

УДК 616:003.93:616.36

Н.А. РикалоВінницький національний медичний
університет імені М.І. Пирогова**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ
РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТКАНИНИ
ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТА
ХРОНІЧНОМУ УШКОДЖЕННЯХ****Ключові слова:** ураження печінки,
репаративна регенерація,
механізми.**Резюме.** В оглядовій статті обговорюються механізми репаративної регенерації тканини печінки при її пошкодженні різними етіологічними факторами. Регенерація тканини печінки відбувається за рахунок проліферації, поліплоїдизації і гіпертрофії гепатоцитів. Значна поліплоїдизація гепатоцитів призводить до гіпофункції органа. Недостатність репаративної регенерації може сприяти хронізації процесу і формування цирозу печінки.

Біологічний ріст - один із проявів індивідуального розвитку організмів, пов'язаний зі збільшенням маси і об'єму тіла. Ріст здійснюється внаслідок переважання асиміляційних процесів в організмі над дисиміляційними. У людини ріст пов'язаний з поділом клітин, збільшенням їх розмірів і маси міжклітинної речовини. Ріст відбувається за рахунок гіперплазії - збільшення числа клітин (у кістках та інших органах) та гіпертрофії - збільшення розмірів клітин (у м'язах і нервовій тканині).

Еволюція визначила два основні варіанти завершення життя клітини - некроз і апоптоз, яким на тканинному рівні відповідають процеси проліферації та регенерації. Фізіологічна регенерація забезпечує процеси ремоделювання, тобто заміну старіючих і гинучих внаслідок природних клітинних процесів (апоптозу) клітин на нові, що походять із стовбурових клітинних резервів організму людини. У процес репаративної регенерації також залучені клітинні ресурси стовбурових просторів, які мобілізуються при патологічних умовах, пов'язаних з хворобами чи ушкодженням тканин, що ініціюють загибель клітин внаслідок некрозу. Відомо, що у період зрілості організму і при його старінні зміна і природня загибель клітин реалізується через апоптоз. У той же час розмір популяцій клітин, здатних до безперервного оновлення, визначається, переважно, дією факторів, які запобігають апоптозу. Тобто, апоптоз відіграє важливу стабілізаційну роль у підтриманні оптимальної кількості клітин у багатоклітинному організмі. Апоптоз, на відміну від некрозу, не спричиняє утворення лейкоцитарних інфільтратів і не провокує ріст сполучної тканини з виходом у склероз чи фіброгенез. Наслідком апоптозу як регульованої клітинної загибелі є клітинна регенерація [1].

Репаративна регенерація патологічно зміненої

© Н.А. Рикало, 2014

печінки може відбуватися як шляхом збільшення об'єму функціонуючої паренхіми, так і шляхом резорбції надлишку утвореного колагену, і спрямована на нормалізацію стромально-паренхіматозних взаємовідносин. Недостатність репаративної регенерації може слугувати передумовою хронізації патологічного процесу в органі [2-6]. Отже, актуальним питанням є стимуляція репаративної активності патологічно зміненої печінки і дослідження її механізмів [7, 8].

Відомо, що основним шляхом загибелі гепатоцитів при гострих та хронічних ВГ у дітей та дорослих є апоптоз [9-16]. Тому патогенетична терапія ХВГ має бути спрямована на зменшення патогенно індукованого апоптозу [4, 10].

Нормальний і репаративний ріст будь-якого органу, як відомо, може здійснюватися за рахунок трьох клітинних механізмів: збільшення кількості клітин (проліферація), збільшення числа геномів у клітинах (поліплоїдизація) та за рахунок росту цитоплазми клітин, не пов'язаного з їх проліферацією та поліплоїдизацією (гіпертрофія) [4, 17-19].

Класичною моделлю для відтворення типових патологічних процесів у печінці вважається токсичний гепатит, спричинений СС14 [20-26]. Введенням СС14 й етанолу можна порівняно легко і швидко викликати білкову та жирову дистрофію печінки, розлади кровообігу, порушення екскреції жовчі, тоді як фіброзування органу, особливо за типом цирозу печінки (ЦП), відбувається лише при певних умовах досліду та тривалого експерименту [20, 23, 25, 27, 28].

У більшості випадків експериментальний ЦП моделюється на білих статевозрілих щурах, шляхом ізольованого введення СС14 впродовж тривалого часу - від 2 до 13 місяців [23, 24, 27, 29-31], або в поєднанні з етанолом [20, 32]. Із морфологічних знахідок слід відмітити формування портального ЦП при комбінованому введенні

етанолу та СС14, за рахунок збільшення вмісту ацетальдегіду і лактату, які можуть стимулювати синтез колагену фібробластиами, що, у свою чергу, веде до накопичення СТ у печінці і розвитку цирозу [21, 28, 32], тоді як ізольоване введення СС14 призводить частіше до постнекротичного ЦП [20, 25].

