Наблюдается перераспределение клеток по степени пloidности их ядер, что является следствием изменения активности регенераторных процессов, происходящих в печеночной ткани в ответ на повреждение.

Анализ морфометрических данных позволил определить распределение двуядерных гепатоцитов по классам пloidности у пациентов с хроническим активным гепатитом в разные возрастные периоды. При развитии

патологического процесса в печени у пациентов в молодом возрасте в ткани этого органа стимулируются процессы клеточной регенерации: за счет выхода части гепатоцитов в эндомитоз поддерживается популяция двуядерных клеток. Суммарная доля двуядерных гепатоцитов у пациентов молодого возраста составляет, по нашим данным, 7,5%, что соответствует количеству таких клеток в паренхиме печени у здорового человека в этот возрастной период. По данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1991), в возрастной группе 16–20 лет доля двуядерных диплоидных гепатоцитов составляет 7,1%, тетраплоидных — 0,1%. Однако у молодых пациентов нами выявлено перераспределение двуядерных клеток печени по степени ploидности ядер: доля гепатоцитов с диплоидными ядрами — 6,2%, тетраплоидными — 1,27%, выявляются двуядерные гиперploидные гепатоциты, относительное количество которых составляет 0,03%.

У пациентов с ХГ в зрелом возрасте обнаружено увеличение количества двуядерных диплоидных гепатоцитов на 35,5%, тетраploидных — на 89%, гиперploидных — в 4,7 раза.

Это связано с усилением явлений эндомитоза в регенераторной реакции печени на повреждение, что приводит к активации процесса полиploидизации и преимущественному накоплению двуядерных клеток более высоких классов ploидности.

Средняя площадь цитоплазмы двуядерных гепатоцитов всех классов ploидности по сравнению с такими же клетками в печени молодых пациентов существенно не отличалась. Следовательно, в двуядерных гепатоцитах у пациентов с ХГ в этот возрастной период не происходит стимуляции процессов внутриклеточной регенерации.

В периоде старения организма развитие ХГ сопровождается активацией регенераторных процессов, которые характеризуются стимуляцией клеточной регенерации гепатоцитов преимущественно по пути выхода клеток в эндомитоз, в результате чего в печени пациентов увеличивается количество полиploидных клеток. По нашим данным, у пациентов пожилого возраста существенно не изменяется количество двуядерных диплоидных гепатоцитов, при этом наблюдается значительное увеличение количества двуядерных гепатоцитов с полиploидными ядрами, в том числе тетраploидных — в 3,9 раза, гиперploидных — в 26,7 раз по сравнению с молодыми пациентами. При этом степень повышения количества гиперploидных гепатоцитов в паренхиме в 6,7 раз выше, чем тетраploидных, что указывает на их более активное участие в репаративной регенерации печени у пациентов пожилого возраста.

Кроме того, выявлено достоверное различие данных показателей у пожилых пациентов при сравнении с большими зрелого возраста. Так, доля

тетраплоидных гепатоцитов возрастает в 2,1 раза, гиперплоидных — в 5,7 раза. Степень прироста количества последних в 2,8 раза выше, чем тетраплоидных, что указывает на активизацию процессов полиплоидизации преимущественно за счет двуядерных гиперплоидных гепатоцитов, но это преимущество уменьшается с увеличением возраста пациентов.

В печени пациентов с ХГ в пожилом возрасте стимулируются процессы внутриклеточной регенерации, приводящие к компенсаторной гипертрофии двуядерных гепатоцитов. Так, средняя площадь цитоплазмы двуядерных диплоидных гепатоцитов увеличивается на 13,1%, тетраплоидных — на 12,5%, гиперплоидных — на 16,3% по сравнению с такими же клетками у пациентов молодого возраста.

У пожилых пациентов с ХГ выявляется достоверное увеличение данного показателя для гепатоцитов с диплоидными и тетраплоидными ядрами — на 10 и 9%, соответственно, по сравнению с пациентами среднего возраста. Таким образом, в период старения у пациентов с хроническим активным гепатитом процессы клеточной гипертрофии более характерны для двуядерных диплоидных и тетраплоидных гепатоцитов.

Анализ регенераторных процессов у пациентов хроническим активным гепатитом в различные возрастные периоды позволил определить особенности реакции двуядерных гепатоцитов разных классов плоидности на повреждение ткани печени. Так, диплоидные гепатоциты наиболее активно участвуют в репаративной регенерации у пациентов в зрелом возрасте, их доля в популяции двуядерных клеток наиболее высока в этот возрастной период и достоверно больше таковой у молодых пациентов. При этом процессы внутриклеточной регенерации в двуядерных диплоидных гепатоцитах остаются на прежнем уровне, так как средние размеры таких клеток существенно не отличаются у пациентов молодого и зрелого возраста. В период старения организма в диплоидных гепатоцитах преобладают процессы клеточной гипертрофии, т.к. у пациентов пожилого возраста степень увеличения площади цитоплазмы в 4 раза выше, чем у пациентов зрелого возраста. Это свидетельствует о значительной роли процессов внутриклеточной регенерации в восстановлении ткани печени при ХГ в период возрастной инволюции организма. По данным Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1982), двуядерные диплоидные гепатоциты наиболее активно участвуют в репаративной регенерации при ХГ: в печени больных их доля возрастает по мере усиления тяжести заболевания, достигая 40% в клеточной популяции. Однако установлено, что динамика двуядерных клеток в популяции гепатоцитов в условиях экстремальных воздействий на организм в значительной мере зависит от возраста. Так, доля двуядерных гепатоцитов после кровопотери возрастает у зрелых лабораторных животных и снижает-

ся у старых [Бережков Н.В., 1989].

Двухядерные тетраплоидные гепатоциты присутствуют в печени 92,8% больных молодого возраста и у всех пациентов II и III возрастных групп. Эти клетки принимают наиболее активное участие в регенерации у пациентов среднего и пожилого возраста, так как их доля повышается по сравнению с молодыми больными на 89% и в 3,9 раза, соответственно. При этом явления компенсаторной гипертрофии двухядерных тетраплоидных гепатоцитов несущественны в зрелом возрасте и значительно выражены в печени пациентов с ХГ в период старения. Так, у пожилых пациентов степень увеличения площади цитоплазмы таких клеток в 3,8 раза больше, чем у больных зрелого возраста, что свидетельствует о существенном значении процессов внутриклеточной регенерации в восстановлении печеночной ткани в период возрастной инволюции организма. При ХГ увеличение доли двухядерных клеток расценивается большинством авторов как показатель стимуляции регенераторных процессов [Блюгер А.Ф., Карташова О.Я., 1977; Безродных А.А. с соавт., 1987; Шиленок И.Г. с соавт., 1999]. Однако, по мнению Б.Н. Кудрявцева с соавт. (1982), число двухядерных гепатоцитов с тетраплоидными ядрами у больных гепатитом увеличивается незначительно по сравнению с нормой и не отражает тяжести заболевания. При этом установлено, что значительная стимуляция полиплоидизации в печени человека при старении приводит к накоплению двухядерных гепатоцитов с тетраплоидными ядрами [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991]. Именно эти клетки, по нашим данным, активно участвуют в восстановлении ткани печени у пациентов с ХГ в условиях старения организма.

Двухядерные гиперплоидные гепатоциты выявляются у 7,1% пациентов I группы, 34,5% — II группы, 75,9% — III группы. Степень повышения количества таких клеток в паренхиме печени у пациентов с ХГ в зрелом и пожилом возрасте выше, чем тетраплоидных, что указывает на активацию полиплоидизации преимущественно за счет гиперплоидных гепатоцитов и их активное участие в репаративной регенерации печени. Двухядерные клетки с гиперплоидными ядрами подвергаются компенсаторной гипертрофии у пациентов пожилого возраста, что указывает на активацию процессов внутриклеточной регенерации в гепатоцитах такого класса плоидности в периоде старения организма.

Установлено, что в печени человека после 50 лет полиплоидия играет заметную роль в физиологической регенерации ткани этого органа. Максимальная плоидность двухядерных гепатоцитов старых людей достигает уровня 8×2 [Кудрявцев Б.Н. с соавт., 1991]. По нашим данным, двухядерные клетки с гиперплоидными ядрами выявляются преимущественно у пациентов пожилого возраста и играют ведущую роль в репаративной ре-

генерации печени при ХГ в условиях возрастной инволюции.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить существенные различия репаративной регенерации печени у пациентов хроническим активным гепатитом при старении. Обнаружено перераспределение одноядерных и двуядерных гепатоцитов по степени пloidности их ядер, что является следствием изменения активности регенераторных процессов, происходящих в ответ на повреждение в ткани этого органа. Достоверное уменьшение доли диплоидных клеток в паренхиме печени свидетельствует о снижении активности процессов клеточного деления. Стимуляция клеточной регенерации характеризуется активацией эндомитоза, что проявляется увеличением количества полиплоидных гепатоцитов. При этом степень прироста количества одноядерных и двуядерных гепатоцитов с гиперплоидным ядром выше, чем с тетраплоидным. Следовательно, в печени пациентов с ХГ при старении активация процессов полиплоидизации осуществляется преимущественно за счет клеток с гиперплоидными ядрами и, в меньшей степени, тетраплоидных гепатоцитов.

У пациентов с ХГ в пожилом возрасте выявлено увеличение средних размеров цитоплазмы печеночных клеток, характерное для гепатоцитов всех классов пloidности, свидетельствующее о стимуляции процессов внутриклеточной регенерации. При этом в популяции одноядерных и двуядерных гепатоцитов явления компенсаторной гипертрофии более характерны для клеток с диплоидным ядром и гиперплоидным ядром, и их интенсивность снижается в тетраплоидных гепатоцитах.

Известно, что при старении организма изменения в печени характеризуются уменьшением числа клеток в результате повышенной их элиминации, в частности, по механизму апоптоза [Бережков Н.В., 1989; Мозжухина Т.Г. с соавт., 1994; Higami Y. et al., 1997; Ашеридзе Д.А. и др., 2012; Wu B.K. et al., 2006], снижением пролиферативной активности в ткани [Кгорасова К., Misurova E., 1992; Reinehr R. et al., 2012], уменьшением массы и объема органа, нарастанием явлений атрофии. При старении гепатоцит способен изменять свой иммунофенотип, что способствует миграции макрофагов для последующей элиминации [Irvine K.M. et al., 2014]. Следовательно, развитие патологического процесса в печени больных хроническим активным гепатитом при старении происходит на фоне уже имеющихся изменений морфо-функционального состояния ткани и требует индукции компенсаторных процессов особой интенсивности.

В условиях возрастной инволюции большинство авторов отмечает снижение митотической активности гепатоцитов при индуцированной регенерации [Mendenhall C.L. с соавт., 1993; Liu Y. с соавт., 1996], часть исследователей указывают на возрастное снижение синтеза ДНК в клетках пе-

чени [Орличенко Л.С. с соавт., 1994; Ishigami A. с соавт., 1994]. Замедление с возрастом скорости восстановления веса печени у лабораторных животных после ЧГЭ связывают не только с уменьшением пролиферативного пула, но и с постоянным удлинением состояния покоя между двумя последовательными митотическими циклами [Урываева И.В., 1979], со снижением числа гепатоцитов в первой волне пролиферации и с увеличением продолжительности пререпликативного периода клеточного цикла гепатоцитов [Полищук А.М., 1983].

