

А. Г. Скуратов¹, А. Н. Лызигов¹, Д. А. Зиновкин¹, И. А. Чешик², Д. Р. Петренев²

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь
²Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Исследованы морфологические показатели регенерации печени на экспериментальной модели резекции органа как у здоровых животных, так и у животных с токсическим поражением печени ретрорсином, а также влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на регенеративные процессы в печени.

Выявлено, что в механизмах регенерации здоровой печени после резекции участвуют в основном зрелые гепатоциты (их митотическая активность усилена, а ядерный аппарат клеток увеличен). При резекции печени на фоне ретрорсин-индуцированного поражения процессы регенерации резко ослаблены. После интрапортального введения мезенхимальных стволовых клеток при резекции печени наблюдается усиление регенеративных процессов как в здоровом органе, так и при ретрорсин-индуцированном его поражении.

Ключевые слова: резекция печени, экспериментальная модель, регенерация, ретрорсин, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация.

A. G. Skuratov¹, A. N. Lyzikov¹, D. A. Zinovkin¹, I. A. Cheshik², D. R. Petrenyov²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus
²Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF LIVER REGENERATION IN CASE OF PARTIAL HEPATECTOMY AND MESENCHYMAL STEM CELLS TRANSPLANTATION IN EXPERIMENT

Morphological figures of liver regeneration on the experimental model of organ resection of healthy animals and rats treated with retrorsine, as well as the influence of the transplantation of mesenchymal stem cells on the regenerative processes in liver are investigated.

It was revealed that the mechanism of regeneration of healthy liver after resection mainly involved mature hepatocytes with strengthening their mitotic activity and with increasing the nuclear apparatus. During the liver resection on the background of the retrorsin-induced injury the regeneration processes was greatly weakened. Intraportal transplantation of mesenchymal stem cells in liver resection contributed to improving the regenerative processes both in the healthy liver and in the case of the retrorsin-induced injury of the liver.

Keywords: liver resection, experimental model, regeneration, retrorsine, mesenchymal stem cells transplantation.

Введение. Печень является единственным внутренним органом у млекопитающих, который, обладая уникальной способностью к самообновлению, практически полностью восстанавливается после травмы [1, 2]. Дефицит ткани печени восполняется даже после обширных потерь до 75 % массы органа. Эту особенность используют в хирургии для безопасного и эффективного удаления резектабельных опухолей и кист печени, а также при парциальной трансплантации печени от живых доноров [3, 4].

В последние годы вопросы регенерации печени оказались в центре внимания систематических научных исследований в связи с определенными достижениями в области клеточных биотехнологий, в частности в изучении стволовых клеток [5–7]. В эксперименте модель резекции печени в различных вариантах до сих пор широко используется для исследования регенерации печени и разработки новых методов лечения печеночной недостаточности. Резекция печени у грызунов выполняется достаточно просто, при этом выживаемость животных высокая [8, 9].

Уникальная способность мезенхимальных стволовых клеток (МСК) к дифференцировке не только в мезодермальные клеточные линии (остеобласты, хондробласты, адипоциты, миоциты и кардиоциты), но и в немезодермальные клетки, в том числе гепатоциты, вызвала интерес

всем мире [9–11], что способствовало активному изучению влияния МСК на регенерацию печени при ее повреждении [12].

Цель работы – исследовать регенерацию печени на хирургической модели резекции органа здоровых животных и при ретрорсин-индуцированном поражении печени и оценить репаративный эффект трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Крысы самцы линии Wistar массой 250–300 г были разделены на 4 группы, по 10 животных в каждой:

группа 1 – здоровые крысы, которым выполнялась резекция 2/3 печени;

группа 2 – здоровые крысы, которым выполнялась резекция 2/3 печени с одномоментной интрапортальной трансплантацией МСК;

группа 3 – крысы с ретрорсин-индуцированным поражением печени, которым выполнялась резекция 2/3 печени;

группа 4 – крысы с ретрорсин-индуцированным поражением печени, которым выполнялась резекция 2/3 печени с одномоментной интрапортальной трансплантацией МСК.