Високоінформативним для визначення і оцінки загибелі гепатоцитів при патології печінки є метод проточної цитометрії (МПЦ) [33-36], який дозволяє набагато раніше, ніж гістологічно, виявити зміни, що свідчать про ушкодження печінки, зокрема анеуплоїдію, яка може передувати злоякісним змінам [19, 37].

Поліплоїдні клітини містять велику кількість ДНК у порівнянні з диплоїдними клітинами, завдяки синтезу ДНК без подальшого поділу клітини [17, 18, 38]. Поліплоїдія печінкових клітин з'являється у пізньому фетальному та ранньому постнатальному періодах [39]. Феномен поліплоїдії зустрічається як у рослин, нижчих форм живих організмів, так і в клітинах різних органів дорослих тварин і людини [40]. Виразна поліплоїдія клітин ссавців поєднується з кінцевою диференціацією та старінням клітини [17].

За допомогою МПЦ встановлено [41-44], що клітини паренхіми печінки у більшості дорослих (статевозрілих) тварин (мишей, щурів) є поліплоїдними і за нормальних умов не діляться або знаходяться у стані дуже низької проліферативної активності. Тоді як у новонароджених щурів паренхіма печінки містить переважно диплоїдні клітини (з набором ДНК 2с), які інтенсивно діляться. Двоядерні гепатоцити утворюються внаслідок ацитокінетичних мітозів і з'являються через декілька днів після народження, їх кількість значно збільшується через декілька тижнів. Поліплоїдизація паренхіми печінки відбувається шляхом чергування ацитокінетичних та поліплоїдизуючих реституційних мітозів за схемою: 2с -> 2с x 2 -> 4с x 2 -> 8с x 2 і т.д. Деталі цього процесу можуть відрізнятися у різних видів ссавців, але його вихідною точкою є пул одноядерних диплоїдних гепатоцитів. Тому, незважаючи на те, що чимало авторів справедливо вважає присутність двоядерних клітин у печінці показником її регенерації, саме пул одноядерних диплоїдних гепатоцитів значною мірою визначає регенераційний потенціал цього органу [8, 36]. Але регуляція плоїдності ДНК та її біологічне значення на сьогоднішній день є недостатньо вивченими [40].

З приводу значення поліплоїдії на сьогоднішній день існують різні думки. Деякі автори [14, 17, 18, 45] розглядають поліплоїдію як механізм ево-

люційного пристосування у відповідь на дію різних ушкоджуючих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, що відображає високий ступінь незворотної печінковоклітинної диференціації, яка знижує ризик геномних ушкоджень. Інші [39] констатують, що збільшення плоїдності корелює з накопиченням в клітинах продуктів ПОЛ, підвищенням експресії β -галактозидази і гену p21, а також збільшенням вірогідності переходу клітин в апоптоз. Існує думка, що поліплоїдизація гепатоцитів за дії ушкоджуючих факторів, наприклад, введення тваринам етанолу має розглядатися як захисний механізм, а збільшення кількості поліплоїдних гепатоцитів при етанол-індукованому гепатиті також частково може показувати антирегенераторний вплив етанолу на гепатоцити [46].

Відомо, що поліплоїдія підсилюється частковою резекцією печінки, токсин-індукованими хворобами печінки, при застосуванні специфічних факторів росту та гормонів, а також є компенсаторно-приспосувальним механізмом відбракування старіючих субпопуляцій клітин при патології в процесі старіння [8, 40, 47, 48]. Клітини печінки, які регенерували після часткової гепатектомії і мають значно більший середній рівень плоїдності, наділені меншою регенераторною здатністю, ніж гепатоцити інтактних щурів [40, 48, 49].

Вживання і продовження програм розвитку поліплоїдних клітин за наявності сприятливих факторів може спричинити неоплазію [40, 44, 50]. Аналіз регенераційного потенціалу печінки після її ушкодження показав, що паренхіматозні клітини, як і інші спеціалізовані клітини організму, втрачають реплікативний потенціал після настання кінцевої диференціації. Проте відомо, що втрата значної частини печінкової тканини компенсується за рахунок інтенсивного поділу диференційованих гепатоцитів, але без відтворення структури печінкових часточок [3, 51].

Таким чином, залишається не до кінця зрозумілим, чи має вплив збільшення плоїдності, яка спостерігається при репаративній регенерації печінки за умов патології, на виживання і функціональні властивості популяції гепатоцитів, чи впливає сам факт збільшення кількості ДНК і кількості ядер у клітинах на їх стійкість до стресових чинників і функцію.

Репаративна регенерація печінки проявляється проліферацією клітин паренхіми і сприяє не лише відновленню маси органу і підтриманню основних функцій печінки, але й резорбції позаклітинного матриксу [52].

