

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ імені М.І. ПИРОГОВА

На правах рукопису

**Єгорова Тетяна Миколаївна**

УДК : 615.849.2:599.323.4:591.436

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ  
АУТОІМУННОГО ПОШКОДЖЕННЯ ТА ПРИ РАДОНОТЕРАПІЇ**

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Науковий керівник:**

Пушкар Михайло Степанович

доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2016

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	15
1.1. Сучасні теоретичні з'ясування структурного і функціонального гомеостазу печінки.....	15
1.2. Морфологічні аспекти аутоімунного гепатиту.....	24
1.3.Сучасне лікування аутоімунного гепатиту. Морфологічні наслідки традиційної терапії хворих на аутоімунний гепатит. Пошуки засобів підвищення ефективності лікування.....	31
1.4.Погляди на можливості застосування альтернативних методів терапії аутоімунного гепатиту.....	35
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	42
2.1    Моделювання аутоімунного пошкодження печінки. Корекція радоновими та водними ваннами.....	42
2.2    Гістологічні методи дослідження.....	46
2.3    Лектиногістохімічні методи дослідження.....	46
2.4    Електронномікроскопічний метод дослідження.....	48
2.5    Імуноморфологічний метод дослідження.....	49
2.6    Імуногістохімічний метод дослідження.....	49
2.7    Морфометричний метод дослідження.....	51
РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОІМУННОМУ ПОШКОДЖЕННІ.....	52

3.1. Результати дослідження морфологічних, електронно-мікроскопічних, імунологічних змін у печінці в динаміці аутоімунного пошкодження.....	52
3.1.1. Морфологія печінки інтактних щурів (30 доба експерименту).....	52
3.1.2. Структурні зміни у печінці щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні (30 доба експерименту).....	57
3.1.3. Морфологія печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні (60 доба експерименту).....	62
3.1.4. Морфологічні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні (120 доба експерименту).....	66
3.1.5. Структура печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки без корекції станом на 150 добу експерименту.....	71

#### РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР ПЕЧІНКИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ОДНОГО ТА ДВОХ КУРСІВ ВОДНИХ ВАНН ТА ОДНОГО ТА ДВОХ КУРСІВ РАДОНОВИХ ВАНН.....

4.1. Дослідження печінки контрольних щурів, на яких діяли водними та радоновими ваннами (перша корекція).....	76
4.2. Печінка контрольних щурів після другого курсу водних чи радонових ванн.....	79

#### РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ АУТОІМУННИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ОДНОГО ТА ДВОХ КУРСІВ ВОДНОЇ ЧИ РАДОНОВОЇ КОРЕКЦІЇ.....

5.1 Структурні зміни печінки щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки при дії одного і двох курсів водних ванн.....	81
5.1.1. Морфологічні зміни печінки щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після першої корекції водними ваннами. 60 доба експерименту.....	81

5.1.2. Структура печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки в кінці четвертого місяця експерименту, через 2 місяці після курсової корекції водними ваннами.....	84
5.1.3. Структурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні після повторного курсу водних ванн.....	87
5.2 Аналіз морфологічних змін печінки щурів з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки під впливом одного та двох курсів радонових ванн.....	90
5.2.1. Структура печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після першої радонової корекції (60 доба експерименту).....	90
5.2.2. Морфологія печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки через 2 місяці після першої корекції радоновими ваннами (120 доба експерименту).....	94
5.2.3. Структурні зміни печінки щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після повторного курсу радонових ванн (150 доба експерименту).....	98
<b>РОЗДІЛ 6 ДИНАМІКА ЗМІН СТЕРЕОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РІЗНИХ ЗОНАХ ПЕЧІНКОВОЇ ЧАСТОЧКИ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ НЕКОРИГОВАНИМ АУТОІМУННИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ, НА ТЛІ КОНТРОЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВОДНИХ ВАНН ТА КОРЕКЦІЇ РАДОНОВИМИ ВАННАМИ.....</b>	<b>105</b>
<b>РОЗДІЛ 7 ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕРЕБУДОВИ СТРУКТУР ПЕЧІНКИ ЩУРІВ У НОРМІ, ЗА УМОВ МОДЕЛЬОВАНОГО АУТОІМУННОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПІСЛЯ ДВОХ КУРСІВ ВОДНИХ ТА РАДОНОВИХ ВАНН.....</b>	<b>132</b>

7.1. Закономірності зв'язування лектину сої (SBA) з структурами печінки щурів в усіх експериментальних групах.....	132
7.2. Закономірності зв'язування лектину зачатків пшениці (WGA) структурами печінки.....	143
7.3. Закономірності зв'язування лектину арахісу (PNA) структурами печінки щурів.....	153
7.4. Закономірності зв'язування лектину рицини (RCA) структурами печінки щурів.....	165
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	175
ВИСНОВКИ.....	199
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	201

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АПП	– група щурів з модельованим за схемою аутоімунним пошкодженням печінки
АПП <sub>н2о</sub>	– щури з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки, що підлягалися водним ванним процедурам за певною схемою
АПП <sub>Ра</sub>	– щури з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки, що підлягалися ванним процедурам з радоновою водою за схемою
К	– інтактна група щурів, які утримувались у звичайних умовах віварію
К <sub>н2о</sub>	– контрольна група щурів, яким проводили за схемою курортних рекомендацій водні ванні процедури
К <sub>Ра</sub>	– контрольна група експериментальних тварини , яким проводили за схемою курортних рекомендацій радонові ванни
PNA	– лектин арахісу
RCA	– лектин рицини
SBA	– лектин сої
WGA	– лектин зачатків пшениці

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Зміни в печінці за умов, що моделюються в експерименті, поширені серед населення через широке неконтрольоване вживання лікарських засобів, пестицидну забрудненість біосередовища, а також невизначені хронічні захворювання печінки. Їх перебіг обов'язково ускладнюється аутоімунним компонентом, який швидко стає домінуючим [20, 15].

До найбільш частих причин неінфекційного характеру, що викликають аутоімунне пошкодження печінки, відносять дію токсинів, алкоголю, глибокі порушення обміну речовин, аутоімунні зміни [80, 76, 186, 203, 204]. До цієї категорії належать і, так звані, лікарські гепатити [220]. Ключова роль у патогенезі аутоімунного пошкодження належить дефекту імунорегуляції, що проявляється втратою толерантності до власних антигенів. Це веде до появи клонів лімфоцитів, сенсibilізованих до аутоантигенів печінки та пошкоджуючих гепатоцити. Серед наслідків порушення імунорегуляції, безпосередньо здійснюючих деструкцію тканин печінки, найбільш вірогідним є домінуюче значення Т-клітинної цитотоксичності. Головною мішенню імунної відповіді є гепатоцит.

В європейських та північноамериканських країнах пацієнти з аутоімунним пошкодженням печінки складають майже 20% усіх хворих на хронічні гепатити, які призводять до інвалідизації [89, 192].

В більшості випадків морфологічна будова печінки при хронічному лікарському гепатиті схожа з такою при ураженнях печінки іншого походження [35, 74, 130]. Щодо поширених токсичних впливів на організм людини, то вже багато років для населення усіх континентів існує екологічна небезпека від таких токсичних речовин, як пестициди. Ця небезпека полягає у забрудненості пестицидами продуктів харчування і питної води, у можливості щоденного надходження їх до організму в малих дозах [4, 124,

205].

Bigazzi P.E. (1988) в огляді «Аутоімунітет, що викликається хімічними речовинами» викликані тривалим контактом з хімічними речовинами різноманітної природи і це системний червоний вовчак, аутоімунна гемолітична анемія, міастенія, пухирчатка, гломерулонефрит, тиреоїдит, гепатит [226].

За даними морфологічного дослідження печінки [10, 19], при аутоімунному пошкодженні печінки виявляється включення в процес паренхіматозних клітин, наявність мостоподібних чи східчастих некрозів гепатоцитів; розширення портальних трактів з накопиченням в них великих інфільтратів, що мають чисельний клітинний склад: лімфомакрофагальні елементи, плазматичні клітини, сегментоядерні лейкоцити [17, 95, 184].

Багатьма морфологами досліджувалися зміни у печінці при дії на організм гепатотропних лікарських засобів [135], важких металів [123], малих і великих доз радіації [123, 191], а також пестицидів [123]. Однак, мало уваги приділяється до цього часу регенерації. Немає досліджень щодо кореляції стану гепатоцитів та інших структур печінки, як взаємообумовлених змін при розвитку альтерацій, так і, особливо, саногенезу.

В теперішній час з метою корекції патологічних змін широко застосовуються антиоксиданти [135], та різноманітні сорбенти. Ентеросорбенти не змінюють загальної закономірності розвитку патологічного процесу, проте істотно зменшують ступінь прояву деструктивних змін, стимулюють внутрішньоклітинну регенерацію у вигляді гіперплазії та гіпертрофії органел. За даними Кузів О.Є. (1997), ентеросгель знижує альтерацію, дійсно покращує проліферативну активність [99].

Головним засобом етіопатогенетичної терапії аутоімунного пошкодження були й досі залишаються глюкокортикоїди [13] у режимі монотерапії і в комбінації з імунодепресантом азатиоприном. При цьому підвищується виживання хворих внаслідок гальмування запалення, фіброзу



та цирозу печінки [61]. Проте вже через декілька років лікування виявляються важкі побічні ефекти, а відміна глюкокортикоїдів обумовлює рецидив хвороби [154].

Використання в терапії аутоімунного пошкодження печінки циклоспорину несе загрозу виникнення ниркової недостатності, гіпертонії, розвитку пухлин [107].

Як заміна глюкокортикоїдів, рекомендується практикувати буденофальк, який має глюкокортикоїдну активність. В якості цитопротектора й водночас імуномодулятора запропоновано урсодеоксихолеву кислоту [241]. Але й в цьому варіанті далеко не все з'ясовано та ще менш обґрунтовано. Деякі автори вказують на можливості вакцинації Т-лімфоцитами, як одного з шляхів придушення проліферації цитотоксичних Т-клітин, а також генотерапія з корекцією синтеза цитокінів і обмеженням фіброзу.

Зважаючи на той факт, що мета корекції патологічних змін в печінці при аутоімунному пошкодженні не досягнута ми хочемо привернути увагу до зовсім інших можливостей, а саме до дійових потенцій такого природного фактора, як радон. З наукових джерел про вивчення наслідків дії лікувального курсу радонових ванн відомо сприятливий вплив радону на загальний і регіональний кровообіг, мікроциркуляцію у різних тканинах і органах; нормалізуючий вплив на обмін білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, макро- і мікроелементів [62].

Радонотерапія активує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [69], а також гормональну функцію статевих залоз, що пожвавлює вплив гормону на трофічні процеси у тканинах [257].

Визнаним є надзвичайно важливий вплив радону на імунний статус організму. Радонові процедури справляють десенсибілізуючий ефект, сприяють нормалізації функціональної активності Т- і В-систем імунітету, гальмуванню аутоімунних процесів в організмі, зростанню рівня його неспецифічної резистентності [170].

Модулюючий вплив радонових процедур на функції життєво важливих, особливо загальнорегулюючих систем, обумовлює й диктує доречність використання його у випадках хронічної патології – при багатьох захворюваннях органів дихання, опорно-рухового апарату, травної системи, тощо [287].

Доведено, що найважливішим наслідком радонотерапії є розвиток у внутрішніх органах і в органах імунної та ендокринної систем таких багатопланових морфологічних змін продуктивного характеру, які формують основу для вищого рівня метаболічних процесів і за своєю сутністю відповідають сформованому стану неспецифічної довготривалої адаптації резистентного типу, у тимусі при акцидентальній інволюції відновлюється кіркова речовина, а в селезінці та лімфатичних вузлах наявні морфологічні ознаки абсолютного переважання клітинної ланки імунітету [90, 124, 169, 170].

Відомо, що аутоімунні пошкодження печінки за всіма варіантами терапевтичних намагань, не добре піддається лікуванню, тобто морфологічному відродженню печінки і загрожує інвалідацією [76, 88].

Таким чином робота є актуальною щодо пошуку шляхів відновлення морфологічної будови печінки при її аутоімунному ураженні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках планових наукових досліджень кафедри гістології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Морфологічна характеристика епітеліальних бар'єрів і процеси регенерації за умов тривалої дії хімічних і радіаційних факторів малої інтенсивності та пошуки корекції» (2006–2009 рр.), державний реєстраційний номер 0104U004385 та «Морфофункціональні дослідження спонтанної і корегованої регенерації при експериментальних патологічних станах» (2009–2013 рр.), державний реєстраційний номер 0109U004935.

Автором самостійно виконаний фрагмент дослідження, присвячений вивченню особливостей структурної перебудови паренхіми та

гемомікроциркуляторного русла печінки при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки та стимуляції імунної системи радоновими ваннами.

**Мета дослідження** - встановити структурні зміни печінки при модельованому аутоімунному пошкодженні печінки та при корекції радоновими ваннами в експерименті.

**Задачі дослідження:**

1. Встановити морфологічні та морфометричні зміни печінки лабораторних щурів з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки.

2. Встановити якісні та кількісні характеристики гістотопографії лектинових рецепторів структур печінки щурів з аутоімунним пошкодженням.

3. Вивчити структурний стан печінки щурів з модельованим аутоімунним пошкодженням органа за умов застосування водних ванн.

4. Вивчити структурний стан печінки щурів з модельованим аутоімунним пошкодженням органа при корекції радоновими ваннами.

5. Встановити зміни гістотопографії лектинових рецепторів у печінці щурів при корекції аутоімунного пошкодження органа радоновими ваннами.

*Об'єкт дослідження* - морфологічні зміни печінки щурів на тлі експериментального аутоімунного пошкодження органа без корекції та за умов дії водних і радонових ванн.

*Предмет дослідження* - структурні, лектиногістохімічні, імуногістохімічні зміни паренхіми та строми печінки щурів з модельованим аутоімунним пошкодженням органа без корекції та при застосуванні водних і радонових ванн.

*Методи дослідження:* експериментальні – модель аутоімунного пошкодження печінки, фізіотерапевтичні – радонові та водні ванни; гістологічні – для виявлення характеру структурних змін у печінці на клітинному рівні; імуногістохімічні – для деталізації патогенезу аутоімунного пошкодження печінки, лектиногістохімічні – для вивчення

динаміки змін гістотопографії та кількості лектинових рецепторів у гепатоцитах та судинах печінки; електронно-мікроскопічний – для встановлення характеру й динаміки ультраструктурних змін у гепатоцитах та стінках синусоїдів; морфометричний – для виявлення динаміки змін стереометричних показників; статистичний – для виявлення достовірності та порівняння отриманих даних.

**Наукова новизна дослідження.** Новими є відомості про послідовність, якісну і кількісну характеристики морфологічних змін у структурі печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки. Вперше в експерименті реалізована корекція аутоімунного пошкодження печінки радоновими ваннами, отримані результати гормезисної дії радону, які призводять до зменшення вакуольної дистрофії, некрозів гепатоцитів, до зменшення лімфо-плазмоцитарної інфільтрації, відтворення ультраструктури клітин печінки.

Вперше використані діагностичні лектини та визначені рецептори до них у структурах печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та при застосуванні водних та радонових ванн.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати дослідження розширюють теоретичну базу компенсаторно-приспосувальних процесів в печінці при її аутоімунному пошкодженні та при корекції радоном і можуть бути використані дослідниками для подальшого вивчення цієї проблеми.

Отримані данні дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову роботу на кафедрі анатомії Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського, кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедрі гістології, цитології та ембріології Української медичної стоматологічної академії, кафедрі анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського

національного університету, кафедрі гістології Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою самостійно обрана тема дослідження, проведено інформаційний пошук літературних даних, самостійно розроблено та виконано план експериментів. Особисто проведений забір матеріалу, гістологічні, імунологічні, лектиногістохімічні (проводили на базі відділення лектино- та імуногістохімії ЦНІЛ Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського при консультації зав. каф. гістології, проф. Шаповалової О. Ю.), електронно-мікроскопічні (проводили на базі Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського при консультативній допомозі зав. каф. гістології, проф. Волкова К. С.) та морфометричні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів; підготовлено матеріали для публікацій, написано всі розділи дисертації. Узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків проведено сумісно з науковим керівником.

Проведено один, потім другий курси бальнеопроцедур з звичайною водою і радоною водою для контрольних і з аутоімунним пошкодженням печінки щурів. Ретельно велася первинна документація по експериментах. Здійснено забір матеріалу на мікроскопічне, лектиногістохімічне та електронно-мікроскопічне дослідження. Підсумовано результати гістологічних, імуногістохімічних, лектиногістохімічних досліджень печінки, досліджено ультраструктурні зміни. Разом з керівником сформульовані задачі дослідження та висновки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації викладені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука - 2010» (Полтава, 16–17 грудня 2010 року); IV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки» (Вінниця, 5–6 квітня 2007 року); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука - 2011» ( м. Полтава, 2011);

VI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Сьогодення та майбутнє медицини» (Вінниця, 9–10 квітня 2009 року); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми морфології» присвячена 70-річчю заслуженого діяча науки і техніки, професора Я. І. Федонюка (Тернопіль, 16–17 квітня 2010 року); Першому Українсько-Йорданському медичному конгресі та днях йорданської культури у Вінниці (Вінниця, 12–17 вересня 2011 року); 3-му науковому симпозиумі Буковинського національного медичного університету «Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології» (Чернівці, 2012 року); науковому конгресі «IV міжнародні Пироговські читання» присвяченому 200-річчю М. І. Пирогова, V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Вінниця, 2–5 червня 2010 року); 2-му науковому симпозиумі «Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології» (Чернівці, 21 травня 2010 року); всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологічні аспекти ангіології» (м. Тернопіль, 24–25 жовтня 2013 року).

**Сертифікати.** Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського. Симпозиум «Морфогенез органів і тканин під впливом екзогенних факторів» м. Алушта, 21–23 травня 2013 року. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Семінар «Проблемні питання профілактики та лікування інфекційних і соматичних захворювань у дітей» м. Вінниця, 5 грудня 2013 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, які повністю відображають зміст проведеного дослідження; з них 10 статей - у фахових наукових виданнях (у тому числі одна робота в журналі, що включені до наукометричної бази), також 8 робіт – у збірниках наукових праць і тезах конференцій.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Сучасні теоретичні з'ясування структурного і функціонального гомеостазу печінки

За даними багатьох дослідників печінка – залоза змішаної секреції, що складається із паренхіми та строми. Клітини паренхіми – гепатоцити. Строма утворена сполучною тканиною. Структурно-функціональною одиницею печінки є класична печінкова часточка [9, 177].

Класичні печінкові часточки на зрізах мають форму шестикутника. Тривимірні форми окремих часток не є призматичною, а має звивисті і розгалужені форми. Кути трьох часточок розділені прошарками пухкої сполучної тканини, в якій розташовані гілки ворітної вени, печінкової артерії, міжчасточкові лімфатичні судини, жовчні протоки. Це так звана портална зона. Кровозабезпечення класичних печінкових часточок здійснюється гілками печінкової артерії і ворітної вени. Ворітна вена поставляє близько 70% припливу крові і 40% кисню, а печінкова артерія – 30% крові і 60% кисню [4, 57, 227]. В міжчасточкових просторах печінкова артерія і ворітна вена розгалужуються на судини, які утворюють навколочасточкові судинні сітки. Міжчасткові вени і артерії мають багаточисельні з'єднання, тому більша частина печінкової паренхіми отримує змішану венозну та артеріальну кров. Тільки ті гепатоцити, що розташовані по периферії часток, отримують артеріальну кров [5, 7, 106]. В центролобулярних зонах печінкових часточок розташовані центральні вени, по яких кров відтікає від часточки. Печінка є центральним органом метаболізму та системи захисту організму. Гепатоцити в печінці складають близько 90 % маси органа – саме вони виконують основні метаболічні функції, такі як підтримка в організмі гомеостазу вуглеводів, білків та

ліпідів, детоксикаційну та екзокрину функції. Значна роль належить клітинам строми – ендотеліоцитам, зірчастим макрофагоцитам [41], перисинусоїдним клітинам та печінковим клітинам-вбивцям [158]. Останні розташовані у просвіті синусоїдів, фіксовані відростками до ендотеліоцитів [160, 163].

Ендотеліоцити в стінках синусоїдів є основним бар'єром між кров'ю і гепатоцитами і складають до 20% від чисельності клітин печінки [47, 76, 193, 227, 288]. Ендотеліоцити мають щілини. Цей факт і несучільна базальна мембрана дає змогу ефективного пересування молекулам і частинкам через стінки синусоїдів [10, 51, 193, 227, 288].

Зірчасті макрофагоцити складають 20–40% від синусоїдних клітин, утворюються з циркулюючих моноцитів [252] і складають близько 70% всієї макрофагальної популяції організму. Спільно з ендотеліоцитами вони формують стінки синусоїдів. Зірчасті макрофагоцити розташовані вільно або вистеляють стінки синусоїдів. Їх псевдоподії фіксовані до ендотеліоцитів, подекуди до гепатоцитів [215]. Вони є унікальними органоспецифічними макрофагами, адже ці клітини не тільки виконують фагоцитарну функцію, яка притаманна всім клітинам гісто-моноцитарного ряду, але й беруть участь у виконанні органоспецифічних функцій печінки. Зірчасті макрофагоцити є ключовими факторами запалення, а також беруть активну участь у регенерації печінки і виконують роль вільних органоспецифічних макрофагів. Найбільша кількість цих клітин визначається у перилобулярних зонах класичних печінкових часточок. Зірчасті макрофагоцити мають здатність до локальної проліферації [144, 162].

Приймаючи участь в обміні кортикостероїдів, зірчасті макрофагоцити регулюють ріст та регенерацію гепатоцитів [160]. Вони є високореактивними клітинами, біологічні якості яких варіюють в широких межах в залежності від конкретної ситуації, а тому вони мають унікальну можливість реагувати та миттєво включатися в регуляцію гомеостазу і розвиток патологічного процесу в печінці [111]. Печінкові клітини-вбивці є природними кілерами (NK-клітини) [1]. Ці синусоїдні лімфоцити великих розмірів, ядро в них



темне, цитоплазма містить характерні гранули з щільним центром подібним до фруктової кісточки. Гранули містять перфорин – білок, що руйнує мембрани клітин-мішеней. Кілерна активність печінкових клітин-вбивць посилюється у присутності зірчастих макрофагоцитів [204]. Цим клітинам належить природня кілерна активність яка доповнюється ендокринною функцією. Завдяки цьому, в залежності від умов, ямкові клітини мають протилежні ефекти. Так, при ураженнях печінки вони, як кілери, знищують пошкоджені гепатоцити. На відміну від Т-лімфоцитів-кілерів, вони не залежні від сенсibiliзації до антигену на мембрані клітин-мішеней [117]. Тоді як за нормальних умов вони стимулюють проліферацію гепатоцитів. Основна частина печінкових клітин-вбивць знаходиться в ділянках, що оточують судини портального тракту [57, 298]. Природні кілери здійснюють регулюючий вплив на імунні реакції шляхом секреції цитокінів, хемокінів та факторів росту. Збільшення популяції печінкових клітин-вбивць, а також підвищення їх функціональної активності найчастіше пов'язують з лімфопроліферативним синдромом [1].

В роботах науковців невпинно обговорюється морфофункціональна одиниця печінки [18], не зважаючи на те, що Кірнан описав класичні гексагональні часточки ще в 1833 році [48], Мол запропонував портальні часточки [270]. Портальні часточки у вигляді трикутника основані на портальних судинах в середині та зонами між центральними венами трьох сусідніх класичних часточок в його кутах. Ця концепція була заснована на дослідженнях печінки у собаки і кроля. У 1954 р. Раппопорт запропонував у якості функціональної одиниці печінковий ацинус у вигляді ромбу, в гострих кутах розташовані центральні вени, а тупих – тріади двох сусідніх класичних печінкових часточок [291].

В класичних печінкових часточках гепатоцити формують дворядні пластинки товщиною з одну клітину (так званий *muralium hepaticum*) цих морфофункціональних одиниць, що анастомозують в безперервному лабіринті пограничних пластинок [18, 276]. Біліарні поверхні гепатоцитів

з'єднані з сусідніми гепатоцитами щільними контактами, утворюють стінки жовчних капілярів, васкулярні є стінкою перисинусоїдних просторів. В гепатоцитах близько 15% об'єму цитоплазми складає гладка і шорстка ендоплазматична мережа, міститься 30 лізосом і 500 пероксисом чи то мікросом, близько 1000 мітохондрій, існують також численні вільні рибосоми, комплекс Гольджі, елементи цитоскелету, а також цитоплазматичні ліпіди і глікоген [18].

Перисинусоїдні клітини виробляють позаклітинний матрикс, контролюють тонус мікросудин, накопичують і засвоюють вітамін А і ліпіди. При активації трансформуються в міофібробласти. При відсутності некро-запальних та фіброзних змін в печінці перисинусоїдні клітини розташовані дифузно по ходу синусоїдів в печінкових часточках. В централобулярних зонах класичних печінкових часточок кількість перисинусоїдних клітин найбільша [121, 164, 227]. Вони приймають активну участь в регенерації печінки при фіброзі та цирозі [218, 265, 278]. Позаклітинний матрикс (ПМ) грає важливу роль в регуляції і модуляції функцій печінки. Від 5 до 10% маси печінки займає колаген. ПМ має безліч компонентів, включаючи матриксний металлопротеїн, глікопротеїни, ламінін, фібронектин, вітронектин, ундулін, нідоген (entactin) і такі протеоглікани як сульфат гепарин [4, 18]. Фактично більшість з них належать до ендогенних лектинів. Лектини – то є специфічні білки, що мають властивість зворотно й вибірково зв'язувати вуглеводи й вуглеводні компоненти глікокон'югатів різного походження. Глікополімерні сполуки складають структурну та функціональну основу клітин та тканин живого організму, входять до складу багато чисельних плазматичних мембран, глікокаліксу, внутрішньоклітинних включень, сполучнотканинних волокон та основної речовини, є сигнальними і рецепторними молекулами, визначають міжклітинні контакти, адгезію та міграцію клітин, мають можливість запускати або гальмувати процеси апоптозу. Існування у організмі в онтогенезі розпізнавання та зв'язування таких глікополімерів ендогенними лектинами, що називається лектин-рецепторними взаємодіями,

може запускати лектинозалежні регуляції клітинних функцій та клітинні відповіді, що призводять до диференціації, адаптації тканин та їх структурних компонентів. Різні патологічні стани супроводжуються змінами вуглеводної частини глікокон'югатів та як наслідок – модифікація міжклітинного впізнавання, порушення імунної відповіді, асоціації та агрегації окремих клітин, виникнення новоутворень [49].

Проте розподіл глікополімерів, що є рецепторами лектинів, в тканинах печінки в нормі та при модельованому аутоімунному пошкодженні у щурів недостатньо досліджено [48].

Лектинами вважаються лише такі вуглеводспілкуючі білки, котрі позбавлені специфічної глікоферментативної активності та мають неімунне походження, тобто не є антитілами [49, 105, 133]. Їх роль полягає в причетності до функціонування імунної системи, регуляції процесів біовпізнання у різних біохімічних системах, котрі здатні запускати ефективні функції клітин. За біохімічними властивостями ендogenous лектини поділяються на декілька типів, а саме: коллектини, селектини, галектини, пентраксини, лектини 1-го типу та ін. Стверджується, що ендogenous лектини безпосередньо беруть участь в процесах імунорегуляції, активації комплементу, адгезії лейкоцитів до ендотелію, лектинофагоцитозу, метастазування [68, 93].

Не зважаючи на те, що чимало аспектів функціональної активності лектинів у організмі залишаються нез'ясованими, їх патофізіологічне значення виявляється в патологічних станах різким зниженням або зростанням рівня вуглеводсполучаючих білків у складі біологічних речовин або об'єктів [6]. Ряд лектинів рослинного походження використовується в клінічній практиці, тому можливе та й просто логічне розширення подальших наукових досліджень, а також практичного застосування лектинів у клінічній діагностиці й в терапії [156]. Враховуючи це ми дослідили динаміку біосинтезу та перерозподілу вуглеводневих детермінант тканин-рецепторів лектинів – у структурних компонентах печінки щурів контрольної

групи, при модельованому аутоімунному пошкодженні та після двох курсів водних та радонових ванних процедур.

В оцінці стану гепатоцитів і міжклітинних структур печінки важливим є розгляд градієнтних відмінностей (тобто активності ферментів) [18, 254, 293]. Різні функціональні властивості між перилобулярними і центролобулярними гепатоцитами та міжклітинним матриксом, зокрема міжклітинною речовиною в перисинусоїдних просторах можуть допомогти пояснити сприйнятливість клітин до певних гепатотоксикантів і регіональний розподіл уражень [18, 254, 252, 304, 227]. Гепатоцити в перилобулярній зоні класичної печінкової часточки зазвичай мають більш високий рівень насичення крові киснем (удвічі більше, ніж гепатоцити в центролобулярній зоні), перекисом, глюкозо-6-фосфатазою (G6P), активності циклу сечовини, поглинання жовчних кислот, глутатіону, вмісту і синтезу глікогену [18, 254]. Для глікогену перилобулярна зона є першою ділянкою виснаження і умовою відновлювання після голодування.

При ураженнях печінки важливо з'ясувати, яка саме ділянка класичної печінкової часточки уражена, і які ділянки часточки, мають «найкраще», а які «найгірше» кровозабезпечення. Для цього існує таке поняття як згаданий печінковий ацинус [101, 291]. Анатомічно печінка щура має 6 часток: ліва бічна (найбільша), ліва внутрішня, права внутрішня, права бічна, хвостова, на якій є втискання від нирки та додаткова [23, 214, 267, 275]. І миші, і люди мають жовчний міхур, тоді як у щурів він відсутній. Частилки печінки людини традиційно позначаються як права, ліва, квадратна та хвостова, але нещодавно було запропоновано, печінку можна розділити на дев'ять сегментів на основі судинних і протокових розгалужених шаблонів для правої і лівої сторін [18, 168]. Печінкові частки щура мають системи печінкових вен і сегменти, які подібні до печінки людини [18, 83, 214]. Кров, що міститься в печінці відповідає приблизно 25% серцевого викиду [4, 168].