Экспериментальная модель резекции печени. После лапаротомии передние доли (большую медиальную и левую боковую) печени крыс, составляющие примерно 65 % от массы печени (т. е. 2/3), лигировали в воротах и резецировали с последующим гистологическим исследованием. Выполняли контроль гемостаза. Рану брюшной стенки ушивали наглухо. Для изучения морфометрических показателей регенерации печени через 14 сут животных выводили из эксперимента путем передозировки галотана. Экстирпированную печень оценивали макро- и микроскопически. Орган фиксировали в 10 %-ном растворе забуференного формалина в течение 24–36 ч. Затем производили гистологическую вырезку патологоанатомических препаратов и помещали их в гистологические кассеты. Для проводки материала использовали тканевой процессор Microm STP-120 (Thermo Scientific, Германия) согласно протоколу. Затем исследуемый материал заливали в парафиновые блоки. На роторном микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые в дальнейшем монтировали на предметные несиланизированные стекла («Минимед», Россия). В дальнейшем производили окраску гематоксилином и эозином по стандартной методике. Полученные гистологические препараты заключали под покровные стекла с использованием монтирующей среды Biomount (Bio optica, Испания). Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689×1415 пикселей в 6 полях зрения. Подсчет производили с помощью пакета прикладных программ анализа изображения. Все измерения производили при 400-кратном увеличении, площадь первого поля зрения составила 118947,07 (299,11×397,67) мкм².

Морфометрически оценивали (при 400-кратном увеличении) показатели пролиферации гепатоцитов: диаметр и площадь ядра, площадь цитоплазмы, ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ), количество двухъядерных клеток, ядрышек в ядре и митозов на 10 полей зрения.

Ретрорсин-индуцированное поражение печени. Гепатотропный алкалоид ретрорсин вызывает токсическое поражение печени, блокирует деление гепатоцитов между фазами S и G₂ клеточного цикла. Клетки остаются заблокированными после синтеза ДНК и до фазы разделения «M». Для приготовления раствора ретрорсин (Retrorsine RS, Sigma, Франция) в виде порошка растворяли в 10 мл стерильной воды и HCl (pH 2,5), затем нейтрализовали раствором NaOH (0,1 N) до pH 7 и добавляли 0,15 моль/л NaCl. С промежутком в 2 недели дважды внутривентрально вводили конечный раствор ретрорсина (6 мг/мл) в дозе 30 мг/кг массы тела животного. Резекцию печени выполняли через 4 недели после второй инъекции препарата [13].

Выделение и культивирование МСК. МСК выделяли из жировой ткани паховой области животных по стандартной методике протокола и затем культивировали в CO₂-инкубаторе [14]. Для экспериментов использовали МСК второго–третьего пассажей. МСК типировали по характерной морфологии и по экспрессии маркерных генов (*CD90*, *CD29*, *CD44*, *CD45* и др.). Для трансплантации лабораторным животным МСК ресуспендировали в D-PBS и вводили пункционно атравматичной (Pencil point) спинальной иглой G26 в воротную вену в концентрации 3·10⁶ кле-

ток/мл. Объем суспензии вводимых стволовых клеток составил 2 мл/кг массы тела животного (0,5–0,6 мл на 1 крысу), скорость введения – 0,1 мл/с.

С целью треккинга в ближайшем посттрансплантационном периоде МСК прижизненно окрашивали с помощью флуоресцентных красителей CM-Dil по адаптированной к нашей лаборатории методике. Степень окрашивания МСК оценивали методом проточной цитометрии (прибор FC-500 Beckman Coulter, США). Для контраста дополнительно производили окраску ядер клеток красителем Dapi. Флуоресцентную микроскопию криопрепаратов печени, экстирпированной на 7-е сутки после интрапортального введения МСК животным с токсическим поражением печени, проводили на микроскопе NIKON Eclipse E200.

Статистические методы исследования. Статистический анализ данных проводили при помощи пакета Statistica 10 (StatSoft). Проверку соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка (*W*-критерий). Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, описывали с помощью медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух выборок количественных признаков использовали *U*-тест Манна–Уитни. Статистически значимым считали результат, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При окрашивании МСК красителем CM-Dil в клетках индуцировалось свечение в красном спектре. Ядра были мечены красителем Dapi (контрастированы синим цветом). Через 7 сут после интрапортального введения меченых МСК при проведении флуоресцентной микроскопии криопрепаратов печени выявлены очаги специфической флуоресценции, инкорпорированные преимущественно в перипортальных зонах печеночных долек (рис. 1).

Исследование регенерации печени после резекции (группа 1). Резецированные доли печени (0-е сутки эксперимента) имели правильную гистоархитектонику, четко дифференцировались печеночные дольки с центральным расположением центральных вен. Сосуды и желчные протоки триад не имели патологических изменений (рис. 2).