Репаративна регенерація, на відміну від фізіо-

логічної, відбувається в патологічних умовах, пов'язаних із ушкодженням тканини, які ініціюють загибель клітин шляхом некрозу і передбачає заміну померлих клітин за рахунок ресурсів стовбурових клітинних резервів організму [1, 51, 53, 54]. Існування уніпотентних стовбурових клітин в печінці на сьогоднішній день доведено. Повідомляється, що гемопоетичні стовбурові клітини здатні трансдиференціюватися з утворенням гепатоцитів [53, 54]. Добре відомо, що стовбуровий простір клітин крові локалізований у кістковому мозку. Зокрема в ньому депоновані не лише гематогенні стовбурові клітини попередниці мієло-, лімфо-, еритро- і тромбоцитопоезу, але й мезенхімальні стовбурові клітини, мультипотентність яких реалізується в генерації елементів сполучної тканини, гепатоцитів, ендотеліоцитів, міобластів тощо [3, 53].

Стовбуровий простір печінки володіє унікальним реплікаційним потенціалом, оскільки складається відразу з трьох компонентів: гепатоцитів, які проявляють властивості уніпотентних поліплоїдних клітин, овальних клітин жовчних протоків Геринга і стовбурових клітин кісткового мозку [1]. Гепатоцити у ссавців представляють собою диференційовані поліплоїдні клітини, які при нормальних умовах стабільно знаходяться у фазі G0/G1 клітинного циклу. Тривалість існування таких мітотично інертних гепатоцитів відповідає тривалості життя людини [53]. Проте у випадку втрати частини паренхіми печінки гепатоцити проявляють практично безмежну здатність до розмноження при надзвичайно високій швидкості регенерації. Так, відомо, що при багаторазовій хірургічній резекції (в сумі від 70 до 80 % клітинної маси паренхіми печінки) її відновлення відбувається за 5-6 днів. В експериментах з отруєнням СС14 доведено, що навіть при восьмикратному введенні з інтервалом в 1 місяць відбувається повне відновлення маси ушкодженої печінкової тканини [48]. Також на трансгенних мишах (ALuPA, Fah-/-) доведено, що зрілі гепатоцити у порівнянні з іншими соматичними клітинами мають більший ліміт Хейфліка, проявляючи здатність до понад 100 реплікативних циклів і повністю репопулюють печінку у тварин VI-VII трансплантаційного покоління [6].

Отже, гепатоцити характеризуються здатністю до самовідновлення протягом усього життя організму, що є однією з основних характеристик клітин стовбурових просторів і дозволяє розглядати диференційовану клітину паренхіми печінки як уніпотентну стовбурову клітину [1, 19]. Вважають, що уніпотентність гепатоцитів пов'язана із поліплоїдним набором хромосом. У пост-

натальному онтогенезі розмноження гепатоцитів характеризується чергуванням завершених та ацитокінетичних мітозів, що відповідно веде до стану одно- і двоядерності. Двоядерні диплоїдні клітини не здатні до самовідновлення, в результаті чого у дорослих тварин ці поодинокі клітини печінки зберігаються як попередники всього ряду поліплоїдних гепатоцитів. Після ушкодження печінки мітози без цитокінезу виключаються і поділ клітин відбувається за традиційним, завершеним типом, у результаті чого популяція гепатоцитів, що проліферує, стає одноядерною. Таким чином, двоядерні клітини закладаються при нормальному повільному рості печінки як потенційні джерела майбутнього клону одноядерних поліплоїдних гепатоцитів з необмеженим числом нащадків в умовах регенерації [53].

Ще одним стовбуровим простором печінки є овальні клітини, що локалізуються в термінальних жовчних протоках - каналцях Геринга. Вважається, що овальна клітина є частково комітованою клітиною і розпізнається фенотипово, яка походить з латентного стовбурового резерву печінки [1, 55, 56]. Клітини цього резерву складають так званий факультативний стовбуровий резерв печінки, оскільки овально-клітинна проліферація починається лише тоді, коли блоковано поділ поліплоїдних гепатоцитів, що доведено експериментально [53, 57].

Для печінки встановлені також і позапечінкові джерела стовбурових клітин, здатних трансформуватися в овальні клітини і лінію диференційованих гепатоцитів, наприклад, клітини кісткового мозку [56, 58], ацинарні клітини тканини підшлункової залози [1]. Проте, незважаючи на надзвичайно високий регенераційний потенціал гепатоцитів, існує велика кількість захворювань, при яких настає печінкова недостатність.

Загальновізнано, що печінка має високу регенераційну можливість у відповідь на ушкодження хімічними речовинами чи часткову резекцію, що примушує гепатоцити переходити з фази спокою G0 у наступні фази клітинного циклу: G1, S, G2M. При цьому збільшується кількість популяцій диплоїдних клітин і зменшується кількість тетраплоїдних [43]. Проте відомо, що активація регенерації та поліплоїдизації робить можливим розвиток геномних ушкоджень та призводить до розвитку гепатоцелюлярної карциноми [45, 59].