Структурний гомеостаз пов'язаний з процесами відновлення, природними регуляторними механізмами регенерації. Регенерацію печінки

слід розглядати як складний компенсаторний процес відновлення маси і функції органу після локального або дифузного ушкодження або видалення частини його паренхіми. Класичною моделлю для вивчення загальних закономірностей і тканинспецифічних особливостей відновлювальних процесів вважається печінка гризунів [51, 132]. Послідовність подій така: реакція на ушкодження; біохімічна адаптація органу до виниклого функціонального навантаження; заміна проліферативно неактивного стану клітин до процесу поділу і реакції, які зумовлюють зміну старого фенотипу; власне проліферація клітин; перехід клітин від активного поділу до стану «спокою». В процесі регенерації печінки приймають участь всі клітини органу [132]. Загалом зменшення кількості функціонуючих гепатоцитів внаслідок їх загибелі або редукції активує процес регенерації [54, 70].

Це комплекс жорстко регульованих фізіологічних процесів проліферації гепатоцитів та клітин строми, спрямований на відновлення функції органу після його ушкодження [54]. З віком зменшується здатність організму адаптуватися до різноманітних факторів середовища [199], що призводить до послаблення регенерації в різних тканинах і органах [8, 11]. Ряд авторів вважають що, регенерацію, як властивість живого, слід розглядати як окреме явище адаптації [169, 170, 171].

Регенерація печінки відбувається завдяки активації процесу звичайного поділу клітин [19]. В нормі гепатоцити протягом життя діляться 1-2 рази. В разі ушкодження частини печінки вмикається механізм гіперплазії збережених клітин органу, відновлення строми, і гіпертрофії цієї частини. Процес регенерації регулюється багатьма факторами [199]. В регуляції регенераторного процесу беруть участь лімфоцити та інші елементи імунної системи. Так, при стимуляції зірчастих макрофагоцитів регенерація гепатоцитів прискорюється, а при гальмуванні їх поглинальної здібності у перші години після часткової резекції печінки уповільнюється [189]. Деякі автори вважають, що гепатоцити можна кваліфікувати як уніпотентну комітовану популяцію стовбурових клітин, здатних підтримувати сталість

структури й функції печінки при ушкодженні будь-якої етіології. Такими, які продукуються самою печінкою і позапечінковими тканинами, взаємодіють між собою та зі специфічними рецепторами клітинних мембран, керуючи цим компенсаторним механізмом [152, 250].

Ряд авторів вказують на наявність в печінці також факультативних стовбурових клітин, якими є недиференційовані клітини у початкових відділах стінок жовчних проток. Їхні найближчі нащадки, овальні клітини, можуть дати початок декільком клітинним диферонам, у тому числі гепатоцитам і клітинам епітелію в стінках жовчних проток [183]. На тканинних культурах показана можливість розвитку гепатоцитів і овальних клітин зі стовбурових клітин кісткового мозку [72, 181, 260].

Цікавим є те, що печінка дорослих тварин містить стовбурові недиференційовані клітини, котрі не активуються ані при постнатальному зростанні, ані при регенерації після часткової гепатектомії. У цих випадках нормальне відновлення відбувається за рахунок проліферації зрілих, нерідко дуже високоплоїдних гепатоцитів. Лише за умови втрати здатності тих клітин до розмноження, рекрутуються згадані вище клітини факультативного резерву печінки [132, 181].

Перисинусоїдні клітини печінки, які є клітинами мезенхімного походження, протягом клітинного циклу гепатоцитів інтенсивно продукують сигнальні молекули і за їх допомогою регулюють перехід до проліферації і власне проліферацію гепатоцитів. Проліферативна активність клітин печінки одного типу поєднується з специфічною активністю клітин печінки іншого типу. Для кожного типу клітин печінки існують клітинспецифічні мітогени, деякі з яких одночасно діють як клітинспецифічні інгібітори проліферації для інших клітин регенеруючої печінки [132, 199].

Фактори ініціації регенераційних реакцій остаточно не відомі. Можливо, що гемодинамічне перевантаження, якому піддається печінка після її резекції, активує індукцибельну синтетазу оксиду азоту (iNOS) і циклооксигеназу 2, що призводить до підвищеної продукції оксиду азоту

(NO) і простагландинів [222]. При цьому важливим є збереження портального кровотоку, сталість якого підтримується за рахунок печінкової артеріальної буферної відповіді [150]. NO і простагландини сенсibiliзують зірчасті макрофагоцити до вторинних індукторів запалення, насамперед до ендотоксину грамнегативної мікрофлори кишки, рівень якого в сироватці крові після резекції печінки підвищується. Це зв'язано як із транслокацією бактерій з кишки, обумовленої порушенням місцевого імунітету, зміною складу флори й підвищенням його проникності, так і з пострезекційним зменшенням абсолютної кількості зірчастих макрофагоцитів й пригніченням їхньої функції. Зменшення чисельності зірчастих макрофагоцитів та пригніченням їх функції супроводжуються напевно і некротично-запальні процеси в печінці [302].

Експериментально показано, що трансплантовані епітеліальні клітини фетальної печінки проліферують і диференціюються як у гепатоцити, так і в епітеліальні клітини жовчних проток і виявляють здатність до репопуляції [296]. Але тут є етичні обмеження й можлива малігнізація [301]. Теоретично можливе використання стовбурових клітин кісткового мозку для стимуляції регенерації печінки [290]. Ряд авторів вказують на той факт, що стимулюють регенерацію: електрокоагуляція [173], кріодеструкція [5], вплив низькоінтенсивного і високоінтенсивного лазерного випромінювання [54].

При трансплантації певна частина гепатоцитів донорської печінки також виявляє клонові властивості. Далі можуть проліферувати епітеліоцити в стінках жовчних каналців, а також ендотеліоцити в стінках синусоїдів. При значних пошкодженнях печінки активізуються так звані овальні клітини в початкових дрібних розгалуженнях жовчних проток. Це гепатобласти, що здатні відновлювати структуру пластинок в класичних часточках печінки і епітелій жовчних проток, тобто мають біопотенційні властивості [129, 174]. Регенерація як гепатоцитів, так і клітин строми (зірчасті макрофагоцити, фібробласти, овальні клітини) найбільше виражена в перилобулярній зоні класичних печінкових часточок.

У теперішній час виділено й ідентифіковано більше 10 біологічних факторів, що впливають на проліферацію клітин печінки. Серед них найбільш вивчені гепатопоетини (ГП), епідермальний, трансформуючий, тромбоцитарний, інсуліноподібний і гепатоцитарний фактори росту [54]. В процесі відновлення ушкодженої печінки важливе значення мають так звані гепатотропні фактори, до яких відносять гормони. Одним з універсальних регуляторів відновлюваних процесів у печінці є соматотропний гормон (СТГ). Регенераційні стимули СТГ реалізуються в печінці шляхом регуляції синтезу соматомединів, стимуляції РНК-залежного синтезу ДНК і утворення білка в гепатоцитах. Здатність індукувати проліферативні процеси мають також гормони щитовидної залози [2]. Проліферація гепатоцитів потребує присутності інсуліну, причому сама потреба клітин, що регенерують, в інсуліні знижена. Дія гормонів на регенерацію печінки визначається циклічними системами. Циклічному АМФ надається провідна роль у регуляції продукції й виробленню соматомединів клітинами печінки під впливом СТГ і глюкагона [206].

Ряд авторів вважають, що джерелом регенерації – є як «темні» (мають базофільну цитоплазму, підвищений вміст мітохондрій, лізосом належать до камбіальних клітин печінки) так і «світлі» гепатоцити в цитоплазмі яких (зменшена кількість мембран ЕПС, місцями розширені каналці, малий вміст рибосом як на мембранах ретикулума так і в цитоплазмі, мітохондрії набряклі, із проясненим матриксом, цитоплазма вакуолізована) [54, 199].

## **1.2 Морфологічні аспекти аутоімунного гепатиту**

Ряд авторів вказують на той факт, що при тривалому терміні дія антигену може призвести до аутоімунного гепатиту – це прогресуюче запалення тканин печінки нез'ясованої етіології, для якого характерно наявність аутоантитіл в сироватці крові та гіпергаммаглобулінемією. При гістологічному дослідженні печінки за умов тривалої дії антигену



виявляється щонайменше перилобулярний гепатит, східчасті некрози або пограничний гепатит. Захворювання швидко прогресує та може призвести до розвитку цирозу печінки, портальної гіпертензії, печінкової недостатності та смерті [29, 33, 34, 78, 91, 114, 165].

Аутоімунний гепатит розвивається в будь-якому віці (від 9 місяців до 77 років), але зазвичай виявляється у пацієнтів молодше 40 років. Хворіють переважно жінки (71%). Аутоімунний гепатит – це системне захворювання. Вражається шкіра, серозні оболонки та ряд внутрішніх органів: розвивається міокардит, перикардит, плеврит, гломерулонефрит, виразковий коліт, іридоцикліт. Іноді також страждає щитоподібна залоза, виникає синдром Кушинга, вторинна аменорея, генералізована лімфаденопатія [89, 192].

Схильність індивідууму до розвитку аутоімунних захворювань печінки генетично детермінована головним комплексом гістосумісності (HLA). HLA відіграє значну роль в розвитку аутоімунного гепатиту [58]. Однією з причин розвитку аутоімунного гепатиту – порушення рівноваги між агресивним та захисним факторами. Можуть змінюватися кількість та функціональний стан Т-супресорів або виникає дефект у субпопуляції Т-клітин, що контролюють імунні реакції на антигени, які специфічні до мембрани гепатоцитів [101].

Сутність захворювання зводиться до порушення імунорегуляції. Послабляється зворотній зв'язок регуляції імунної відповіді. В розвитку аутоімунних реакцій вирішальну роль відіграє активність супресорної ланки імунітету [58, 83]. У хворих знижується Т-супресорна субпопуляція Т-лімфоцитів, яка є центральним регулятором імунної відповіді спеціального пулу імунних клітин – регуляторних Т-лімфоцитів (Treg). Головна їх функція – контролювати її силу та тривалість. Т-лімфоцити-супресори пригнічують властивість В-лімфоцитів виробляти антитіла проти власних тканин, підтримуючи таким чином стан толерантності. При зниженні кількості або функції Т-супресорів, потенційно аутореактивні, В-клітини починають реагувати на власні тканинні антигени, а антитіла, що з'являються, призводять до розвитку аутоімунного пошкодження [172]. Розташовані на

мембрані гепатоцитів, аутоантитіла створюють умови для руйнування гепатоцитів Т-кілерами.

При недостатній відповідній реакції CD8 Т-супресорних лімфоцитів, що активовані хелперними лімфоцитами, виробляються різні цитокіни: інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлини альфа, гамаінтерферон. При цьому включаються наступні механізми, що призводять до руйнування гепатоцитів: стимуляція цитотоксичних Т-лімфоцитів, активація макрофагів, вироблення аутоантитіл плазматичними клітинами, опосередковане антитілами руйнування гепатоцитів клітинами-кілерами та комплементом [76].

Та однак патогенетичні механізми розвитку аутоімунного гепатиту до кінця не з'ясовані, на сьогоднішній час розповсюджені дві теорії. В одній стверджується, що в основі захворювання лежать антитілозалежні клітинноопосередковані цитотоксичні реакції, в другій – що це прямі клітинні цитотоксичні реакції. За першою теорією, порушення функції Т-лімфоцитів-супресорів призводить до неконтрольованої продукції Ig G В-лімфоцитами [134]. Дія цих аутоантитіл спрямована проти незмінних білків, що входять до складу мембрани гепатоцитів [29, 43, 271]. Аутоантитіла являють собою пептиди, що циркулюють у сироватці крові, які направлені проти певних клітинних структур печінки. Серед них: антинуклеарні антитіла, антитіла до мікросомального антигену печінки та нирок, антитіла до гладеньких м'язових клітин, аутоантитіла до розчинного антигену печінки та печінково-панкреатичних антигенів, печінкового специфічного протеїну та антигенів плазматичної мембрани гепатоцитів, антимітохондріальні антитіла, антиактинові антитіла, протицитозольні печінкові антитіла [34, 42, 91]. За фізіологічних умов антигени накопичуються в лімфатичній тканині за допомогою спеціалізованих дендритних клітин – антигенпрезентуючих клітин. Дендритні клітини, активовані антигенами, мігрують вздовж лімфатичних капілярів портальних трактів, а потім в лімфатичні вузли воріт печінки. Далі дендритні клітини дають стимули недиференційованим Т-клітинам, перетворюючи їх в імунобласти. Активовані лімфоцити

диференціюються, експресують на своїй поверхні молекули адгезії, що дозволяють їм інфільтрувати тканину, яка його активувала, тобто гепатоцити печінки. Тривале збереження в печінці антигену сприяє «сенсibiliзації» інфільтруючих лімфоцитів, що призводить до розвитку запалення [91]. Утворений на поверхні гепатоцита комплекс антиген-антитіло є мішенню для природніх (NK) кілерів.

За другою теорією, на поверхні гепатоцитів є аутоантигени, специфічні для даного захворювання та зв'язані з HLA-антигенами. При цьому відбувається сенсibiliзація HLA-детермінованих імуноцитів з наступним збільшенням клону сенсibiliзованих ефекторних клітин. Активовані імуноцити (цитотоксичні Т-лімфоцити) інфільтрують тканину печінки та руйнують гепатоцити, на поверхні яких є аутоантигени-мішені. Одночасно відбувається внутрішньоклітинна молекулярна адгезія, що викликана прозапальними цитокінами, що сприяє прикріпленню ефекторних клітин до клітин-мішеней та полегшує їх руйнування. Спільним для обох теорій є генетично обумовлена підвищена імунореактивність хворого та відсутність чіткої інформації щодо природи та необхідності наявності «пускових» (тригерних) факторів. В якості тригерного механізму, що запускає заключну патогенетичну реакцію, можуть бути вірусні інфекції, лікарські препарати та фактори зовнішнього середовища. Але згідно теорії розвитку аутоімунних захворювань, «тригер» для них не вимагається, проте властива поява (або постійна присутність) «заборонених клонів» [29, 143, 192, 271].

При дефіциті Т-супресорів ефекторні клітини імунної системи отримують необмежену можливість реагування проти власних клітин та тканин [161, 198]. Аутоімунна атака на гепатоцити може здійснюватися різними способами. Вважають, що властивість запускати та керувати пошкодженням печінки мають CD4+Т-лімфоцити, що розпізнають аутоімунні пептиди на поверхні гепатоцитів [79]. Внутрішньопечінковий Т-клітинний інфільтрат являє собою гістологічний фундамент аутоімунного пошкодження печінки та корелює з прогресуванням захворювання. Найбільш

ймовірно, що аутоантиген-специфічні Т-клітини безпосередньо беруть участь в патогенезі захворювання [79].

При дії факторів аутоімунного пошкодження в класичних печінкових часточках наявна запальна інфільтрація, переважно по ходу синусоїдів. Гепатоцити в стані гідропічної та в меншому ступені жировій дистрофії. Портальні тракти різко розширені за рахунок явної лімфоїдної інфільтрації зі значним домішком плазматичних клітин, невеликою кількістю еозинофілів [30]. Мононуклеарні клітини виходять за межі портальних зон, порушують печінкову обмежувальну пластинку та утворюють інфільтрати в перилобулярній зоні (східчастий некроз або проміжний гепатит). В синусоїдах класичних печінкових часточок також є ознаки запалення. Діагностичний критерій аутоімунного гепатиту встановлений згідно міжнародної угоди. Остаточний діагноз базується на наявності гістологічного визначення перилобулярних, східчастих некрозів, лобулярного гепатиту, мостоподібних некрозів (чи без них) [48, 74, 91, 271]. Гістологічні зміни, що виявлені при біопсії печінки, є вирішальними для встановлення діагнозу і визначення ступеню активності процесу. Інколи при аутоімунному пошкодженні печінки виявляють щільний плазмоцитарний інфільтрат, що раніше було підставою до застосування терміну «плазмоцитарний гепатит» [165].

Такі факти більшою мірою свідчать на користь клітинних імунних реакцій, ніж антитілозалежних клітинно-опосередкованих цитотоксичних реакцій, та роблять Т-лімфоцити найбільш вірогідними ефекторними клітинами [29, 33, 91, 128].

Індикаторами ушкодження печінки є ферменти. Синтез ферментів – одна з найважливіших функцій печінки, а динамічна сталість ферментних констеляцій у печінці – необхідна умова її нормального функціонування. Виділяють ферменти: секреторні – синтезуються гепатоцитами й у фізіологічних умовах виділяються в кров (холінестераза, церулоплазмін); індикаторні – виконують внутрішньоклітинні функції (ЛДГ, Алат, Асат,

альдолаза та ін.). Органоспецифічні ферменти – маркери певних органел гепатоцита: цитоплазматичні (Асат, Алат, ЛДГ, альдолаза та ін.); мітохондріальні, лізосомальні, мікросомальні, рибосомальні, ендоплазматичні. Дегенерація й некроз гепатоцитів супроводжуються змінами клітинних мембран, і в кров вивільняються індикаторні ферменти, які є маркерами ушкодження.

Виділяють 4 основних морфологічних синдроми ураження печінки: синдром цитолізу; синдром холестазу; синдром печінково-клітинної недостатності; імунозапальний синдром [28, 77]. В нашому випадку найважливішими є перший та четвертий. Синдром цитолізу, обумовлений порушенням проникності мембран гепатоцитів і їх органел, що приводять до виділення складових частин клітин у міжклітинний простір і кров. Для синдрому цитолізу характерні некрози печінкових клітин. Імунозапальний синдром, обумовлений сенсibiliзацією імунокомпетентних клітин та активацією ретикулоглістиоцитарної системи, супроводжується появою неспецифічних антитіл, зміною кількості й співвідношення субпопуляцій лімфоцитів хелперів і супресорів [29, 78].

Учасники експертних комісій Міжнародної групи з вивчення аутоімунного гепатиту, Всесвітніх конгресів з гастроентерології та Міжнародної асоціації з вивчення печінки знайшли єдине визначення захворювання [63, 64, 65], а Міжнародна група по вивченню аутоімунного гепатиту опублікувала його діагностичні критерії [235, 269].

Діагноз аутоімунного гепатиту вважається точно встановленим, якщо він відповідає всім таким морфологічним ознакам: інтерстиційний гепатит або східчасті некрози, супутній лобулярний гепатит, лімфомакрофагальна інфільтрація в портальних та перилобулярних зонах із значної кількістю плазмоцитів, відсутність ураження жовчних проток або інших змін. В клінічній практиці маркерами імунного генезу ушкодження печінки є аутоантитіла, що представляють циркулюючі в сироватці крові білки, які направлені проти певних антигенів клітин печінки [271]. Однак роль саме

антитіл в патогенезі аутоімунного пошкодження печінки не визначена [69, 193].

Індекс гістологічної активності аутоімунного гепатиту враховує сумарну вираженість 4 показників:

1. перилобулярних та мостоподібних некрозів;
2. внутрішньочасточкова дегенерація гепатоцитів;
3. вогнищеві некрози гепатоцитів;
4. порталні запалення [89].

Характерні особливості, що припускають наявність типового аутоімунного гепатиту, включають руйнування пограничної пластинки інфільтратом мононуклеарів, що поширюється в ацинус, порталне та перилобулярне запалення, наявність плазматичних клітин [203]. Взагалі гістологічних ознак аутоімунного гепатиту не існує. Типовими однак вважаються переважно інфільтрація порталних зон Т-лімфоцитами та плазматичними клітинами. В класичних печінкових часточках виникає балонна дегенерація гепатоцитів з їх набряком та некрозом [103].

Східчасті некрози розвиваються при багатьох типах гострого та хронічного гепатиту, включаючи вірусний, лікарський, алкогольний та токсичний. Інша частіша, але діагностично також неоднозначна морфологічна знахідка при аутоімунному гепатиті (особливо у випадках рецидиву захворювання після відміни кортикостероїдних гормонів) – часточковий (лобулярний) гепатит. Йому притаманна явна клітинна інфільтрація вздовж синусоїдів разом з дегенеративними або регенеративними змінами. Надзвичайно характерною слід вважати інфільтрацію порталних трактів плазматичними клітинами [29, 33, 34, 238].

Механізм прогресування аутоімунного гепатиту пов'язаний з високою фібробластичною активністю міофіброblastів (похідних перисинусоїдних клітин), що призводить до «капіляризації» синусоїдів (утворення сполучної тканини у перисинусоїдних просторах). Спочатку у порталних трактах, а згодом і перилобулярно, відбувається активне розростання сполучної

тканини, що може призводити до розладів кровопостачання гепатоцитів, гіпоксії та посилення їх апоптозу, а далі настання фіброзу [21, 88]. В залежності від причин і масштабів ушкодження гепатоцитів може виникати печінкова недостатність: а) печінково-клітинна; б) холестатична; в) печінково-судинна [76, 78, 147, 209]. Клінічно для аутоімунного хронічного гепатиту притаманні прискорення ШОЕ, помірна лейкопенія та тромбоцитопенія, анемії змішаного генезу – гемолітична та перерозподільна, а також зміни, що притаманні гепатиту [18].

### **1.3 Сучасне лікування аутоімунного гепатиту. Морфологічні наслідки традиційної терапії хворих на аутоімунний гепатит. Пошуки засобів підвищення ефективності лікування**

Аутоімунний гепатит – персистуюче запалення печінки, що в більшості випадків відповідає на імуносупресивну терапію [35]. Традиційно патогенетична імуносупресивна терапія аутоімунного гепатиту здійснюється в 2 етапи: перший – індукція ремісії, другий – підтримуюча терапія. Препаратами вибору є глюкокортикоїди (преднізолон або метілпреднізолон) [192]. Препарати групи суттєво зменшують активність патологічного процесу в печінці, що обумовлено імуносупресивним впливом на Т-клітини, підвищенням активності Т-супресорів, значним послабленням інтенсивності аутоімунних реакцій проти гепатоцитів [74]. Механізм дії глюкокортикостероїдів при аутоімунному гепатиті полягає у порушенні вироблення цитокінів, що беруть участь у взаємодії імунокомпетентних клітин [31]. Метою лікування є призупинення трансформації хронічного гепатиту в цироз печінки не лише за рахунок зменшення активності запального процесу в печінці, а, насамперед, шляхом пригнічення клонування аутореактивних Т-лімфоцитів та контролю за їх продукцією протягом всієї терапії [146]. У більшості пацієнтів з аутоімунним гепатитом відмічається позитивна відповідь на імуносупресивну терапію та стійка

ремісія хвороби після відміни лікування імуносупресорами. При відсутності адекватної терапії хвороба прогресує з розвитком цирозу печінки впродовж 3-х років у 40% пацієнтів. Буває, що аутоімунний гепатит характеризується більш агресивним перебігом [29, 33, 34], високою біохімічною та морфологічною активністю, що призводить до розвитку цирозу печінки у 80% хворих за 3 річний період. Однак частіше спостерігається резистентність до стандартної імуносупресивної терапії та рецидив захворювання після зниження дози або відміни імуносупресантів. Ефективність терапії кортикостероїдними гормонами доведена тільки у пацієнтів з високоактивним запальним процесом. Співвідношення «користь – ризик» у хворих з менш вираженим запаленням не з'ясовано. Абсолютним показником до лікування є втрата працездатності, виявлення при гістологічному дослідженні мостоподібних чи мультилобулярних некрозів [29, 34]. Терапія кортикостероїдами не показана хворим з неактивною або мінімально активною формою цирозу, з декомпенсованим захворюванням печінки та незначною або мінімальною активністю запального процесу, а також пацієнтам, клінічна симптоматика у яких відсутня, та при гістологічному дослідженні визначається перилобулярний гепатит [76, 78].

Головна проблема традиційного лікування хворих на аутоімунний гепатит – рецидивування захворювання після припинення стероїдної терапії. Рецидив захворювання після відміни препаратів у 50% хворих, що досягли ремісії, виникає впродовж 6 місяців та у 70% – впродовж 3 років. Частота рецидивів іноді досягає 86% та збільшується після кожного повторного курсу лікування [193]. На етапі підтримуючої терапії для рішення питання про її припинення доцільно проведення гістологічного дослідження тканини печінки. Безрецидивне припинення лікування можливо у 80% з ознаками гістологічної ремісії захворювання [167].

До частих важких ускладнень кортикостероїдної терапії належать надмірне ожиріння та різні косметичні зміни (47%). Рідше причиною обмеження або припинення лікування стають остеопороз з компресійними



переломами хребців (27%), лабільний діабет (20%), утворення хронічних виразок шлунку і дванадцятипалої кишки (6%).

Отже попри високої ефективності традиційних схем імуносупресивної терапії, у хворих настає резистентність до стандартного лікування або розвиток згаданих побічних важких ефектів. У зв'язку з цим в останні роки намагаються використовувати нові імуносупресори, більшість з яких вдало використовуються у трансплантології. Такими препаратами є: циклоспорин [237], такролимус [217], мікофенолат мофетілу [243], 6-меркаптопурин (6-МП) – активний метаболіт азатіоприну. Він може бути ефективним у хворих, що резистентні до азатіоприну; 6-тіогуанін – активний метаболіт 6-МП. Поодинокі роботи вказують на його ефективність у хворих з аутоімунним гепатитом, що не переносять азатіопрін та 6-МП [217, 237, 243].

Стандартна терапія аутоімунного гепатиту (монотерапія преднізолоном або його комбінація з азатіоприном) дозволяє досягнути ремісії у 80% пацієнтів. Відміна медикаментозної терапії призводить до рецидиву захворювання у 85% випадків; довготривалий прийом препаратів супроводжується високим ризиком розвитку специфічних побічних дій кортикостероїдів та, взагалі, небажаних ефектів, що обумовлені прийомом азатіоприну (жовтяниці, лейкопенії, анемії) [115]. В практику входять альтернативні схеми лікування аутоімунного гепатиту: кортикостероїди 2-го покоління (дефлазакорт, будесонід); інгібітори кальцій-неврину (циклоспорин, такролимус); m TOR-інгібітори (рапаміцин); антиметаболіти (меркаптопурин, мікофенолат мофетілу) [167]. Альтернативою може бути також використання, наприклад, топічного стероїду – будесоніду, що має мінімальну кількість системних побічних впливів. 90% будесоніду підлягає активному метаболізму при первинному проходженні в печінці, що сприяє відновленню функції печінки у хворих на аутоімунний гепатит [115]. Урсодезоксіхолієва кислота, з патогенетичної точки зору в лікуванні аутоімунної патології печінки, здійснює імуномодулюючий ефект, що проявляється зменшенням синтезу руйнівних прозапальних цитокінів [29,

193, 128].

Цитокіни – речовини, що можуть викликати зміни в клітинах- мішенях. Це медіатори локальної взаємодії. Друга їх назва інтерлейкіни (ІЛ). Виділяють також аутокринні ефекти цитокінів (дія на ту саму клітину, секретуючу цитокін); паракринні або юкстакринні ефекти (вплив на поряд розташовані клітини) та ендокринні (системна дія). Цитокіни не утворюються в клітинах завжди, а синтезуються «за вимогою», що забезпечує високу швидкість впливу на клітини-мішені. Синтез одного цитокіну веде до синтезу інших цитокінів, що отримало назву «цитокінового каскаду». Клітина-мішень може продукувати рецептори для цитокінів у розчинній або трансмембранній формі. Як правило лише в стані активації – при взаємодії клітин з антигеном або з самим цитокіном. Головними джерелами цитокінів є клітини імунної системи: лімфоцити, мононуклеарні фагоцити. При аутоімунному гепатиті підвищений рівень ІЛ-2, ІЛ-4. Регуляція процесу загибелі паренхіматозних клітин печінки здійснюється зірчастими макрофагоцитами [193]. Імунну відповідь регулюють також природні кілери. У хворих на аутоімунний гепатит їх активність може бути зниженою. В нормі вони регулюють рівень цитокінів в печінці, індукуючи апоптоз пошкоджених гепатоцитів. Володіють протизапальною та імуносупресивною функцією, бо продукують цитокін ІЛ-4 [203].

Передбачаються і прогнозуються взагалі нові перспективи вірогідно ефективного лікування аутоімунного гепатиту [101]. Цікавим в плані перспективних новацій слід вважати наступну думку з початком її реалізації. Хронічні гепатити супроводжуються аутоімунними процесами: виявлення антинуклеарних антитіл (АНА) різної специфічності, в т.ч. до нативної ДНК і екстрагованих ядерних антигенів (рибонуклеопротеїдів та ін.). Антитіла до ДНК зв'язують і активують комплемент і тому сприяють руйнуванню клітин, активують нейтрофіли і макрофаги. Так ось практикується лікування за допомогою імунізації аутолейкоцитами [55].

#### 1.4 Погляди на можливості застосування альтернативних методів терапії аутоімунного гепатиту

Лікування аутоімунного гепатиту кортикостероїдними гормонами, в комбінації їх з імуносупресивними препаратами йде з рецидивами після його припинення. Практики-гепатологи намагаються змінити такий напрямок патогенетичної терапії впливом на функцію Т-лімфоцитів лазерним опроміненням на проекцію тимусу [29, 128, 193, 271]. Вплив на тимус має пряме відношення до супресорної субпопуляції лімфоцитів та дозволяє їй досягнути стану нормального функціонування: відновлення зворотного зв'язку у системі імунної відповіді, що має вести до позитивного ефекту при лікуванні аутоімунного гепатиту [58, 238, 240].