При изучении возрастных особенностей пролиферативных процессов в печени старых лабораторных животных методом ДНК-цитометрии не обнаружено достоверного снижения числа ДНК-синтезирующих гепатоцитов, получено увеличение доли полиплоидных клеток, приводящее к увеличению пролиферативного клеточного пула. Показано изменение соотношения между различными способами регенерации в печени у старых животных [Сазонов С.В., 1999].

Основным механизмом полиплоидизации гепатоцитов является эндомитоз, характеризующийся накоплением клеток в премитотическом периоде клеточного цикла. Известно, что накопление клеток в пресинтетическом и премитотическом периодах, удлинение митотического цикла, снижение активности клеточного деления и усиление полиплоидизации обусловлено торможением прохождения клеток через регуляторные периоды митотического цикла [Сазонов С.В., 1999]. Изменения временных параметров митотического цикла могут быть связаны с изменением концентрации регуляторных веществ в межклеточном матриксе. Чувствительность гепатоцитов к рострегулирующим факторам в значительной мере зависит от состояния внеклеточного окружения — клеток соединительной ткани, компонентов основного вещества и т.п. [Епифанова О.И. с соавт., 1988; Маянский Д.Н., 1980, 1981]. В этой связи представлял интерес поиск механизмов регуляции обнаруженных изменений параметров регенерации ткани печени пациентов с хроническим активным гепатитом в условиях возрастной инволюции организма, осуществляемых на уровне клетки и ее микроокружения.

Наиболее изученной является роль микроокружения в регуляции пролиферативных процессов при экстремальных воздействиях на организм в красном костном мозгу. Определена роль гликопротеиновых конъюгатов в формировании гемопоэзинулирующего микроокружения, а также их место в перестройке кроветворения в условиях действия экстремальных факторов [Ястребов А.П. с соавт., 1988; Юшков Б.Г. с соавт., 1994]. Рассматривая протеоглики как регуляторный фактор, считается, что изменение их концентрации в костном мозге связано прежде всего с популяцией тучных

клеток, содержащих протеогликаны в своих гранулах [Проценко В.А. и соавт., 1987; Ястребов А.П. с соавт., 1997].

В печени обнаружена способность липоцитов (клеток Ито) синтезировать сульфатированные ГАГи, идентичные протеогликанам внеклеточного матрикса [Schafer S. et al., 1987]. Гликозаминогликаны выявлены также в секреторных гранулах синусоидальных рiт-клеток, относящихся к APUD-системе организма [Мироджов Г.К., Павлов В.Л., 1991]. При этом изменение концентрации кислых ГАГ в основном веществе ткани связывают с морфо-функциональным состоянием популяции тучных клеток, которые выявляются в рыхлой соединительной ткани портальных трактов [Ястребов А.П., Сазонов С.В., 1995].

Обнаружено, что тучные клетки с помощью биологически активных веществ, содержащихся в их гранулах, принимают участие в регуляции регенераторных процессов в тканях с различной интенсивностью физиологической регенерации [Сазонов С.В., 1999; Арташян О. С. И др., 2012; Храмова Ю.С. и др., 2016]. При этом скорость клеточного обновления пропорциональна числу тучных клеток в органе, а последние, как правило, обнаруживаются около генеративных зон, где происходит наиболее активное клеточное размножение. В цитоплазме тучных клеток цитохимическим методом обнаружены вещества, идентифицированные как кислые ГАГ

В портальной строме печени пациентов с ее хроническими диффузными заболеваниями на фоне угнетения процессов клеточного деления гепатоцитов обнаружено увеличение числа тучных клеток, пропорциональное степени тяжести повреждения паренхимы. При этом возрастает число дегранулированных клеток, что приводит к снижению содержания кГАГ в цитоплазме таких клеток [Сазонов С.В., 1999].

В этой связи представляло значительный интерес исследование морфо-функционального состояния тучных клеток в ткани печени и их значения в репаративной регенерации этого органа у пациентов с ХГ умеренной активности из разных возрастных групп.

При морфологическом исследовании гепатобиоптатов пациентов всех возрастных групп тучные клетки выявлялись исключительно в соединительной ткани портальных трактов, в непосредственной близости от наиболее активной в плане пролиферативных процессов зоны классической печеночной дольки. Тканевые базофилы, как правило, небольших размеров, количество протеогликанов в них невелико. Однако встречались и достаточно крупные клетки, которые содержали значительное количество кГАГ. Тучные клетки не выходили за пределы портальных трактов и не встречались между клетками печеночных балок. В печени больных с увеличением возраста наблюдались количественные и качественные измене-

ния в популяции тучных клеток. В старшей возрастной группе количество тучных клеток в портальных трактах увеличивалось в 4,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с I группой, в 5,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с пациентами зрелого возраста. При этом в клетках снижается содержание кГАГ, увеличивается число более мелких форм тучных клеток.

Таким образом, в печени пациентов с ХГ умеренной активности из старшей возрастной группы отмечается стимуляция полиплоидизации гепатоцитов, активируются процессы внутриклеточной регенерации, приводящие к компенсаторной гипертрофии печеночных клеток, а процессы клеточного деления тормозятся. Одновременно с этим в соединительной ткани портальных трактов пораженной печени больных нарастает число тучных клеток и увеличивается их функциональная активность.

Ранее установлена роль тучных клеток в торможении пролиферативных процессов в миелоидной ткани в ответ на кровопотерю, при торможении репаративной регенерации эпителия тонкой кишки при действии холода на организм, в динамике развития индуцированного регенераторного ответа на ЧГЭ в печени крыс [Ястребов А.П. с соавт., 1997; Сазонов С.В., 1999; Кутукова Н.А., Назаров П.Г., 2014]. Наличие связи ГАГ с процессами адаптивного роста в печени были обнаружены у крыс после удаления 2/3 массы органа [Цвиренко С.В., 1993]. По данным А.А. Косых (1992), обязательным условием репаративной регенерации печени при хроническом гепатите является увеличение количества и функциональной активности тучных клеток.

В условиях старения организма выявлено изменение морфофункционального состояния тучных клеток в миелоидной ткани, тимусе, в печени у лабораторных животных на фоне снижения активности процессов клеточного деления [Сазонов С.В., 1999].

Выявленные нами существенные различия регенераторных процессов в печени пациентов с хроническим активным гепатитом при старении сопровождались значительной динамикой представительства тучных клеток в ткани этого органа. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о значительном увеличении количества тканевых базофилов, повышении их функциональной активности на фоне снижения интенсивности процессов клеточного деления в тканях при индуцированной регенерации и в условиях возрастной инволюции организма. Полученные нами данные соответствуют представлениям о способности тучных клеток оказывать влияние на интенсивность процессов регенерации клеток через изменение концентрации биологически активных веществ в межклеточном веществе ткани. Таким образом, одним из наиболее важных факторов снижения пролиферативной активности в ткани печени па-

циентов с хроническим активным гепатитом при старении может являться накопление в портальной строме тучных клеток, повышение их функциональной активности.

В настоящее время среди механизмов регуляции процессов регенерации важное значение отводится системе иммуногенеза [Бабаева А.Г., 1990; Труфакин В.А., Шмаков А.Н., 1991; Донцов В.И., 1990, 1996; Rascanelli V., Rehermann B., 2006; Gao B., et al., 2008]. Пострезекционное восстановление органов сопровождается усилением морфогенетической активности лимфоцитов, которая, как считают, играет ключевую роль в обеспечении пролиферативной фазы восстановительного роста оперированных органов [Бабаева А.Г., 1985]. Реализация указанной активности при восстановительном процессе в печени осуществляется, предположительно, при лимфоцитарно-эпителиальном взаимодействии, морфологическим эквивалентом которого являются тесные септированные контакты и увеличение общего числа лимфоцитов в этом органе [Бабаева А.Г. с соавт., 1998]. Осуществление морфогенетической функции связывают с Т-популяцией иммунокомпетентных клеток [Бабаева А.Г., Гиммельфарб Е.И., 1997], в частности, эта способность определена у Т-хелперов [Бляхер М.С. с соавт., 1996].

При морфологическом исследовании в печени пациентов с хроническим активным гепатитом выявляется лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация портальных трактов и паренхимы на месте некротизированных гепатоцитов. Скопления лимфоидных клеток определяются и вблизи гепатоцитов с признаками регенерации: двуядерных и полиплоидных. Нужно отметить, что интенсивность лимфоцитарной инфильтрации не одинакова в разных отделах печеночной долики — в зонах различной регенераторной активности. Максимальная инфильтрация наблюдалась в портальных трактах и I (перипортальной) зоне ацинуса и была наименее выражена в III (перивенулярной) зоне. Известно, что при ХГ вирусной этиологии поражаются гепатоциты преимущественно перипортальной зоны печеночного ацинуса [Султанова Л.И., 1990]. При этом наиболее выраженная пролиферативная активность наблюдается в гепатоцитах, окружающих зоны некроза [Аруин Л.И., 1990; Vielhauer V. et al., 2001; Jin Y.M. et al., 2001]. В гепатоцитах III зоны печеночного ацинуса отмечают низкий уровень синтетической и митотической активности. Имеются данные о том, что 5–7% гепатоцитов, расположенных в этой зоне, не реагируют на пролиферативный стимул даже при самой интенсивной пролиферации [Wright N., Alson M., 1984].

Известно, что при старении организма в нем снижается общее число Т-лимфоцитов [Phelourat M.A. et al., 1996] и клеток, относящихся к суб-

популяции Т-хелперов [Flaherty D. et al., 1997; Rea J.M. et al., 1996], изменяются их свойства [Engwerda C.R. et al., 1996; Haynes L. et al., 1997; Zhou T. et al., 1995]. Согласно положениям новой лимфоидной теории старения, ведущим механизмом возрастной инволюции соматических тканей является снижение их клеточного самообновления в результате изменений в системе лимфоидной регуляции их пролиферации. Сущностью изменений клеток–регуляторов пролиферации в старости является увеличение доли ингибиторов и абсолютное уменьшение общего числа клеток–регуляторов, что приводит к снижению скорости продвижения соматических клеток из фазы G1 в S, формируя G1/S блок в тканях старых животных [Донцов В.И., 1998].

У пациентов с ХГ В в пожилом возрасте наблюдается неспецифическая задержка лимфоцитов в печени, что расценивается как фактор возрастной иммунодепрессии [Постовит В.А., 1988].

В этой связи представляет интерес исследование морфофункционального состояния лимфоидных клеток в ткани печени пациентов с хроническим активным гепатитом в разных возрастных группах.

При морфологическом исследовании гепатобиоптатов пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности во всех возрастных группах выявлялась лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация портальной стромы, в части портальных трактов наблюдалось формирование лимфоидных фолликулов, определялось скопление лимфоцитов на месте перипортальных ступенчатых некрозов и очаговых внутридольковых некрозов гепатоцитов. Лимфоидные клетки в паренхиме печени также располагались диффузно по ходу синусоидных капилляров в виде единичных клеток, так называемых “цепочек” и очаговых скоплений.

При морфометрическом исследовании гепатобиоптатов нами установлены возрастные различия представительства лимфоидных клеток в ткани печени. У пациентов с ХГ умеренной активности при старении выявлено снижение средней объемной доли лимфоидных клеток клеточного инфильтрата портальных трактов у пациентов среднего и пожилого возраста по сравнению с молодыми: на 26,8% ($p < 0,05$) во второй группе и на 31,6% ($p < 0,05$) в третьей возрастной группе.