При ушкодженні печінки збільшується співвідношення між диплоїдними (2c) та тетраплоїдними (4c) клітинами, що доводить наявність змін ДНК ядер гепатоцитів у відповідь на дію ушкоджуючих чинників [60, 61].

В експерименті на дорослих щурах доведено, що процеси проліферації та поліплоїдизації гепатоцитів у печінці контролюються ендокринною системою. Встановлено, що введення трийодтироніну істотно збільшує проліферативний потенціал гепатоцитів, оскільки при цьому зростає кількість клітин, які знаходяться у фазі синтезу (S) ДНК клітинного циклу (КЦ) [62]. Доведено, що статеві гормони та соматотропін суттєво не впливають на ці процеси. Також в експерименті встановлено, що плоідність ДНК гепатоцитів не залежить від статі тварин, тоді як вік є визначальним фактором цього явища, оскільки з віком збільшується кількість тетраплоїдних клітин і значно зменшується відсоток ядер клітин, які перебувають у S-фазі [45].

Ушкодження печінки, морфологічним проявом якого є загибель її паренхіми, стимулює регенерацію органу, активує різноманітні клітинні джерела до відновлення його маси. Вважають, що основним джерелом відновлення маси печінки після її часткової резекції є проліферація зрілих диференційованих гепатоцитів. Доведено, що ці клітини здатні суміщати тканинноспецифічні і проліферативні синтези. Тому головним джерелом збільшення кількості диплоїдних гепатоцитів, як у нормальній, так і в патологічно зміненій печінці, що регенерує, слід вважати проліферацію диплоїдних гепатоцитів, які вступають у мітотичний цикл активніше за поліплоїдні [40]. Відомо, що проліферативний потенціал різних субпопуляцій гепатоцитів може відрізнитися в декілька разів [1, 4]. Зменшення середнього рівня плоідності популяції може відбуватися і за рахунок переважної загибелі поліплоїдних гепатоцитів. Дані за можливість вибіркової загибелі поліплоїдних клітин існують [40, 39].

Відновлення втраченої маси паренхіми печінки поряд з проліферацією може відбуватися також за рахунок регенераційної гіпертрофії клітин [8]. Проте в процесі спонтанного відновлення циротично зміненої печінки щурів, спричиненої введенням тетрахлорметану, після припинення токсичного впливу переважне значення в прирості маси органу має проліферація, тобто регенераційна гіперплазія, а не гіпертрофія клітин [49, 63]. Посилена проліферація 2с-гепатоцитів безсумнівно свідчить про збереження високого регенераційного потенціалу ушкодженим органом. Проте не виключено, що підвищений рівень проліферативної активності клітин з диплоїдним ядром на певному етапі, коли відновлена нормальна маса паренхіми печінки, може стати процесом, який гальмує подальшу функціональну нормалізацію через конкурентні відносини між

тканинноспецифічним та проліферативним синтезом [8].

За результатами досліджень деяких авторів [47, 64], розвиток експериментального токсичного СС14 та етанол-індукованого гепатиту у статевозрілих тварин супроводжується збільшенням середнього рівня плоідності гепатоцитів більш ніж на 20 %, за рахунок збільшення як кількості октаплоїдних клітин, так і появи нетипових для інтактних тварин поліплоїдних ядер з набором ДНК 16с, і навіть двоядерних гепатоцитів з набором ДНК 16с x 2. Збільшена у порівнянні з нормою частка поліплоїдних клітин є характерною особливістю популяції гепатоцитів у патологічно зміненій печінці [8, 49].

Збільшення кількості клітин у S-фазі при частковій гепатектомії у молодих щурів спостерігали й інші автори [65], що свідчить, на їх думку, про посилену регенерацію печінки.

Регенерація циротично зміненої печінки після її часткової резекції на ранніх етапах відбувається головним чином за рахунок проліферації диплоїдних гепатоцитів (гіперплазії), а також за рахунок поліплоїдизації клітин паренхіми. Лише на кінцевих етапах домінує процес гіпертрофії клітин, який відбувався паралельно із деполіплоїдизацією паренхіми [8]. Навіть після відновлення маси ушкодженої печінки, структура популяції гепатоцитів патологічно зміненого органу продовжує відрізнитися від норми, зокрема частка високоплоїдних клітин в ньому залишається на порядок вище, ніж у нормальній печінці щурів однакового віку. Це є ще одним доказом того, що зниження середнього рівня плоідності популяції гепатоцитів досягається переважно за рахунок високої проліферативної активності низькоплоїдних гепатоцитів. Посилена проліферація 2с-гепатоцитів безсумнівно свідчить про збереження органом ураженим цирозом високого регенераторного потенціалу. Не виключено, що підвищений рівень проліферативної активності цих клітин на певному етапі, коли досягнута достатня для нормального функціонування маса паренхіми печінки, може стати процесом, який гальмує подальшу функціональну нормалізацію через конкурентні взаємини між тканинноспецифічними і проліферативними синтезами [8].