При аутоімунному пошкодженні печінки ефективними можуть бути не лише лікарські засоби, які утискають активність імунної системи, а й засоби, які нормалізують імунні реакції та імунну відповідь [139]. Незаперечним твердженням цього напрямку слід вважати погляд – на патогенез і лікування аутоімунних станів – відомого імунолога, академіка РАМН Петрова Р. В.: «Для лікування багатьох таких станів потрібно не придушувати імунну систему імунодепресивними засобами а, навпаки, – стимулювати її, зокрема ту її складову, що представлена Т-супресорами. Саме вони «диктують» В-лімфоцитам набуття толерантності; після контакту з антигеном під впливом Т-супресорів В-лімфоцити не трансформуються в плазматичні клітини – продуценти антитіл, а вступають в стан толерантності» [138].

Корекція аутоімунного пошкодження печінки фізіотерапевтичним методом – радоновими ваннами, відомим як метод « $\alpha$ -терапії». Альфа промені радону, діючи максимум на шкіру, гальмують активність клітин Лангерганса, як ініціального компонента функції локальної імунної системи шкіри. В решті решт в усій імунній системі індукується стан толерантності на тлі переважання Т-супресорної ланки [90, 124, 170, 171].

Радон – інертний радіоактивний газ ( $Rn^{222}$ ) з періодом напіврозпаду

3,823 доби – виділяється в процесі розпаду радію ( $\text{Ra}^{226}$ ), відкритого у 1898 р., як продукту розпаду урану-238 (період напіврозпаду 1620 р.). Все живе на Землі еволюціонувало й розвивалося в атмосфері радону. Отже, споконвічно радіація не ворожа нічому живому, більш того, це необхідний компонент біосфери. Радон і його дочірні продукти становлять 50% фонового опромінення існуючих на нашій планеті організмів.

Емануючи з гірських порід, радон мігрує з підземними водами й виділяється в атмосферу Землі, створюючи разом з космічним випромінюванням природний радіаційний фон Землі. За даними сучасних радіологів, близько 80% у загальну дозу природного земного опромінення вносить саме радон [97, 147, 209]. Основна частина енергії розпаду радону доводиться на утворення альфа-частинок, з чим і пов'язують біологічний ефект дії радону. Тому лікування радоном ще називають альфа-терапією.

Американцем Лаккі й вітчизняним вченим Кузіним запропонована теорія гормезіса [97, 268]. Гормезіс походить від слова «гормон» і означає спонукання або стимуляцію. Численні дослідження показали, що радіоактивність у малих дозах є життєво необхідною умовою, що стимулює захисні й інші функції організму. Тому можна стверджувати, що радон не лише не небезпечний, але навпаки – корисний. Радіаційний гормезіс визначено у рослин і тварин на біохімічному, клітинному й органному рівнях, в культурах клітин, на бактеріях. Малі дози радіації викликають посилення імунної компетенції й продукції адаптивних ензимів, необхідних для репарації ДНК. Мала доза являє собою значення між фоновою дозою від навколишнього середовища й граничною дозою, що викликає певні фізіологічні реакції. Застосовувані на практиці лікувальні дозування радону (1,5-3 кбк/л), як правило, у кілька разів нижче гранично встановлених (21 кбк/л) (кілобеккерель). Беккерель (позначення: Бк, Вq) – одиниця виміру активності радіоактивного джерела в системі СІ. Один беккерель визначається як активність джерела, в якому за одну секунду відбувається в середньому один радіоактивний розпад. Відповідно кбк – кілобеккерель – 1000 розпадів

за секунду. Назва Бекерель – на честь французького лауреата Нобелівської премії (1903 р.) – фізика Антуана Бекереля. 1 Бекерель = 1 розпад / секунду. Отже, к/Бек/л = 1000 розпадів.

Доведено експериментально, що відсутність радіації пригнічує, її повернення відновлює, а додаткове опромінення в малих дозах (до фону) – стимулює, подальше ж збільшення дози гальмує розвиток клітинних структур. Малі дози фонового опромінення постійно стимулюють захисні сили організму. Зниження природного фонового опромінення сприяє збільшенню спонтанної захворюваності раком, а також гнобленню росту й розвитку організмів [40, 178]. Вчені дійшли висновку, що для попередження ракових захворювань і збільшення тривалості життя населення варто було б створити додаткове опромінення до існуючого природного радіаційного фону [63, 65, 268]. Цього можна досягти використовуючи курорти з радоновими водами [65].

Припускається, що ряд нелінійних ефектів іонізуючого випромінювання в низькодозовому діапазоні може бути обумовлений залежністю інтенсивності його пошкоджуючої дії з активацією ним антиоксидантних, репараційних внутрішньоклітинних процесів, а також елімінацією пошкоджених клітин [210].

Механізм позитивної дії на імунну систему малих доз радіації слід шукати не тільки у відмиранні найбільш радіочутливої репопуляції клітин, а й у дії радіації на найбільш радіостійку частину Т-клітин. Збудження рецепторів мембран цих клітин може призвести до посилення фізіологічно притаманного їм механізму імунної відповіді [187].

Існують припущення про можливий радикальний підхід до лікування алергічних аутоімунних захворювань шляхом активації лімфоцитів-супресорів, регулюючих синтез імуноглобуліну Е, продукція якого при алергії різко посилена [59].

Встановлено, що використання фізичних лікувальних засобів сприяє попередженню хронізації або стабілізації існуючого хронічного

патологічного процесу, усуненню функціональних розладів і наслідків захворювань, оперативних втручань, травм.

Отже потрібне наукове обґрунтування лікувально-реабілітаційних комплексів, методів та методик щодо застосування природних лікувальних факторів. Розширенню немедикаментозної терапії та ефективності фізичних лікувальних засобів надається особлива увага [18].

Мова йде про те, що фізичні фактори викликають стрес-лімітуючу дію, яка добре вкладається в рамки адаптаційної медицини [26].

На етапі відновлювальної терапії хворих з хронічним гепатитом, цирозом печінки поряд з клінічними проявами у пацієнтів визначали порушення імунологічної реактивності – дисфункцію клітинної та гуморальної ланок імунітету. Лікувальний комплекс з внутрішнім застосуванням мінеральної води забезпечував зменшення клінічної симптоматики, імунних порушень, підвищував неспецифічну реактивність. Імунорегулюючий ефект найкраще справляє Моршинська сульфатно-хлоридно-магнієво-калієва мінеральна вода. Виявляється, навіть, стимуляція супресорної функції Т-лімфоцитів. Лікування МИМВ опосередковує індукцію толерантності до власних антигенів. Адже відміна природної толерантності до власних антигенів означає початок аутосенсibiliзації [159].

Дією електромагнітних хвиль дециметрового діапазону на ділянку наднирників та щитовидної залози, встановлено, що даний фізичний фактор сприяє імуно- та гормоностабілізації. З 53-х вивчених ознак в механізмі розвитку гострого вірусного гепатиту, найбільш пов'язані імунна система і функціональний стан щитовидної залози (взагалі відомо, що нормальна функція щитовидної залози стимулює роботу тимусу, отже й ланку клітинного імунітету) [80].

Для ванн може використовуватися вода природних радонових джерел або прісна вода, штучно насичена радоном. Дія на організм натуральних і штучно виготовлених радонових ванн однакова. До природних радонових вод відносять мінеральні води, що містять короткоіснуючі радіоактивні

речовини – радон і дочірні продукти його розпаду (радій А, радій В, радій С, радій С1) [8]. Тому радонотерапія є одним з видів променевої терапії, а саме –  $\alpha$ -терапії. Природні радонові води, як правило, мають низьку мінералізацію (до 2 г/л) і складну газову сполуку (радон, азот або вуглекислий газ).

Концентрація радону в природних джерелах коливається:

- 1) води з малою концентрацією радону – від 0, 2-1,5 кбк/л;
- 2) води із середньою концентрацією радону – від 1, 5-7,5 кбк/л;
- 3) води з високою концентрацією радону –  $> 7,5$  кбк/л

За час загальної радонової ванни через невелику швидкість дифузії в шкіру, радон поступово накопичується в ній, утворюючи активний наліт, частково проникає в кровоносні судини й переноситься з кров'ю до внутрішніх органів. Радон, що проникнув в організм, видаляється через легені, нирки й потові залози. До кінця ванни в шкірі депонується 60% радону. Через 2-3 години радон практично повністю виводиться з організму. Після радонової ванни 90% поглиненої енергії випромінювання концентрується в шкірі. У результаті 15-хвилинної радонової ванни з концентрацією радону близько 0,2-1,5 кбк – доза, що була поглинута шкірою, у сотні разів перевищує її природне фонове опромінення за 2 години впливу.

У самому загальному вигляді механізм лікувальної дії радонових процедур зв'язують із впливом малих доз  $\alpha$ -випромінювання радону і його дочірніх продуктів на нервовий, судинний та імунний апарат шкіри й слизових оболонок, що підвищує захисно-пристосувальні сили організму в боротьбі з патогенними факторами [90, 149].

Останні досягнення молекулярної біології, пов'язані зі з'ясуванням ролі оксиду азоту (NO) у життєдіяльності організму, дозволяють підтвердити гіпотезу про те, що малі дози радіації стимулюють діяльність імунної системи. Радонотерапія пов'язана з  $\alpha$ -опроміненням клітин. З позицій радіобіології, вона належить до однієї з форм  $\alpha$ -терапії. При  $\alpha$ -опроміненні клітин в них утворюється значно більша кількість  $H_2O_2$ , ніж при  $\gamma$ -опроміненні. Із цим зв'язана більша біологічна ефективність  $\alpha$ -

випромінювання (приблизно в 20 разів) у порівнянні з  $\gamma$ -випромінюванням при одній і тій самій їхній фізичній дозі [65]. Таким чином,  $\alpha$ -опромінення клітин при радонових процедурах – це пусковий механізм, що активує синтез NO, використовуваного макрофагами в боротьбі зі злоякісними клітинами, що постійно утворюються в організмі. Дійсно, один з аспектів лікувальної дії радонових процедур пов'язаний із впливом  $\alpha$ -випромінювання на судинну стінку. При цьому, як стало відомо з досліджень, в основі спостережуваних ефектів лежить саме дія NO, яку можна вважати одним з основних регуляторів судинного тонуусу. NO утворюється в ендотелії судин. Судинний ендотелій можна розглядати як ендокринну залозу, і NO є основною активною субстанцією, виробленою цією залозою. З ендотелію NO дифундує в гладкі м'язи стінок судин, розширюючи останні. Частина NO дифундує в кров'яне русло.

Пиття радонової води і радонові ванни стимулюють моторну і секреторну функції шлунку, печінки і підшлункової залози, покращують кровообіг в печінці. Радонові процедури сприятливо впливають на основний обмін, на окремі сторони вуглеводного і мінерального обміну, на холестеринний обмін [125].

Радонові ванни справляють на хворих виражену гомеостатичну дію, знижуючи підвищений артеріальний тиск і поліпшуючи коронарний кровообіг [65, 221]. Радонові ванни діють на судинний гомеостаз і згортання крові через стимуляцію утворення NO в ендотелії судин за рахунок утворення в ньому достатньої кількості перекису водню. NO розслаблює гладкі м'язи стінки кишки, граючи важливу роль у роботі гастроінтестинальної системи. Коли синтез NO недостатній, слизова оболонка шлунку стає менш стійкою до процесів ульцерізації. Дія радонових ванн обумовлена утворенням радоном під час розпаду та його дочірних продуктів  $\alpha$ - та  $\beta$ -частинками та  $\gamma$ -квантами, що опромінюють як шкіру, так і (в меншій мірі) внутрішні органи, йонами молекул води, утворенню перекисів, а далі NO, що реалізує активізуючу дію на клітини та тканини організму,



стимулюючи адаптаційно-захисні механізми, забезпечуючи анальгезуючий та протизапальний ефекти [39]. Радонові процедури справляють в організмі десенсибілізуючий вплив, корегуючи інтимні механізми імунологічних реакцій, ефективні при станах сенсибілізації.

В механізмі десенсибілізуючої дії випромінювань при радонових процедурах важлива роль належить їхньому впливу на процеси антитілоутворення й біологічно активні речовини, що беруть участь у формуванні імунних реакцій [90, 149].

При радонотерапії має місце рефлекторна й гуморальна дія на центри нейроендокринної системи [169, 170, 171]. В лімфатичних вузлах, а саме у мозкових синусах, спостерігається округлення ретикулярних клітин, які вивільняються від зв'язків один з одним і перетворюються в макрофагоподібні клітини – гістіоцитоз синусів, а в крайових синусах накопичуються лімфоцити, виникає лімфоцитоз синусів, переваги функції Т-супресорів.

Таким чином аналіз літератури показав, що для аутоімунного пошкодження печінки характерно: інфільтрація плазматичними клітинами порталних трактів, руйнування замикальних пластинок, дистрофія, некроз гепатоцитів, гіперплазія і гіпертрофія зірчастих макрофагоцитів та перисинусоїдних клітин, що призводить до заміщення паренхіматозних клітин строми і до цирозу печінки.

Однак лектино- та імуногістохімічна структура печінки при аутоімунному пошкодженні виявлена недостатньо.

Не зважаючи на велику кількість досліджень корекції аутоімунного пошкодження лікарськими засобами існує небезпека рецидивів.

Тому актуальним є пошук альтернативних методів корекції.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА Й ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Моделювання аутоімунного пошкодження печінки. Корекція радоновими та водними ваннами

##### *Загальна методика та суб'єкти дослідження*

Нами проведено експеримент на 120 безпорідних статевозрілих щурах чоловічої статі віком 3 місяці з початковою масою тіла 180-240 г. Тварини були розділені на 6 груп (табл. 2.1).

**Таблиця 2.1**

Розподіл тварин по групах

№	Група тварин	Кількість тварин у групі
1.	Контроль чистий (К) – інтактна група щурів, які утримувались у звичайних умовах віварію	24
2.	Контроль вода ( $K_{H_2O}$ ) – контрольна група щурів, яким проводили за схемою курортних рекомендацій водні ванни	18
3.	Контроль радон ( $K_{Ra}$ ) – контрольна група експериментальних тварини , яким проводили за схемою курортних рекомендацій радонові ванни	18
4.	Аутоімунне пошкодження печінки (АПП) - група щурів з модельованим за схемою аутоімунним пошкодженням печінки (АПП)	24
5.	Аутоімунне пошкодження печінки + вода (АПП $_{H_2O}$ ) – щури з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки, що підлягалися водним ваннам за певною схемою	18
6.	Аутоімунне пошкодження печінки + радон (АПП $_{Ra}$ ) –щури з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки, що підлягалися ванним процедурам з радоновою водою за схемою	18

Протягом усього експерименту за тваринами проводили систематичний нагляд. У приміщенні постійно підтримували температуру на рівні 24-25°C. Приміщення мало добру вентиляцію, достатнє освітлення. Вологість повітря не перевищувала 40%. Всі тварини утримувались в умовах віварію згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин». Тварин годували 2 рази на добу, воду не обмежували. Вводили прикорм один раз на добу у вигляді сиру.

Через 30, 60, 120 та 150 діб щурів контрольної та експериментальних груп виводили з експерименту для подальших морфологічних досліджень під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) за загальноприйнятою методикою..

Морфологічно досліджували печінку щурів. Для гістологічного дослідження в усіх випадках використовували шматочки з лівої бічної частки печінки.

**Таблиця 2.2**

Експеримент: основні етапи

№	Час експерименту	Етап експерименту
1	2	3
1.	Кінець першого місяця експерименту (30 доба експерименту)	Моделювання аутоімунного пошкодження печінки у щурів трьох експериментальних груп: - 4-та група – аутоімунне пошкодження печінки (АПП); - 5-та група – аутоімунне пошкодження печінки + вода (АПП <sub>H2O</sub> ); - 6-та група – аутоімунне пошкодження печінки + радон (АПП <sub>Ra</sub> )
2.	Кінець другого місяця експерименту (60 доба експерименту)	Дослідження морфологічних зміни в печінці всіх експериментальних груп щурів після першої черги проведених за курортними рекомендаціями водних та радонових ванних процедур у наступних групах: - контроль + вода (К <sub>H2O</sub> ); - аутоімунне пошкодження печінки + вода (АПП <sub>H2O</sub> ); - контроль + радон (К <sub>Ra</sub> ); - аутоімунне пошкодження печінки + радон (АПП <sub>Ra</sub> )

## Продовження табл. 2.2

1	2	3
3.	Кінець четвертого місяця експерименту (120 доба експерименту)	Морфологічні зміни печінки щурів у віддалені результати (через 2 місяці) після проведеного першого курсу водних та радонових ванних процедур в усіх експериментальних групах: <ul style="list-style-type: none"> <li>- контроль (К);</li> <li>- контроль + вода (<math>K_{H_2O}</math>);</li> <li>- контроль + радон (<math>K_{Ra}</math>);</li> <li>- аутоімунне пошкодження печінки (АПП);</li> <li>- аутоімунне пошкодження печінки + вода (<math>АПП_{H_2O}</math>);</li> <li>- аутоімунне пошкодження печінки + радон (<math>АПП_{Ra}</math>)</li> </ul>
4.	Кінець п'ятого місяця експерименту (150 доба експерименту)	Морфологічні зміни печінки всіх груп щурів після проведеного другого курсу за курортними рекомендаціями водних ( $K_{H_2O}$ та $АПП_{H_2O}$ ) та радонових ( $K_{Ra}$ та $АПП_{Ra}$ ) ванних процедур

*Моделювання аутоімунного пошкодження печінки*

Моделювали аутоімунне пошкодження печінки на безпорідних статевозрілих щурах-самцях вагою 180-240 г. Стан сенсibiliзації тварин викликали підшкірним введенням комплексного антигену печінки який готували за методом Вітебського (Witebsky E., 1961). Для максимального звільнення від крові шматочки печінки подрібнювали скальпелем за допомогою пінцета і ретельно обмивали спочатку дистильованою водою, а потім фізіологічним розчином хлористого натрію до зникнення помітних домішків крові. Після цього тканину висушували на фільтраційному папері. Для виготовлення екстракту подрібнену та очищену від крові частину печінки розтирали з кварцовим піском у порцеляновій ступці відповідним пестиком до стану гомогенату, додаючи поступово фізіологічний розчин до співвідношення 1: 5. Гомогенат переливали у центрифужні пробірки, клали у штатив, а штатив у холодильник на 1 добу при температурі 4°C. На другий

день вміст пробірок перемішували скляною паличкою, потім пробірки з штатива перекладали у центрифугу, вмикали на 20 хвилин при 2500–3000 об/хвилину. Надосад забирали у стерилізовані ампули, запаювали, зберігали у холодильнику та використовували в моделюванні аутоімунного пошкодження печінки.

Схема сенсibiliзації: при температурі 18°C антиген піддослідним тваринам вводили тричі підшкірно з інтервалами 48 годин по 0,1 мл, 0,2 мл, 0,3 мл на 200 г маси тіла. Остаточну дозу після третьої у кількості 0,9 мл (на 200 г маси тіла) вводили вже через 21 добу. Періодичне парантеральне введення комплексного печінкового антигену за методом Вітебського зі збільшенням наступної дози та відтермінованим четвертим введенням забезпечило розвиток сенсibiliзації з фокусуванням патологічного процесу у печінці. В кінці першого місяця експерименту (30 доба) гістологічно виявляли ознаки аутоімунного пошкодження печінки, які поглиблювалися до кінця четвертого (120 доба) та п'ятого (150 доба) місяців.

Вплив радонових ванн на структури печінки інтактних щурів та щурів з аутоімунним пошкодженням печінки.

Лікування щурів здійснювали радоновими ваннами, а для контролю діяли в однаковому режимі ще й звичайними водними ваннами – 20 хвилин (температура – 37°C). Лікувальні наслідки настають, якщо проводиться 10–14 радонових ванн, з інтервалом через день. Радіоактивність радонових вод розраховується на 1 літр і вимірюється в одиницях – кілобеккерелях. Лікувальними є радонові води з вмістом радону від 0,2 кБк/л. При тому з вмістом його до 1,5 кБк/л води вважаються слабкорадоновими; 1,5–7,5 кБк/л – середньорадоновими; більш ніж 7,5 кБк/л – високорадоновими. В наших експериментах вода була слабкорадонною (0,5–1,5 кБк/л).

Ванни робили у пластмасових квадратних посудинах 30×30 см, висотою 15 см. Радонову чи річкову воду нагрівали до 37°C в емальованих каstrулях, виливали в ванночки. Щурів у ванночку занурювали по шию (по 9 щурів). Накривали зверху куполоподібною металеву решіткою, щоб не

могли вилізти. У ванні тварини перебували стоячи по шию у воді і тримаючись передніми лапками за край ванночки. Після ванни щурів обтирали рушником і висаджували у клітки зі свіжим підстиленням.

Процедури проводили впродовж чотирьох місяців у два етапи: перший – одразу після формування аутоімунного пошкодження, тобто з початку і до кінця другого місяця; другий – через два місяці реабілітаційного проміжку, а саме протягом п'ятого місяця.

## **2.2 Гістологічні методи дослідження**

Зразки матеріалу для мікроскопічного дослідження в усіх випадках брали з лівої бічної частки печінки. Шматочки печінки, розміром не більше 10×10 мм фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали у серії спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та заливали в парафін. На ротаційному мікротомі готували зрізи товщиною 6-8 мкм, забарвлювали гематоксиліном та еозином, заливали на склі у канадський бальзам, та методом Браше на плазматичні клітини, накладали покривні скельця.

Гістологічне дослідження печінки проводили на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях: 10/0,25×10, 40/0,65×10 та 100/1,25×10.

Вивчали: структури в класичних печінкових часточках, перилобулярні зони, перисинусоїдні простори, синусоїди, плазматичні клітини, лімфоцитарну інфільтрацію.

## **2.3 Лектиногістохімічні методи дослідження**

Використання відповідних лектинів для вивчення змін у локалізації лектинофільних рецепторів гепатоцитів, ендотеліоцитів та інших структур.

Дослідження проводили на базі відділення лектино- та імуногістохімії ЦНІЛ Кримського державного медичного університету ім. С. І.

Георгієвського.

Лектинна гістохімія, як високоселективний метод, дозволяє оцінювати зміни складу і властивостей глікокон'югатів клітин і тканин в залежності від характеру і прояву патологічного процесу, а також ідентифікувати і визначати локалізацію окремих вуглеводних детермінант. Для розшифрування вуглеводних детермінант проводили забарвлення структур печінки з використанням панелі з 4 лектинів, кон'югованих з пероксидазою хрину, які включали: лектин арахісу (PNA), специфічний до бета-D-галактози; лектин рицини (RCA), специфічний до бета-D-галактози, екранований сіаловою кислотою; лектин сої (SBA), специфічний до N-ацетил-D-галактозаміну; лектин зачатків пшениці (WGA), специфічний до N-ацетилнейрамінової кислоти и в меншій мірі – до N-ацетил-D-глюкозаміну. Скорочені назви лектинів наведені у відповідності з міжнародною номенклатурою лектинів [12]. Специфічність лектинів до термінальних передуюваних моносахаридних залишків глікокон'югатів дана у відповідності з даними [12, 49, 110, 109].

Матеріал фіксували 10% нейтральним формаліном і заливали у парафін. Оглядові препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином. Парафінові зрізи наносили на адгезивні скельця, покриті полілізином ("Menzel-Glaser", Німеччина). Серійні зрізи після депарафінізації занурювали у 96° етанол, а потім для інактивації ендоегенної пероксидази інкубували 20 хвилин у метанолі, який містив 0,3% перекису водню. Препарати обробляли з використанням стандартних наборів НПК «Лектинотест» (м. Львів) у розведенні Л 1: 50 по рекомендованій методиці [109, 110]. Візуалізацію місць зв'язування лектинів проводили в системі діамінбензидин-перикису водню. Контроль специфічності реакції виконували шляхом виключення зі схеми оброблення препаратів діамінбензидина. Ми виявляли забарвлення від блідо-бежевого до темно-коричньового.

Інтенсивність забарвлення зрізів різними лектинами оцінювали у балах порядкової шкали інтенсивності реакції. Зв'язок колірної та порядкової шкал

представлений у таблиці 2.3.

**Таблиця 2.3**

Зв'язок колірної та порядкової шкал

Колірна шкала		Порядкова шкала інтенсивності забарвлення	
Колір	Позначення	Ступінь реакції	Бали
Відсутній	–	відсутній	0
Блідо-бежевий	+	Дуже слабкий	1
Світло-коричньовий	++	слабкий	2
коричньовий	+++	середній	3
Темно-коричньовий	++++	сильний	4

Використання порядкової шкали оцінювання інтенсивності забарвлення дозволило в подальшому оцінити статистичне значення різниць у вибірках з використанням непараметричних критеріїв, також Т-критерія Уїлкоксона для зв'язаних вибірок.

Вивчали: динаміку вмісту рецепторів 4 різних лектинів (арахісу, рицини, зачатків пшениці та сої) у таких структурах: гепатоцитах (цитолема та цитоплазма), зірчастих макрофагоцитах, ендотелії синусоїдів, центральних вен, артерій триад, вен триад, епітелії жовчних проток триад, клітинах та волокнах сполучнотканинної строми у печінці інтактних щурів та інших експериментальних груп щурів у різні строки експерименту.

#### **2.4 Електронно-мікроскопічний метод дослідження**

Для електронної мікроскопії печінки у щурів після евтаназії брали шматочки печінки, подрібнювали й фіксували в 2,5% розчині глютарового альдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4), дофіксували 1% розчином осмію. Заливали у суміш епоксидних смол (Епон - 812). Зрізи виготовляли на



ультрамікротомі УМТП7. Контрастування зрізів проводили 1% розчином уранілацетату і цитратом свинцю за Рейнольдсом. Ультраструктурне дослідження проводили на мікроскопі ПЕМ 125К. Контролем якості гістологічної обробки тканини печінки були дослідження ультраструктури клітин печінки інтактних здорових тварин, що складала контрольну групу.

Вивчали: морфологію гепатоцитів, їх органел, ядер та їх складових, синусоїдів, жовчних капілярів печінки щурів всіх досліджуваних груп за різних умов експерименту. Дослідження проводили на базі Тернопільського Державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

## **2.5 Імуноморфологічний метод дослідження**

Виявлення плазматичних клітин за методом Браше (приєднання основного барвника – піроніну до РНК та метилового зеленого до ДНК). Забарвлення: гематоксилін і еозин.

З печінки щурів ми виготовляли парафінові зрізи товщиною 5-7 мкм, після чого депарафінували. Занурювали в розчин метилового зеленого-піроніну на 100 хвилин. Після чого промивали на протязі декількох секунд у дистильованій воді (збільшення строків промивання призводить до вимивання піроніну). Після цього ми висушували фільтраційним папером. Швидко проводили через абсолютний ацетон, суміш з однакових частин ацетону та ксилолу, 10% розчин ацетону у ксилолі. Після чого просвітлювали у двох порціях ксилолу та заключили у бальзам. Внаслідок використання цього методу нам дозволило отримати РНК ядерець та цитоплазми яскраво-червоного кольору, а хроматин ядер – зелений.

Вивчали: локалізацію плазматичних клітин.

## **2.6 Імуногістохімічний метод дослідження**

Використовували методики: забарвлення гематоксилін і еозин, ШИК+Хейлі по Морю (реакція для визначення кислих та нейтральних

глікозаміногліканів, одночасно демонстративно забарвлює цитоплазму плазматичних клітин) та найбільш чутливі – імуногістохімічні методи з використанням:

CD79 $\alpha$  (JCB117). Пан-В-клітинний антиген. Антитіло JCB117 розпізнає екстраклітинний епітоп молекули CD79 $\alpha$ . Експресія CD79 $\alpha$  виникає на стадії попередників В-лімфоцитів та зберігається до стадії плазматичних клітин.

CD138 (5F7, MI15). Маркер плазматичних клітин. Експресія CD138 специфічна для плазматичних клітин, що утримують імуноглобуліни у цитоплазмі. Серед негемопоетичних тканин антиген CD138 в нормі експресован на фібробластах, клітинах епітелію та ендотеліальних клітинах. Експресія цитоплазматична.

Виготовляли робочий розчин: TargetRetrievalSolution розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:50 (для 1000 мл робочого розчину: 20 мл концентрованого розчину на 980 мл води). Потім вводили готовий розчин в ємкість для відновлення антигену. Після цього нагрівали робочий розчин до 65° С. Поміщували скло не депарафінуючи їх в нагрітий розчин та інкубували 20 хв. Охолоджували розчин. Потім виготовляли промивний розчин: WashBuffer: розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:20 (для 5000 мл робочого розчину: 250 мл концентрованого розчину на 4750 мл дистильованої води). Переносили скельця у контейнер з робочим промивним розчином кімнатної температури на 1-5 хв. Вийняли скельця, наносили на зрізи пероксидазний блок (PeroxidaseBlock) на 2 хв. Потім промивали у промивному розчині 3 рази по 1 хв. Витаскували скельця, видаляли зайву вологу та капали первинне антитіло на 30 хв. Промивали у розчині 3 рази по 1 хв. Після чого накапували на зрізи полімер (щур - кролик) FLEX / HRP на 20 хв. Промивали 3 рази по 1 хв., видаляли зайву вологу. Виготовили робочий субстратний розчин: в окрему пробірку внесли 1 краплю DAB+Chromogenta 1 мл SubstrateBuffer (цей розчин стабільний 5 діб при температурі +2 – +8°С). Наносили на зрізи робочий субстратний розчин на 10 хв., промивали 3 рази по 1 хв. Після чого контрастували гематоксиліном,

промивали скельця проточною водою та заключали у водне середовище. Вивчали: за допомогою маркера CD79 $\alpha$  локалізацію В-лімфоцитів, а за допомогою CD138 – плазматичних клітин в структурах печінки щурів різних експериментальних груп.