Удельное количество лимфоидных клеток в портальной строме уменьшается у пациентов второй группы на 13,3% ($p > 0,05$), в третьей группе на 35,1% ($p < 0,05$) по сравнению с молодыми пациентами.

Присутствие лимфоцитов в ткани печени и данные о наличии лимфоцитарно-эпителиальных контактов в этом органе имеют многостороннюю оценку. Основным патогенетическим механизмом вирусного поражения печени является иммунный цитолиз гепатоцитов, который осу-

ществляется лимфоидными клетками, составляющими наибольшую долю в составе воспалительного инфильтрата при умеренной активности ХГ [Серов В.В., Лапиш К., 1989]. Проникновение в цитоплазму гепатоцитов путем периполеза и эмпериполеза больших гранулодержащих лимфоцитов, обладающих естественной киллерной активностью, обнаружено при старении у 24 месячных интактных крыс и особенно у крыс через 10 часов после кровопотери [Бережков Н.В., 1989].

В то же время и восстановительные процессы в печени после ее резекции также сопровождаются увеличением в ее паренхиме числа лимфоцитов в период подготовки гепатоцитов к делению и во время деления. Лимфоциты в эти сроки вступают в тесное соприкосновение с гепатоцитами, образуя септированные контакты с микротонеллями [Бабаева А.Г. с соавт., 1998].

Включение в группу исследования пациентов только с умеренной степенью активности ХГ создало относительную однородность по степени повреждения ткани и проявлению цитопатических эффектов лимфоцитов в печени больных. Полученные нами данные свидетельствуют об уменьшении представительства лимфоцитов в клеточном инфильтрате портальных трактов у пациентов зрелого и пожилого возраста. Лимфоидные клетки экспрессируют рецепторы к CD45, CD45RO, CD3, что позволяет отнести их к субпопуляции Т-лимфоцитов.

Установленные нами существенные возрастные различия регенераторных процессов в печени пациентов с ХГ умеренной активности при старении организма, проявляющиеся в снижении митотической активности, усилении процессов полиплоидизации и клеточной гипертрофии гепатоцитов, а также данные об участии лимфоцитов в обеспечении пролиферативной фазы восстановительного роста оперированных органов позволили предполагать взаимосвязь низкого уровня пролиферативных процессов в печени и уменьшения лимфоидной инфильтрации стромы портальных трактов.

Необходимо отметить, что снижение уровня митотической активности гепатоцитов связано именно с уменьшением численности лимфоидных клеток в ткани печени, так как морфогенетические свойства лимфоидных клеток не изменяются при старении организма [Сазонов С.В., 1999].

Таким образом, у пациентов с хроническим активным гепатитом снижение пролиферативной активности гепатоцитов у больных пожилым возрасте сопровождается накоплением в портальной строме тучных клеток и повышением их функциональной активности. При этом в ткани печени больных хроническим активным гепатитом при старении наблюдается уменьшения числа лимфоидных клеток, относящихся к субпопуляции Т-лимфоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия // Рук-во. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Агеносова А.П. Особенности суточного ритма ядерно–цитоплазматических отношений и объема ядер гепатоцитов некоторых млекопитающих при различной физической нагрузке // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1974. – Т.77, №.2. – С.80–84.
3. Анацкая О.В. и др. Попарно–перекрестное сравнение транскриптомов млекопитающих в исследовании влияния полиплоидии на активность экспрессии генных модулей развития// Цитология. – 2015. – Т. 57. – №. 12. – С. 899–908.
4. Анацкая О.В., Виноградов А.Е. Особенности метаболизма полиплоидных клеток млекопитающих по данным биоинформатического анализа // Цитология. – 2010. – Т. 52. – №. 1. – С. 52–62.
5. Арешидзе Д.А. и др. Особенности пролиферативной, апоптической и некротической активности в печени крыс разного возраста при регенерации // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2012. – №. 2. – С. 5–10.
6. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Храмова Ю.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврический медико–биологический вестник. – 2012.
7. Бабаева А.Г. Лимфоциты как регуляторы пролиферации и дифференцировки клеток нелимфоидных органов // Вестник РАМН. – 1990. – Вып.2. – С.43–46.
8. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. – М.: Медицина, 1985. – 255 с.
9. Бабаева А.Г., Гиммельфарб Е.И. Цитогенетические свойства лимфоидных клеток селезенки мышей в ранние сроки после двухсторонней нефрэктомии // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1997. – Т.123, №1. – С.109–111.
10. Бабаева А.Г., Шахламов В.А., Алтухова В.И., Гиммельфарб Е.И. Морфологические эквиваленты лимфоцитарно-эпителиального взаимодействия при восстановительных процессах в почке и печени // Арх. патологии. – 1998, №5. – С.58–61.
11. Базарный В.В., Крохина Н.Б. Лабораторная диагностика хронического вирусного гепатита С // Учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2007. – 14 с.
12. Базарный В.В., Крохина Н.Б., Карбовничая Е.А., Бессонова Е.Н. Способ оценки степени фиброза печени при хроническом вирусном гепа-

тите С. Патент на изобретение RUS 2307354 27.02.2006.

13. Байдюк Е.В. и др. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс // Цитология. – 2009. – Т. 51. – №. 10. – С. 797–805.

14. Бастрикова Р.Ш., Груздев М.П., Крохина Н.Б. Клинико–морфологические особенности течения хронического вирусного гепатита С у больных с маркерами герпес–вирусных инфекций // Вестник Уральской медицинской академической науки.– 2006. – №1. – С. 18–23.

15. Безродных А.А., Чибылева Л.Г., Кочеткова Т.А. Морфометрические данные при хронических гепатитах с исходом в цирроз печени // Патология желчевыводящих путей: Сб. научн. тр. // Моск. мед. стоматол. ин-т им. Н.А.Семашко; Под ред. Л.П. Воробьева. – М., 1987. – С.12–16.

16. Бекетова Т.П., Секамова С.М. Синусоидальные клетки печени и их роль в патологических процессах // Арх. патологии. – 1983. – № 10. – С.83–88.

17. Беляева И.Д., Ивлева Т.С. Двухдверные клетки печени крыс при репаративной регенерации // Бюл. экспер. биологии. – 1979. – № 4. – С.347–349.

18. Бережков Н.В. Структурные основы старения клеток печени и возрастные особенности их реактивности // Арх. патологии. – 1989. – Т.51, №11. – С.40–47.

19. Березовский В.А. и др. Реактивность паренхимы печени крыс после введения экзогенного мелатонина // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 178–181.

20. Береснева О.Ю. и др. Экспериментальное исследование эффективности применения средств биопрофилактики для снижения токсического действия пыли хризотил–асбеста на печень // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №6. – С. 55–57.

21. Бессонова Е.Н., Лесняк О.М., Крохина Н.Б., Амосов М.Л. Случай лайм–боррелиоза с поражением печени (лайм–гепатит), протекающий с холестатическим синдромом // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. –2000. – №3. – С.17.

22. Блинкова Н.Б. и др. Реакция тучных клеток на повреждение печени при аллоксановом диабете у крыс // Рос.иммунол.журнал. – 2016. – Т.10(19), №2(1). – С. 543–545.

23. Блок Ю.Е. Результаты культивирования in vitro пункционных биопсий печени // В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – М., 1972. – Вып. 5. – С.314–320.

24. Блюгер А.Ф., Карташова О.Я. Репаративные процессы при некото-

- рых заболеваниях печени // Успехи гепатологии. – 1977. – Т.6. – С.120–132.
25. Бляхер М.С., Гуторова Н.М., Федорова И.М. и др. Численность субпопуляций лимфоцитов в селезенке и уровень пролиферации кровяной ткани у мышей при оперативных вмешательствах // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1996. – Т.121, №3. – С. 301–304.
26. Борзунов В.М., Кузнецов П.Л., Крохина Н.Б., Русяков Д.В. Гистоструктурные изменения печени и проявления синдрома эндогенной интоксикации при хронической HCV-инфекции // Фундаментальные исследования. – 2012. – №12–2. – С.223–227.
27. Бродский В.Я., Урываева И.В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. – М.: Наука, 1981. – 259с.
28. Ванюшин Б.Ф., Бердышев Г.Д. Молекулярно– генетические механизмы старения. – М.: Медицина. – 1977. – 296 с.
29. Веденская С.С., Груздев М.П., Крохина Н.Б. Характеристика патоморфологических изменений печени у больных хроническим вирусным гепатитом С молодого возраста с различными генотипами HCV // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 4(58). – С.61–65.
30. Веденская С.С., Крохина Н.Б., Груздев М.П. Морфологическая характеристика разных генотипических вариантов хронического гепатита С у больных молодого возраста // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №1. –С.57–61.
31. Григорян А. С. Выделение мультипотентных прогениторных клеток из фетальной печени человека // Гены и клетки. – 2006. – Т. 1. – №. 4.
32. Груздев М.П., Бастрикова Р.Ш., Крохина Н.Б. Особенности клинического течения хронического вирусного гепатита С с маркерами герпес-вирусных инфекций // Практическое руководство для врачей. – Изд. УГМА. –Екатеринбург. –2008. –16 с.
33. Данилова И.Г. и др. Влияние активации макрофагов на морфо-функциональное состояние тучных клеток печени крыс с аллоксановым диабетом // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т.10(19), №3. – С. 244–245.
34. Димов П.Г. Морфологическая и клиническая характеристика вариантов хронического активного гепатита и цирроза печени вирусной этиологии с различным эффектом хирургической стимуляции регенерации органа: Автореф. дис....канд.мед.наук. – Саратов. – 1990. – 22 с.
35. Долгая Н.Г., Григоренко А.А., Савинова Т.А. Морфологические и морфометрические изменения печени у больных с хроническим вирусным гепатитом Вис // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №. 4.
36. Донцов В.И., Крутько В.Н. Моделирование процессов старения:

новая иммуно– регуляторная теория старения // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. – №. 1. – С. 3–19.

37. Донцов В.И. Регуляция лимфоцитами клеточной пролиферации – альтернатива теории «противоопухолевого надзора»? // Иммунология. – 1989. – №.5 – С. 94–96.

38. Епифанова О.И., Полуновский В.А., Терских В.В. Регуляция размножения клеток в процессе специализации, старения и неопластической трансформации. – М.:ВИНИТИ. – 1988. – 100 с.

39. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №. 5. – С. 11–16.

40. Журавлева Л. В., Лахно О. В., Цивенко О. И. Печень и возраст: взгляд на проблему врача – терапевта. – 2012.

41. Завадская Е.Э. Цитологические механизмы репаративного роста печени в условиях ее хронического повреждения и частичной гепатэктомии: Автореф. дис....канд.биол.наук. – Ленинград, 1989. – 22 с.

42. Зуфаров К.А. Клеточные механизмы старения внутренних органов // В кн.: Клеточные механизмы приспособительных процессов. – Ташкент, 1984. – С. 3–7.

43. Иванова Н.А., Жданова Т.Ф. Кинетика процесса регенерации при экспериментальном хроническом гепатите // Регенерация, адаптация, гомеостаз: Сб. научн.тр. / Горьк. мед. Ин-т им. С.М. Кирова; Под ред. Б.П.Солопаева. – Горький. – 1990. – С.37–43.

44. Истомина О.Ф., Мощенко Т.Г., Петрашевская Т.Г. Некоторые функциональные и морфометрические показатели паренхимы печени при однократном действии высокой внешней температуры // Теоретич. и прикладные аспекты действия на организм экстремальных температур: Сб. научн. трудов. – Тюмень, 1987. – С. 74–83.