На 14-е сутки после резекции масса печени восстановилась за счет гипертрофии оставшейся доли органа. До резекции она составляла 12,2 (11,8; 12,7) г, через 14 сут – 12,0 (11,7; 12,5) г; $p < 0,05$. При обзорной микроскопии отмечались новообразованные дольки с пролиферирующими гепатоцитами, желчными протоками и сосудами. В цитоплазме гепатоцитов наблюдалась выраженная зернистая пылевидная дистрофия (признак функционального напряжения органа). Определялись пролиферирующие гепатоциты, диффузная инфильтрация единичными гистиоцитами и мелкими лимфоцитами, полнокровие синусов, увеличенные в размерах ядра гепатоцитов, ядрышки (от 1 до 3), митозы и двухъядерные гепатоциты (рис. 3).

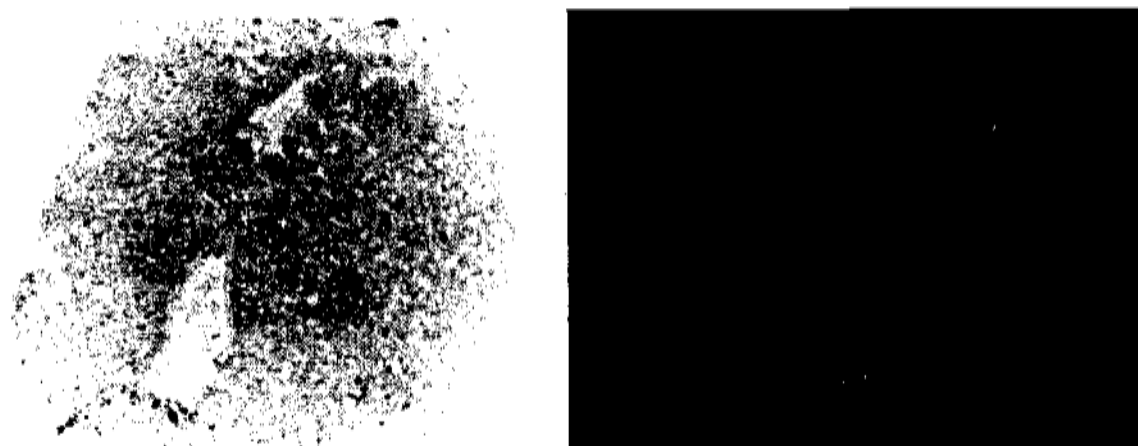


Рис. 1. Флуоресцентная микроскопия печени: слева – инвертированная (черные включения – меченые МСК); справа – совмещенные слои микрофотографий в красном, зеленом, синем спектрах (светлые элементы – меченые МСК). $\times 200$

Fig. 1. Fluorescence microscopy of the liver: on the left – inverted (black inclusions – labeled MSC), right – aligned layers of micro photos in red, green, and blue spectra (bright elements – labeled MSC). $\times 200$

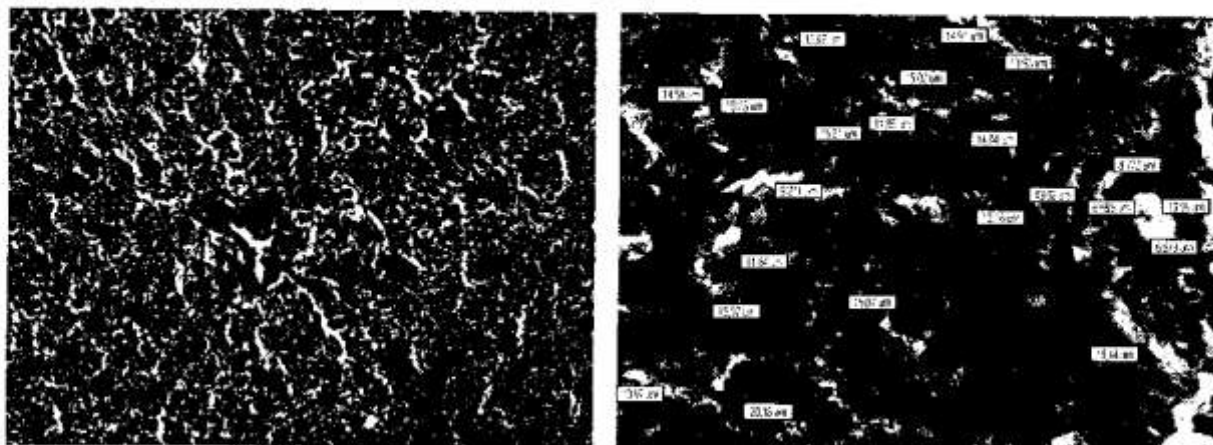


Рис. 2. Резецированная доля печени (0-е сутки), порталный тракт (слева $\times 200$, справа $\times 400$). Измерение диаметра ядер гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 2. Resected lobe of the liver (0th day), the portal tract (on the left $\times 200$, on the right $\times 400$). Measurement of the nucleus diameter of hepatocytes. Hematoxylin-eosin stain