## **2.7 Морфометричний метод дослідження**

Морфометричний метод за допомогою відеокомплексу зі спеціальним програмним забезпеченням і подальшою обробкою цифрового матеріалу в програмі “Statistica” для ПК.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили на персональному комп’ютері за допомогою стандартного пакету “Statistica 6.1”(належить НДЦ ВНМУ імені М.І. Пирогова, ліцензійний № ВХХR901E246022FA). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною з ознак, що вивчали, стандартні помилки та відхилення. Обчислювали: середнє арифметичне, середнє квадратичне відхилення, середню похибку. Достовірність різниць значень між мікрометричними величинами визначали за критерієм Ст’юдента, а між макрометричними величинами – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

Вивчали: відносний об’єм непошкоджених, пошкоджених гепатоцитів та синусоїдів у перилобулярних, проміжних та центролобулярних зонах печінки.

## РОЗДІЛ 3

# ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОІМУННОМУ ПОШКОДЖЕННІ

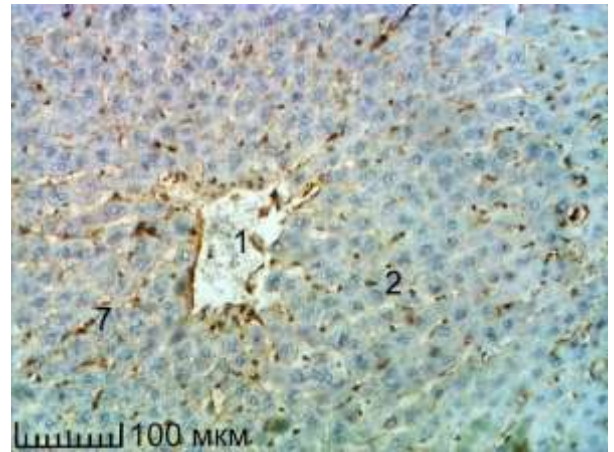
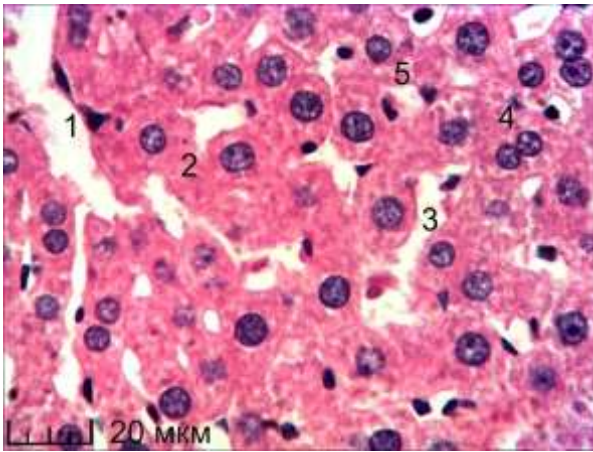
### 3.1 Результати дослідження морфологічних, електронно-мікроскопічних, імунологічних змін у печінці в динаміці аутоімунного пошкодження

#### *3.1.1 Морфологія печінки інтактних щурів (30 доба експерименту)*

Для порівняльного аналізу змін у печінці щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки та в разі його фізіотерапевтичної корекції ми досліджували її структуру у інтактних щурів згідно строкам проведення експерименту. При макроскопічному дослідженні печінка інтактних щурів має наступні частки: ліва бічна, ліва внутрішня, права внутрішня, права бічна, хвостова, на якій є втискання від нирки та додаткова. Частки печінки інтактних щурів звичайні за розміром. На поперечному розтині вони помірно повнокровні. Серозна оболонка печінки волога, блискуча, під нею тканина органу сіро-рожевого кольору. При мікроскопічному дослідженні класичні печінкові часточки мали полігональну форму. Міжчасточкові сполучнотканинні перегородки не виражені. В кутах між класичними печінковими часточками розташовані прошарки пухкої сполучної тканини які містять міжчасточкові кровоносні і лімфатичні судини та жовчні протоки. У клітинному складі пухкої сполучної тканини в ворітних просторах та навколо порталних триад переважали фібробласти, але виявляли також і поодинокі лімфоцити та макрофаги. Кровоносні судини та міжчасточкові жовчні протоки в порталних зонах мали звивисту структуру. Просвіти лімфатичних судин не розширені. Печінкові пластинки у класичних печінкових часточках

розташовані радіально від периферії до центру. У центрі класичних печінкових часточок розташовані центральні вени. Просвіти центральних вен у інтактних щурів помірно повнокровні. Ендотеліальна вистілка в стінках центральних вен суцільна, а ендотеліоцити однорідні по будові. Гепатоцити в класичних печінкових часточках інтактних щурів полігональної форми, однорідні за розмірами. Цитоплазма більшої частини гепатоцитів рівномірно забарвлена, світла. Ядра нормохромні, розташовані в центрі клітин. Як правило, вони містили одне або два ядерця. подекуди виявляли гепатоцити, які мали два ядра. Рідко, у централобулярній зоні класичних печінкових часточок, виявляли поодинокі апоптозно змінені або некротизовані клітини. В мідлобулярній зоні класичних печінкових часточок подекуди виявляли гепатоцити цитоплазма яких містила чисельні жирові включення. Кожен гепатоцит у печінкових пластинках мав чіткі контури цитолемми. Своїми біліарними поверхнями гепатоцити зв'язані між собою щільними контактами і утворювали жовчні капіляри. Між печінковими пластинками розташовані синусоїди, просвіти яких однорідні, помірно повнокровні. В просвітах синусоїдів розташовані поодинокі лейкоцити. В стінках синусоїдів розташовані ендотеліоцити і зірчасті макрофагоцити. Мембрани васкулярних полюсів гепатоцитів щільно прилягали до синусоїдів. В перисинусоїдних просторах ідентифікували відростки гепатоцитів, зірчастих макрофагоцитів та перисинусоїдних клітин, а також еластичні та колагенові волокна (рис. 3.1).

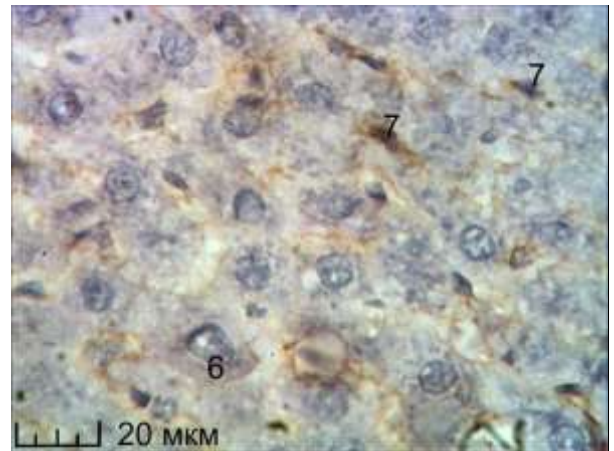
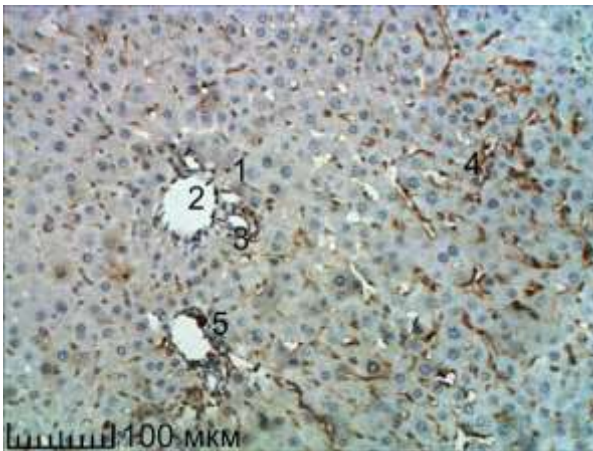
При імуногістологічному дослідженні у інтактних щурів експресія маркера CD79 $\alpha$  наявна в ендотеліоцитах в стінках центральних вен, в ендотеліоцитах стінок синусоїдів та поодиноких лімфоцитах у портальних трактах. Тоді як експресія маркера CD138 наявна в ендотеліоцитах, поодиноких лімфоцитах та плазмоцитах портальних зон (рис. 3.2).



А

Б

**Рис. 3.1.** Фрагмент печінки інтактних щурів. Гістологічна структура печінкової часточки щурів у нормі. 30 доба від початку експерименту. Забарвлення: А. гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . Б. Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення  $\times 100$ . **Позначення:** 1 – центральна вена; 2 – печікова пластинка; 3 – синусоїд; 4 – двоядерні гепатоцити; 5 – зірчасті макрофагоцити; 6 – експресія маркера в ендотеліоцитах в стінці центральної вени; 7 – експресія маркера в ендотеліоцитах стінок синусоїдів.



А

Б

**Рис. 3.2.** Фрагмент печінки інтактних щурів. Гістологічна структура печінкової часточки щурів у нормі. 30 доба від початку експерименту. Забарвлення: А. Імуногістохімія CD138. Збільшення  $\times 100$ . Б. Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – портальна триада; 2 – міжчасточкова вена; 3 – міжчасточкова жовчна протока; 4 – експресія маркера CD138 в ендотеліоцитах стінок синусоїдів; 5 – експресія маркера CD138 в поодиноких лімфоцитах та плазмоцитах у портальних трактах; 6 – експресія маркера CD79 $\alpha$  в ендотеліоцитах стінок синусоїдів; 7 – експресія маркера CD79 $\alpha$  в лімфоцитах.

При ультраструктурному дослідженні в цитоплазмі гепатоцитів

виявляються добре виражені канальці ендоплазматичної сітки, як гранулярної так і агранулярної, чисельні лізосоми і пероксисоми, цистерни комплексу Гольджі розташовані в різних відділах клітин. Мітохондрії рівномірно розташовані у цитоплазмі гепатоцитів мають сферичну або овальну форму від 0,8 до 2,0 мкм в діаметрі, невелику чисельність крист та електронно-щільний матрикс в якому розташовані мітохондріальні гранули. У цитоплазмі гепатоцитів також розташовані включення глікогену і ліпідів. Гранули глікогену подекуди утворюють агрегати у вигляді розеток, тоді як ліпідні гранули мають варіабельну електронну щільність і не оточені мембранами. Ядра, як правило, розташовані в центрі гепатоцитів мають овальну або сферичну форму, хроматин у них просвітлений. В ядрах виявляються 1-2 ядерця, які мають широкопетлисту ретикулярну структуру. Між біліарними поверхнями гепатоцитів розташовані жовчні канальці. Вони утворені плазмолемами 2-х або 3-х сусідніх гепатоцитів, які об'єднані щільними контактами. В просвітах жовчних канальців розташовані чисельні мікроворсинки гепатоцитів, які значно збільшують протяжність мембран. Ширина перисинусоїдних просторів між васкулярними поверхнями гепатоцитів і стінками синусоїдів від 1 до 3 мкм. В них розташовані відростки зірчастих макрофагоцитів, перисинусоїдних клітин, а також чисельні відростки гепатоцитів і поодинокі колагенові та еластичні волокна. Подекуди між гепатоцитами виявляли поодинокі перисинусоїдні клітини, в їх цитоплазмі були розташовані мілкі краплини жирових включень, а також чисельні рибосоми та поодинокі мітохондрії. Стінка синусоїдів утворена шаром ендотеліоцитів. Останні мали видовжену форму, їх ядра розташовані в центрі. Навколо полюсів ядер у цитоплазмі ендотеліоцитів розташована компактна зона органел яка містила цистерни комплексу Гольджі, канальці агранулярної та гранулярної ендоплазматичної сітки і чисельні мітохондрії. Найбільшу протяжність в ендотеліоцитах мала периферійна зона, в якій розташовані не чисельні органели, вона витончена і має чисельні плазмолемальні везикули, серед яких розрізняють зв'язані з базальною

поверхнею плазмолемі, з адлюменальною поверхнею плазмолемі і вільні. В периферійній зоні ендотеліоцитів розташовані фенестри не затягнуті діафрагмами. У місці контактів ендотеліоцити мають чисельні відростки, завдяки яким утворюються ситоподібні зони в стінках синусоїдів. Базальна мембрана навколо ендотеліальних клітин не утворює суцільного шару. Як правило, її фрагменти виявляються навколо периферійної зони ендотеліоцитів. У просвітах синусоїдів та між ендотеліоцитами розташовані зірчасті макрофагоцити. Вони мають чисельні псевдоподії і складки мембрани. Їх ядра бобоподібної форми. Поблизу ввігнутої поверхні ядра, розташовані цистерни комплексу Гольджі та чисельні лізосоми. У просвітах синусоїдів ми також виявляли печінкові клітини-вбивці. Вони були сферичної форми, фіксовані своїми відростками до плазмолемі ендотеліоцитів мали електронно-щільні ядра. Їх цитоплазма містила гранули з електронно-щільним центром, а також піно- та фагоцитарні пухирці.

При ультраструктурному дослідженні в порталних трактах виявляли міжчасточкові артерії, вени, жовчні протоки, а також лімфатичні судини. Внутрішня оболонка стінок міжчасточкових артерій складалась з суцільного пласта ендотеліальних клітин розташованих на базальній мембрані. У підендотеліальному шарі розташовані малодиференційовані клітини, еластичні і колагенові волокна. У міжчасточкових артеріях добре виражена внутрішня еластична мембрана. Середня оболонка включала 1-2 шари гладких міоцитів. Зовнішня оболонка складалась із адвентиційних клітин. Навколо артерій розташовані фібробласти, а також колагенові і еластичні волокна. У просвітах міжчасточкових вен подекуди виявляли форменні елементи крові. У середній оболонці стінок міжчасточкових вен гладкі міоцити не утворювали суцільного шару. Зовнішня оболонка складалась із пухкої сполучної тканини. У периваскулярному просторі міжчасточкових вен розташовані фібробласти, колагенові та еластичні волокна, а також поодинокі лімфоцити.

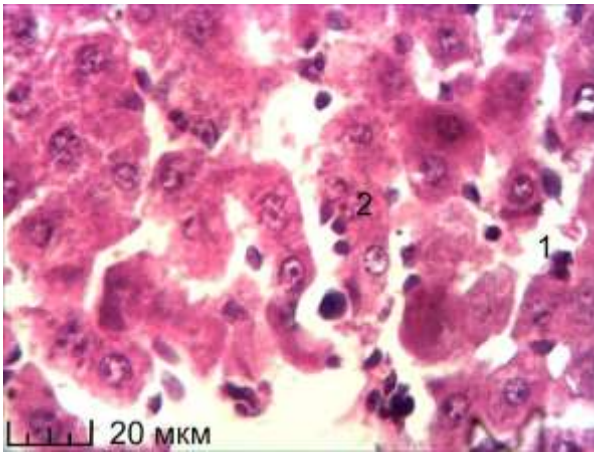
Стінки міжчасточкових жовчних протоків складались із кубічних



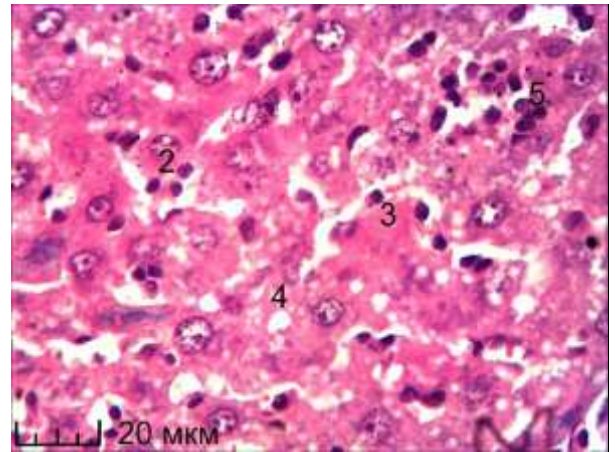
клітин. Їх цитоплазма електронно-світла. Ядра в них розташовані в центрі, світлі. Навколо міжчасточкових жовчних проток розташовані фібробласти, колагенові і еластичні волокна та поодинокі лімфоцити.

### *3.1.2 Структурні зміни у печінці щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні (30 доба експерименту)*

При мікроскопічному дослідженні гістологічних зрізів печінки, при експериментальному аутоімунному пошкодженні привертає увагу значне ушкодження паренхіми печінки, гепатоцитів та екстрацелюлярного матриксу. У паренхімі, на відміну від такої у інтактних щурів, печінкові балки зазнали дисконплексації внаслідок набухання гепатоцитів, фрагментації їх ланцюгів через втрату міжклітинних контактів, деформацію клітинних мембран. Значна кількість гепатоцитів зазнала некротичних змін у багатьох фрагментах печінкових пластинок. Вздовж печінкових пластинок наявна значна лімфоцитарна інфільтрація. Лімфоцити утворюють щільне кільце навколо стінок центральних вен. Серед набушлих і некротизованих клітин у печінкових пластинках виявляли окремі темні гепатоцити. Ми звернули увагу на мозаїчність розташування та характер некрозів гепатоцитів. Локалізація їх була перилобулярною або централобулярною, що порушило радіальний хід синусоїдів та викликало деформацію печінкових пластинок. Подекуди вони мали фокальний характер, подекуди їх вогнища набували східчастого характеру. Ми також відмітили появу помірних перисинусоїдних просторів, в яких розташовані гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити. Гепатоцити у перилобулярних зонах класичних печінкових часточок некротизовані. Ми виявляли жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів у вигляді дрібних та крупних крапель, які розцінили як початок жирової дистрофії печінки. Лімфоцитарна інфільтрація значно більше виражена ніж у інтактних щурів. У лімфоцитарних інфільтратах та портальних зонах збільшена кількість фібробластів (рис. 3.3.- 3.6.).

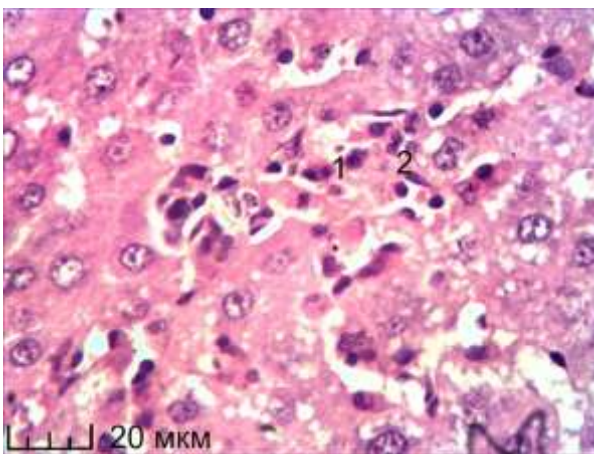


А

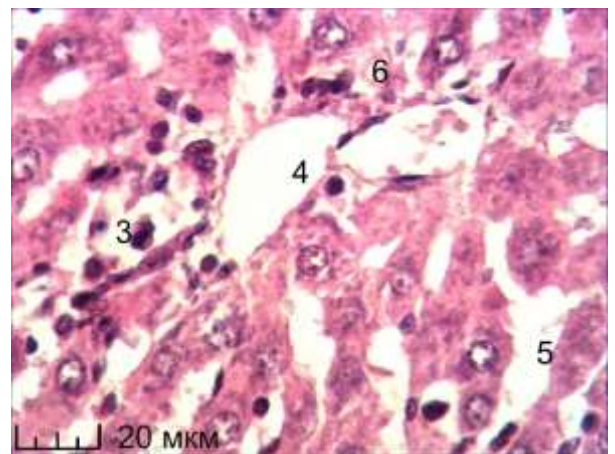


Б

**Рис. 3.3.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 30 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – розширені просвіти синусоїдів; 2 – лімфоцити в перисинусоїдних просторах; 3 – гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити; 4 – жирові включення; 5 – некроз гепатоцитів.

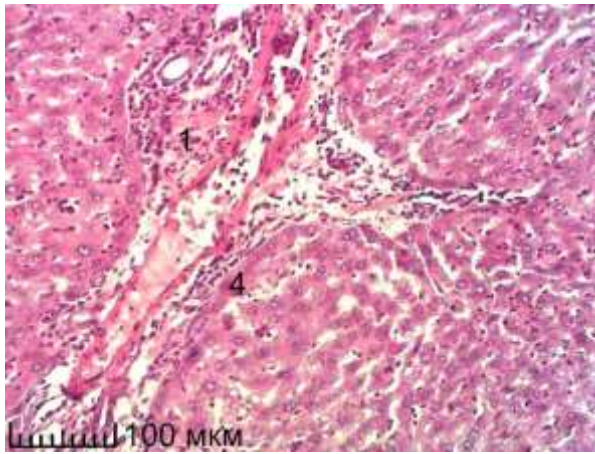


А

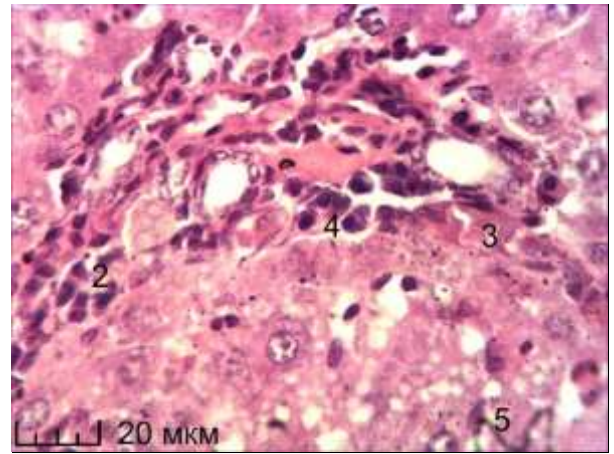


Б

**Рис. 3.4.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 30 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – східчасті некрози гепатоцитів; 2 – лімфоцитарна інфільтрація; 3 – вакуольна дистрофія цитоплазми гепатоцитів; 4 – центральна вена; 5 – розширені просвіти синусоїдів; 6 – некроз гепатоцитів навколо центральної вени.

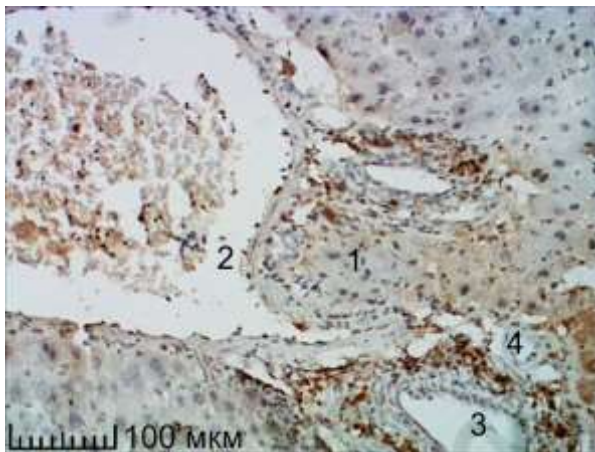


А

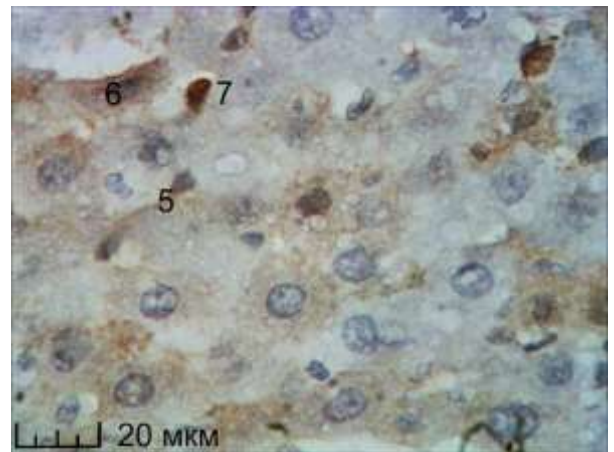


Б

**Рис. 3.5.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 30 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: А  $\times$  100. Б  $\times$  400. **Позначення:** 1 – лімфоцитарно-макрофагічний інфільтрат з плазмоцитами в портальних трактах; 2 – некроз перипортальних гепатоцитів; 3 – некротизовані гепатоцити крайової пластинки класичної печінкової часточки; 4 – лімфоцити та плазматичні клітини; 5 – дрібно- та крупнокраплинна жирова дистрофія цитоплазми гепатоцитів.



А

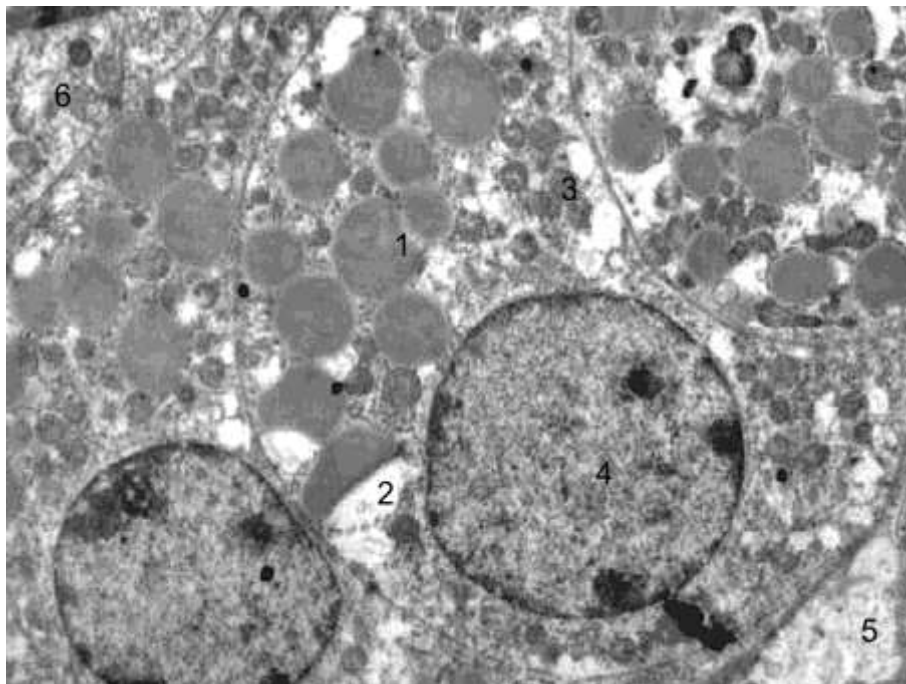


Б

**Рис. 3.6.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 30 доба експерименту. Забарвлення: Імуногістохімія CD138. Збільшення: А.  $\times$  100. Б.  $\times$  400. **Позначення:** 1 – портальна триада; 2 – міжчасточкова вена; 3 – міжчасточкова жовчна протока; 4 – експресія маркера в лімфоцитах та плазмоцитах у портальних зонах; 5 – експресія маркера в ендотеліоцитах стінок синусоїдів; 6 – експресія маркера в цитоплазмі гепатоцитів; 7 – експресія маркера в лімфоцитах та плазмоцитах.

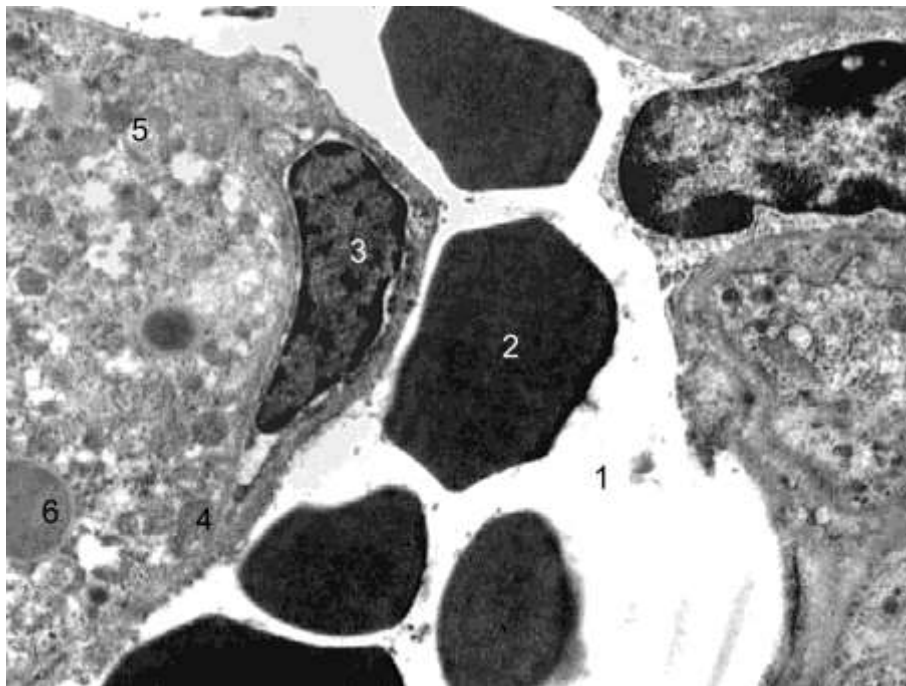


Електронно-мікроскопічне дослідження виявило значне пошкодження структури цитоплазми та ядер гепатоцитів. Так їх цитоплазма містила значну кількість жирових включень. Які мали круглу форму, різні розміри, помірно осміофільний однорідний вміст, що й підтверджувало встановлену на світлооптичному рівні жирову дистрофію гепатоцитів. Канальці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі нерівномірно потовщені та розширені, що призводить до появи у цитоплазмі електронно-прозорих різної форми та величини вакуолеподібних структур (рис. 3.7.). Більша частина мітохондрій мають невеликі розміри, ущільнений осміофільний матрикс, наявні вогнищево-просвітлені ділянки. Кристи у мітохондріях частково зруйновані і погано виявляються. Первинних лізосом небагато, є поодинокі вторинні лізосоми, вони мали більші розміри, неправильну форму, нерівномірну осміофілію вмісту. Грудки глікогену в цитоплазмі гепатоцитів виявляються рідко.



**Рис. 3.7.** Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 30 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 7000$ . **Позначення:** 1 – жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів; 2 – вакуолі в цитоплазмі гепатоцитів; 3 – зерна глікогену в цитоплазмі гепатоцитів; 4 – ядра гепатоцитів; 5 – розширений просвіт жовчного капіляра; 6 – цитоплазма ендотеліоцита.