45. Калинин А.Л. Морфологические и патофизиологические особенности печени у пожилых пациентов // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – №. 1 (47).

46. Карев В.Е., Лобзин Ю.В., Цинзерлинг В.А. Сравнительная характеристика клинического течения, повреждения и регенерации печени при хронической HBV и HCV инфекции // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5. – №. 1. – С. 91–8.

47. Карташова О.Я. Регенерация гепатоцитов при заболеваниях человека // В сб.: Сравнительные аспекты изучения регенерации и клеточной пролиферации. – М., 1985. – Ч.1. – С.119–121.

48. Кириллов О.И. Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. – М.: Наука, 1977. – 117 с.

49. Климова Е.А., Знойко Н.Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. – ГЭОТАР– Медиа. – 2013.
50. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С // Кримский терапевтический журнал. – 2010. – №. 1. – С. 41–45.
51. Ковтун О.П. и др. Актуальные проблемы поражения гепатобилиарной системы у детей раннего возраста // Лабораторная диагностика в клинике инфекционной и соматической патологии: Сб. научн. тр. / Изд–во АМБ; Под ред. Я.Б. Бейкина, В.В. Фомина, В.А. Шалаева. – Екатеринбург. – 2010. – С. 105–112.
52. Кодолова Г.И., Костромина О.В., Каболина О.И. Влияние экстремальных факторов на течение репаративных процессов в печени // В кн.: Вопросы экспериментальной физиологии. – Екатеринбург: УрО РАН. – 1997. – С. 187–190.
53. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. СПб.: СпецЛит, 2010. – Т. 95.
54. Костромина О.В., Сазонов С.В., Шишмарева О.А., Ястребов А.П. Возрастные особенности распределения гепатоцитов по плоидности // Геронтология и гериатрия: Мат. межобл. науч.-практ. конф./ Под ред. акад. Ястребова А.П., проф. Мякотных. – Екатеринбург: Изд– во УрГМА. – 1999. – С.46–47.
55. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации (морфофункц. исслед.): Автореф. дис....докт. мед. наук. – Москва, 1992. – 32 с.
56. Кривошеев А.Б. и др. Сравнительная характеристика клинических проявлений и обменных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени у больных пожилого возраста // Доктор. Ру. – 2015. – №. 2– 2. – С. 22–23.
57. Крохина Н.Б. Возрастные изменения лимфоидного компонента воспалительного инфильтрата в печени больных хроническим гепатитом умеренной активности (морфометрическое исследование) // Геронтология и гериатрия: Сб. научн.тр. / Изд–во УГМА; Под ред. акад. А.П. Ястребова, проф. В.С. Мякотных. – Екатеринбург. – 2001.– С. 82–83.
58. Крохина Н.Б. Возрастные особенности регенераторных процессов в печени больных хроническим активным гепатитом (ХАГ) // Проблемы и гипотезы (Дайджест): Сб. научн.тр. / Изд–во УГМА; Под ред. А.П. Ястребова, А.А. Баталова. – Екатеринбург. –1998. – №1. – С. 39–40.
59. Крохина Н.Б. Диагностическая значимость морфологических критериев хронического вирусного гепатита С// Сб.: «Труды II Съезда Российского общества патологоанатомов». – М.: МВД. – 2006. – Т. 1. – С. 234–237.

60. Крохина Н.Б. и др. Состояние процессов полиплоидизации при хроническом активном гепатите у больных из разных возрастных групп // Геронтология и гериатрия: Сб. научн.тр. / Изд-во УГМА; Под ред. акад. А.П. Ястребова, проф. В.С. Мякотных. – Екатеринбург. – 1999. – С.47–48.

61. Крохина Н.Б. и др. Состояние регенераторных процессов в печени больных хроническим активным гепатитом // Прикладные аспекты морфогенеза и регенерации в онтогенезе и эксперименте: Сб. научн.тр. / Изд-во УГМА – Екатеринбург. – 1996. – С. 86–90.

62. Крохина Н.Б., Веденская С.С., Груздев М.П. Экспрессия неструктурного белка NS3 в клетках печени больных хроническим вирусным гепатитом С // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III Съезда Российского Общества патологоанатомов.– Самара: ООО «ИПК «Содружество». – 2009. – Т. 2. – С. 266–269.

63. Крохина Н.Б., Груздев М.П., Веденская С.С. Оптимизация морфолого–диагностических критериев активности и стадийности хронического вирусного гепатита С, обусловленного различными генотипами HCV // Морфологические ведомости. – 2009. – №1–2. – С. 129–132.

64. Крохина Н.Б., Кобелева Я.М., Ушакова Р.А. Морфологическая характеристика патологии печени у детей первого года жизни (по материалу гепатобиопсий) // Морфологические ведомости. – 2008. – №3–4. – С. 170–173.

65. Крохина Н.Б., Мельникова Т.М. Морфологическое исследование печени в оценке факторов прогноза при хроническом вирусном гепатите С // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №3. – С. 42–44.

66. Крохина Н.Б., Сазонов С.В., Ястребов А.П. Морфометрическое исследование гепатобиоптатов при хроническом активном гепатите у больных разных возрастных групп // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Сб. научн. тр. / Изд-во УГМА. – Екатеринбург. –1998. – С.85.

67. Крохина Н.Б., Сазонов С.В., Ястребов А.П., Серов Н.А. Оценка показателей регенераторной активности у больных хроническим вирусным гепатитом (ХГ) при старении // Актуальные вопросы медицины и экологии: Сб. научн.тр. / Изд-во УГМА. – Екатеринбург. – 1999. – С. 53.

68. Крохина Н.Б., Сазонов С.В., Ястребов А.П., Шешенина А.В. Возрастные особенности морфофункционального состояния гепатоцитов при репаративной регенерации у больных хроническим вирусным гепатитом // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2007. – №1. – С. 67–70.

69. Крохина Н.Б., Серов Н.А., Сазонов С.В. Регенераторные процес-

сы в печени больных хроническим активным гепатитом в период старения организма // Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии: Сб. научн. тр. / Изд-во УГМА; Под ред. А.П. Ястребова, В.С. Мякотных. – Екатеринбург. – 1997. – С. 120–122.

70. Крохина Н.Б., Ушакова Р.А., Кобелева Я.М. Значение гепатобиопсии в диагностике патологии печени у детей первого года жизни // Арх. патологии. – 2010. – №1. – С. 19–23.

71. Крохина Н.Б., Ушакова Р.А., Ковтун О.П. Клинико–морфологические особенности поражения гепатобилиарной системы у детей первого года жизни // Уральский медицинский журнал, 2010. – № 6 (71) – С.44–49.

72. Крохина Н.Б., Шешенина А.В., Сазонов С.В., Серов Н.А. Значение гистохимической и иммуногистохимической этиологической диагностики хронического вирусного гепатита В // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №1. –С. 78–81.

73. Крохина Н.Б., Шишмарева О.А. Значение полиплоидизации гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите у лиц пожилого возраста // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Сб. научн. тр. / Изд-во УГМА. – Екатеринбург. – 1999. – С. 316–317.

74. Крохина Н.Б., Ястребов А.П., Сазонов С.В. Исследование морфо–функционального состояния тучных и лимфоидных клеток в печени больных хроническим гепатитом (ХГ) умеренной активности в условиях возрастной инволюции организма // Вопросы медицинской и социальной помощи участникам войн, вооруженных конфликтов, лицам пожилого и старческого возраста: Сб. научн. тр. / Изд-во УГМА; Под ред. Засл. врача РФ С.И. Спектра. – Екатеринбург. – 2003. – С. 237–239.

75. Крохина Н.Б., Ястребов А.П., Сазонов С.В. Исследование морфо–функционального состояния лимфоидных клеток в печени больных хроническим гепатитом (ХГ) в условиях возрастной инволюции организма // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – №3-2 (15). – С. 26–27.

76. Кудрявцев Б.Н., Кудрявцева М.В., Сакута Г.А. и др. Исследование полиплоидизации гепатоцитов при некоторых хронических заболеваниях печени у человека // Цитология. – 1993. – Т. 35, №5. – С. 70– 83.

77. Кудрявцев Б.Н., Кудрявцева М.В., Сакута Г.А. и др. Кинетика клеточной популяции паренхимы печени человека в разные периоды его жизни // Цитология. – 1991. – Т.33, №8. – С.96– 109.

78. Кудрявцев Б.Н., Кудрявцева М.В., Завадская Е.Э. и др. Полиплоидия в печени человека в норме и при заболевании гепатитом // Цитология. – 1982. – Т. 24, №4. – С. 436– 443.

79. Кузнецов П.Л. и др. Морфологические признаки вирусных гепа-

титов В и С во взаимосвязи с некоторыми показателями цитолитического синдрома /Уральский медицинский журнал. 2011. –№1 (79) – С. 77–80.

80. Кузнецов С.В. и др. Возрастные особенности соотношения регенерации и повреждения гепатоцитов крыс при стрессе и патогенетические аспекты их коррекции // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29. – №3.

81. Кутукова Н.А., Назаров П.Г. Тучные клетки: роль в воспалении, восстановлении тканей и развитии фиброза // Цитокины и воспаление. 2014. Т.13, №2. – С. 11-20.

82. Кутукова Н.А. и др. Тучные клетки и старение // Успехи геронтологии Advances in gerontology. – 2016. – Т. 29. – №. 4. – С. 586-593.

83. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Искра А.И. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7–1.

84. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты. – Спб.: ИКФ «Фоллиант» . – 1999. – 104 с.

85. Люндуп А.В. и др. О роли синусоидальных клеток печени и клеток костного мозга в обеспечении регенераторной стратегии здоровой и поврежденной печени // Вестник трансплантол. и искусств. органов. – 2010. – №1. – С. 78–85.

86. Макеев О.Г. Роль гуморальных факторов в регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях на организм // В кн.: Очерки экспериментальной патофизиологии / Под ред. А.П. Ястребова. – Екатеринбург: Изд-во УрГМА. – 1999. – С. 48–67.

87. Маленков А.Г. Регуляция деления клеток, межклеточное взаимодействие, кейлоны // Кейлоны. – М., 1982. – С.6–9.

88. Малыгина Н.А. Старение клеток и возрастзависимые заболевания // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, №3–4. – С. 30–34.

89. Маянский Д.Н. Роль клеток соединительной ткани в процессах регенерации // Современные проблемы регенерации. – Йошкар-Ола: Марийск. гос. Ун-т. – 1980. – С. 114–123.

90. Меснянкина О.А. и др. Свободнорадикальные процессы в патологии печени у лиц пожилого возраста // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6. – №3. – С. 39–42.

91. Мещанинов В.Н. Влияние перекисного окисления липидов периферической крови на процессы возрастной инволюции у пациентов зрелого, пожилого и старческого возрастов при полиорганной патологии и в условиях коррекции // В кн.: Очерки экспериментальной патофизиологии / Под ред. А.П. Ястребова. – Екатеринбург: Изд-во УрГМА. – 1999. – С.365–384.

92. Мироджов Г.К., Павлов В.Л. Синусоидальные клетки печени: природа, функциональная характеристика и кооперативная взаимосвязь // *Арх. патологии.* – 1991. – №4. – С. 72–76.

93. Огнев С.И., Цап Н.А. Блинкова Н.Б. Сравнительная характеристика морфологических изменений стенки кистозных образований средостения, легкого, печени, селезенки при разной экспозиции воздействия аргонной плазмы // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2015. – №4 (1). – С. 105–106.