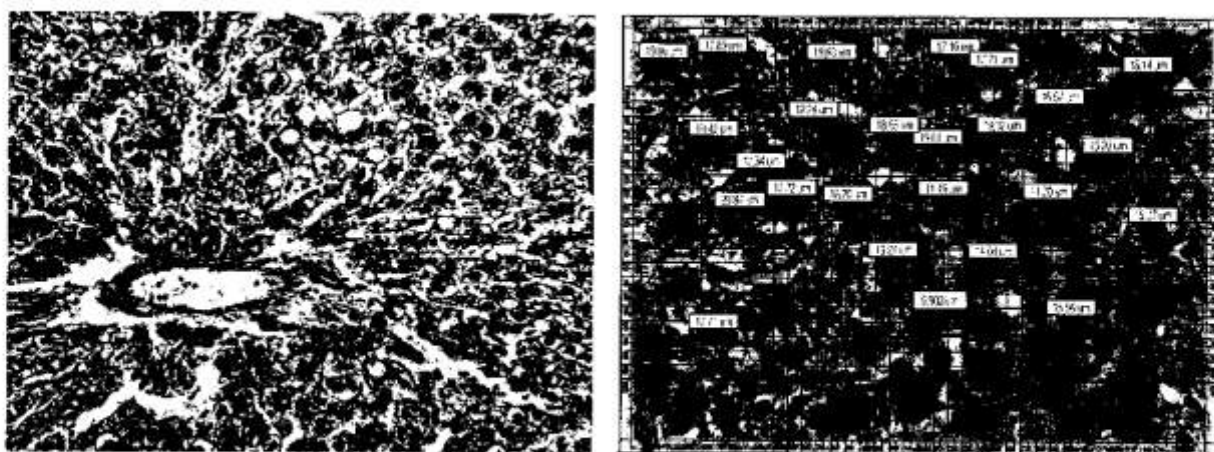


Рис. 3. Микроскопия печени животных группы 1 (14-е сутки), порталный тракт (слева $\times 200$, справа $\times 400$). Измерение диаметра ядер гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 3. Microscopy of the liver of the animals of group 1 (14 th day), the portal tract (on the left $\times 200$, right $\times 400$). Measurement of the nucleus diameter of hepatocytes. Hematoxylin-eosin stain



Рис. 4. Микроскопия печени животных группы 2 (14-е сутки): увеличение ядер в размерах, выраженная пылевидная дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

Fig. 4. Microscopy of the liver of the animals of group 2 (14 th day): the increase in the size of nuclei, the expressed dusk-like dystrophy of hepatocytes. Hematoxylin-eosin stain. $\times 200$

Резекция печени с трансплантацией МСК (группа 2). На 14-е сутки после резекции с одномоментной интрапортальной трансплантацией МСК в печени отмечалась пролиферация гепатоцитов, желчных протоков и сосудов. Определялись увеличенные в размерах ядра гепатоцитов, ядрышки (от 1 до 4), митозы (1–2) в 10 полях зрения и двухъядерные клетки (рис. 4).

Сводные количественные данные морфометрических показателей ткани печени животных групп 1 и 2 представлены в табл. 1, статистический анализ данных – в табл. 2.

Таблица 1. Морфометрические показатели ткани печени животных групп 1 и 2

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	0-е сутки	14-е сутки	0-е сутки	14-е сутки
Диаметр ядра, мкм	15,5 (13,3–16,2)	18,2 (13,7–19,4)	16,1 (19,2–25,3)	22,5 (18,7–25,3)
Площадь ядра, мкм ²	242,1 (168,4–289,1)	287,6 (189,4–323,3)	255 (221,2–267,7)	483,5 (419,6–501,2)
Площадь цитоплазмы, мкм ²	2095,1 (1889,4–2154,2)	2134,5 (1903,5–2345,2)	2032,3 (1843,5–2436,6)	2381,1 (1834,3–2453,7)
Ядерно-цитоплазматический индекс	0,116	0,135	0,125	0,203
Двухъядерные клетки	0	2	0	2,2
Ядрышки	1,2 (1,0–1,7)	1,9 (1,0–2,3)	1,3 (1,0–1,7)	2,1 (1,3–2,3)
Митозы	0	1	0	2

Таблица 2. Статистический анализ морфометрических показателей печени животных групп 1 и 2 на 14-е сутки после резекции (критерий Манна–Уитни)

Показатель	Z	p
Диаметр ядра, мкм	3,860	0,0001
Площадь ядра, мкм ²	3,618	0,0001
Площадь цитоплазмы, мкм ²	3,221	0,0001
Ядерно-цитоплазматический индекс	3,527	0,0001
Двухъядерные клетки	3,899	0,0001
Ядрышки	3,111	0,0001
Митозы	3,765	0,0001

Как видно из данных табл. 1 и 2, выявлены статистически значимые различия в морфометрических показателях регенерации печени у животных групп 1 и 2. По-видимому, трансплантация МСК способствовала усилению выраженности пролиферативных процессов в печени после резекции как на клеточном, так и на тканевом уровне.