Ядра гепатоцитів переважно круглої форми з переважанням у каріоплазмі еухроматину, наявні невеликі ущільнені осміюфільні ядерця та окремі грудки гетерохроматину, останній також локалізований вузьким нерівномірним осміюфільним обідком вздовж внутрішньої мембрани ядерної оболонки. Перинуклеарні простори нерівномірні наряду з гепатоцитами у яких перинуклеарні простори звужені, виявляли клітини які містили розширені перинуклеарні простори ( рис. 3.8.). Між біліарними полюсами плазматичних мембран розташовані розширені жовчні капіляри з поодинокими мікрворсинками.

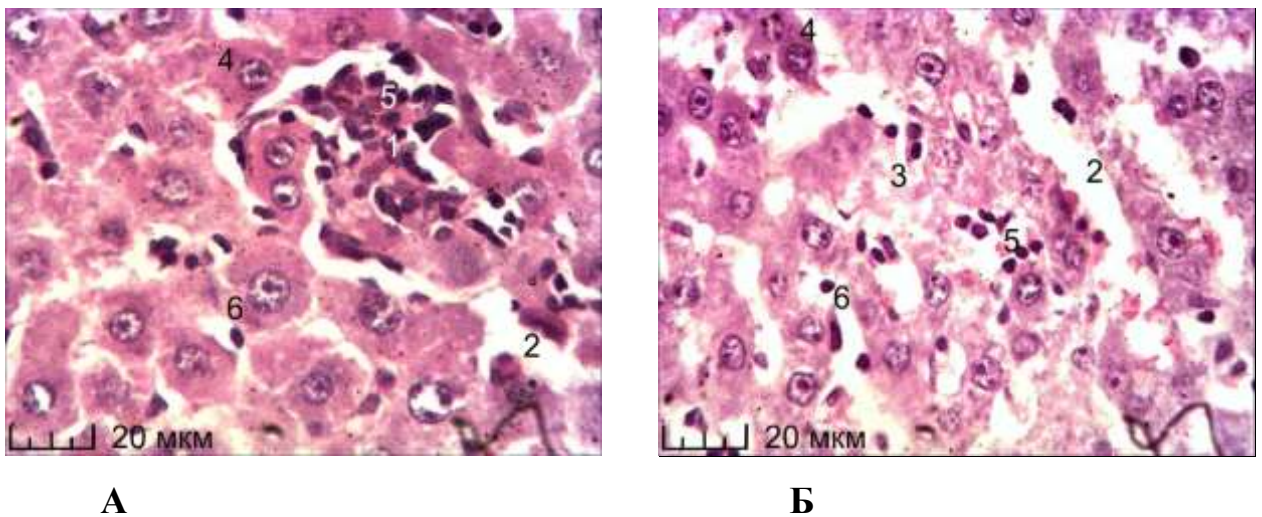


**Рис. 3.8.** Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 30 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 6000$ . **Позначення:** 1 – розширений просвіт синусоїда; 2 – еритроцити в просвіті синусоїда; 3 – ядро ендотеліоцита; 4 – цитоплазма ендотеліоцита; 5 – вакуолі в цитоплазмі гепатоцита; 6 – жирові включення в цитоплазмі гепатоцита.

### 3.1.3 Морфологія печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні (60 доба експерименту)

При макроскопічному дослідженні частки печінки на цей час рожево-жовтуваті, тьмяні, їх край дещо закруглений.

Мікроскопічно паренхіма класичних печінкових часточок на цей час зазнала значних змін від дистрофічних до некрозів різної поширеності. Водночас в усіх зонах класичних печінкових часточок ми виявили масивну лімфоцитарну інфільтрацію (рис. 3.9.). Печінкові пластинки дисконкомплексовані. Гепатоцити в них – різних розмірів з розмитими лініями клітинних мембран, часто локалізовані окремо від суцільної пластинки. Цитоплазма гепатоцитів слабо структурована, гіпохромна, часто зерниста, містить дрібні вакуолі. Багато гепатоцитів мають збережену форму, але не містять ядро. У деяких гепатоцитах ядра фрагментовані, подекуди клітини містили тільки фрагменти ядер не зв'язані один з одним, наявні темні гепатоцити (рис. 3.9).



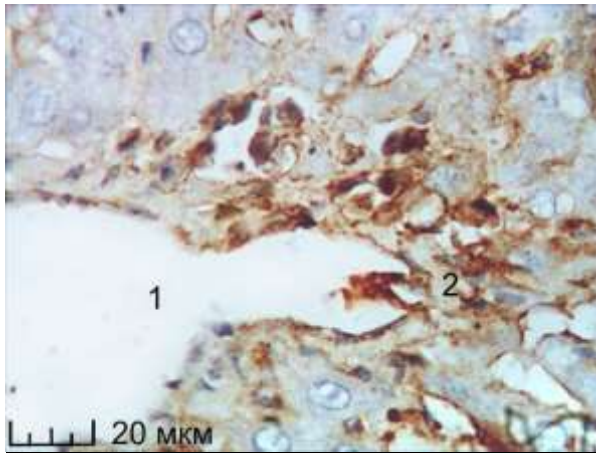
**Рис. 3.9.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 60 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – вогнища некрозу гепатоцитів у печінкових пластинках; 2 – розширені просвіти синусоїдів; 3 – гідропічна дистрофія цитоплазми гепатоцитів; 4 – темні гепатоцити; 5 – лімфоцитарна інфільтрація; 6 – гіпертрофія зірчастих макрофагоцитів.

Темні гепатоцити мали центролобулярну або перилобулярну локалізацію, поблизу розташовані гіпертрофовані клітини у стані дистрофії. Привертали нашу увагу некротизовані гепатоцити та поширені вогнища лімфоцитарної інфільтрації.

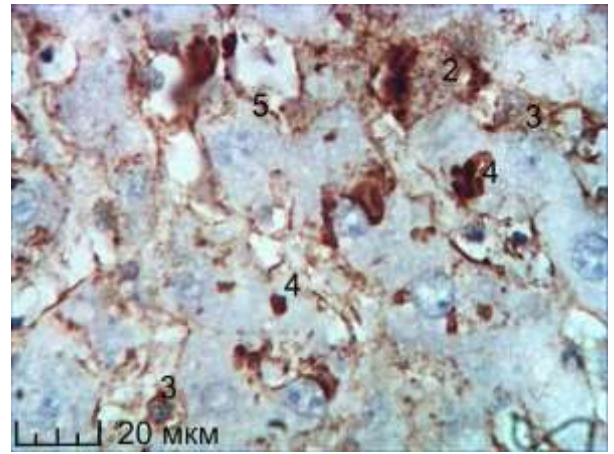
Лімфоцити були розташовані на васкулярних поверхнях гепатоцитів, а також між клітинами на біліарних поверхнях у вигляді вогнищевих скупчень. Наявні великі вогнища некрозу гепатоцитів, з повною втратою структурної організації пластинок, що відображало розвиток часточкового запального процесу, а також вогнища гепатоцитів цитоплазма яких була гіперхромною. Такі гепатоцити мали вигляд неушкоджених або новоутворених клітин. Вогнища їх розташування – інфільтровані лімфоцитами. У портальних зонах на цей час спостереження, порівняно з попереднім терміном, була послаблена значною мірою лімфоцитерна інфільтрація, натомість були наявні прояви гіперплазії та гіпертрофії фіброblastів та колагенових волокон у пухкій сполучній тканині. У перилобулярній та мідлобулярній зонах класичних печінкових часточок наявні гіпертрофовані фіброblastи та пучки колагенових волокон, некротизовані гепатоцити замикаючої пластинки часточки, чисельні гепатоцити з пікнотичними ядрами. У деяких часточках на тлі виражених некротичних змін східчастого характеру у зоні замикальної пластинки наявні малі гепатоцити з темною цитоплазмою, що ми розцінили як збережені малодиференційовані гепатоцити (рис. 3.10, 3.11).

Субмікроскопічно через 2 місяці експерименту без корекції у цитоплазмі гепатоцитів наявні скупчення жирових включень різних розмірів. Клітини печінки круглої форми, а також пікноморфні, зменшені. Ядра гепатоцитів пікнотично змінені осміофільні з нерівними контурами ядерної оболонки, в каріоплазмі таких ядер переважає гетерохроматин. Збільшені перинуклеарні простори, відсутні ядерні пори (рис. 3.12).



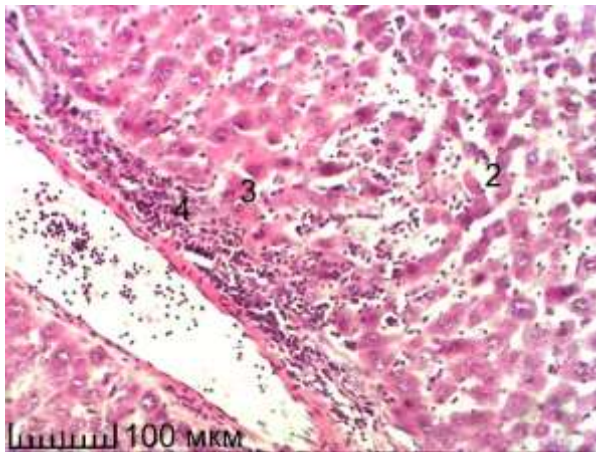


А

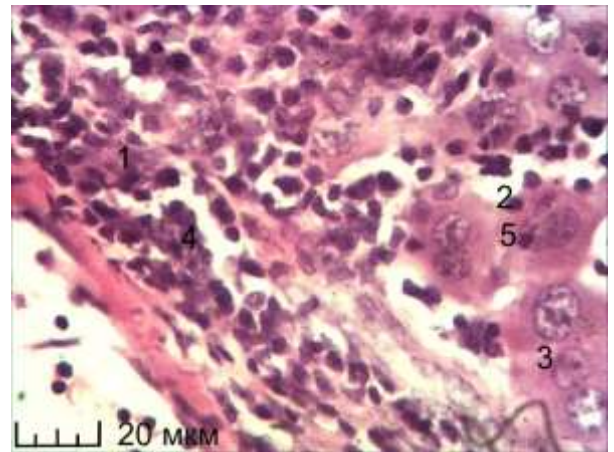


Б

**Рис. 3.10.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 60 доба експерименту. Забарвлення: Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – розширені просвіти центральних вен; 2 – некроз гепатоцитів; 3 – експресія маркера у цитоплазмі гепатоцитів; 4 – експресія маркера на В-лімфоцитах; 5 – експресія маркера в ендотеліоцитах стінок синусоїдів.



А

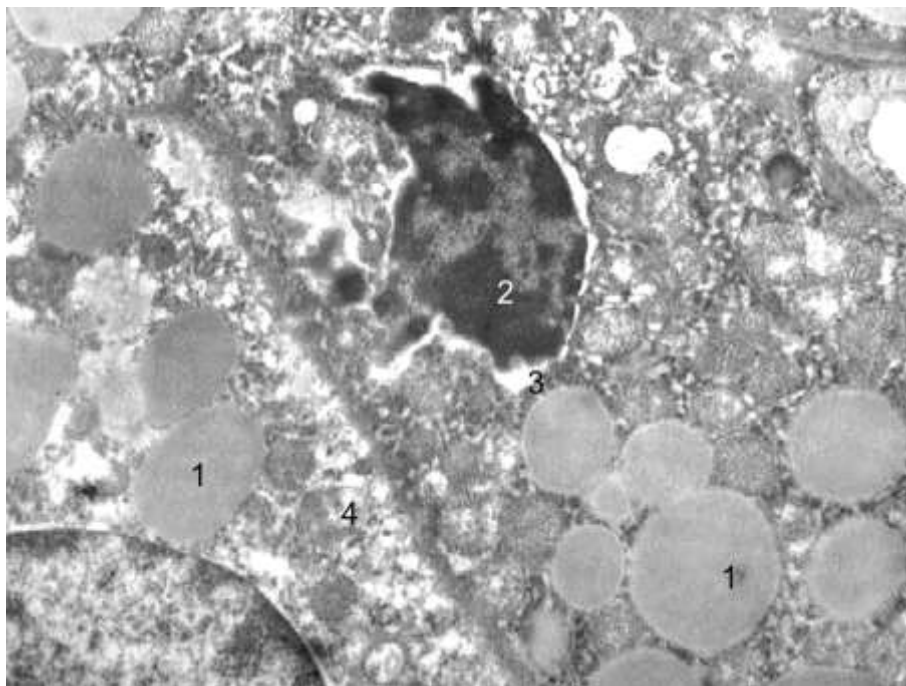


Б

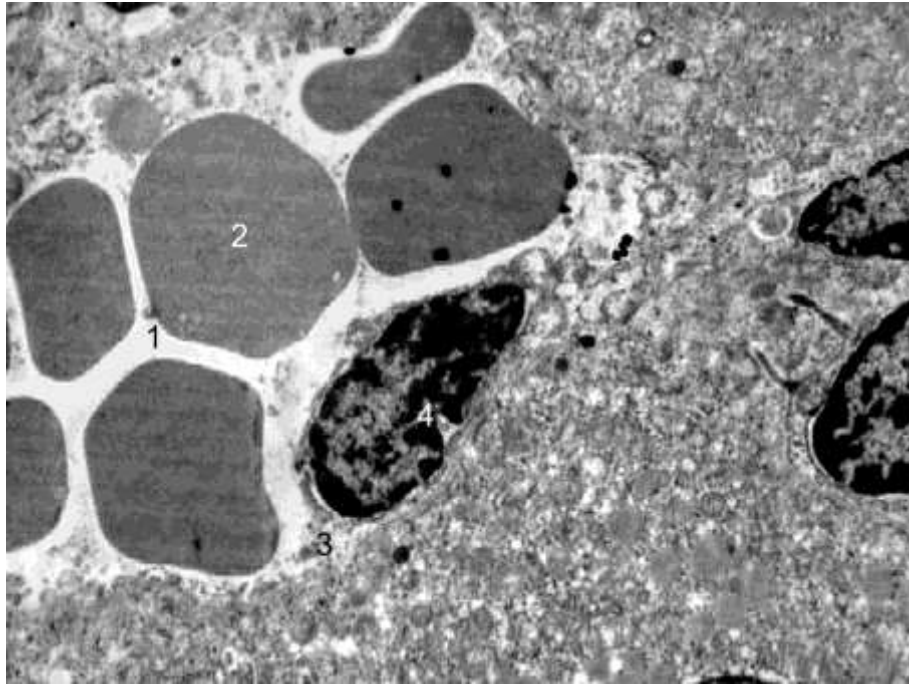
**Рис. 3.11.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 60 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: А  $\times 100$ . Б  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – некрози гепатоцитів у перилобулярній зоні класичної печінкової часточки; 2 – розширені просвіти синусоїдів; 3 – темні гепатоцити; 4 – лімфоцитарна інфільтрація; 5 – двоядерні гепатоцити.



Ми відмітили вогнищевий лізіс цитоплазми, в якій зруйновані органели, утворені гомогенні і світлі ділянки. Наявні також вакуолеподібні структури, частково утворені розширеними, фрагментованими цистернами ендоплазматичної сітки. Просвіти жовчних капілярів, як і у попередній термін досліду, розширені та містять поодинокі мікроборсинки. Просвіти більшої частини синусоїдів значно розширені, заповнені форменими елементами крові – еритроцитами, лімфоцитами. Ендотеліальні клітини в їх стінках значно витончені, їх ядра пікнотичні, мали численні інвагінації. У каріоплазмі ендотеліоцитів переважав гетерохроматин. У цитоплазмі ендотеліоцитів органели деструктивно змінені. Перисинусоїдні простори звужені, на окремих ділянках не виявляються (рис. 3.12, 3.13).



**Рис. 3.12.** Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 60 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 10000$ . **Позначення:** 1 – жирові включення в цитоплазмі гепатоцита; 2 – пікнотичне ядро; 3 – розширений перинуклеарний простір; 4 – деструкція цитоплазми гепатоцита.

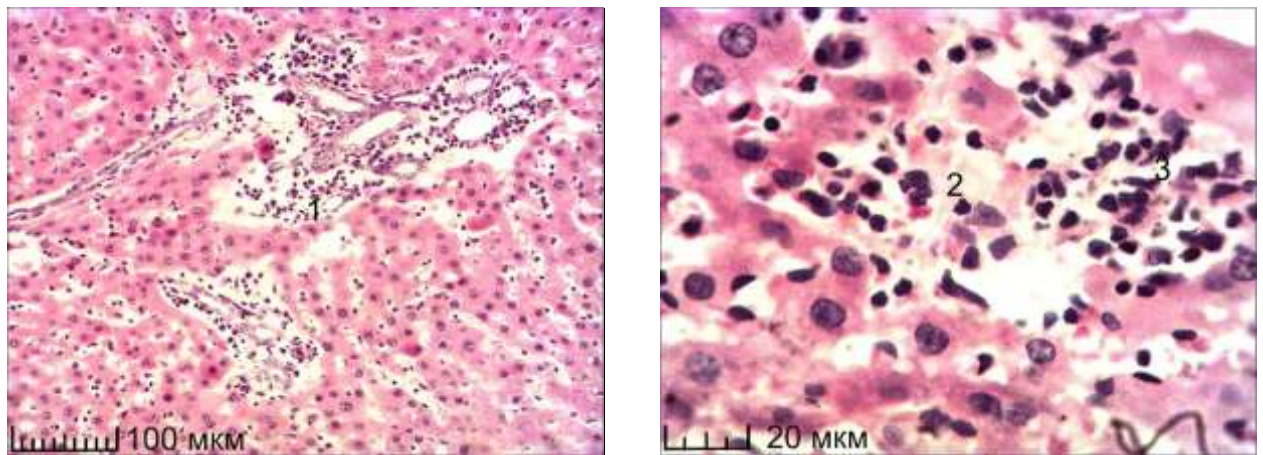


**Рис. 3.13.** Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 60 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 6000$ . **Позначення:** 1 – розширений просвіт синусоїда; 2 – еритроцити; 3 – деструкція цитоплазми ендотеліоцита; 4 – пікнотичні ядра.

#### *3.1.4 Морфологічні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні (120 доба експерименту)*

При макроскопічному дослідженні частки печінки мали тьмяну поверхню, жовтуватий колір, затуплені краї часток. При мікроскопічному дослідженні у класичних печінкових часточках порушена комплексність пластинок. Наявні зливні вогнища некрозів гепатоцитів, їх кількість значно збільшена, у порівнянні з попереднім строком експерименту. Як і у попередньому терміні дослідження наявна виражена лімфоцитарна інфільтрація навколо триад у портальних трактах, а також в усіх зонах класичних печінкових часточок (рис. 3.14.). На відміну від попереднього терміну дослідження серед некротизованих гепатоцитів і лімфоцитарних інфільтратів у класичних часточках печінки та у портальних трактах збільшена кількість фібробластів. На тлі вираженої лімфоцитарної

інфільтрації подекуди розташовані фіброblastи, які формували прошарки пухкої сполучної тканини у напрямку від перилобулярної зони класичних печінкових часточок до центральної вени як наслідок замісної регенерації у вогнищах паренхіми. У деяких ділянках у класичних печінкових часточках у вогнищах некротично змінених гепатоцитів крім лімфоцитарної інфільтрації виявляли гіперплазію фіброblastів.



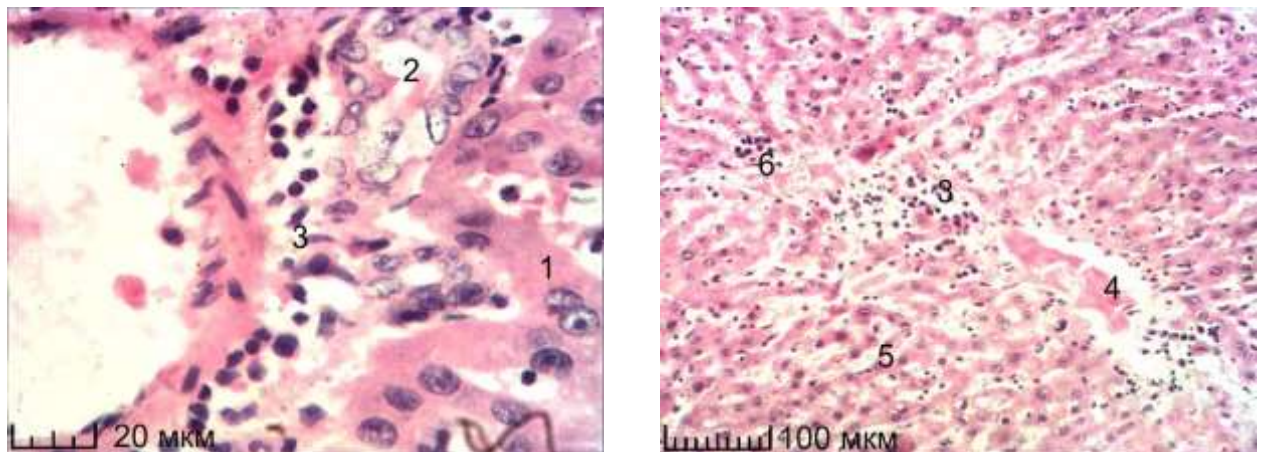
**А**

**Б**

**Рис. 3.14.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 120 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення А  $\times$  100. Б  $\times$  400. **Позначення:** 1 – периваскулярний набряк та лімфоцитарна інфільтрація в портальних зонах; 2 – некротизовані сегменти печінкових пластинок у центролобулярній зоні класичних печінкових часточок; 3 – виражена лейкоцитарна інфільтрація вогнищ некрозу.

В усіх полях зору на малому і великому збільшенні мікроскопу, як вже відзначалося, на 120 добу експерименту у печінці щурів найхарактернішою ознакою була наявність лімфоцитарної інфільтрації у центральних, проміжних і перилобулярних зонах класичних печінкових часточок. Цитоплазма частини гепатоцитів ущільнена, гіперхромна. В інших гепатоцитах – просвітлена, набухла. Їх ядра ущільнені, гіперхромні, часто не містять ядерець. Не виявляються межі гепатоцитів в місцях їх контактів у печінкових пластинках. Лімфоцити розташовані не тільки на васкулярних, а також і на біліарних поверхнях гепатоцитів. Навколо печінкових пластинок, які містили

деструктуровані та гіпертрофовані гепатоцити також виражена лімфоцитарна інфільтрація, що можна розцінювати як морфологічні прояви лобулярного гепатиту. Перилобулярні зони в класичних печінкових часточках містять у замикаючих пластинках як некротизовані гепатоцити і гіпертрофовані гепатоцити, так і малі темні гепатоцити. Ми вважаємо їх появу результатом репаративної регенерації. У портальних зонах ми виявляли щільні лімфоцитарно-плазмоцитарні інфільтрати. Що також морфологічно вказує на прояви лобулярного гепатиту. У портальних зонах визначали збільшення питомої ваги сполучної тканини за рахунок гіперплазії та гіпертрофії фіброblastів та колагенових волокон. У стінках жовчних проток наявна гіперплазія епітелію. Гепатоцити навколо центральної вени некротизовані, атрофовані. У вогнищах некрозу виражена лімфоцитарна інфільтрація (рис. 3.14., 3.15.).



А

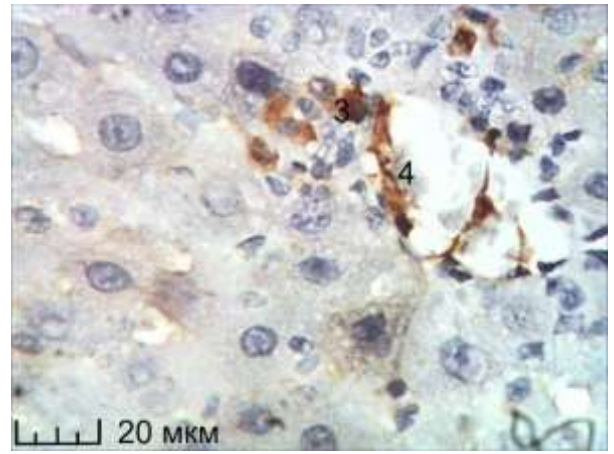
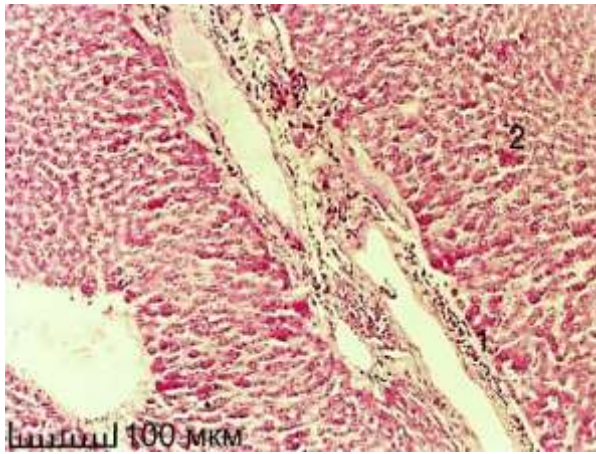
Б

**Рис. 3.15.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 120 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення А  $\times$  400. Б  $\times$  100. **Позначення:** 1 – гепатоцити замикальної пластинки; 2 – гіперплазія епітелію міжчасточкових жовчних проток; 3 – лімфоцитарна інфільтрація; 4 – центральна вена; 5 – розширені просвіти синусоїдів; 6 – вогнищевий некроз гепатоцитів.

При експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки на 120 добу експерименту характерною була наявність плазматичних клітин у



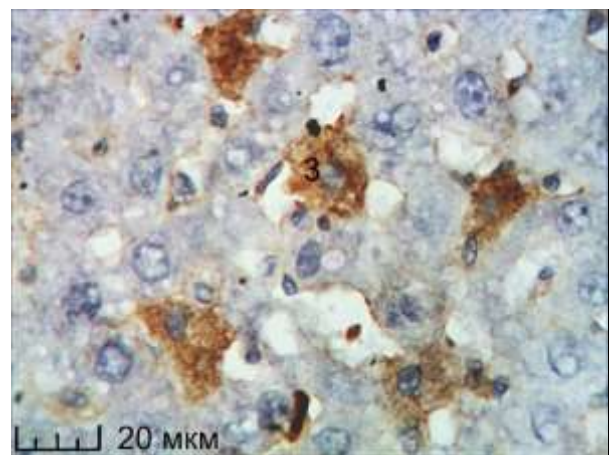
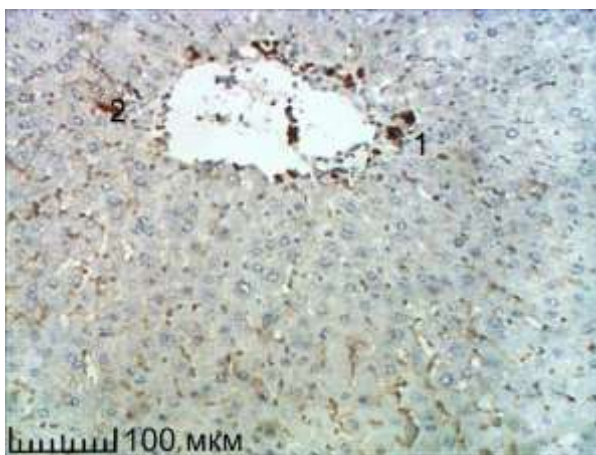
клітинних інфільтратах портальних трактів, а також в усіх зонах класичних печінкових часточок у вогнищах некрозів гепатоцитів ( рис. 3.16., 3.17.).



**А**

**Б**

**Рис. 3.16.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 120 доба експерименту. Забарвлення: А. Метод Браше. Збільшення  $\times 100$ . Б. Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – плазматичні клітини в портальних зонах; 2 – плазматичні клітини в печінкових пластинках. 3 – експресія маркера CD79 $\alpha$  в В-лимфоцитах; 4 – експресія маркера CD79 $\alpha$  в ендотеліоцитах.