94. Огнев С.И., Цап Н.А., Крохина Н.Б. Морфологическое обоснование аргонноплазменной дезэпителизации кист паренхиматозных органов у детей // В сборнике статей: Второй Евразийский конгресс «Медицина, формация и общественное здоровье» с международным участием / УГМУ. – Екатеринбург. – 2015. – С. 98–100.

95. Онищенко Н.А. и др. Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени // *Гены и клетки.* – 2011. – Т. 6. – №2.

96. Орлов О.Г., Прудков М.И., Крохина Н.Б. Хирургическое лечение простых кист печени // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2009. – №3. – С. 112–116.

97. Павлов А.В. Характеристика клеточного состава печени крыс и кроликов в ходе репаративной регенерации после некоторых экстремальных воздействий // *Регуляция и функционирование биологич. систем.* – М., 1980. – С. 92–94.

98. Пальцев М.А., Кактурский Л.В., Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия, национальное руководство // М.: ГЭОТАР-МЕДИА. – 2011. – С. 195.

99. Петров С.В. и др. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – DESIGNstudio» RED». – 2012.

100. Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей // *Гены и клетки.* – 2008. – Т. 3. – №1, – С. 57–61

101. Погорецкая Х.В., Клищ И.Н. Активность окислительных процессов в микросомах печени крыс с токсическим поражением ацетаминофеном в зависимости от возраста // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – №6.

102. Подымова С.Д., Буеверов О.А. Гепатит С: современные подходы к диагностике и лечению // *Русс. мед. журнал.* – 1996. – Т.3, №1. – С. 4–8.

103. Полищук А.М. Особенности пролиферации гепатоцитов в растущей и регенерирующей печени // *Успехи совр. биол.* – 1983. – Т. 3, №6. – С.

451–456.

104. Постовит В.А. Возрастные особенности клиники вирусного гепатита В // В сб.: Вирусный гепатит В / Ленингр. сан-гигиен. мед. ин-т; Под ред. А.Ф. Подлевского. – Л., 1988. – С.84–87.

105. Проценко В.А., Шпак С.И., Доценко С.М. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. – М.: Медицина, 1987. – 128 с.

106. Пышкин С.А., Коваленко В.Л., Димов П.Г. Морфологические варианты хронического активного гепатита с различным эффектом хирургической стимуляции регенерации печени // Врачебное дело. – 1990. – №12. – С. 58–61.

107. Романчиков Ю.М. Факторы роста, вторичные мессенджеры и онкогены // Успехи соврем. биол. – 1991. – Т. 111, №1. – С. 19–33.

108. Рябина З.А., Бенюш В.А. Полиплоидная гипертрофия клеток в процессах роста и восстановления. – М.: Медицина, 1973. – 207 с.

109. Садриддинов А.Ф. Значение ядрышка во взаимосвязи полиплоидии и многоядерности печеночных клеток // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. – 2014. – №1–2.

110. Сазонов С.В. Особенности развития клеточной регенерации в печени // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Тез. докл. научн. конф. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1995. – С. 241.

111. Сазонов С.В. Особенности состояния пролиферативных процессов в условиях возрастной инволюции организма: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – Челябинск. – 1999. – с. 33.

112. Сазонов С.В., Ястребов А.П. Роль тучных клеток в регуляции регенерации тканей в условиях возрастной инволюции // В сб.: Общая и клиническая патофизиология (Мат. юбилейных Пашутиных чтений. Клиническая медицина, реабилитация и патофизиология. 10–12 февраля 1999 года). – СПб.: Изд-во НПЦ Технограф. – 1999. – С. 113–120.

113. Саркисов Д.С. Общие закономерности компенсаторно-приспособительных реакций и их структурного обеспечения. Материальные основы надежности биологических систем // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Рук-во АМН СССР / Под ред. Д.С. Саркисова. – М.: Медицина. – 1987. – Гл. 3. – С. 36–57.

114. Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П. Морфология компенсаторно-приспособительных процессов; Под ред. В.В. Серова. – (Итоги науки и техники. Сер. патологическая анатомия; Т. 4). – М.: ВИНТИ, 1983. – 135с.

115. Северин М.В., Юшков Б.Г., Ястребов А.П. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. – Екатеринбург: Изд-во Ур-

ГМА. – 1993. – 186 с.

116. Сенцов В.Г. и др. Влияние макрофагального звена иммунной системы на морфофункциональное состояние печени у крыс на ранних этапах формирования токсического гепатита у крыс // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – №2. – С. 300–302.

117. Серов В.В., Попов М.С., Попова И.В. и др. Характеристика взаимоотношений клеток инфильтрата и гепатоцитов при хроническом активном гепатите и его динамика в зависимости от степени тяжести // Актуальные проблемы клинической морфологии. – М.: Медицина. – 1982. – С.92–94.

118. Серов Н.А., Ковалева Н.Б., Постникова Т.Н., Крохина Н.Б. Лечение хронического гепатита С: варианты и результаты // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №3. – С. 36–39.

119. Серов Н.А., Крохина Н.Б., Калугина О.И., Постникова Т.Н. Неалкогольный стеатогепатит высокой степени активности с эволюцией в цирроз печени // Клиническая гепатология. – 2006. – №3. – С. 1–2.

120. Серов Н.А., Крохина Н.Б., Пинигина П.Ю. Роль морфологического исследования печени в дифференциальной диагностике хронических вирусных гепатитов // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол и колопроктол. – 1999. – №5. – С. 161

121. Серов Н.А., Подымова С.Д., Постникова Т.Н., Крохина Н.Б. Морфологическое состояние печени больных хроническим гепатитом с нормальным уровнем аминотрансфераз // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол и колопроктол. – 1999. – №4. – С. 45.

122. Серов Н.А., Постникова Т.Н., Крохина Н.Б., Сазонов С.В. Влияние противовирусной терапии на морфо-функциональное состояние печени у больных хроническим активным гепатитом // Вестник УГМА. – 1997. – №5. – С. 131–133.

123. Серов В.В. Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольного гепатитов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. – 1998. – №5. – С. 26–29.

124. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.

125. Серов Н.А., Сазонов С.В., Максимова Э.А. и др. Морфофункциональные критерии дифференциальной диагностики хронических гепатитов и компенсированных циррозов печени // Вестник УГМА. – Екатеринбург: Изд-во УрГМА. – 1995, вып.1. – С. 183–185.

126. Сидорова В.Ф. Возраст и восстановительная способность органов у млекопитающих. – М.: Медицина. – 1976. – 198с.

127. Советкина Н. В. и др. Характеристика соматической патологии у

людей пожилого и старческого возраста (обзор) // Успехи геронтол. – 2011. – Т. 24. – №4. – С. 438.

128. Солтыс Т.В. Компенсаторно-приспособительные эндэкологические реакции паренхимы печени в процессе формирования хозяино-паразитарных отношений при описторхозе на различных этапах онтогенеза: Автореф. дис... канд. биол. наук. – Сургут, 2002. – с. 22.

129. Ступина А.С., Межиборская Н.А., Квитницкая-Рыжова Т.Ю. и др. Ультраструктурные проявления адаптации при старении // Вестник АМН СССР. – 1986. – №10. – С. 25–30.

130. Султанова Л.И. Морфологические показатели печени при хроническом токсическом гепатите и его медикаментозной коррекции: Автореф. дис.... канд. биол. наук. – Ташкент, 1990. – 16 с.

131. Титов С.А., Крутько В.Н. Современные представления о механизмах старения // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, №2. – С. 118–123.

132. Тихомирова О.Н. и др. Характеристика изменений в печени и гормонального статуса у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – №3. – С. 89–96.

133. Труфакин В.А., Шмаков А.Н. Иммунная система и ее регуляторная роль в процессах пролиферации и дифференцировки в организме // Вестник АМН СССР. – 1991. – Вып. 12. – С. 23–28.

134. Урываева И.В. Рост и дифференцировка в системе структурно-функциональной единицы печени // Цитологические механизмы гистогенеза. – М., 1979.

135. Ушакова Р.А. и др. Клинико–морфологические варианты дебюта гепатитов при врожденной цитомегаловирусной инфекции и гепатите С // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, №1. – С. 28–34.

136. Ушакова Р.А. и др. Клинико-морфологические варианты нарушения структуры печени при цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №2. – С. 37–40.

137. Ушакова Р.А. и др. Цирроз печени у ребенка, сформировавшийся после дебюта аутоиммунного гепатита микст-НВV и герпес-вирусной этиологии // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2007. – №2. – С. 138–140.

138. Ушакова Р.А., Крохина Н.Б. Случай обратимости цирроза печени у ребенка с хроническим диффузным заболеванием печени // Уральский медицинский журнал. – 2008. – №6 (46). – С. 55–60.

139. Ушакова Р.А., Крохина Н.Б., Малямова Л.Н. Цирроз печени у ребенка, сформировавшийся после дебюта аутоиммунного гепатита микст-

HBV и герпес-вирусной этиологии // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2007. – №2. – С. 138.

140. Ушакова Р.А., Крохина Н.Б., Никитина Н.В., Кобелева Я.М. Современные аспекты поражения гепатобилиарной системы у детей // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №2 (20) – С. 135–139.

141. Ушакова Р.А., Шеина О.П., Козлова С.Н., Крохина Н.Б. Случай гигантоклеточного гепатита у ребенка первого года // Уральский медицинский журнал. – 2007. – №5. – С. 20–23.

142. Файзрахманов Р.Р. и др. Влияние «Профеталя»® в разных схемах терапии проникающего ранения глаза на процессы репаративной регенерации роговицы в поздний травматический период // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2007. – №2. – С. 87–90.

143. Фактор В.М., Урываева И.В. Полиплоидизация гепатоцитов мышцей при многократных воздействиях СС14 // Бюл. экспер. биологии. – 1980. – №11. С. 614–616.

144. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения // СПб: Гуманистика. – 2008. – 32 с.

145. Хмельницкий О.К., Ступина А.С. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении. – Л.: Медицина. – 1989. – 248 с.

146. Хохлов А.Н. Пролиферация и старение. Общие проблемы физико-химической биологии (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). – М., 1988. – 174 с.

147. Храмцова Ю.С. и др. Влияние тучных клеток на репаративную регенерацию тканей с разной степенью иммунологической привелегированности // Цитология. – 2016. – Т. 58. №5. – С. 356–363.

148. Цвиренко С.В. Состояние регенераторных процессов тканей в условиях воздействия на организм экстремальных факторов: Дис...д– ра мед. наук. – Челябинск. – 1993. – 435 с.

149. Цвиренко С.В., Сазонов С.В., Ястребов А.П. и др. Изменение состояния регенераторных процессов и содержания гликозаминогликанов в ткани печени при экстремальных воздействиях на организм // Радиационный фактор и здоровье человека на Урале: Сб. научн. трудов. – Екатеринбург: Изд-во УГМИ. – 1995. – С. 158–172.

150. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. – Екатеринбург: УрОРАН. – 2002. – с. 257.

151. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. патологии. – 1991. – Т. 53, №7. – С. 7–14.

152. Шешенина А.В., Крохина Н.Б., Сазонов С.В. Значение гистохимической и иммуногистохимической этиологической диагностики хронического вирусного гепатита В // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12. – №1. С. 34.

153. Шешенина А.В., Крохина Н.Б., Серов Н.А., Сазонов С.В. Морфологическое исследование поверхностного антигена вируса гепатита В при повреждении печени в условиях хронической HBV-инфекции // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №3. – С. 101–103.