Експериментально встановлено, що у ушкодженій печінці відбуваються зміни складу популяції гепатоцитів - поява клітин більш високої плоідності, зсув розподілу за класами плоідності вправо [8, 42, 47, 49, 64].

При дослідженні плоідності ДНК одно- та двоядерних гепатоцитів у хворих на ХВГ встановлено, що відсоток тетраплоїдних та

октаплоїдних ядер гепатоцитів у клітинах з одним чи з двома ядрами є однаковим, і не залежить ні від активності запального процесу, ні від ступеня фіброзу, як і не залежить від етіології хронічного гепатиту [36].

За результатами проведеного нами дослідження, доведено, що характерною ознакою популяції гепатоцитів статевонезрілих щурів при експериментальному хронічному токсичному гепатиті є збільшення плоїдності ядерної ДНК $>8c$ (у 2,2 рази, $p<0,01$), зменшення відсотку ядер в інтервалі G0/G1 (на 7,1 %, $p<0,01$), збільшення - у S-фазі (на 58,3 %, $p<0,05$), збільшення індексу проліферації (на 23,0 %, $p<0,01$) та фрагментації ядерної ДНК (у 2 рази, $p<0,001$). Репаративна регенерація тканини печінки при її хронічному ушкодженні поєднаною дією етанолу та CCl₄ відбувається за механізмом поліплоїдизації ядер гепатоцитів, які є більш стійкими до дії ушкоджуючих чинників, проте не забезпечують виконання спеціалізованої функції [60].

Методи регенеративної медицини спрямовані на стимуляцію процесів відновлення втраченої функції - або через мобілізацію стовбурових ресурсів хворого організму, або шляхом введення аллогенного клітинного матеріалу. Одним із таких методів лікування є клітинна терапія (поняття запропонував Пауль Ніханс), яка увійшла в історію медицини як спосіб омолодження старіючого організму (найбільш відомими пацієнтами П. Ніханса були Томас Манн - прожив до 80 років, Папа Римський Пій XII - 82 роки, Сомерсет Моєм - 91 рік). Сучасний етап розвитку регенеративної медицини характеризується стрімким прогресом біотехнологій, що зумовлено успіхами в дослідженні біологічних властивостей стовбурових клітин [1].

Отже, невіршеною на даний момент є проблема вікових особливостей патогенезу гострих та хронічних уражень печінки різної етіології (токсичних, алкогольних, медикаментозних). Ефективність лікарських засобів раціональної патогенетичної терапії, які застосовуються при даній патології у пацієнтів різного віку, у порівняльному аспекті вивчена недостатньо. Актуальним питанням є фармакологічна стимуляція репаративної регенерації патологічно зміненої печінки і дослідження її клітинних механізмів.

Література. 1.Кухарчук А.Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть I : принципы и методы / А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сирман // Український медичний часопис. - 2004. - № 2 (40). - С. 70-77. 2.Гаврилюк О. М. Регенерація печінки : провідні механізми та морфологічні прояви / О. М. Гаврилюк // Гепатологія. - 2008. - № 2. - С. 16-23. 3.Сухих Г. Т. Трансплантациа эмбриональных гепатоцитов : экспериментальное обоснование нового