Исследование регенерации печени после резекции на фоне ретрорсин-индуцированного поражения (группа 3). При введении крысам ретрорсина наблюдалась картина токсического поражения и жировой дистрофии печени. Клеточная пролиферативная и инфильтративная реакция были незначительными, наблюдалась слабо выраженная лимфоидная инфильтрация портальных трактов. Отмечалось уменьшение числа клеток в одном поле зрения и увеличение размера гепатоцитов. Резецированные доли печени (0-е сутки) имели правильную гистоархитектонику, четко дифференцировались печеночные долилки с центральным расположением центральных вен. В гепатоцитах определялись дистрофические изменения умеренной степени выраженности.

На 14-е сутки после резекции процессы регенерации были ослаблены по сравнению с таковыми в здоровой печени. Выявлялись отдельные гепатоциты с эозинофильной цитоплазмой и кариорексисом. Ядра гепатоцитов слабо увеличены в размерах, ядрышки – единичные. Отмечались крупно- и мелкокапельная дистрофия гепатоцитов, преимущественно по периферии печеночных долек, зернистая дистрофия гепатоцитов как признак функционального напряжения органа, единичные пролиферирующие гепатоциты с 1–2 крупными ядрышками, а также слабо выраженные некробиотические изменения, венозное полнокровие сосудов стромы (рис. 5).

Резекция печени на фоне ретросин-индуцированного поражения с трансплантацией МСК (группа 4). Через 14 сут после резекции и трансплантации МСК печень восстановила свой объем и массу. При этом масса печени статистически значимо больше, чем в случае резекции без введения МСК: 11,7 (11,2; 12,5) г и 8,1 (7,8; 8,6) г соответственно, $p > 0,05$. Паренхима печени темно-коричневого цвета, с хорошо выявляемой, характерной для данного органа зернистостью. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, проходимы. Микроскопически доли печени имели правильную гистоархитектонику, четко дифференцировались печеночные дольки с центральным расположением центральных вен. Отмечалось повышение митотической активности гепатоцитов. Наличие пылевидных включений в цитоплазме свидетельствовало о функциональной напряженности органа. Сосуды и желчные протоки триад не имели патологических изменений. В единичных гепатоцитах определялись дистрофические изменения слабой степени выраженности или эозинофильная цитоплазма и кариорексис. Ядра гепатоцитов крупные, с хорошо определяемым хроматином, ядрышками. Микроскопически в перипортальной зоне выявлены

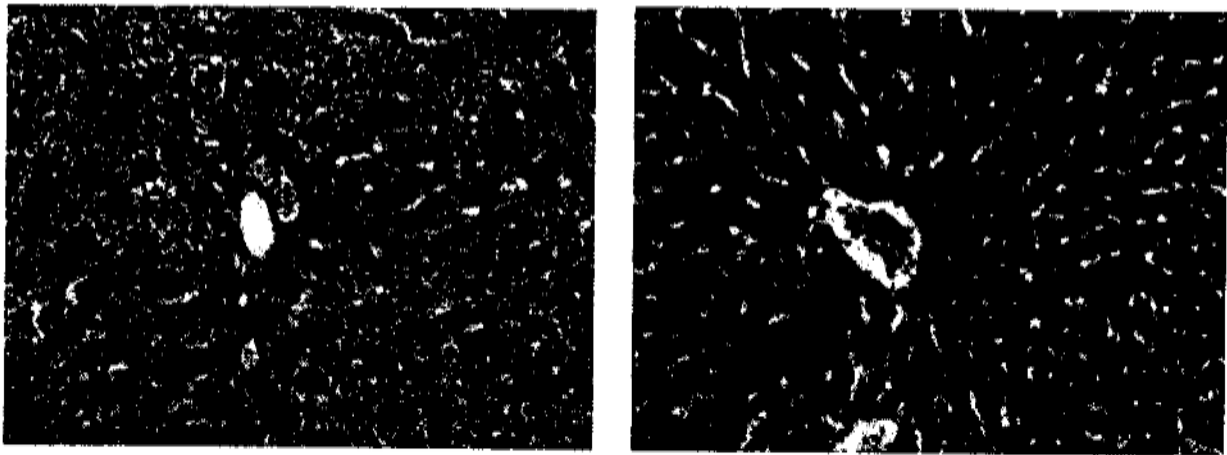


Рис. 5. Микроскопия печени животных группы 3: слева – резецированная доля печени (0-е сутки) с дистрофическими изменениями гепатоцитов, справа – единичные гепатоциты с кариорексисом и эозинофильной цитоплазмой (14-е сутки). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