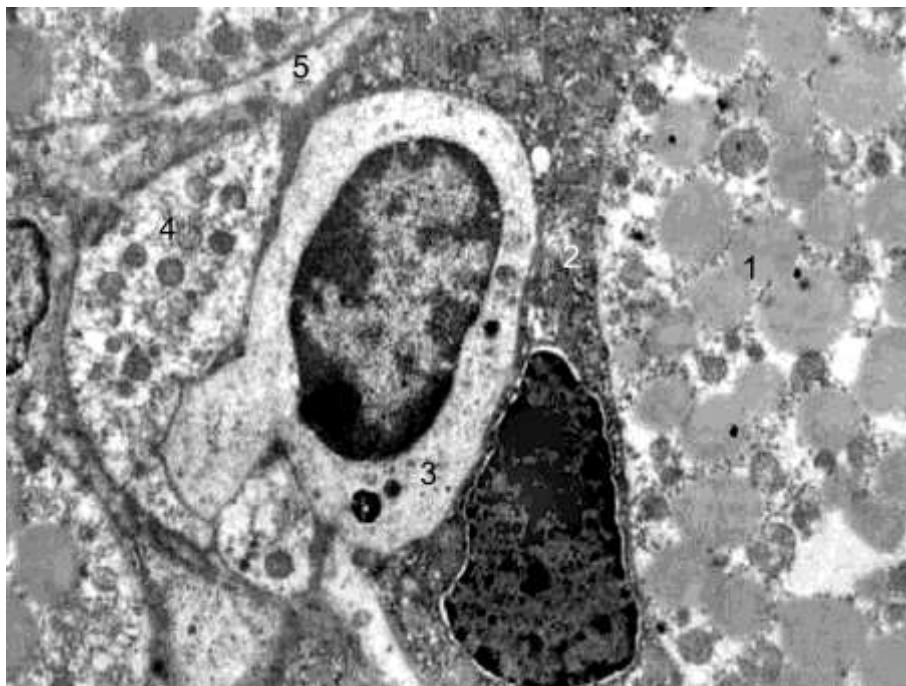


**А**

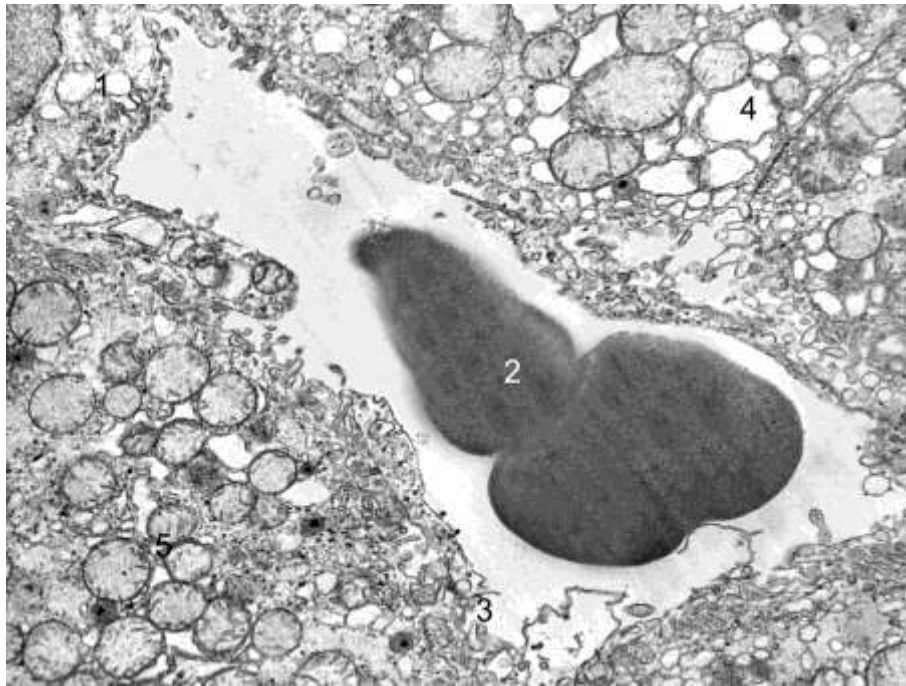
**Б**

**Рис. 3.17.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 120 доба експерименту. Забарвлення: Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення А. $\times 100$ . Б. $\times 400$ . **Позначення:** 1 – експресія маркера в В-лимфоцитах; 2 – експресія маркера в ендотеліоцитах синусоїдів; 3 – експресія маркера в цитоплазмі гепатоцитів.

Субмікроскопічно через 4 місяці експерименту у печінці щурів, крім гепатоцитів зі значною кількістю жирових включень у цитоплазмі, виявляли «темні» неправильної форми клітини. Останні мали зменшені осміофільні ядра в яких у каріоплазмі переважав гетерохроматин і були відсутні ядерця. Перинуклеарні простори нерівномірно розширені, ядерні пори не виявляли. Цитоплазма мала підвищену електронну щільність, містила мало органел. Навколо таких гепатоцитів наявні лімфоцити, нейтрофіли. Ендотеліоцити у стінках синусоїдів деструктивно змінені, пошкоджені оболонки та цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів – набряк, вакуолізація цитоплазми. Перисинусоїдні простори незначно виражені. Наявна фрагментація мікроворсинок на васкулярній поверхні гепатоцитів (рис.3.18., 3.19.).



**Рис. 3.18.** Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні. 120 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 6000$ . **Позначення:** 1 – жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів; 2 – перисинусоїдна клітина; 3 – лімфоцит в просвіті синусоїда; 4 – тромбоцити в просвіті синусоїда; 5 – набряк цитоплазми ендотеліоцита в стінці синусоїда.

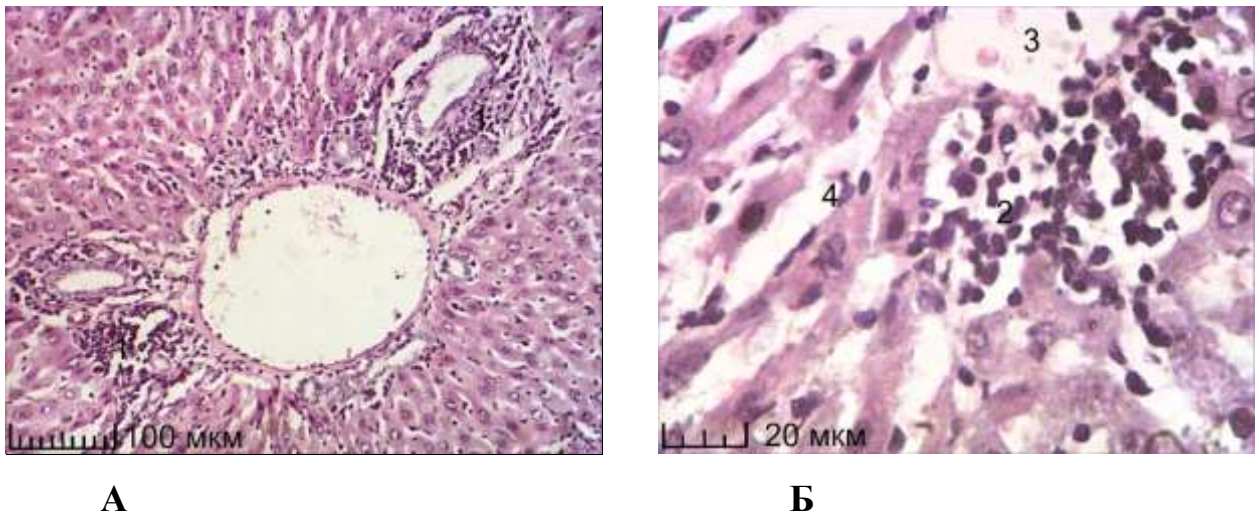


**Рис. 3.19.** Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні. 120 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 12000$ . **Позначення:** 1 – вакуолі в цитоплазмі ендотеліоцитів печінки щурів; 2 – еритроцити в просвіті синусоїда; 3 – пошкоджені цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів; 4 – вакуолі в цитоплазмі гепатоцитів; 5 – гіперплазія мітохондрій в цитоплазмі гепатоцитів.

### *3.1.5 Структура печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки без корекції станом на 150 добу експерименту*

При макроскопічному дослідженні частки печінки щурів, у яких моделювали аутоімунне пошкодження печінки, мали рожево-жовтуватий колір. Їх краї дещо закруглено.

У гістологічних зрізах печінки в класичних печінкових часточках пластинки деструктуровані. Гепатоцити мали різні розміри, ядра в них теж різні за розмірами та за структурою. Обриси країв гепатоцитів часто стерті. У печінкових пластинках наявні вогнищеві некрози, гіпертрофовані гепатоцити, лімфоцитарна інфільтрація. У стінках синусоїдів потовщені ендотеліоцити та збільшена чисельність зірчастих макрофагоцитів (рис. 3.20).

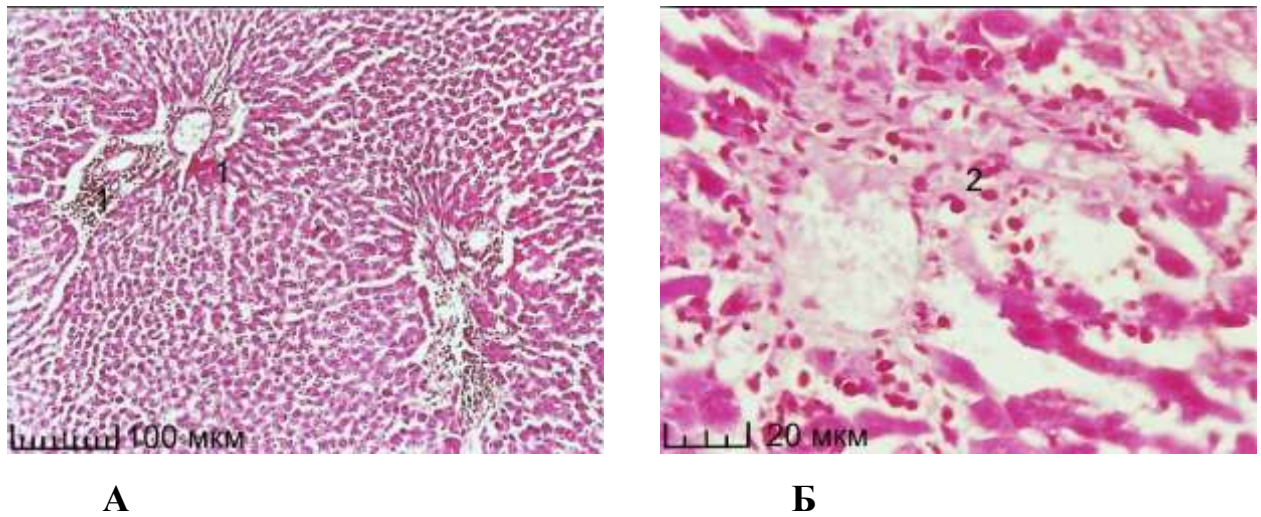


**Рис. 3.20.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки, 150 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: А  $\times$  100. Б  $\times$  400. **Позначення:** 1 – лімфоцитарна інфільтрація портальних зон; 2 – некрози гепатоцитів; 3 – центральна вена; 4 – розширені просвіти синусоїдів.

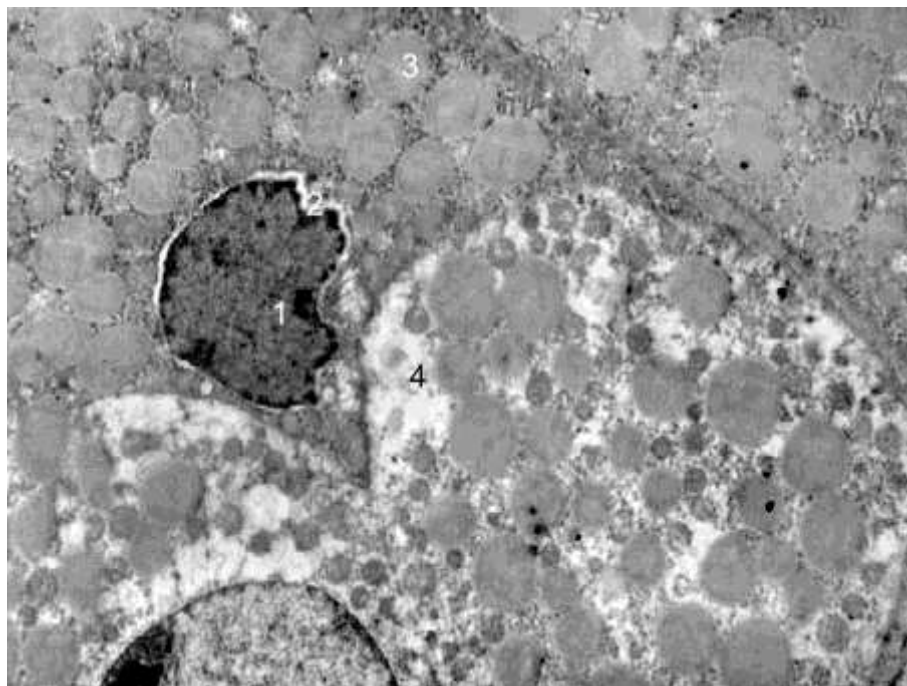
На тлі процесу некрозу, гідропічних явищ в ядрах гепатоцитів та лімфоцитарної інфільтрації паренхіми наявна гіпертрофія ендотеліоцитів та зірчастих макрофагоцитів. На гістологічних зрізах печінки щурів цієї серії експериментів мікроскопічно ми виявили виражену плазмоцитарну інфільтрацію портальних трактів, котра крізь некротизовані печінкові обмежувальні пластинки поширювалася зі строми на паренхіму (рис. 3.21).

При електронно-мікроскопічному дослідженні у печінці щурів, як і у попередній термін експерименту, ми виявляли у складі часточок «темні» гепатоцити. В останніх ядра мали неправильну форму, були дещо деформовані з інвагінаціями. Ядерна оболонка містила мало ядерних пор, перинуклеарний простір нерівномірний, розширений. У цитоплазмі гепатоцитів розташовані нагромадження жирових включень. У цитоплазмі деяких гепатоцитів виявляли електронно-прозорі ділянки у яких відсутні органели або залишалися їх рештки (рис. 3.22).





**Рис. 3.21.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, 150 доба експерименту. Зabarвлення: метод Браше. Збільшення: А.  $\times 100$ . Б.  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – плазмоцити в лейкоцитарних інфільтратах у портальних зонах; 2 – плазмоцити в лімфоцитарних інфільтратах у перилобулярних зонах класичних печінкових часточок.



**Рис. 3.22.** Ультрaструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки, 150 доба експерименту. Електронoграма. Збільшення  $\times 6000$ . **Позначення:** 1 – каріопікноз; 2 – розширений перинуклеарний простір; 3 – жирові включення; 4 – просвітлені ділянки цитоплазми гепатоцита.

Таким чином наше дослідження показало, що через 2 і ще яскравіше – 4 місяці після сенсibiliзації в печінці щурів наявна лімфоцитарна інфільтрація, яка супроводжувалась різко вираженими дистрофічними змінами в цитоплазмі гепатоцитів і некрозом гепатоцитів, а також дисконкомплексацією печінкових балок, і з деформацією синусоїдів, головним чином у центральних і периферійних зонах часточок. Наряду з лімфоцитами, у тих самих зонах наявна велика кількість плазматичних клітин різного ступеню зрілості. Також при аутоімунному пошкодженні печінки виражена інфільтрація плазмоцитами портальних трактів та септ, наявність мостоподібних чи східчастих некрозів гепатоцитів, розширення портальних трактів з накопиченням у них великих інфільтратів, що мають чисельний клітинний склад: лімфомакрофагальні елементи, плазматичні клітини, сегментоядерні лімфоцити та включення в некротично-запальний процес паренхіматозних клітин перилобулярної зони. При аутоімунному пошкодженні печінки, у зонах некрозу гепатоцитів відбувався колапс строми. На тлі різкої альтерації наявні слабкі регенераторні реакції паренхіми і строми печінки у вигляді гіпертрофії гепатоцитів, наявність двоядерних гепатоцитів, найчастіше поблизу крайових пластинок, скупчення фібробластів у класичних печінкових часточках, в результаті трансформації перисинусоїдних клітин у міофібробласти, та також у портальних, зонах. Ультраструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки в кінці 1-го місяця в цитоплазмі гепатоцитів виявляли скупчення жирових включень і велику кількість вакуолей, сформованих за рахунок розширення каналців ендоплазматичної сітки цистерн комплексу Гольджі. Значно змінена і структура мітохондрій, в яких ущільнений осміофільний матрикс, а кристи деструктуровані. Кількість зерен глікогену різко зменшена. Через 2 місяці від початку експерименту при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки в гепатоцитах ядра пікноморфні з нерівними контурами, розширені перинуклеарні простори; ядерні пори відсутні. Через 4 місяці наряду з гепатоцитами зі значною

кількістю жирових включень виявляли «темні» клітини. Цитоплазма таких гепатоцитів гіперхромна, що характерно для початкового ступеню апоптозу, а в ядрах відсутні ядерця. Навколо таких гепатоцитів наявні лімфоцити і нейтрофіли. Ендотеліоцити в стінках синусоїдів деструктивно змінені. Через 5 місяців у щурів з аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в класичних печінкових часточках наявні чисельні гіперхромні гепатоцити з деформованими ядрами та інвагінаціями ядерної мембрани. У їх цитоплазмі виявляли нагромадження жирових включень, органели відсутні або визначаються їх залишки.

## РОЗДІЛ 4

### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУР ПЕЧІНКИ ІНТАКТНИХ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ОДНОГО ТА ДВОХ КУРСІВ ВОДНИХ ВАНН ТА ОДНОГО ТА ДВОХ КУРСІВ РАДОНОВИХ ВАНН

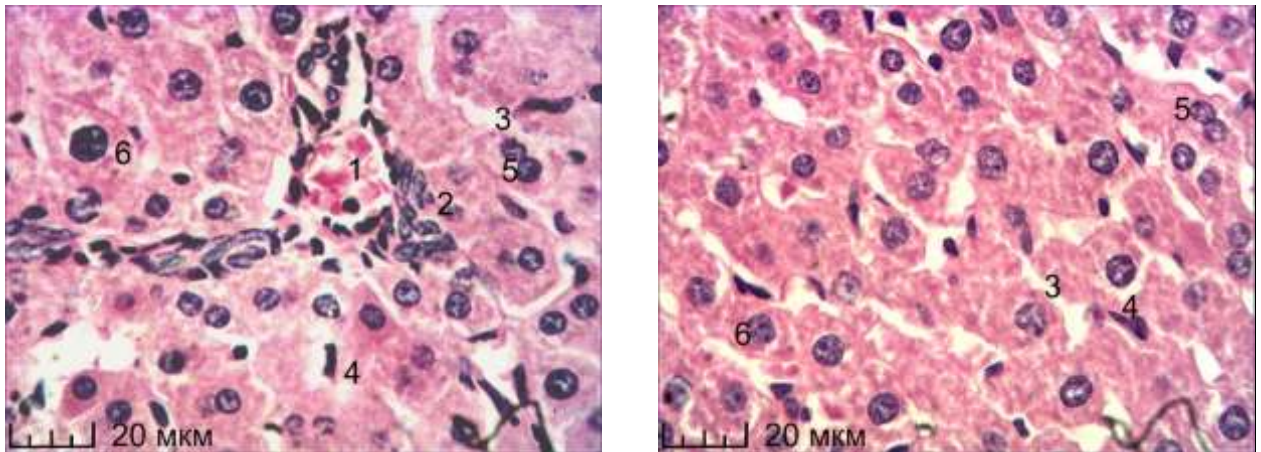
#### 4.1 Дослідження печінки контрольних щурів, на яких діяли водними та радоновими ваннами (перша корекція)

##### *Водні ванни*

При макроскопічному обстеженні серозна оболонка печінки сіро-рожевого кольору, волога, блискуча. Частки печінки звичайні за розміром та кольором. На поперечному розтині частки помірно повнокровні, бордово-коричньового кольору. Вигляд часточок звичайний їх серозне покриття вологе, блискуче. При гістологічному дослідженні печінки щурів, після першого курсу водними ваннами ми виявили, що часточки печінки мають звичайну шестикутну форму. Печінкові пластинки мають радіальний напрямок і по структурі не відрізняються від таких у інтактних щурів. Синусоїди також по структурі подібні до таких у інтактних щурів. У центрі класичних печінкових часточок міститься центральна вена. Кожен гепатоцит у печінкових пластинках має чіткі контури цитолемі. Цитоплазма більшої частини гепатоцитів рівномірно еозинофільна. Ядра в гепатоцитах нормохромні з чіткими контурами. Зірчасті макрофагоцити не зазнають жодних змін і по структурі також подібні до таких у інтактних щурів. Портальні зони за гістологічною структурою подібні до таких у інтактних тварин (рис. 4.1).

При ультраструктурному дослідженні ми також не виявили відмінності в будові печінки щурів після дії одного курсу звичайних водних ванн. На електроннограмах цитоплазма гепатоцитів контрольних щурів містила значну кількість мітохондрій з щільною упаковкою крист, розвинуті гладенький і

зернистий ретикулум, пластинчастий комплекс Гольджі, помірна кількість вільних рибосом, вакуолей та гранули глікогену. Стінка синусоїдів утворена одним шаром ендотеліоцитів, що мають фенестри. Базальна мембрана – витончена, не суцільна.



А

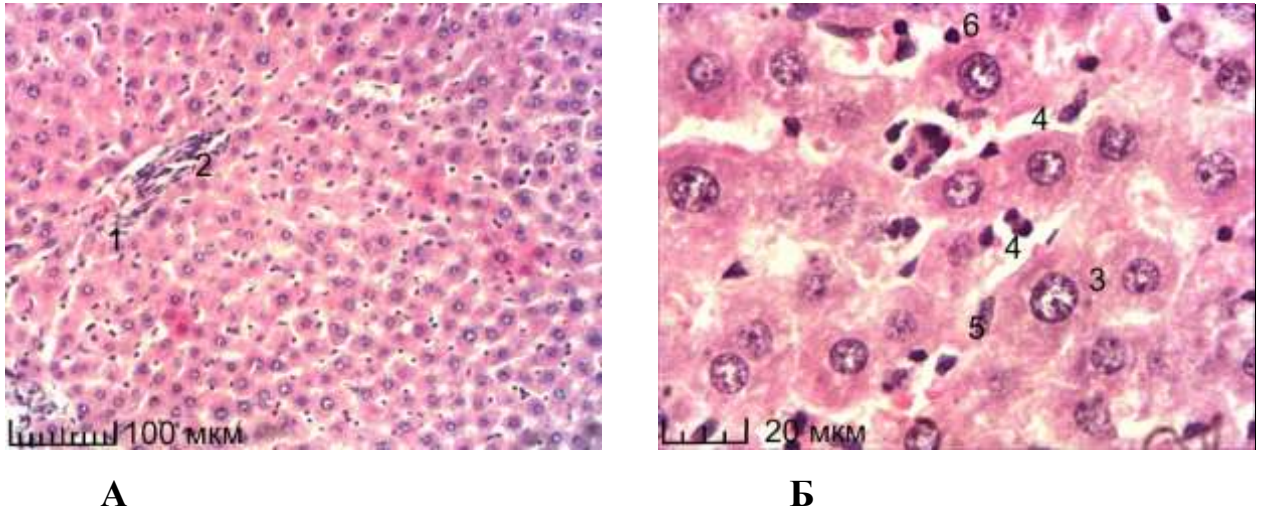
Б

**Рис. 4.1.** Структура печінкової часточки контрольного щура. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – міжчасточкова вена; 2 – міжчасточкова жовчна протока; 3 – синусоїди; 4 – зірчасті макрофагоцити; 5 – двоядерні гепатоцити; 6 – гіпертрофовані гепатоцити.

Через 2 місяці після першого курсу водних ванн при макроскопічному дослідженні ми не виявили жодних відмінностей від інтактних щурів.

Мікроскопічна структура печінки також не відрізнялась від такої у інтактних тварин на цей термін дослідження. Однак в деяких класичних печінкових часточках просвіти синусоїдів були помірно повнокровними та не значно розширені. Ендотеліоцити в їх стінках, а також зірчасті макрофагоцити по структурі подібні до таких у інтактних щурів. Гепатоцити в печінкових пластинках одноманітні з блідо-рожевою цитоплазмою та нормохромним ядром. Кровоносні судини та міжчасточкові жовчні протоки в портальних зонах не зазнають жодних змін і по структурі також подібні до таких у інтактних щурів (рис. 4.2).

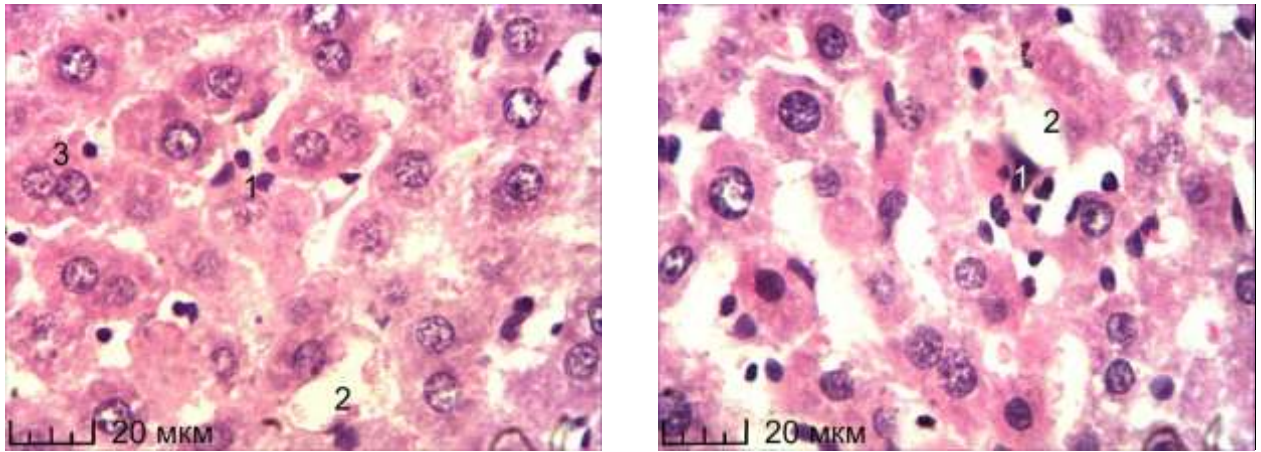




**Рис. 4.2** . Структура печінки щурів через 2 місяці після першої бальнеокорекції водними ваннами. 120 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення: А.  $\times 100$ . Б.  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – міжчасточкова вена; 2 – міжчасточкова жовчна протока; 3 – печінкові пластинки; 4 – синусоїди; 5 – зірчасті макрофагоцити; 6 – лімфоцити.

#### *Радонові ванни*

Після впливу на контрольних щурів радонових ванн структура печінки подібна до такої у щурів, які отримували водні ванни. На відміну від стану після водних ванн, гепатоцити у відповідь на радон у печінкових пластинках дещо збільшені в розмірах. Більш гомогенна еозинофільна їх цитоплазма. Дуже чіткі обриси гепатоцитів. Ядра в них чіткі відповідно об'ємні, нормохромні та гіперхромні. У розширених синусоїдах розташовані збільшені за розмірами зірчасті макрофагоцити, моноцити. Помітна реакція на радон ендотеліоцитів: вони дещо потовщені з контрастно забарвленим ядром. У перилобулярних зонах класичних печінкових часточок значно збільшена присутність малих темних гепатоцитів. Портальні зони звичайної будови, міжчасточкові жовчні протоки вистелені однорядним кубічним епітелієм. Стінки кровоносних судин по структурі не відрізняються від таких у інтактних щурів (рис. 4.3).



А

Б

**Рис. 4.3.** Структура печінки щурів через 2 місяці після першої бальнеокорекції радоновими ваннами. 120 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – гіпертрофія зірчастих макрофагоцитів; 2 – розширені проsvіти синусоїдів; 3 – двоядерні гепатоцити.

#### 4.2 Печінка контрольних щурів після другого курсу водних чи радонових ванн

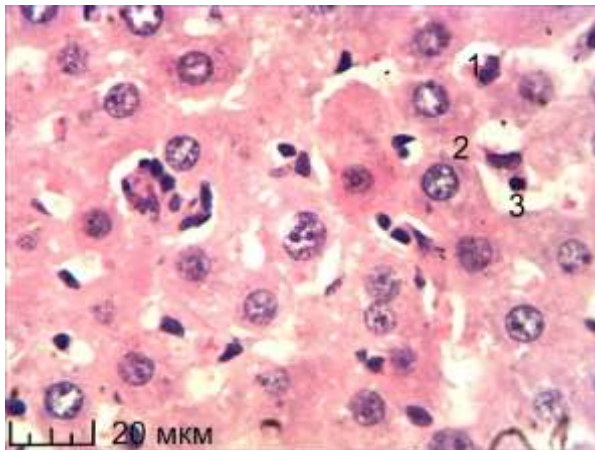
##### *Водні ванни*

Світлова мікроскопія дозволила з'ясувати характер структури паренхіми і стромы печінки інтактних щурів, що піддавалися впливу двох курсів бальнеовпливів (водні ванни) з інтервалом 2 місяці. Гепатоцити в печінкових балках мають однотипну еозинофільну цитоплазму, чіткі контури. Ядро нормохромне з ядерцем і часто збільшене з грудочками гетерохроматину. Зірчасті макрофагоцити подібні до таких у інтактних тварин. У портальній зоні розташовані поодинокі лімфоцити, макрофаги та окремі плазматичні клітини.

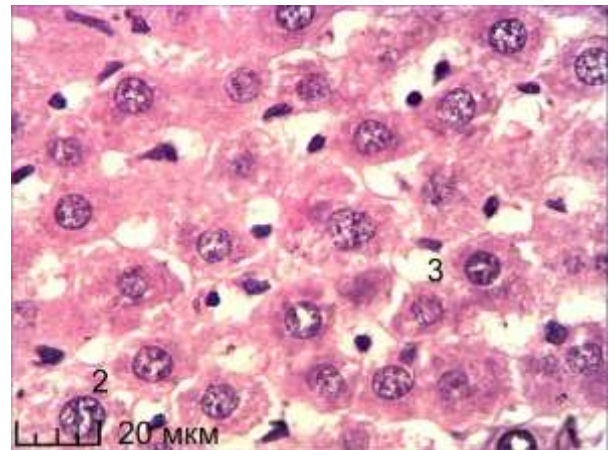
##### *Радонові ванни*

Гістологічно: другий курс дії радонових ванн забезпечував більш чітку комплексацію гепатоцитів у печінкових пластинках. Клітини з чіткими

контурами, блідою еозинофільною цитоплазмою, гіпохромними ядрами, що містили одне або два ядерця. У перисинусоїдних просторах розташовані гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити. У портальних зонах незначні лімфоцитарно-моноцитарні інфільтрати (рис. 4.4).



А



Б

**Рис. 4.4.** Фрагмент печінки щурів. Другий курс радонових ванн. 150 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ .  
**Позначення:** 1 – гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити; 2 – гіпертрофовані гепатоцити; 3 – розширені просвіти синусоїдів.