154. Шиленок И.Г., Садовникова И.В., Садовникова В.В., Журавлев В.А. Стимуляция репаративных процессов в патологически измененной печени биологически активными веществами // Детская гастроэнтерология и проблемы педиатрии вчера, сегодня, завтра: Сб. научн. трудов / Под ред. А.И. Волкова, Ю.П. Ипатова. – Нижний Новгород, Изд-во Волго-Вятской акад. гос. службы. – 1999. – С. 143–144.

155. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л., Левакова И.А. и соавт. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии, новые задачи по контролю за этими инфекциями // Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. – 2000. – №3. – С. 28–31.

156. Шубич М.Г., Могильная Г.М. Гликопротеины и протеогликаны. Принципы их гистохимического анализа // Арх. анатомии. – 1979. – Т. 77, вып. 8. – С. 92–99.

157. Шур В.Ю. и др. Некоторые аспекты влияния серотонина на морфофункциональное состояние печени и процессы её регенерации // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4.

158. Эсауленко Е.В., Погромская М.Н. Хронический активный вирусный гепатит В и дельта с учетом регенерации ткани печени // Актуальные вопросы кишечных инфекций: Тез. докл. научн.-практ. конф., посвящ. 80-летию Чл.-кор. АМН СССР, действ. Гл.АН УзССР, проф. И.К. Мусабаева. – Ташкент, 1990. – С. 195.

159. Юшков Б.Г., Данилова И.Г., Храмова Ю.С. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – Т. 69. – №. 1. – С. 53–55.

160. Юшков Б.Г. и др. Влияние полигексаметилгуанидин гидрохлорида (ПГМГ) и четыреххлористого углерода (ССL4) на структурно-функциональные показатели печени крыс в процессе формирования острого токсического гепатита // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008. – №6. – С. 114–118.

161. Юшков Б.Г. и др. Регуляция миграции стволовых клеток при частичной гепатэктомии у мышей: роль системы фагоцитирующих мононуклеаров/ Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2008.

– №6. – С. 83–85.

162. Юшков Б.Г. и др. Экспрессия CD117 клетками печени: влияние системы фагоцитирующих мононуклеаров // Аллергология и иммунология. –2009. – Т. 10, №2. – С. 172.

163. Юшков Б.Г., Брыкина И.А., Крохина Н.Б. Макрофаги как возможные регуляторы дедифференцировки клеток печени и почек при повреждении органов // Медицинская иммунология. –2009. – Т. 11, №4–5. – С. 303–304.

164. Ягода А.В. Молекулярно–клеточные аспекты патогенеза, клиники и лечения хронического гепатита и цирроза печени: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 1994. 50 с.

165. Ястребов А.П., Сазонов С.В. Возрастные особенности состояния пролиферативных процессов в миелоидной ткани // В сб.: Вопросы экспериментальной физиологии. – Екатеринбург: Изд-во УрО РАН. – 1997. – С. 158–163.

166. Ястребов А.П., Сазонов С.В., Шишмарева О.А. Возрастные особенности пролиферативных процессов и распределения гликозаминогликанов в ткани печени // Геронтология и гериатрия: Мат. межобл. Научн-практ. конф / Под ред. проф. А.П. Ястребова, В.С. Мякотных. – Екатеринбург: Изд-во УрГМА, 1999. – С. 111–112.

167. Ястребов А.П., Сазонов С.В. Роль тучных клеток в регуляции регенерации тканей в условиях возрастной инволюции // Общая и клиническая патофизиология: Мат. юбилейных Пашутинских чтений. Клиническая медицина, реабилитация и патофизиология / Под ред. проф. В.Ю. Шанина. – СПб, Изд-во НПЦ «Технограф» . – 1999.– С. 113–120.

168. Ястребов А.П., Сазонов С.В. Роль тучных клеток в регуляции процессов физиологической клеточной регенерации // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург: Изд-во УрГМА. – 1995. – Вып. 1. – С. 42–47.

169. Ястребов А.П., Сазонов С.В. Возрастные особенности морфогенетической функции лимфоцитов // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург: Изд-во УрГМА. – 1998. – Вып. 7. – С. 115–117.

170. Al-Chalabi T. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre // Journal of hepatology. – 2006. – Vol. 45. – No. 4. – pp. 575–583.

171. Altmann H.–W., Loeschke K., Schenk K. Uber das Karyogramm der menschlichen Leber unter normalen und pathologischen Bedingungen // Virchows Arch. pathol.Anat. – 1966. – Bd 341. pp. 85–101.

172. Asahina K. et al. Multiplicative mononuclear small hepatocytes in adult rat liver: their isolation as a homogeneous population and localization to periportal zone // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2006. – Vol. 342. – No. 4. – pp. 1160–1167.

173. Basso A., Rossolini G., Piantanelli L. Determination of the optimal conditions to study DNA synthesis in cultures of mouse hepatocytes // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* – 1996. – Vol. 72, No. 3-4. – pp. 71–77.

174. Bazarny V. et al. Cellular mechanisms of dynamic electrostimulation influence on reparative processes in tissues // *17th Esprn European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2010. – pp. 15–16.

175. Bazarnyi V.V., Krokhina N.B., Bessonova Ye.N. Significance of biochemical tests in the diagnosis of chronic viral hepatitis C. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. – 2006. – No. 12. – pp. 14–16.

176. Benvegna L., Fattovich G., Noventa F. et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrosis // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74, No. 9. – pp. 2442–2448.

177. Bianchi L. Necroinflammatory liver disease // *Seminars in liver disease*. – 1986. – Vol. 6. – No. 3. – pp. 185–198.

178. Blinkova N. et al. Features of the regenerative processes in the rat liver exposed to alloxan diabetes with stimulation of macrophages functional activity // *Experimental and computational biomedicine: Russian Conference with International Participation in memory Professor Vladimir S. Markhasin [Электронный ресурс]/ Изд-во Урал. Ун-та. – Екатеринбург. – 2016. – С. 58.*

179. Blinkova N., Vedenskaya S., Grusdev M. Morphological features in liver of young people with chronic Hepatitis C // *J Liver*. – 2015. – 4,3. – P. 73. DOI 10.4172/2167–0889.S1.003

180. Brenndörfer E.D. et al. Anti-tumor necrosis factor α treatment promotes apoptosis and prevents liver regeneration in a transgenic mouse model of chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – No. 5. – pp. 1553–1563.

181. Brunt E.M. et al. Hepatocyte senescence in end stage chronic liver disease: a study of cyclin dependent kinase inhibitor p21 in liver biopsies as a marker for progression to hepatocellular carcinoma // *Liver international*. – 2007. – Vol. 27. – No. 5. – pp. 662–671.

182. Carrion A.F., Martin P. Viral hepatitis in the elderly // *The American journal of gastroenterology*. – 2012. – Vol. 107. – No. 5. – p. 691.

183. Celton-Morizur S. et al. The insulin/Akt pathway controls a specific cell division program that leads to generation of binucleated tetraploid liver cells in rodents // *The Journal of clinical investigation*. – 2009. – Vol. 119. – No. 7. – p. 1880.

184. Chamuleau R.A., Bosman D.K. Liver regeneration //

Hepatogastroenterology. – 1988. – Vol. 36, No. 6. – P. 309–312.

185. Chedid A., Sung C.C., Lepe M.R. et al. Expression of novel protein by regenerating hepatocytes and peripheral blood lymphocytes. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001, Nov. – Vol. 8, No. 6. – P. 1292–1294.

186. Chereshnev V.A. et al. The effect of polyoxidonium on immune response and morphological parameters of inflammation after experimental penetrating eye injury // Doklady Biological Sciences. 2012. – Vol. 443(1). – pp. 75–77.

187. Chung Y.H., Kim J.A., Song B.C. et al. Expression of transforming growth factor- α mRNA in livers of patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Cancer. – 2000, Sep. – Vol. 89, No. 5. – pp. 977–82.

188. Dalu A., Cronin G.M., Lyn-Cook B.D. et al. Age-related differences in TGF- α and protooncogenes expression in rat liver after a low dose of carbon tetrachloride // J. Biochem.Toxicol. – 1995, Oct. – Vol. 10, №5. – pp. 259–264.

189. Dalu A., Warbritton A., Bucci T.J. et al. Age- related susceptibility to chlordecone- potentiated carbon tetrachloride hepatotoxicity and lethality is due to hepatic quiescence // Pediatr. Res. – 1995, Aug. – Vol. 38, No. 2. – pp. 140–148.

190. Delladetsima J. et al. Hepatic progenitor cells in chronic hepatitis C: a phenomenon of older age and advanced liver disease // Virchows Archiv. – 2010. – Vol. 457. – No. 4. – pp. 457–466.

191. Desmet V.J. The amazing universe of hepatic microstructure // Hepatology. – 2009. – Vol. 50. – No. 2. – pp. 333–344.

192. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging // Hepatology. – 1994. – No. 19. – pp. 1513–1520.

193. Duncan A.W. et al. Frequent aneuploidy among normal human hepatocytes // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – No. 1. – pp. 25–28.

194. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Age- related decline in rectal mucosal lymphocytes and mast cells // European journal of gastroenterology & hepatology. – 2004. – Vol. 16. – No. 10. – pp. 1011–1015.

195. Duval F. et al. Liver fibrosis and mechanisms of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune response // International journal of inflammation. – 2015. – Vol. 2015.

196. Dygai A. M. et al. Stem cells in experimental chronic hepatitis // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2007. – Vol. 143. – No. 1. – pp. 136–139.

197. Engwerda C.R., Fox B.S., Handwerger B.S. Cytokine production by T lymphocytes from young and aged mice // J.Immunol. – 1996. – Vol. 156 (10).– pp. 3621–\3630.

198. Faggioli F. et al. Cell fusion is a physiological process in mouse liver // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – No. 5. – pp. 1655–1664.
199. Faggioli F., Vezzoni P., Montagna C. Single-cell analysis of ploidy and centrosomes underscores the peculiarity of normal hepatocytes // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – No. 10. – p. e26080.
200. Fan B. et al. Bone marrow mesenchymal stem cell from chronic hepatitis B patients differentiation into hepatocyte-like cells // *African Journal of Microbiology Research*. – 2012. – Vol. 6. – No. 17. – pp. 3866–3873.
201. Fausto N., Mead J. Regulation of liver growth: protooncogenes and transforming growth factors // *Lab. Invest.* – 1989. – Vol. 60, No. 1. – pp. 4–13.
202. Flaherty D., Wagner C., Gross C. Aging and lymphocyte subsets in the spleen and peripheral blood of the Sprague–Dawley rat // *Immunopharmacol.* – 1997. – Vol. 19, No. 2. – pp. 185–195.
203. Fleig W.E. Liver specific growth factors // *Scand. J.Gastroenterol. Supp.* – 1988. – Vol. 151. – pp. 31–36.
204. Franceschini B. et al. The complex functions of mast cells in chronic human liver diseases // *Digestive diseases and sciences*. – 2006. – Vol. 51. – No. 12. – pp. 2248–2256.
205. Frith J., Jones D., Newton J.L. Chronic liver disease in an ageing population // *Age and ageing*. – 2008. – Vol. 38. – No. 1. – pp. 11–18.
206. Fujimoto J. Gene therapy for liver cirrhosis. // *J.Gastroenterol. Hepatol.* – 2000, Mar. – Suppl 15. – P. d33–6.
207. Gadd V.L. et al. Characterisation of liver macrophages in chronic hepatitis C: role in an alternate pathway of liver regeneration and fibrosis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 26. – p. 11.
208. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. Liver: an organ with predominant innate immunity // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – No. 2. – pp. 729–736.
209. Gao B., Radaeva S., Park O. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases // *Journal of leukocyte biology*. – 2009. – Vol. 86. – No. 3. – pp. 513–528.
210. Gearhart T.L., Bouchard M.J. The hepatitis B virus X protein modulates hepatocyte proliferation pathways to stimulate viral replication // *Journal of virology*. – 2010. – Vol. 84. – No. 6. – pp. 2675–2686.
211. Gentric G., Celton–Morizur S., Desdouets C. Polyploidy and liver proliferation // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. – 2012. – Vol. 36. – No. 1. – pp. 29–34.
212. Gilgenkrantz H., de l’Hortet A.C. New insights into liver regeneration // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. – 2011. – Vol. 35. – No. 10. – pp. 623–629.
213. Gorla G.R., Malhi H., Gupta S. Polyploidy associated with oxidative

injury attenuates proliferative potential of cells // *Journal of cell science.* – 2001. – Vol. 114. – No. 16. – pp. 2943–2951.