Fig. 5. Microscopy of the liver of the animals of group 3: on the left – resected lobe of the liver (0th day) with the dystrophic changes in hepatocytes, on the right – single hepatocytes with karyorhexis and eosinophil cytoplasm (14th day). Hematoxylin-eosin stain. $\times 200$

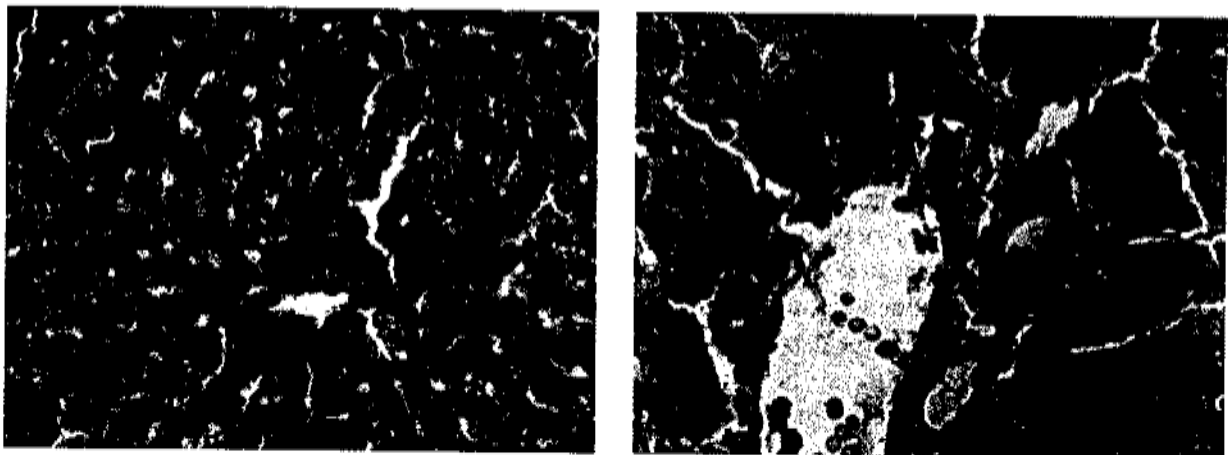


Рис. 6. Микроскопия печени животных группы 4 (14-е сутки): гепатоциты с крупными ядрами и хорошо дифференцируемым хроматином, пролиферация гепатоцитов и эпителия желчных протоков (слева $\times 200$, справа $\times 400$). Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 6. Microscopy of the liver of the animals of group 4 (14th day): hepatocytes with large nuclei and well differentiable chromatin, the proliferation of hepatocytes and epithelium of the bile ducts (on the left $\times 200$, on the right $\times 400$). Hematoxylin-eosin stain

пролиферирующие гепатоциты с реактивной атипией ядер (за счет увеличения ядерного компонента в ядерно-цитоплазматическом соотношении), а также конденсации хроматина, преимущественно по периферии сосудов венозного русла. Выявлялись двухъядерные гепатоциты, 1–4 ядрышка. Желчные протоки – с пролиферацией эпителия (рис. 6).

Сводные количественные данные морфометрических показателей ткани печени животных групп 3 и 4 представлены в табл. 3, статистический анализ данных – в табл. 4.

Таблица 3. Морфометрические показатели ткани печени животных групп 3 и 4

Показатель	Группа 3		Группа 4	
	0-е сутки	14-е сутки	0-е сутки	14-е сутки
Диаметр ядра, мкм	18,7 (13,3–16,1)	21,8 (19,2–24,5)	18,5 (13,3–19,2)	25,1 (18,8–26,8)
Площадь ядра, мкм ²	356,9 (243,4–224,1)	472,7 (423,3–497,6)	345,1 (268,4–389,1)	522,7 (442,3–686,2)
Площадь цитоплазмы, мкм ²	2121,1 (1769,4–2254,2)	2124,2 (1657,5–2101,2)	2195,1 (1889,4–2354,2)	2064 (1547,1–2125,3)
Ядерно-цитоплазматический индекс	0,168	0,222	0,157	0,253
Двухъядерные клетки	0,5	1,5	0,7	2,0
Ядрышки	1,5 (1,4–2,2)	1,7 (1,3–2,2)	1,8 (1,0–2,1)	1,9 (1,3–2,3)
Митозы	0	0	1	1