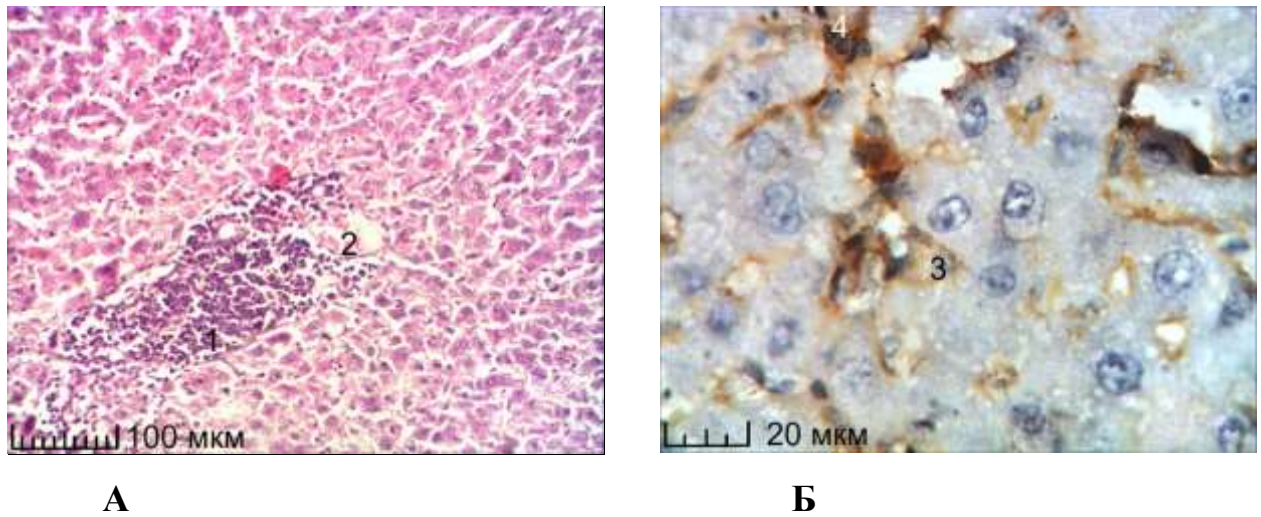
## РОЗДІЛ 5

### МОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ З МОДЕЛЬОВАНИМ АУТОІМУННИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ОДНОГО ТА ДВОХ КУРСІВ ВОДНОЇ ЧИ РАДОНОВОЇ КОРЕКЦІЇ

#### 5.1 Структурні зміни печінки щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки при дії одного і двох курсів водних ванн

*5.1.1 Морфологічні зміни печінки щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після першої корекції водними ваннами. 60 доба експерименту*

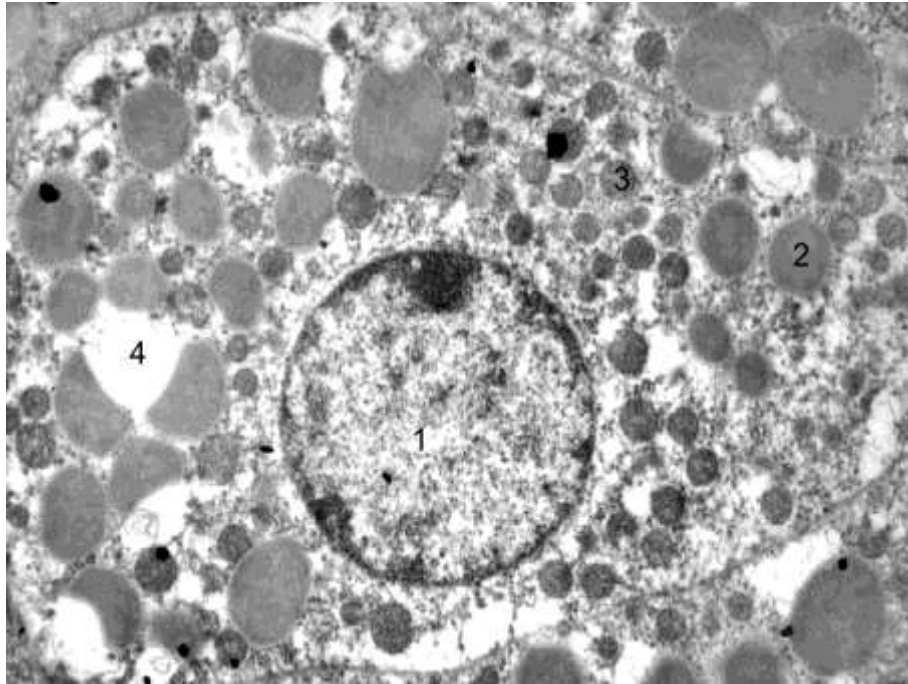
У експериментах з впливом на щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки дії водних ванн печінка макроскопічно дещо іктерична. Структури класичних печінкових часточок і порталних зон подібні до таких у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без будь-якої корекції. Наявна дисконкомплексація печінкових пластинок, фокальні, зональні і поширені некрози в класичних печінкових часточках, явища лімфоцитарної інфільтрації, гіпертрофії та гіперплазії фібробластів. Зерниста і вакуольна дистрофія та некроз гепатоцитів, а також лімфоцитарна інфільтрація і гіперплазія фібробластів в стінці центральної вени, розширені синусоїди. Наявна повна дисконкомплексація печінкових пластинок, східчасті некрози, і розмноження гепатоцитів та їх лімфоцитарна інфільтрація у замикальних пластинках. На периферії класичних печінкових часточок за вогнищами некрозів розташовані гіпертрофовані дистрофічно змінені темні гепатоцити з дрібними вакуолями у цитоплазмі як при гідропічній дистрофії. У порталних зонах наявні клітинні інфільтрати з переважанням плазматичних клітин (рис.5.1).



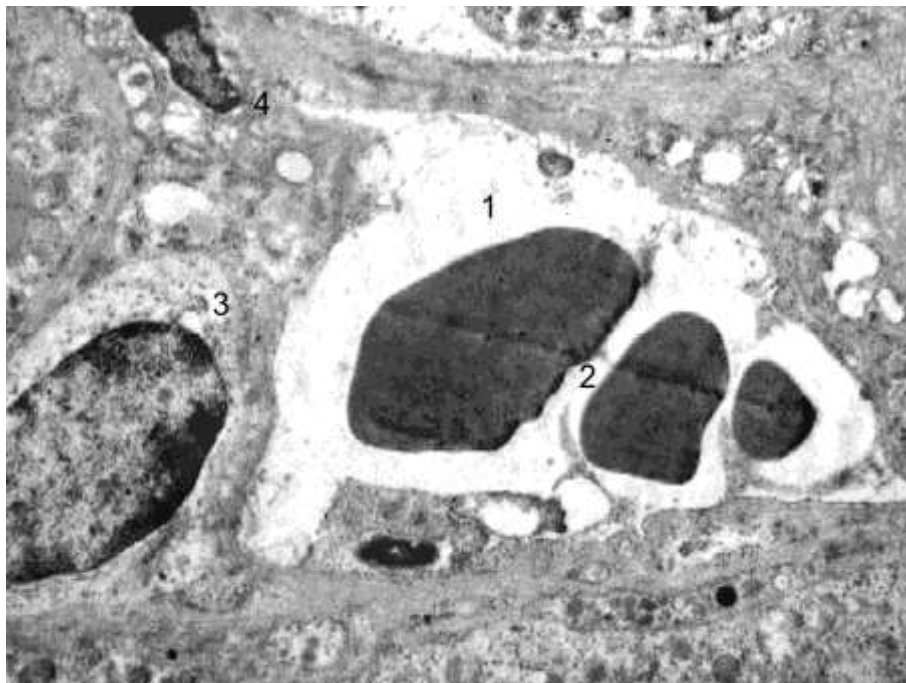
**Рис. 5.1.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки. Перша корекція водними ваннами. 60 доба експерименту. Забарвлення: А. гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 100$ . Б. Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення.  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – виражена лейкоцитарна інфільтрація в портальних зонах; 2 – венозне повнокров'я; 3 – експресія маркера в цитоплазмі гепатоцитів; 4 – експресія маркера на лімфоцитах.

Субмікроскопічні дослідження печінки при експериментальному аутоімунному пошкодженні та корекції H<sub>2</sub>O через 2 місяці встановили, що зміни ультраструктурних компонентів органу подібні до таких як у щурів з експериментальним пошкодженням печінки без корекції H<sub>2</sub>O. Так у цитоплазмі більшої частини гепатоцитів розташовані чисельні жирові включення, світлі різної величини вакуолеподібні структури, пошкоджені мітохондрії, вторинні лізосоми. Ядра гепатоцитів переважно круглої форми, їх каріоплазма виповнена еухроматином та наявні невеликі ядерця (рис. 5.2).

Жовчні капіляри мають широкі просвіти, мало мікрворсинок. Просвіти синусоїдів також розширені містять багато формених елементів, ендотеліальна стінка витончена. Зірчасті макрофагоцити, відрізняються неправильною формою ядер, включеннями фагоцитованого матеріалу у цитоплазмі. У периваскулярних просторах наявні лімфоцити і плазматичні клітини (рис. 5.3).



**Рис. 5.2.** Субмікроскопічні зміни гепатоцитів печінки тварин через 2 місяці при експериментальному аутоімунному пошкодженні та H<sub>2</sub>O. Електронограма. Збільшення  $\times 7000$ . **Позначення:** 1 – ядро; 2 – жирові вclusions; 3 – набряк мітохондрій; 4 – електронно-прозорі вакуолеподібні структури.



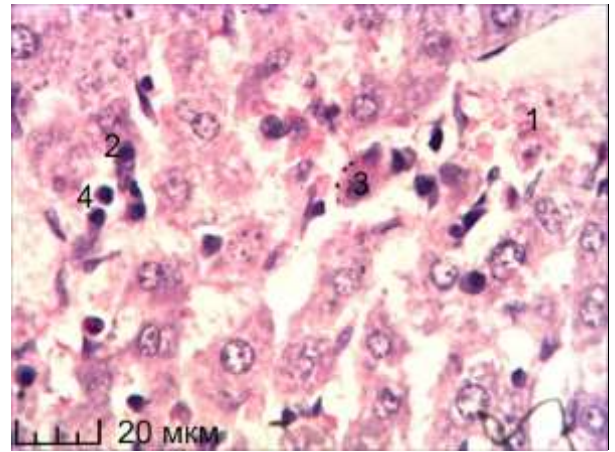
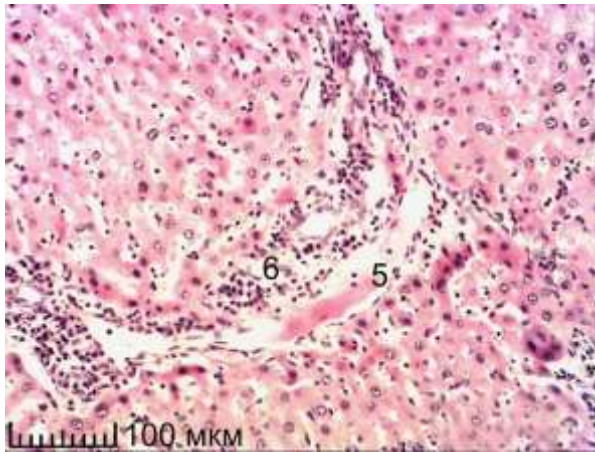
**Рис. 5.3.** Субмікроскопічний стан синусоїдів печінки. Тварини через 2 місяці при експериментальному аутоімунному пошкодженні та H<sub>2</sub>O. Електронограма. Збільшення  $\times 6000$ . **Позначення:** 1 – розширений просвіт синусоїда; 2 – складжі еритроцитів; 3 – лімфоцит; 4 – фрагмент зірчастого макрофагocита.

*5.1.2 Структура печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки в кінці четвертого місяця експерименту, через 2 місяці після курсової корекції водними ваннами*

У експерименті з впливом водних ванн частки печінки макроскопічно мало блискучі, на поперечному розтині коричнево-жовтуваті. При гістологічному дослідженні препарати печінки містять ознаки латентного аутоімунного процесу, який дещо відрізняється від описаного вище, без будь-якої корекції. Там дуже інтенсивна лімфоцитарна інфільтрація, гіперплазія та гіпертрофія фібробластів, та колагенових волокон. Тут наявні дистрофія та некроз гепатоцитів, дисконкомплексація печінкових пластинок. Чимало класичних печінкових часточок з централобулярними або східчастими некрозами гепатоцитів. Взагалі частка некротизованих гепатоцитів переважає над часткою гепатоцитів в яких деструктивні зміни не виражені. У портальних зонах виражена гіперплазія фібробластів та гіпертрофія колагенових волокон. Пухка сполучна тканина навколо кровоносних судин та міжчасточкових жовчних проток у портальних зонах містить клітинні інфільтрати з лімфоцитів і плазмоцитів. Забарвлення гістологічних зрізів за методом Браше доводить поширення процесу плазматичної інфільтрації на територію класичних печінкових часточок (рис. 5.4-5.6).

Електронно-мікроскопічні дослідження печінки через 4 місяці при експериментальному аутоімунному пошкодженні та корекції H<sub>2</sub>O показали, що патологічні зміни структур подібні до таких у щурів яким після експериментального аутоімунного пошкодження печінки не проводили корекції в той же термін спостереження. Синусоїди мають широкі просвіти з форменими елементами крові в них. Ендотелій витончений, перисинусоїдні простори незначні. Плазмолема васкулярних полюсів гепатоцитів містить мало мікрворсинок. Окремі ділянки стінки синусоїдів зруйновані, в перисинусоїдних просторах наявні зірчасті макрофагоцити з ядрами неправильної форми, включеннями і лізосомами в цитоплазмі (рис. 5.7).

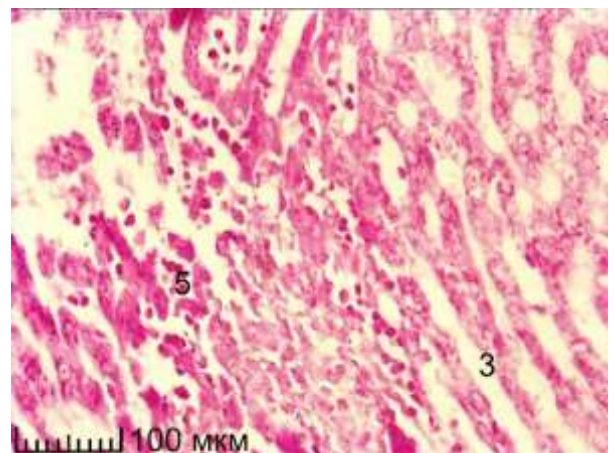
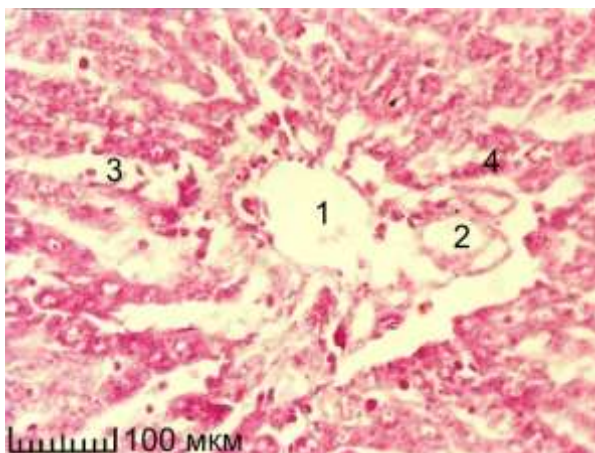




А

Б

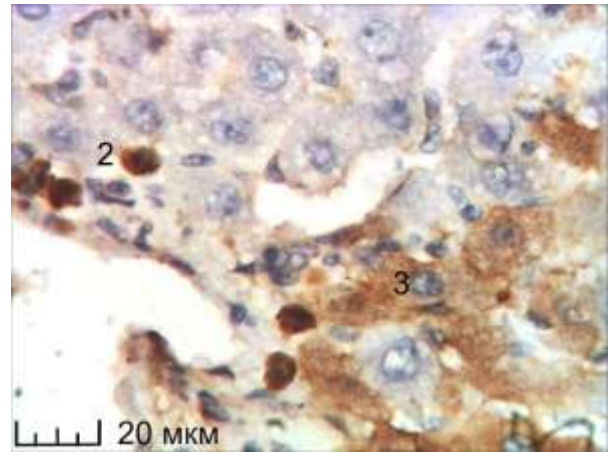
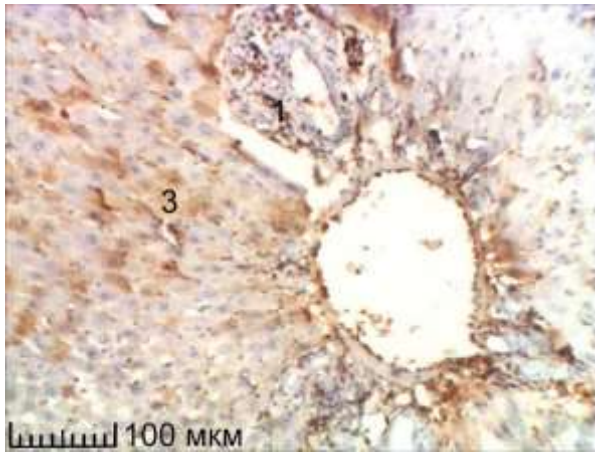
**Рис. 5.4.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні після першої корекції водними ваннами. 120 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення А  $\times 100$ . Б  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – повнокровний просвіт центральної вени; 2 – некрози гепатоцитів; 3 – темні гепатоцити; 4 – лімфоцити; 5 – повнокровний просвіт міжчасточкової вени; 6 – виражена лейкоцитарна інфільтрація портальної зони.



А

Б

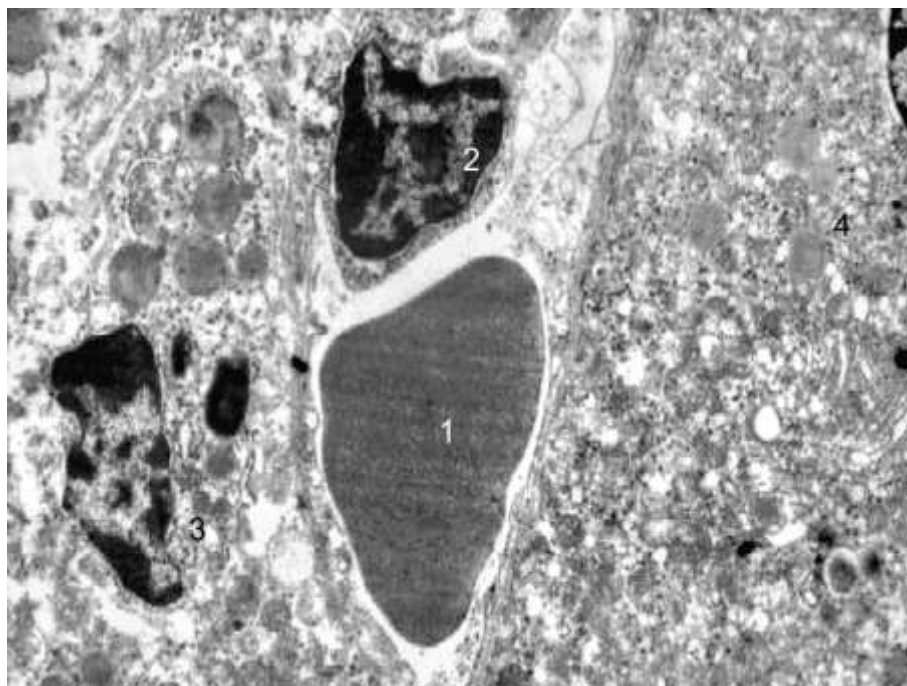
**Рис. 5.5.** Фрагмент печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні після першої корекції водними ваннами. 120 доба експерименту. Забарвлення: метод Браше. Збільшення:  $\times 100$ . **Позначення:** 1 – розширені просвіти міжчасточкових вен; 2 – розширені просвіти міжчасточкових жовчних проток; 3 – розширені синусоїди; 4 – плазмоцити в лейкоцитарних інфільтратах у портальних зонах; 5 – плазмоцити в лімфоцитарних інфільтратах у перилобулярних зонах класичних печінкових часточок.



**А**

**Б**

**Рис. 5.6.** Печінка щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні. Через 2 місяці після першого курсу водних ванн. 120 доба експерименту. Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення А  $\times$  100. Б  $\times$  400. **Позначення:** 1 – експресія маркера на плазмоцитах у портальній зоні; 2 – експресія маркера на плазмоцитах у централобулярній зоні; 3 – експресія маркера в цитоплазмі гепатоцитів.



**Рис. 5.7.** Ультроструктурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, через 2 місяці після першого курсу водних ванн. 120 доба експерименту. Електроннограма. Збільшення  $\times$  7000. **Позначення:** 1 – еритроцит у просвіті синусоїда; 2 – лімфоцит у просвіті синусоїда; 3 – зірчастий макрофагоцит; 4 – жирові включення в цитоплазмі гепатоцита.

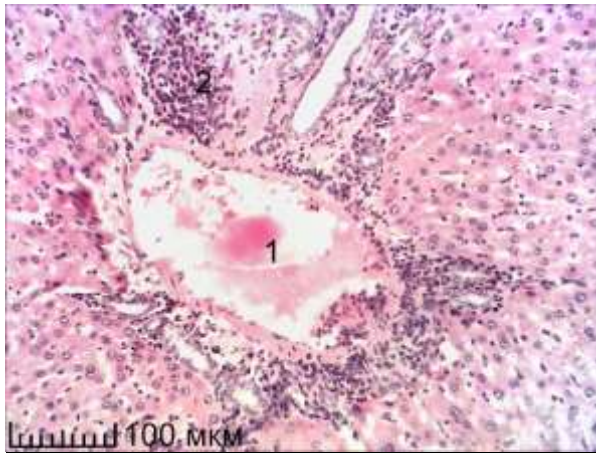
Ультраструктурні зміни гепатоцитів подібні до таких у щурів, яким після експериментального аутоімунного пошкодження печінки не проводили корекції через 4 місяці. У цитоплазмі гепатоцитів наявні жирові включення, органели деструктуровані. Виявляли також «темні» гепатоцити з осміофільними, неправильної форми ядрами. Органел у цитоплазмі таких клітин мало, каналці шорсткого ретикулума та пластинчатого комплексу Гольджі розширені, жирових включень значно більше ніж у інтактних щурів.

### *5.1.3 Структурні зміни печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні після повторного курсу водних ванн*

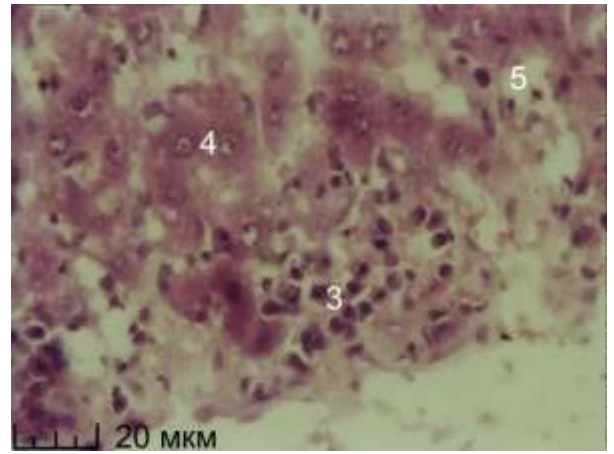
Гістологічно: після другого курсу водних ванн у щурів з аутоімунним пошкодженням печінка макроскопічно і мікроскопічно не відрізняється від печінки щурів яким не проводили реабілітаційної корекції. На розтині частки органу жовтуваті. Під світловим мікроскопом дисконкомплексація печінкових пластинок. Контури плазмолем гепатоцитів не чіткі, цитоплазма слабо еозинофільна, ядра гіпохромні з периферійним у вигляді кола розташованим гетерохроматином. У багатьох полях зору світлового мікроскопа переважають некротизовані гепатоцити. Набухлі зірчасті макрофагоцити, присутні ланцюги лімфоцитів. Виявляли вогнища гіпертрофованих гепатоцитів, а також гіперхромні та дистрофічно змінені. В таких вогнищах навколо деструктивно змінених гепатоцитів наявна виражена лімфоцитарна інфільтрація. Портальні зони містять плазматичні клітини (рис. 5.8).

Печінка щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні в кінці п'ятого місяця, після другої черги водних ванн гістологічно не відрізняється від печінки щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні без впливу цих ванн в той же термін спостереження. В класичних печінкових часточках багато плазматичних клітин як в перилобулярних так і в центролобулярних зонах. Лімфоцитарна інфільтрація з явищем плазматизації виражена також біля центральної вени у вогнищах повної деструкції гепатоцитів та вздовж печінкових пластинок. У проміжних зонах класичних печінкових часточок наявні гіпертрофовані темні гепатоцити (рис. 5.9).



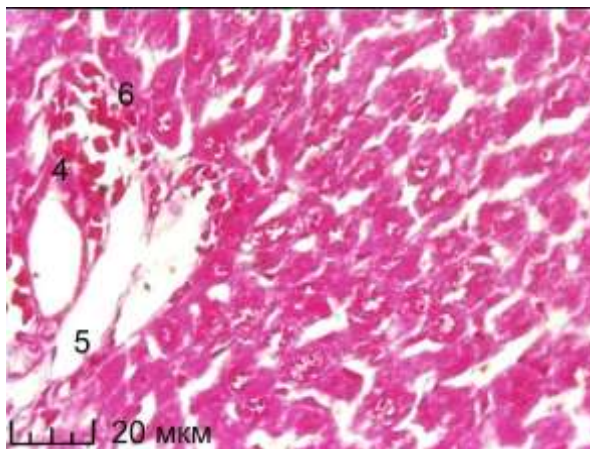


А

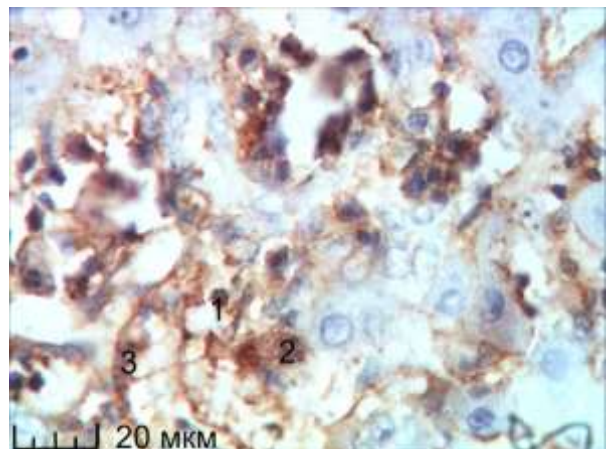


Б

**Рис. 5.8.** Печінка щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні, після другої черги водних ванн. 150 доба експерименту. Забарвлення: А. гематоксилін і еозин. Б. Метод Браше. Збільшення А.  $\times 100$ . Б.  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – венозне повнокров'я; 2 – виражена лейкоцитарна інфільтрація портальних зон; 3 – плазмоцити в лімфоцитарному інфільтраті центролобулярної локалізації у вогнищах некрозу; 4 – компенсаторно гіпертрофовані темні гепатоцити; 5 – розширені просвіти синусоїдів.



А

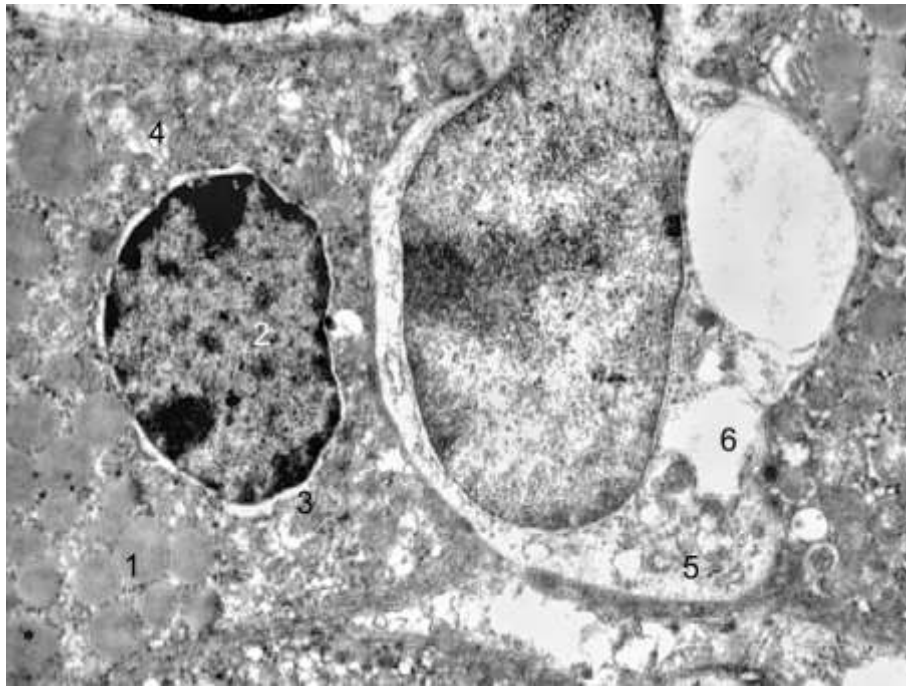


Б

**Рис. 5.9.** Печінка щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні після другої черги водних ванн. 150 доба експерименту. А. Метод Браше. Б. Імуногістохімія CD138. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – експресія маркера на плазмоцитах в центролобулярній зоні; 2 – експресія маркера в цитоплазмі гепатоцитів; 3 – експресія маркера в цитоплазмі ендотеліоцитів; 4 – портальна зона; 5 – розширений просвіт міжчасточкової лімфатичної судини; 6 – плазмоцити в портальних зонах.



Електронно-мікроскопічно через 5 місяців в умовах застосування H<sub>2</sub>O при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки в класичних печінкових часточках встановлені «темні» гепатоцити з жировими включеннями в їх цитоплазмі. Подекуди біля таких клітин розташовані крупні, подібні до зірчастих макрофагоцитів клітини (рис. 5.10). На біліарних полюсах гепатоцитів плазмолема не утворює мікрворсинок, жовчні капіляри мають широкі просвіти.



**Рис. 5.10.** Фрагмент гепатоцита та макрофага в печінці при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки після другої черги водних ванн. 150 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 7000$ .  
**Позначення:** 1 – жирові включення в цитоплазмі гепатоцита; 2 – ядро гепатоцита; 3 – розширений перинуклеарний простір; 4 – деструкція крист у мітохондріях; 5 – макрофаг; 6 – вакуолі в цитоплазмі макрофага.