214. Gremion C., Crabscheid B., Wolk B. et al. Cytotoxic T lymphocyte derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill by stander cells via Fas-Fash interaction // *J. Viral.* – 2004, Feb. – Vol.78, No 4. – pp. 2152–7.

215. Grizzi F. et al. Mast cells and the liver aging process // *Immunity & Ageing.* – 2013. – Vol. 10. – No. 1. – p. 9.

216. Groma V. et al. Ultrastrucrural aspects of liver regeneration in chronic hepatitis C patients // *Journal of Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – p. S194.

217. Guidotti J.E. et al. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes // *Journal of Biological Chemistry.* – 2003. – Vol. 278. – No. 21. – pp. 19095–19101.

218. Guidotti L.G., Chisari F.V. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* – 2006. – Vol. 1. – pp. 23–61.

219. Gupta S. Hepatic polyploidy and liver growth control // *Seminars in cancer biology.* – Academic Press, 2000. – Vol. 10. – No. 3. – pp. 161–171.

220. Hai N.I., Lee Y.S., Choi H. et al. PCNA expression and electron microscopic study of acinus-forming hepatocytes in chronic hepatitis B // *Korean J. Intern. Med.* – 2002, Jun. – Vol. 17, No. 2. – pp. 100–106.

221. Hasmall S.C., Roberts R.A. Hepatic ploidy, nuclearity, and distribution of DNA synthesis: a comparison of nongenotoxic hepatocarcinogens with noncarcinogenic liver mitogens // *Toxicology and applied pharmacology.* – 1997. – Vol. 144. – No. 2. – pp. 287–293.

222. Haynes L., Lipton P.J., Swain S.L. Age-related changes in CD4 cells receptor transgenic mice // *Mech. Ageing Dev.* – 1997. – Vol. 93, No.1-3. – P. 95–105.

223. Higami Y., Shimokawa I., Okimoto T. et al. Effect of aging and dietaly restriction on hepatocyte proliferation and death in male F344 rats // *Cell Tissue Res.* – 1997. – Vol. 288, No. 1. – pp. 69–77.

224. Hoare M. T-lymphocyte senescence and hepatitis C virus infection: – University of Cambridge, 2010.

225. Hoare M., Das T., Alexander G. Ageing, telomeres, senescence, and liver injury // *Journal of hepatology.* – 2010. – Vol. 53. – No. 5. – pp. 950–961.

226. Hodgson A.J., Keasler V.V., Slagle B.L. Premature cell cycle entry induced by hepatitis B virus regulatory HBx protein during compensatory liver regeneration // *Cancer research.* – 2008. – Vol. 68. – No. 24. – pp. 10341–10348.

227. Holmes G.E., Bernstein C., Bernstein H. Oxidative and other DNA damaged as the basis of aging / A review // *Mutation Res.* – 1992. – Vol. 275, No. 3–6. – P. 305.

228. Holt M.P., Cheng L.L., Ju C. Identification and characterization of

infiltrating macrophages in acetaminophen-induced liver injury // *Journal of leukocyte biology*. – 2008. – Vol. 84. – No. 6. – pp. 1410–1421.

229. Irvine K.M. et al. Senescent human hepatocytes express a unique secretory phenotype and promote macrophage migration // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2014. – Vol. 20. – No. 47. – p. 17851.

230. Ishigami A., Roth G.S. Age-related changes in DNA synthesis stimulated by epinephrine and isoproterenol in primary cultured rat hepatocytes // *J. Cell Physiol*. – 1994, Feb. – Vol. 158, No. 2. – pp.231–236.

231. Jansen P.L.M. Liver disease in the elderly // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 16. – No. 1. – pp. 149–158.

232. Jin Y.M., Yun C., Park C. et al. Expression of hepatitis B virus X protein is closely correlated with the high periportal inflammatory activity of liver diseases // *J. Viral. Hepat*. – 2001, Sep. – Vol.8, No. 5. – pp. 322–30.

233. Kitamura O., Hidaka T., Ashihara T. et al. Age-related changes in ploidy classes of liver cells in human and rats as studied by the Feulgen-DNA cytofluorometry // *Jap. J. Gastroenterol*. – 1979. – Vol. 76. – pp. 223–230.

234. Kitani K. Aging of the liver. Facts and theories // *Arch. Gerontol. Geriatrics*. – 1991. – Vol. 12, No. 2–3. – P. 133.

235. Kitano S., Venable S., Smith J.R. et al. Effect of aging on regulation of SDI-1 in rat hepatocytes // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 1996, Aug 5. – Vol. 225, No. 1. – pp. 122–127.

236. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. – 1981, No. 1. – pp. 431–435.

237. Koniaris L.G., Zimmers-Koniaris T., Hsiao E.C. et al. Cytokine-responsive gene-2/IFN-inducible models of liver and bileduct injury suggests a role in tissue regeneration // *J.Immunol*. – 2001. – Vol. 67, No. 1. – pp .399–406.

238. Kozurkova M., Misurova K., Kropacova K. Aging and radiation induced alterations of histones in regenerating rat liver // *Mech. Ageing Dev*. – 1993. – Vol. 72, No. 1. – pp. 37–48.

239. Kropacova K., Misurova E. Influence of age and gamma irradiation on the proliferative activity in regenerating rat liver // *Physiol. Res*. – 1992. – Vol. 41, No. 2. – pp. 135–140.

240. Kudryavtsev B.N. et al. Human hepatocyte polyploidization kinetics in the course of life cycle // *Virchows Archiv*. – 1993. – Vol. 64. – No. 1. – pp. 387–393.

241. Le Couteur D. G. et al. Old age and the hepatic sinusoid // *The Anatomical Record*. – 2008. – Vol. 291. – No. 6. – pp. 672–683.

242. Liaskou E., Wilson D.V., Oo Y.H. Innate immune cells in liver

inflammation // *Mediators of inflammation*. – 2012. – Vol. 2012.

243. Liu L. et al. The microenvironment in hepatocyte regeneration and function in rats with advanced cirrhosis // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55. – No. 5. – pp. 1529–1539.

244. Liu Y., Guyton K.Z., Gorospe M. et al. Age-related decline in mitogen-activated protein kinase activity in epidermal growth factor-stimulated rat hepatocytes // *J. Biol. Chem.* – 1996, Feb 16. – Vol. 271, No. 7. – pp. 3604–3607.

245. Lowes K.N., Groager E.J., Abraham L.J. et al. Upregulation of lymphotoxin beta expression in liver progenitor (oval) cells in chronic hepatitis C // *Gut*. – 2003, Sep. – Vol. 52, No. 9. – pp. 1327–32.

246. Lu P. et al. Microarray analysis of gene expression of mouse hepatocytes of different ploidy // *Mammalian Genome*. – 2007. – Vol. 18. – No. 9. – p. 617.

247. Makarova E.B. et al. Comparative Characteristics of the Morphology of Rabbit Lymph Nodes after Implantation of Porous Titanium with Composite Nanocoating and Hydroxyapatite Particles Embedded into Pores // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 151, No. 4. – pp. 488–491.

248. Margall-Ducos G. et al. Liver tetraploidization is controlled by a new process of incomplete cytokinesis // *Journal of cell science*. – 2007. – Vol. 120. – No. 20. – pp. 3633–3639.

249. Marshall A. et al. Relation between hepatocyte G1 arrest, impaired hepatic regeneration, and fibrosis in chronic hepatitis C virus infection // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – No. 1. – pp. 33–42.

250. Matsukuma S. et al. Aberrant cytokeratin 7 expression of centrilobular hepatocytes: a clinicopathological study // *Histopathology*. – 2012. – Vol. 61. – No. 5. – pp. 857–862.

251. Mendenhall C.L., Rouster S.D., Rosselle G.A. et al. Impact of chronic alcoholism on the aging rat: changes in nutrition, liver composition, and mortality // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1993, Aug. – Vol. 17, No. 4. – pp. 847–853.

252. Moriyama M. et al. Interferon therapy improves the irregular regeneration of hepatocytes in liver in patients with C-viral chronic hepatitis and liver cirrhosis // *Intervirology*. – 2007. – Vol. 50. – No. 2. – pp. 138–149.

253. Mossanen J.C., Tacke F. Role of lymphocytes in liver cancer // *Oncoimmunology*. – 2013. – Vol. 2. – No. 11. – p. 26468.

254. Mozhukhina T.G., Orlichenko L.S., Litoshenko A.Ia. The presence of mtDNA-like sequences in the DNA of liver chromatin fractions from rats of different ages // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* – 1994, Sep–Okt 5. – pp. 751–760.

255. Nakajima T. et al. Nuclear size measurement is a simple method for the assessment of hepatocellular aging in non alcoholic fatty liver disease: Comparison with telomere specific quantitative FISH and p21

immunohistochemistry // Pathology international. – 2010. – Vol. 60. – No. 3. – pp. 175–183.

256. Nakatani T., Inouye M., Mirochnitchenko O. Overexpression of antioxidant enzymes in transgenic mice decreases cellular ploidy during liver regeneration // Experimental cell research. – 1997. – Vol. 236. – No. 1. – pp. 137–146.

257. Orlichenko L.S., Beregovskaia N.N., Litoshenko A.Ia. Synthesis of mtDNA and proteins coded by mtDNA in liver mitochondrial fractions of rats of varying age // Ukr. Biokhim. Zn. – 1994, May–Jun. – Vol. 66, No. 3. – P. 33–39.

258. Pacifici R.E., Davies K.Y.A. Protein. Lipid and DNA-repair systems in oxidative stress / The free radical theory of aging revisited // Gerontology. – 1991. – Vol. 37, No. 1–3. – P. 166.

259. Pellicoro A. et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ // Nature reviews. Immunology. – 2014. – Vol. 14. – No. 3. – p. 181.

260. Phelouzat M.A., Arbogast A., Laforge T. et al. Excessive apoptosis of mature T-lymphocytes is a characteristic feature of human immune senescence // Mech. Ageing. Dev. – 1996, Jul 5. – Vol. 88, No. 1–2. – pp. 25–38.

261. Racanelli V., Rehmann B. The liver as an immunological organ // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – No. p. 1.

262. Ramadori G. et al. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair // J Physiol pharmacol. – 2008. – Vol. 59. – No. Suppl 1. – pp. 107–117.