Таблица 4. Статистический анализ морфометрических показателей печени животных групп 3 и 4 на 14-е сутки после резекции (критерий Манна–Уитни)

Показатель	Z	p
Диаметр ядра, мкм	3,576	0,00053
Площадь ядра, мкм ²	3,645	0,00047
Площадь цитоплазмы, мкм ²	1,873	0,00243
Ядерно-цитоплазматический индекс	3,5554	0,0003
Двухъядерные клетки	3,865	0,0001
Ядрышки	3,656	0,0001
Митозы	3,754	0,00055

При сравнении морфометрических критериев гепатоцитов животных групп 3 и 4 на 14-е сутки после резекции отмечались статистически значимые различия морфометрических показателей.

Вероятно, интрапортальное введение аутологичных МСК животным этих групп позволило активизировать механизмы клеточной и внутриклеточной регенерации печени по сравнению с таковыми у контрольных животных.

Заключение. На экспериментальной модели резекция печени показана регенерация органа, в механизмах которой участвуют в основном зрелые гепатоциты (митотическая активность их усилена, а ядерный аппарат клеток увеличен). При ретросин-индуцированном поражении печени отмечалось угнетение митотической активности гепатоцитов, а собственные механизмы регенерации оказались несостоятельными для восстановления нормальной морфологической структуры органа. Репаративный рост печени был резко ослаблен и осуществлялся не столько за счет митотических делений клеток паренхимы и их полиплоидизации, сколько вследствие гипертрофии гепатоцитов. На фоне интрапортальной трансплантации аутологичных МСК наблюдалась активизация механизмов клеточной и внутриклеточной регенерации печени по сравнению с таковыми у контрольных животных.

Список использованных источников

1. Гарбузенко, Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 14–21.
2. Лызинов, А. Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии / А. Н. Лызинов, А. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 1 (43). – С. 4–9.
3. Liver regeneration – the best kept secret. A model of tissue injury response / J. A. Cienfuegos [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2014. – Vol. 106 (3). – P. 171–194.

4. Fausto, N. Liver regeneration / N. Fausto, J. S. Campbell, K. J. Riehle // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43, N 1. – P. 45–53.
5. Кирик, В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // *Журн. АМН України*. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 576–604.
6. Яргин, С. В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу / С. В. Яргин // *Цитология*. – 2010. – Т. 52, № 11. – С. 918–920.
7. Liver regeneration / ed. by Dieter Häussinger. – Berlin; Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co, 2011. – 232 p.
8. Michalopoulos, G. K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas / G. K. Michalopoulos // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176. – P. 2–13.
9. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes / A. Banas [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 219–228.
10. Фенотипические изменения мезенхимальных стволовых клеток при их дифференцировке в гепатоцитарном направлении / А. Г. Скуратов [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2013. – № 2 (36). – С. 134–139.
11. Скуратов, А. Г. Экспрессия маркерных генов гепатоцит-подобными клетками, дифференцированными из мезенхимальных стволовых клеток / А. Г. Скуратов, Д. Р. Петренев, А. Н. Кондрачук // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2013. – № 3 (37). – С. 105–110.
12. Черных, Е. Р. Стволовые клетки в регенерации печени: новые подходы к лечению печеночной недостаточности / Е. Р. Черных, А. А. Останин, А. И. Пальцев // *Гепатология*. – 2004. – № 5. – С. 24–33.
13. Best, D. H. Treatment with 2-AAF Blocks the Small Hepatocyte-Like Progenitor Cell Response in Retrorsine-Exposed Rats / D. Hunter Best, William B. Coleman // *J. Hepatol.* 2007. – Vol. 46 (6). – P. 1055–1063.
14. A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone / H. Zhu [et al.] // *Nat. Protoc.* – 2010. – Vol. 5 (3). – P. 550–560.