похода к лечению недостаточности печени // Бюл. экспериментальной биологии и медицины / Г. Т. Сухих, А. А. Штиль. - 2002. - Т. 134, № 12. - С. 604-610. 4.Туманский В. А. Физиологическое обновление и репаративная регенерация специализированных клеток / В. А. Туманский // Патология. - 2006. - № 2. - С. 19-31. 5.LaBrecque D. Liver regeneration : a picture emerges from the puzzle / D. LaBrecque // Amer. Journal Gastroenterology. - 1994. - V. 89, Suppl. 8. - S. 86-90. 6.Sandgren E. P. Complete regeneration after deletion of an albumin plasminogen activator transgene / E. P. Sandgren, R. D. Palmiter, J. L. Heckel // Cell. - 1991. - Vol. 66. - P. 245-7. 7.Бабак О. Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 6 (50). - С. 6-24. 8.Сакута Г. А. Клеточные механизмы регенерации циррозной печени крыс. II. Влияние частичной гепатэктомии на пролиферацию, полиплоидизацию и гипертрофию гепатоцитов / Г. А. Сакута, Б. Н. Кудрявцев // Цитология. - 2005. - № 5. - С. 379-387. 9.Березенко В. С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед.н: спец. 14.01.10 "Педіатрія" / В. С. Березенко. - Київ, 2007. - 39 с. 10.Apoptosis in liver diseases - detection and therapeutic applications / S. Ghavami, M. Hashemi, K. Kadkhoda [et al.] // Med. Sci. Monit. - 2005. - V. 11, N 11. - P. 337-345. 11.Apoptosis pathway of liver cells in chronic hepatitis [Електронний ресурс] / N. L. Chen, L. Bai, L. Li [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2004. - N 10 (21). - Режим доступу до журн. : <http://www.wignet.com/1007-9327/10/3201.asp>. 12.Glycoprotein E2 of Hepatitis C virus inhibits apoptosis / S. H. Lee, Y. K. Kim, C. S. Kim [et al.] // J. Immunol. - 2005. - N 175 (12). - P. 173-189. 13.Gregorio G. V. Viral Hepatitis / G. V. Gregorio, G. Mieli-Vergani, A. P. Mowat // Arch. Dis. Child. - 1994. - V. 70. - N 4. - P. 343-348. 14.401Hepatitis C virus core protein induces apoptosis-like caspase independent cell death / C. P. Berg, S. F. Schlosser, D. K. H. Neukirchen [et al.] // Virology J. - 2009. - N 6. - P. 213-15. 15.Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-Mediated apoptosis by enhancing Bid Cleavage and activation of Mitochondria Apoptosis Signaling Pathway / A. H. Chou, H. F. Tsai, Y. Y. Wu [et al.] // J. Immunol. - 2005. - N 174(4). - P. 2160-2166. 16.Mechanisms of hepatocellular death in acute liver failure of indeterminate aetiology in children / A. Mustafa, R. Mityr, K. Ngianga-Bakwin [et al.] // European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition : book of abstracts. - Budapest, 2009. - P. 52. 17.Brodsky W. Cell ployploidy: its relation to tissue growth and function / W. Brodsky, I. V. Uryvaeva // Int. Rev. Cytol. - 1997. - Vol. 50. - P. 275-332. 18.Hepatic nuclear ploidy distribution of dietary-restricted mice / M. H. Lu, W. G. Hinson, D. He [et al.] // Environmental health perspectives. - 1993. - V. 101, Suppl. 5. - P. 229-234. 19.Laconi E. Differential grown from carcinogenesis to liver regeneration / E. Laconi // Am. Journal Pathology. - 2000. - Vol. 156. - P. 389-392. 20.Мансуров И. Д. Экспериментальная патология печени / И. Д. Мансурова. - Душанбе : "Дониш", 1976. - 215 с. 21.Ширяева А. П. Состояние дыхательной цепи митохондрий крыс с экспериментальным токсическим гепатитом / А. П. Ширяева, Е. В. Байдюк, А. В. Аркадьева // Цитология. - 2007. - № 49 (2). - С. 125-132. 22.Cathepsins B and D drive hepatic stellate cell proliferation and promote their fibrogenic potential / A. Moles, N. Tarrats, J. C. Fernandez-Checa, M. Mari // Hepatology. - 2009. - Vol. 49, N 4. - P. 1300-1307. 23.Deficiency of NAD(P)H oxidase enhances hepatocellular injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration / G. Aram, J. J. Potter, X. Liu [et al.] // Hepatology. - 2009. - N 49 (3). - P.902-911. 24.Ginkgo biloba extract reverses CCl4-induced liver fibrosis in rats / Y. J. Luo, J. P. Yu, Z. H. Shi, L. Wang // World J. Gastroenterol. - 2004. - N 10 (7). - P. 1037-1042. 25.Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl4-induced liver fibrosis, persistence of activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration / R. Issa, X. Zhou, N. Trim [et al.] // FASEB J. - 2003. - N. 17. - P. 47-49. 26.Selenium supplementation decreases hepatic fibrosis in mice after chronic carbon tetrachloride administration / M. Ding, J. J. Potter, X. Liu [et al.] // Biol Trace Elem Res. - 2010. - N 133 (1). - P. 83-97. 27.Deficiency of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form oxidase enhances hepatocellular

injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration / M. S. Torbenson, E. Mezey, G. Aram [et al.] // *Hepatology*. - 2009. - N 49 (3). - P. 911-919. 28. Hepatocyte mitochondrion electron-transport chain alterations in CCl4 and alcohol induced hepatitis in rats and their correction with simvastatin / A. Shiryayeva, E. Baidyuk, A. Arkadjeva [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembranes*. - 2008. - Vol. 40. - P. 27-34. 29. Гудима А. А. Динаміка рівня ендогенної інтоксикації під впливом магнітолазерного випромінювання і ентросорбції в умовах тетрахлорметанового гепатиту / А. А. Гудима // *Вісник наукових досліджень*. - 1999. - № 1. - С. 45-46. 30. Altered liver gene expression in CCl4-cirrhotic rats is partially normalized by insulin-like growth factor-1 / E. Mirpuri, E. R. Garcia-Trevijano, I. Castilla-Cortazar [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* - 2002. - N 34. - P. 242-252. 31. Бакширов Ю. В. Экспериментальные и клинические аспекты применения энтеросорбции при хроническом токсическом гепатите / Ю. В. Бакширов, С. М. Тарабукина, Ж. Мутайхан // *Бюллетень СО РАМН*. - № 2. - 2007. - С. 72-76. 32. Зимин Ю. В. Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите / Ю. В. Зимин, С. П. Сяткин, Т. Т. Березов // *Вопросы медицинской химии*. - 2001. - Т. 47, № 3. - С. 346-352. 33. Давыдов В. Г. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В. Г. Давыдов, С. В. Бойчук, Р. Ш. Шаймарданов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. - 2007. - № 1. - С. 25-31. 34. Mitochondrial protection by low doses of insulin-like growth factor-1 in experimental cirrhosis [Електронний ресурс] / R. Perez, M. Garcia-Fernandez, M. Diaz-Sanchez [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2008, May. - N 14 (17). - Режим доступу до журн.: <http://www.wjnet.com/1007-9327/14/2731.asp>. 35. Omagari K. Flow cytometric analysis of the cellular DNA content in various liver diseases / K. Omagari, T. Imanishi, K. Makiyama // *Acta Med. Nagasaki*. - 1994. - Vol. 37. - P. 5-8. 36. Toyoda H. Conserved balance of hepatocytes nuclear DNA content in mononuclear and binuclear hepatocyte populations during the course of chronic viral hepatitis / H. Toyoda, T. Kumada, O. Bregerie [et al.] // *World J. Gastroenterology*. - 2006. - V. 12. - P. 4546-4548. 37. Digernes V. Flow cytometry of nuclear DNA content in liver cirrhosis and liver tumours in rats exposed acetylaminofluorene / V. Digernes, O. H. Iversen // *Virchows Archiv (Cell Pathol.)*. - 1984. - V. 47. - P. 139-146. 38. Nieter P. Polyploidy-more is more or less / P. Nieter, T. Griffiths - 1999. - Vol. 285. - P. 210-211. 39. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocytes replication and activates cell aging events / S. H. Sigal, P. Rajvanshi, G. R. Gorla [et al.] // *Amer. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 276. - P. 1260-1272. 40. Gorla G. R. Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells / G. R. Gorla, H. Malhi, S. Gupta // *J. Cell Sci.* - 2001. - Vol. 114. - P. 2943-2951. 41. Бродский В. Я. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка / В. Я. Бродский, И. В. Урываева / - М. : Наука, 1981. - 259 с. 42. Исследование полиплоидизации гепатоцитов при некоторых хронических заболеваниях печени у человека / Б. Н. Кудрявцев, М. В. Кудрявцева, Г. А. Сакута [и др.] // *Цитология*. - 1993. - № 35 (1). - С. 70-83. 43. Binucleation and polyploidization patterns in developmental and regenerative rat liver growth / P. Gerlyng, A. Abyholm, T. Grotmol // *Cell Proliferation*. - 1993. - V. 26. - P. 557-565. 44. Stein G. A method for investigating hepatocytes polyploidization kinetics during postnatal development in mammals / G. Stein, B. Kudryavtsev // *J. Theor. Biol.* - 1992. - V. 156. - P. 349-363. 45. Santiago T. Thyroid hormone regulation of rat hepatocytes proliferation and polyploidization / T. Santiago, B. P. Diaz, J. J. Cabrera [et al.] // *Am. J. Physiology*. - 1999. - V. 276. - P. 155-163. 46. Fogt F. Alterations in nuclear ploidy and cell phase distribution of rat liver cells in experimental alcoholic liver disease : relationship to antioxidant enzyme gene expression / F. Fogt, A. A. Nanji // *Toxicology and applied pharmacology*. - 1996. - V. 136, Iss. 1. - P. 87-93. 47. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е. В. Байдук, А. П. Ширяева, Н. Н. Безбородкина [и др.] // *Цитология*. - 2009. - № 10. - С. 797-805. 48. Фактор В. М. Полиплоидизация гепатоцитов миши при многократных воздействиях черыреххлористым