263. Ranek L., Keiding N., Jensen S.T. A morphometric study of normal human liver cell nuclei // Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A. – 1975. – Vol. 83. – pp. 467–476.

264. Rea I.M., Stewart M., Campbell P. et al. Changes in lymphocyte subsets, interleukin 2, and soluble interleukin 2 receptor in old and very old age // Gerontology. – 1996. – Vol. 42, No. 2. – pp. 69–78.

265. Regev A., Schiff E. R. Liver disease in the elderly // Gastroenterology Clinics of North America. – 2001. – Vol. 30. – No. 2. – pp. 547–563.

266. Reinehr R., Häussinger D. CD95 death receptor and epidermal growth factor receptor (EGFR) in liver cell apoptosis and regeneration // Archives of biochemistry and biophysics. – 2012. – Vol. 518. – No. 1. – pp. 2–7.

267. Rigamonti C., Andorno S., Madulli S. et al. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C // Eur. J. Clin. Invest. – 2000, – Vol. 32, Suppl 1. – pp. 28–35.

268. Roth G.S., Hess G.D. Changes in the mechanisms of hormone and neurotransmitter action during aging: current status of the role of receptor and

post-receptor alterations // *Mech. Ageing and Develop.* – 1982. – Vol. 20. – No. 3.

269. Rozga J., Jeppsson B., Bengmark S. Hepatotrophic factors in liver growth and atrophy // *Brit. J. Exp. Path.* – 1985. – Vol. 66. – pp. 669–678.

270. Schmucker D. L. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? // *Experimental gerontology.* – 2005. – Vol. 40. – No. 8. – pp. 650–659.

271. Schmucker D.L., Sachs H. Quantifying dense bodies and lipofuscin during aging: a morphologist's perspective // *Archives of gerontology and geriatrics.* – 2002. – Vol. 34. – No. 3. – pp. 249–261.

272. Schmucker D. L., Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective // *Current gerontology and geriatrics research.* – 2011. – T. 2011.

273. Schramm C. et al. Autoimmune hepatitis in the elderly // *The American journal of gastroenterology.* – 2001. – Vol. 96. – No. 5. – p. 1587.

274. Seglen P.O. DNA ploidy and autophagic protein degradation as determinants of hepatocellular growth and survival // *Cell biology and toxicology.* – 1997. – Vol. 13. – No. 4–5. – pp. 301–315.

275. Sekoguchi S. et al. Role of cell-cycle turnover and oxidative stress in telomere shortening and cellular senescence in patients with chronic hepatitis C // *Journal of gastroenterology and hepatology.* – 2007. – Vol. 22. – No. 2. – pp. 182–190.

276. Sgro J.C. Site of origin of hepatotrophic portal blood factor involved in liver regeneration // *Surg. Form.* – 1973. – Vol. 24. – pp. 377–379.

277. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. – John Wiley & Sons, 2008.

278. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System: 10th ed. – 1997 – 714 p.

279. Sirma H. et al. The promoter of human telomerase reverse transcriptase is activated during liver regeneration and hepatocyte proliferation // *Gastroenterology* – 2011. – Vol. 141. No. 1. – pp. 326–337.

280. Song Z., Joshi-Barve S., Barve C.J. et al. Advances in alcoholic liver disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2004, Feb. – Vol. 6, No. 1. – pp. 71–76.

281. Taguchi K. et al. Significance of the relationship between irregular regeneration and two hepatocarcinogenic pathways: “De novo” and so called “dysplastic nodule hepatocellular carcinoma” sequence // *Journal of surgical oncology.* – 2005. – Vol. 92. – No. 2. – pp. 100–103.

282. Taguchi T., Ohashi M. Age-associated changes in template-reading fidelity of DNA polymerase alpha from regenerating rat liver // *Mech. Ageing Dev.* – 1996. – Vol. 92, №2–3. – pp. 143–157.

283. Tajiri K., Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly

// World journal of gastroenterology: WJG. – 2013. – Vol. 19. – No. 46. – p. 8459.

284. Tehkonina T. et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence // *Aging cell*. – 2010. – Vol. 9. – No. 5. – pp. 667–684.

285. Toyoda H. et al. Changes to hepatocyte ploidy and binuclearity profiles during human chronic viral hepatitis // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – No. 2. – pp. 297–302.

286. Toyoda H. et al. Conserved balance of hepatocyte nuclear DNA content in mononuclear and binuclear hepatocyte populations during the course of chronic viral hepatitis // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2006. – Vol. 12. – No. 28. – p. 4546.

287. Tsukamoto I., Nakata R., Kojo S. Effect of ageing on rat liver regeneration after partial hepatectomy // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1993. – Vol. 30, No. 4. – pp. 773–778.

288. Ueki T., Kaneda Y., Tsutsui H. et al. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats // *Nat. Med.* – 1999 – Vol. 5, No. 2. – pp. 226–230.

289. Vacca M. et al. Nuclear receptors in regenerating liver and hepatocellular carcinoma // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2013. – Vol. 368. No. 1. – pp. 108–119.

290. Viebahn C. S. et al. Invading macrophages play a major role in the liver progenitor cell response to chronic liver injury // *Journal of hepatology*. – 2010. – Vol. 53. No. 3. – pp. 500–507.

291. Vielhauer V., Sarafoff M., Gais P., Rabes H.M. Cell type-specific induction of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase mRNA expression in rat liver during regeneration, inflammation and preneoplasia // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2001– Vol. 127, No. 10 – pp. 591–602.

292. Vig P. et al. The sources of parenchymal regeneration after chronic hepatocellular liver injury in mice // *Hepatology* – 2006. – Vol. 43. No. 2. – pp. 316–324.

293. Wang M.J. et al. Reversal of hepatocyte senescence after continuous in vivo cell proliferation // *Hepatology*. – 2014 – Vol. 60. No. 1 – pp. 349–361.

294. Warren A. et al. The effects of old age on hepatic stellate cells // *Current gerontology and geriatrics research*. – 2011, Vol. 20.

295. Weglarz T.C., Degen J.L., Sandgren E.P. Hepatocyte transplantation into diseased mouse liver: kinetics of parenchymal repopulation and identification of the proliferative capacity of tetraploid and octaploid hepatocytes // *The American journal of pathology*. 2000. – Vol. 157. No. 6. – pp. 1963–1974.

296. Werling K., Szepesi A., Szentirmay Z. et al. Effect of hepatitis C virus on hepatocyte proliferation and DNA ploidy in patients with chronic hepatitis

C// Z. Gastroenterol. 2000, – Vol. 38, No. 7. – pp. 553-58.

297. Wu B.K. et al. Blocking of G1/S transition and cell death in the regenerating liver of Hepatitis B virus X protein transgenic mice // Biochemical and biophysical research communications. 2006. – Vol. 340. No. 3. – pp. 916–928.

298. Yamada T. et al. Increased polyploidy, delayed mitosis and reduced protein phosphatase-1 activity associated with excess copper in the Long Evans Cinnamon rat // Research communications in molecular pathology and pharmacology. 1998. – Vol. 99. No. 3. – C. 283–304.

299. Yamaji S. et al. Hepatocyte-specific deletion of DDB1 induces liver regeneration and tumorigenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. – Vol. 107. No. 51. – pp. 22237–22242.

300. Yamoto T., Ohashi Y., Teranishi M. et al. Age-related changes in the susceptibility to clofibric acid, a hypolipidemic agent, of male rat liver // Toxicol. Lett. 1995, – Vol. 78, No. 2. – pp. 141–145.

301. Yen T.C., King K.L., Lee H.C. et al. Age-dependent increases of mitochondrial DNA deletions together with lipid peroxidase and superoxide desmutase in human liver mitochondria // Free Radical Biol. Med. 1994 – Vol. 16, No. 2. – P. 207.

302. Zhang C.P., Tian Z.B., Liu X.S. et al. Effects of Zhaoyangwan on chronic hepatitis B and posthepatitic cirrosis // Word J.Gastroenterol. – 2004, – Vol. 10, No. 2. – pp. 295–8.

303. Zhou T., Edwards C.K.– 3td, Moutz J.D. Prevention of age– related T cell apoptosis defect in CD2– fas– transgenic mice [see coments] // J. Exp. Med. – 1995 – Vol. 182, No. 1. – pp. 129–137.

304. Zhu C. et al. Senescence related genes possibly responsible for poor liver regeneration after hepatectomy in elderly patients // Journal of gastroenterology and hepatology. 2014. – Vol. 29. No. 5. – pp. 1102–1108.

ПОЛИПЛОИДИЯ ГЕПАТОЦИТОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Информация о монографии:

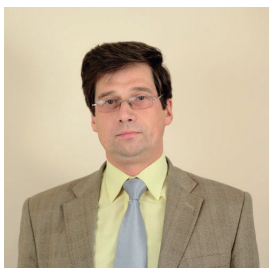
В монографии представлены результаты научной работы, посвященной комплексной оценке процессов клеточного деления, полиплоидизации и внутриклеточной регенерации в печени пациентов с хроническим активным гепатитом в разные возрастные периоды. Полученные данные расширяют возможности оценки состояния регенераторных процессов в печени при гистологической диагностике хронического гепатита у пациентов различных возрастных групп. Установлены новые закономерности представительства тучных и лимфоидных клеток в печени пациентов с хроническим гепатитом умеренной активности, определено их участие в репаративной регенерации гепатоцитов в условиях возрастной инволюции. Проведенные исследования дают теоретическое обоснование возможностей направленной коррекции возрастных изменений регенераторных процессов при хроническом гепатите через изменение морфо-функционального состояния тучных и лимфоидных клеток.

Издание представляет интерес для широкого круга врачей, гистологов, патологоанатомов, научных сотрудников, биологов, аспирантов, студентов медицинских вузов и биологических факультетов.

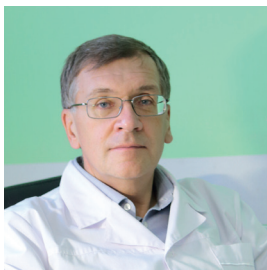
Информация об авторах:



Блинкова Н.Б. (Крохина Н.Б.) — ведущий научный сотрудник лаборатории патоморфологии ЦНИЛ Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, к.м.н., врач-патоморфолог, цитолог. Автор и соавтор 120 публикаций, 2 учебно-методических пособий для врачей, 2 патентов.



Сазонов С.В. — заместитель главного врача по науке, заведующий патолого-анатомическим отделением Института медицинских клеточных технологий МЗ СО, заведующий кафедрой Уральского государственного медицинского университета МЗ РФ, д.м.н., профессор, автор 405 научных публикаций, 6 монографий, 4 пособий для врачей, 2 медицинских технологий, 29 патентов.



Леонтьев С.Л. — основатель и главный врач Института медицинских клеточных технологий МЗ СО, издатель научного журнала «Вестник уральской медицинской академической науки», д.м.н., профессор, автор 172 научных публикаций, 3 монографий, 15 патентов.

Оригинал-макет подготовлен:
ООО «Редакция журнала “Вестник уральской медицинской академической науки”»
г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, 12а, оф. 917
Тел.: (343) 310-03-06
E-mail: vestnik-ural@yandex.ru

Подписано в печать 25.10.2017. Формат 60х84/16
Усл. печ. л. 10,06. Заказ №94. Гарнитура Times New Roman. Тираж 500
Типография «Юника» г. Екатеринбург, ул. Тургенева 13, оф.1319, тел. (343) 295-61-10