References

1. Garbuzenko, D. V. (2008) “Mechanisms of compensation structure and function of the liver when it is damaged and their practical importance”, *Russiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology], vol. 8, no. 6, pp. 14-21.
2. Lyzikov, A. N., Skuratov, A. G. and Osipov, B. B. (2015) “Mechanisms of liver regeneration in normal and pathological conditions”, *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental problems], no. 1 (43), pp. 4-9.
3. Cienfuegos, J. A., Rotellar, F., Baixauli, J., Martínez-Regueira, F., Pardo, F. and Hernández-Lizasoain, J. L. (2014) “Liver regeneration – the best kept secret. A model of tissue injury response”, *Revista espanola de enfermedades digestivas*, vol. 106 (3), pp. 171-194.
4. Fausto, N., Campbell, J. S. and Riehle, K. J. (2006) “Liver regeneration”, *Hepatology*, vol. 43, no. 1, pp. 45-53.
5. Kirik, V. M. and Butenko, G. M. (2010) “Stem cells from adipose tissue: perspectives and basic characteristics of clinical application in regenerative medicine”, *Zhurnal Natsional'noi akademii medichnikh nauk Ukraini* [Journal of National Academy of Medical Sciences of Ukraine], vol. 16, no. 4, pp. 576-604.
6. Yargin, S. V. (2010) “Stem cells and cell therapy: on the outskirts of the scientific approach”, *Tsitologiya* [Cytology], vol. 52, no. 11, pp. 918-920.
7. Häussinger, D. (ed.) (2011) *Liver regeneration*, Walter de Gruyter GmbH & Co, Berlin; Boston, DE.
8. Michalopoulos, G. K. (2010) “Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas”, *American Journal of Pathology*, vol. 176, pp. 2-13.
9. Banas, A., Teratani, T., Yamamoto, Y., Tokuhara, M., Takeshita, F., Quinn, G., Okochi, H. and Ochiya, T. (2007) “Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes”, *Hepatology*, vol. 46, pp. 219-228.
10. Skuratov, A. G., Petrenyov, D. R., Kondrachuk, A. N. and Voropaev, E. V. (2013) “Phenotypic changes of mesenchymal stem cells in their differentiation to hepatocyte direction”, *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental problems], no. 2 (36), pp. 134-139.
11. Skuratov, A. G., Petrenyov, D. R. and Kondrachuk, A. N. (2013) “Expression of the marker genes hepatocyte-like cells differentiated from mesenchymal stem cells”, *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and environmental problems], no. 3 (37), pp. 105-110.
12. Chernykh, E. R., Ostanin, A. A. and Pal'tsev, A. I. (2004) “Stem cells in liver regeneration, new approaches to the treatment of liver failure”, *Gepatologiya* [Hepatology], no. 5, pp. 24-33.
13. Best, D. Hunter and Coleman, B. William (2007) “Treatment with 2-AAF Blocks the Small Hepatocyte-Like Progenitor Cell Response in Retrorsine-Exposed Rats”, *Journal of Hepatology*, vol. 46 (6), pp. 1055-1063.
14. Zhu, H., Guo, Z. K., Jiang, X. X., Li H., Wang, X. Y., Yao, H. Y., Zhang, Y. and Mao, N. (2010) “A protocol for isolation and culture of mesenchymal stem cells from mouse compact bone”, *Nature Protocols*, vol. 5 (3), pp. 550-560.

Информация об авторах

Скуратов Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050, Гомель, Республика Беларусь). E-mail: alexskuratov@mail.ru

Information about the authors

Skuratov Alexander Gennad'evich – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Department of surgical diseases N 1. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246050, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: alexskuratov@mail.ru

Лызиков Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, ректор Гомельского государственного медицинского университета (ул. Ланге, 5, 246050, Гомель, Республика Беларусь)

Зиновкин Дмитрий Александрович – врач-патологоанатом лаборатории клеточных технологий. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ул. Ильича, 290, 246040, Гомель, Республика Беларусь). E-mail: zinych007@yandex.ru

Чешик Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, директор Института радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor.cheshik@gmail.com

Петренко Даниил Рудольфович – ст. науч. сотрудник лаборатории эндокринологии и биохимии. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, Гомель, Республика Беларусь). E-mail: daniil.petrenyov@gmail.com

Для цитирования

Морфометрические параметры регенерации печени при частичной гепатэктомии и трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в эксперименте / А. Г. Скуратов [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016. – № 4. – С. 57–65.

Lyzikov Anatoly Nikolayevich – D. Sc. (Med.), Professor, Rector of Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246050, Gomel, Republic of Belarus)

Zinovkin Dmitry Aleksandrovich – pathologist, laboratory of cell technologies. Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology (290, Illicha Str., 246040, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: zinych007@yandex.ru

Cheshik Igor Anatolyevich – Ph. D. (Med.), Director of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninskogo Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor.cheshik@gmail.com

Petrenyov Daniil Rudolfovich – Senior Researcher, Laboratory of Endocrinology and Biochemistry. Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninskogo Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: daniil.petrenyov@gmail.com

For citation

Skuratov A. G., Lyzikov A. N., Zinovkin D. A., Cheshik I. A., Petrenyov D. R. Morphometric parameters of liver regeneration in case of partial hepatectomy and mesenchymal stem cells transplantation in experiment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series*, 2016, no. 4, pp. 57–65.