углеродом / В. М. Фактор, И. В. Урываева // *Бюллетень Экспериментальной биологии и медицины*. - 1980. - Т. 110, № 11. - С. 614-616. 49. Сакута Г. А. Клеточные механизмы регенерации циррозной печени крыс. I. Соотношение процессов пролиферации, полиплоидизации и гипертрофии клеток после прекращения хронического воздействия CCl4 / Г. А. Сакута, Б. Н. Кудрявцев // *Цитология*. - 1996. - № 38 (11). - С. 1158-1171. 50. Gupta S. Hepatic polyploidy and liver growth control / S. Gupta // *Semm. Cancer Biol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 161-171. 51. McKay R. Building animals from stem cells / R. McKay // *Ann. NY Acad.* - 2002. - Vol. 961. - P. 44. 52. Пирогова И. Ю. Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей / И. Ю. Пирогова, С. А. Пышкин // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 57-61. 53. Урываева И. В. Развитие ядерных аномалий и цитомегалической дегенерации при повреждении генома в клетках печени. / И. В. Урываева, Г. В. Делоне, Т. Л. Маршак // *Доклады АМН*. - 1996. - С. 703-705. 54. Hawley R. G. New feature: stem cells in the news / R. G. Hawley, D. A. Sobieski // *Stem Cells*. - 2002. - Vol. 20. - P. 103-104. 55. Alison M. R. Liver stem cells: a two compartment system / M. R. Alison // *Curr. Opin. Cell Biol.* - 1998. - Vol. 10. - P. 710-715. 56. Factor V. M., Radaeva S. A., Thorgeirsson S. S. Origin and fate of oval cells in Dipin-induced hepatocarcinogenesis in the mouse / V. M. Factor, S. A. Radaeva, S. S. Thorgeirsson // *Am. J. Pathol.* - 1994. - Vol. 145. - P. 409-422. 57. Liver regeneration in the rats with retrorsine induced hepatocellular injury proceeds through a novel cellular response. / G. L. Gordon, W. B. Coleman, D. S. Hixson [et al.] // *Am. Journal Pathol.* - 2000. - Vol. 156. - P. 607-619. 58. Alison M. R. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells / M. R. Alison, R. Poulson, R. Jeffery // *Nature*. - 2000. - Vol. 406. - P. 257. 59. Cell apoptosis and regeneration of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization / Z. Li, D.-Y. Hu, Q. Chu [et al.] // *World J. of Gastroenterology*. - 2004. - V. 10 (13). - P. 1876-1880. 60. Рикало Н. А. Патогенез хронических вирусных гепатитов В і С у дітей: вікові особливості, патогенетична терапія (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "патологічна фізіологія" / Н. А. Рикало. - Тернопіль, 2011. - 36 с. 61. Wang J. H. Nuclear DNA content of altered hepatic foci in a rat liver carcinogenesis / J. H. Wang, L. I. Hinrichen, C. M. Whitacre // *Cancer research*. - 1990. - V. 50. - P. 7571-7576. 62. Thyroid hormone regulation of rat hepatocytes proliferation and polyploidization / T. Santiago, B. P. Diaz, J. J. Cabrera [et al.] // *Am. J. Physiology*. - 1999. - V. 276. - P. 155-163. 63. Multiparameter flow cytometric analysis of hepatic nuclear RNA and DNA of normal and hepatotoxin-treated mice / P. J. Higgins, M. Pivnicka, M. Darzinkiewicz [et al.] // *Am. J. Pathology*. - 1984. - V. 115 (1). - P. 31-35. 64. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е. В. Байдук, А. П. Ширяева, Н. Н. Безбородкина [и др.] // *Цитология*. - 2009. - Т. 51, № 10. - С. 797-805. 65. Vitale M. Characterization and cell cycle kinetics of hepatocytes during rat liver regeneration : in vivo BrdUrd incorporation analysed by flow cytometry and electron microscopy / M. Vitale, R. Rizolli, G. Mazzotti // *Cell prolifer.* - 1991. - V. 24 (3). - P. 331-338.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Н. А. Рыкало

Резюме. В обзорной статье обсуждаются механизмы репаративной регенерации ткани печени при ее повреждении различными этиологическими факторами. Регенерация ткани печени происходит за счет пролиферации, полиплоидизации и гипертрофии гепатоцитов. Значительная полиплоидизация гепатоцитов приводит к гиподисфункции органа. Недостаточность репаративной регенерации может способствовать хронизации процесса и формирования цирроза печени.

Ключевые слова: поражение печени, репаративная регенерация, механизмы.

**MODERN CONCEPTIONS ABOUT OF THE
MECHANISMS OF REPARATIVE REGENERATION OF
LIVER TISSUE AT ACUTE AND CHRONIC INJURY**

N.A. Rikalo

Abstract. In the review article the mechanisms of reparative regeneration of liver tissue under its damage by various etiological factors are discussed. Regeneration of the liver tissue is due to proliferation, polyploidy and hypertrophy of

hepatocytes. Significant polyploidy of hepatocytes results in hypofunction of an organ. Failure of reparative regeneration can contribute to chronic process and the formation of liver cirrhosis.

Key words: liver injury, reparative regeneration, mechanisms.

N.I. Pirogov National Medical University (Vinnitsa)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.162-168.

Надійшла до редакції 01.11.2014

Рецензент – проф. О.І. Федів

© Н.А. Рикало, 2014