Таким чином у печінці щурів, яким на тлі аутоімунного пошкодження печінки проводили ванни з водою, як і у щурів четвертої групи визначалася лімфоцитарна інфільтрація, жирова і вакуольна дистрофія і поширені некрози гепатоцитів з дисконкомплексацією балок, а також інфільтрація

плазмоцитами портальних трактів і паренхіми часточок у місцях некрозів гепатоцитів та скупчення активних фібробластів у портальних зонах та навколо центральних вен. У печінці щурів, яким на тлі аутоімунного пошкодження печінки проводили ванни з простою водою, як і у щурів четвертої групи у якості відновних явищ на тлі такої альтерації визначали гіпертрофію збережених гепатоцитів, зростання кількості двоядерних клітин, особливо часто поблизу печінкових обмежувальних пластинок. У щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки через 2 місяці після завершення першого курсу ванн з річковою водою ультраструктурні ознаки пошкодження гепатоцитів подібні до таких у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження. У їх цитоплазмі наявні чисельні жирові включення і світлі вакуолі різної величини; структура мітохондрій переважно порушена. Просвіти жовчних капілярів розширені. У щурів 5-ої групи з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки через 4 місяці після завершення першого курсу ванн з річковою водою ультраструктурні ознаки пошкодження гепатоцитів також подібні до таких у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження.

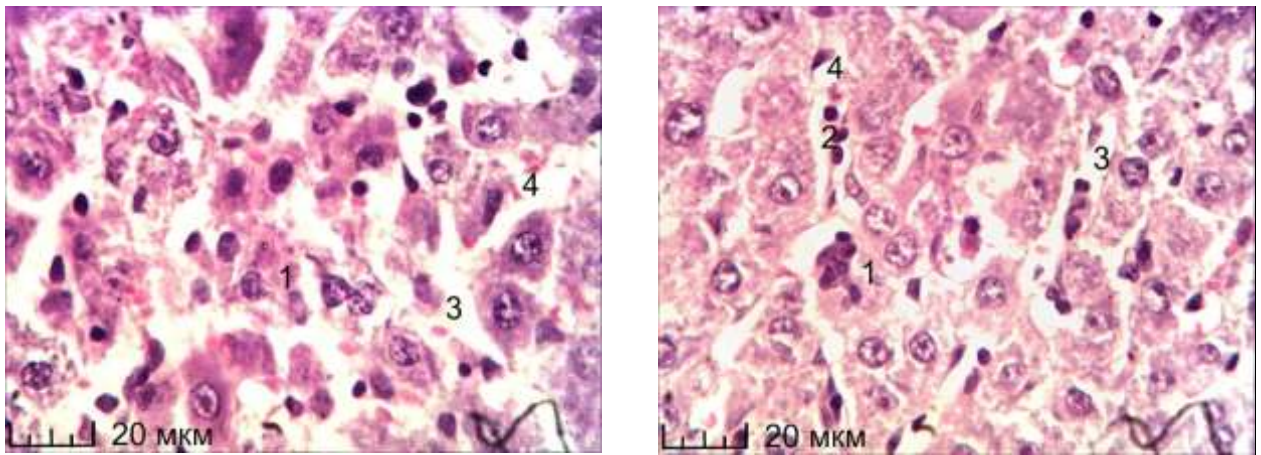
## **5.2 Аналіз морфологічних змін печінки щурів з модельованим аутоімунним пошкодженням печінки під впливом одного та двох курсів радонових ванн**

### *5.2.1 Структура печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після першої радонової корекції (60 доба експерименту)*

Гістологічно після дії першого курсу радонових ванн при дослідженні печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки на розтині вона загалом має вигляд як у інтактних

тварин – блискуча поверхня, характерний колір з поверхні і на розтині.

Мікроскопічно в часточках помітна комплексність печінкових пластинок з розширеними синусоїдами. Зустрічаються поодинокі некротизовані паренхімні клітини. Більшість гепатоцитів збережені, вони мають контуровану цитоплазму і ядра – гіпохромні або нормохромні. Переважають часточки, в яких гепатоцити майже абсолютно збережені. Вони значних розмірів з чіткими контурами еозинофільною цитоплазмою та ядрами з контрастними ядерцями. У просвітах синусоїд багато гіпертрофованих зірчастих макрофагоцитів (рис. 5.11, 5.12).



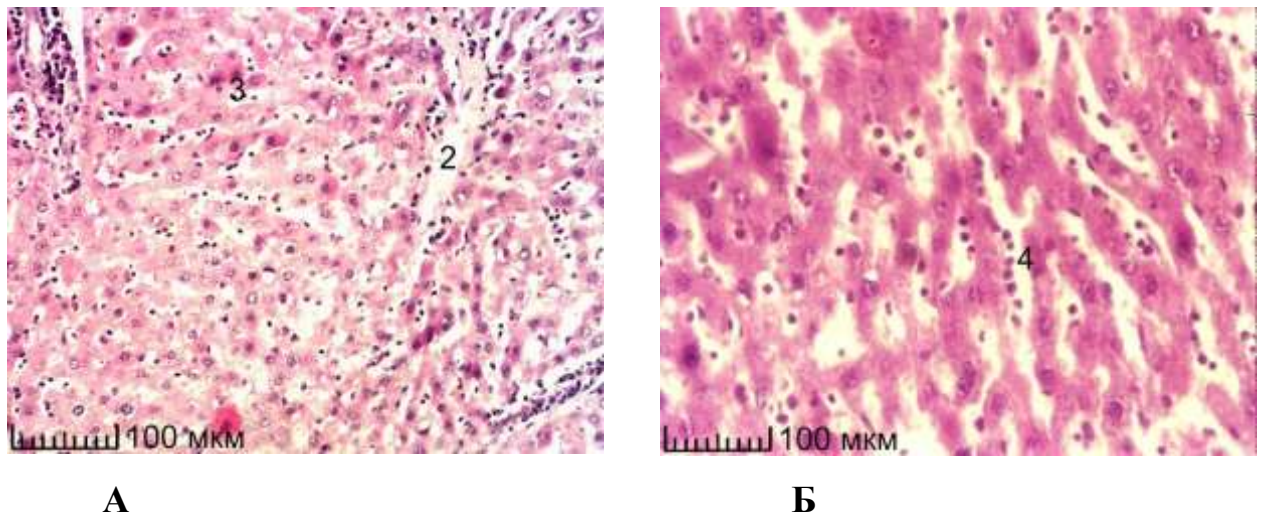
**А**

**Б**

**Рис. 5.11.** Печінка щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні. Перша черга радонових ванн. 60 доба експерименту. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – некроз гепатоцитів; 2 – лімфоцити; 3 – розширені синусоїди; 4 – гіпертрофія зірчастих макрофагоцитів.

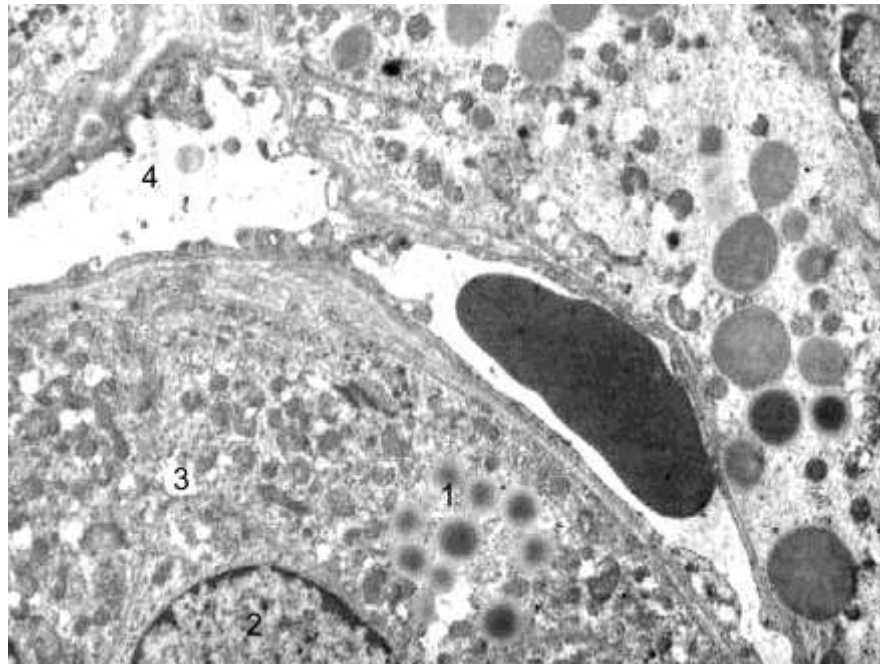
Субмікроскопічні дослідження печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після першої радонової бальнеокорекції (60 доба експерименту). У щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після застосування одного курсу радонових ванн встановили, що в гепатоцитах менше жирових включень, вакуолеподібні структури мають менші розміри ніж у щурів з

модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки, яким не проводили корекції, в той же термін спостереження.

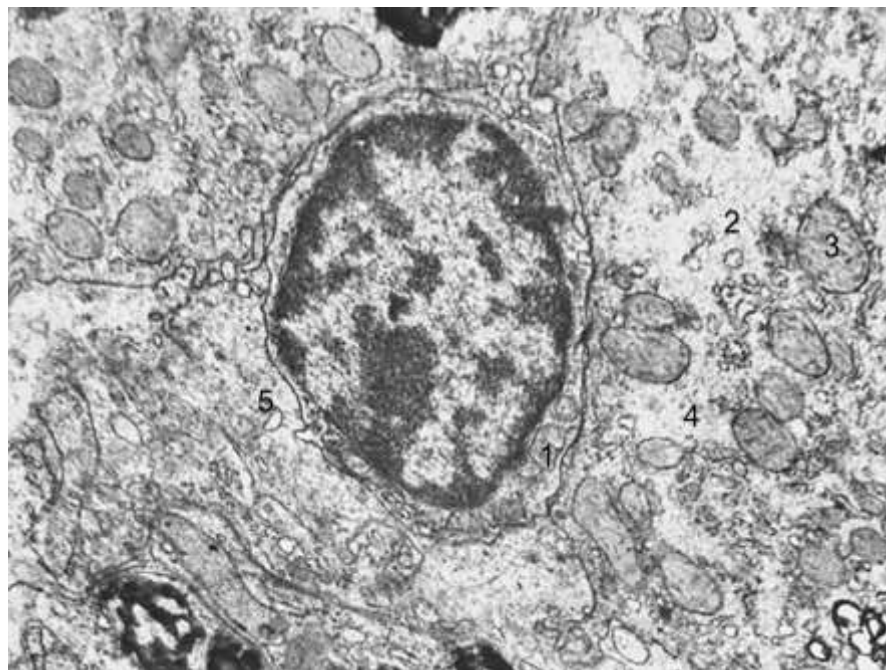


**Рис. 5.12.** Печінка щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні. Перша черга радонових ванн. 60 доба експерименту. Забарвлення: А. Гематоксилін і еозин. Б. Метод Браше. Збільшення  $\times 100$ .  
**Позначення:** 1 – лейкоцитарна інфільтрація портальних зон; 2 – розширені просвіти центральних вен; 3 – некротично змінені гепатоцити; 4 – плазмоцити і лімфоцити вздовж печінкових пластинок.

Мітохондрії в цитоплазмі гепатоцитів мають помірно осміюфільний матрикс і частково пошкоджені кристи. Ядра переважно круглої форми з переважанням у каріоплазмі еухроматину. Контури ядерних мембран чіткі, перинуклеарні простори незначно розширені та наявні ядерні пори. Синусоїди мають помірно розширені просвіти, краще збережені структури їх стінки, перисинусоїдні простори незначні, а мікроворсинок на васкулярній ділянці плазмолеми гепатоцитів не багато. На окремих ділянках класичних печінкових часточок між гепатоцитами наявні лімфоцити (рис. 5.13, 5.14).



**Рис. 5.13.** Субмікроскопічний стан печінки щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки після першої черги радонових ванн. 60 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 6000$ . **Позначення:** 1 – жирові включення у цитоплазмі гепатоцита; 2 – ядро гепатоцита; 3 – вакуолі в цитоплазмі гепатоцита; 4 – помірно розширений просвіт синусоїда.



**Рис. 5.14.** Субмікроскопічний стан печінки щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки після першої черги радонових ванн. 60 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 17000$ . **Позначення:** 1 – лімфоцит; 2 – гепатоцити; 3 – набряк мітохондрій; 4 – вогнища просвітлення цитоплазми; 5 – цитоплазма ендотеліоцита.

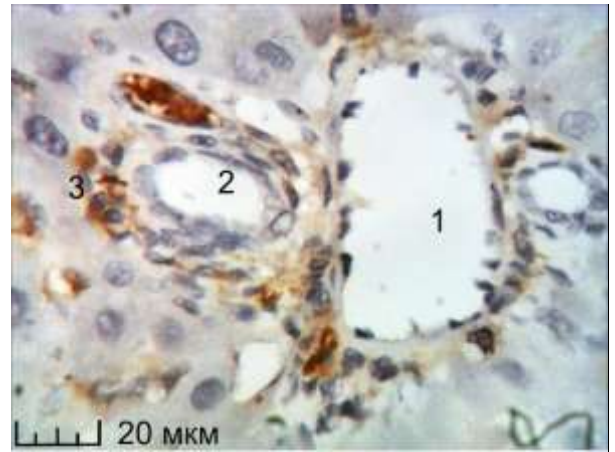
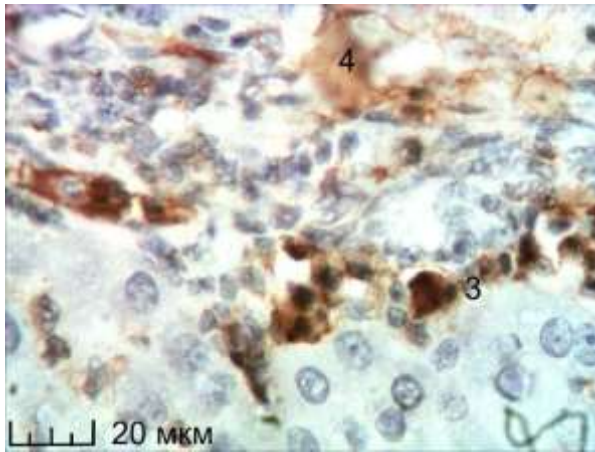
*5.2.2 Морфологія печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки через 2 місяці після першої корекції радоновими ваннами (120 доба експерименту)*

Печінка щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки через 2 місяці після першої радонової бальнеокорекції (120 доба експерименту) на відміну від печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки без корекції, має кращий зовнішній вигляд, набагато менш жовтувата.

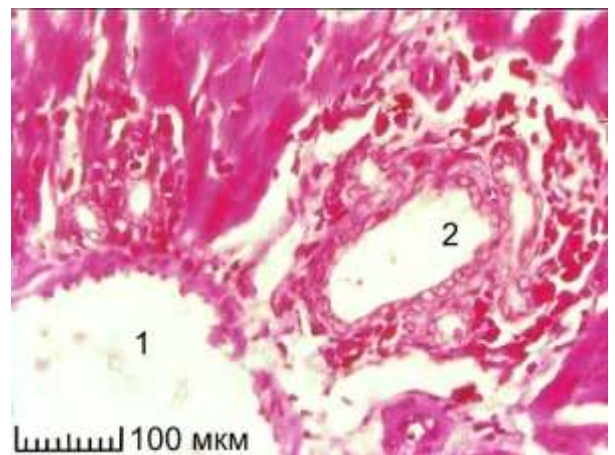
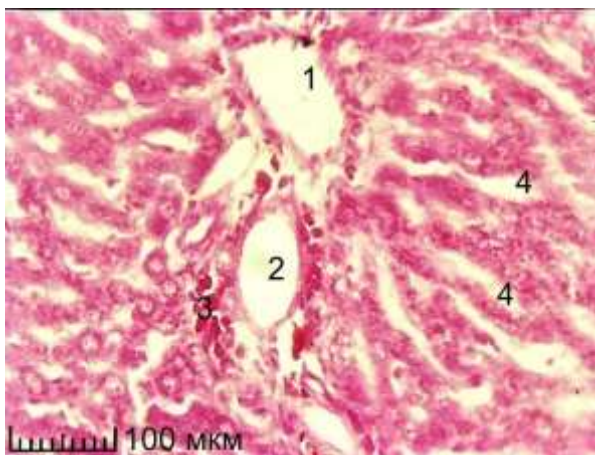
Мікроскопічно дистрофічні та некробіотичні зміни в структурі печінки менш виражені ніж у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням без корекції. Часточки добре структуровані. Збережений радіальний хід печінкових пластинок. В самих клітинах наявна зерниста дистрофія, зустрічаються некротизовані гепатоцити. Однак їх чисельність менша ніж у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням без корекції. У периваскулярних та перидуктальних просторах порталних трактів наявні лімфоцитарні інфільтрати. Гепатоцити мають слабо еозинофільну однорідну цитоплазму гіпохромні або нормохромні ядра з ядерцями. Деякі гепатоцити контактують з лімфоцитами. У складі печінкових пластинок, наявні некротизовані гепатоцити. Зірчасті макрофагоцити гіпертрофовані.

Центральні вени в часточках на відміну від попередніх спостережень у печінці щурів з «чистим» аутоімунним процесом і тих, яким проводили курс водних ванн, містять поодинокі лімфоцити, їх стінка не змінена. Портальні тракти не містять ознак фібробластичної реакції, ознак зростання площі сполучної тканини або якихось змін у стінках порталних судин і жовчної протоки. Клітинні інфільтрати навколо останніх майже без плазматичних клітин, переважають макрофаги і лімфоцити. При забарвленні гістологічних зрізів за методом Браше на цей час і в цій серії експериментів мікроскопічно виявляються плазматичні клітини – здебільшого в лімфоцитарних інфільтратах порталних зон. Подекуди частково вони присутні і серед перилобулярних гепатоцитів (рис. 5.15, 5.16).



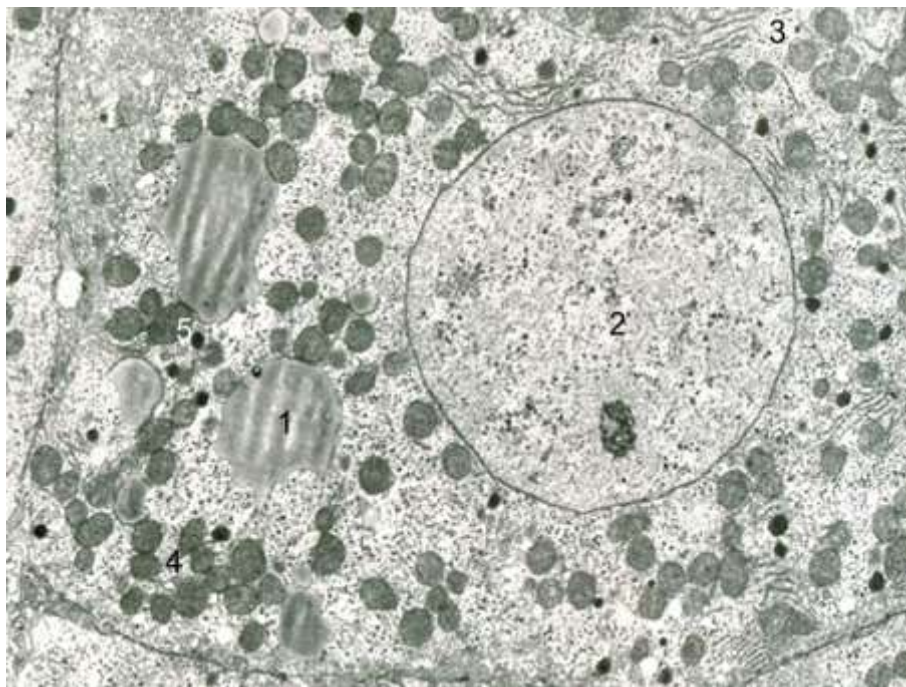


**А** **Б**  
**Рис. 5.15.** Структури печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки через 2 місяці після першої радонової бальнеокорекції (120 доба експерименту). Імуногістохімія CD138. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – розширені просвіти міжчасточкових вен; 2 – розширені просвіти міжчасточкових жовчних проток; 3 – експресія маркера в плазмоцитах у портальній зоні; 4 – експресія маркера в цитоплазмі гепатоцитів.



**А** **Б**  
**Рис. 5.16.** Печінка щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні. Перша черга радонових ванн. 120 доба експерименту. Метод Браше. Збільшення  $\times 100$ . **Позначення:** 1 – розширений просвіт міжчасточкової вени; 2 – розширений просвіт міжчасточкової жовчної протоки; 3 – плазмоцити навколо міжчасточкової жовчної протоки; 4 – розширений просвіт синусоїда.

Електронно-мікроскопічні дослідження структури печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки через 4 місяці після першої радонової бальнеокорекції (120 доба експерименту) встановили значно кращу структуру гепатоцитів ніж у щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції та у щурів яким проводили корекцію водою в той же термін спостереження. В багатьох гепатоцитах помірна кількість жирових включень, а структура цитоплазми і ядра свідчать про їх збереженість і гарний морфо-функціональний стан. Круглі ядра включають еухроматин, невеликі і крупні добре структуровані ядерця (рис. 5.17).

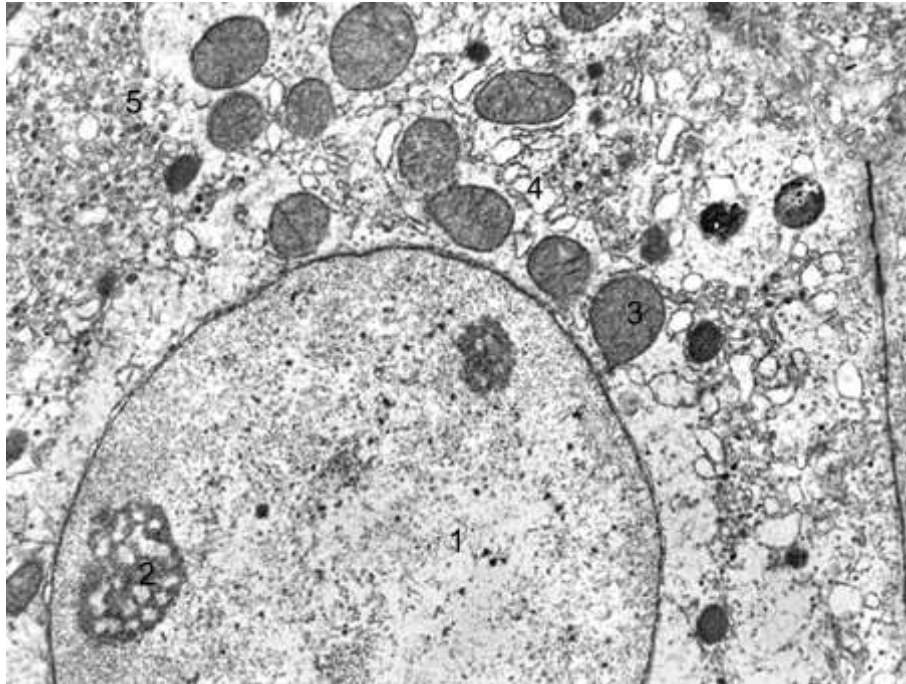


**Рис. 5.17.** Субмікроскопічна організація гепатоцитів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, через два місяці після першої корекції радоновими ваннами. 120 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 7000$ . **Позначення:** 1 – нечисельні жирові включення; 2 – ядро; 3 – каналці ГЕС; 4 – гіперплазія невеликих мітохондрій; 5 – гранули глікогену.

Мітохондрії переважно округлої форми, невеликі, їх багато з утворенням скупчень. За великого збільшення ці органели мають помірно осміофільний матрикс, чіткі кристи. Цей факт свідчить про забезпеченість енергією біосинтетичних функцій гепатоцитів. Наявна гранулярна

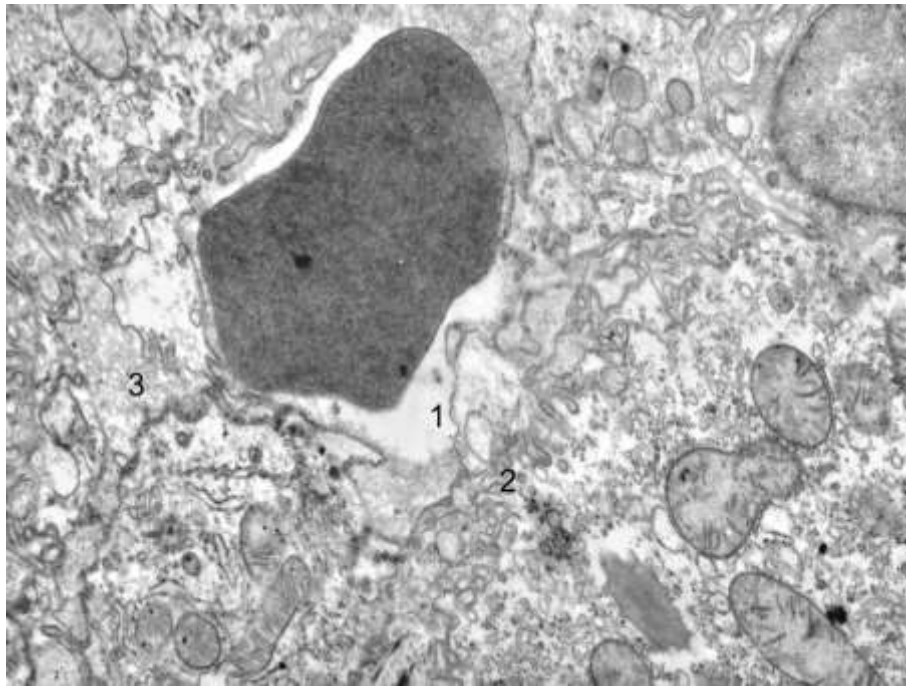


ендоплазматична сітка з рибосомами, агранулярна складається з помірно розширених непротяжних каналців. В окремих ділянках цитоплазми клітин, переважно васкулярної зони, наявні гранули глікогену (рис. 5.18). Жовчні капіляри мають помірно розширені просвіти, в яких наявні мікроворсинки.



**Рис. 5.18.** Ультраструктура фрагменту гепатоцита у щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки, через два місяці після першої корекції радоновими ваннами. 120 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 7000$ . **Позначення:** 1 – ядро; 2 – ядерця; 3 – мітохондрії; 4 – каналці ГЕС помірно розширені; 5 – включення глікогену.

Синусоїди мають помірні просвіти, у них наявні формені елементи крові. Ендотеліоцити чітко контуровані з еліпсоподібними ядрами і невеликими органелами. Їх цитоплазматичні ділянки формують помірний перисинусоїдний простір, а плазматична мембрана васкулярного полюсу гепатоцитів має численні мікроворсинки (рис. 5.19). Такий стан гепатоцитів печінки свідчить про активний перебіг транскапілярних обмінних процесів, що і забезпечує перебіг регенерації в клітинах. Через 4 місяці після експериментального аутоімунного пошкодження печінки, та після одного курсу радонових ванн наявні гіпертрофія та гіперплазія зірчастих макрофагоцитів.



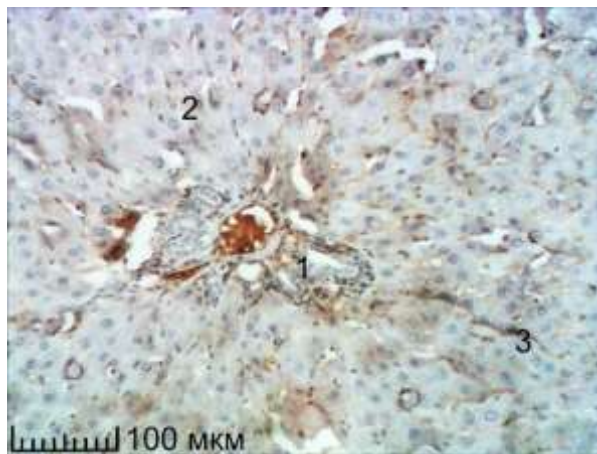
**Рис. 5.19.** Ультраструктура гепатоцитів та синусоїдів у щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні, через два місяці після першої корекції радоновими ваннами. 120 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 21000$ . **Позначення:** 1 – просвіт синусіда; 2 – добре виражені мікроворсинки на васкулярній поверхні гепатоцита; 3 – цитоплазма ендотеліоцита.

### *5.2.3 Структурні зміни печінки щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після повторного курсу радонових ванн (150 доба експерименту)*

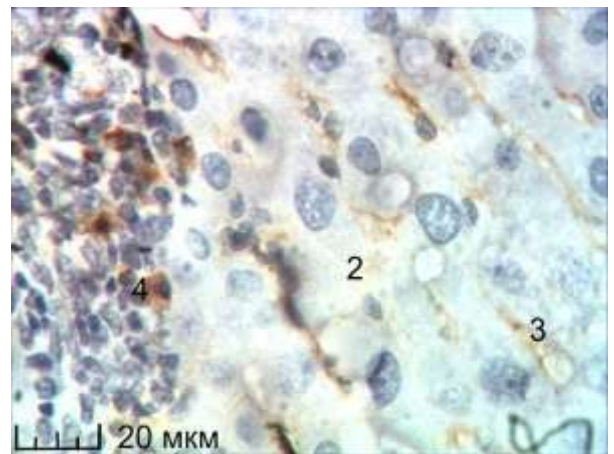
Радонові повторні ванни впродовж п'ятого місяця експерименту при експериментальному аутоімунному пошкодженні печінки щурів значно зменшували дистрофічні та некробіотичні зміни в гепатоцитах, а також зменшували лейкоцитарну інфільтрацію, зокрема чисельність плазмоцитів, порівняно з групою щурів у яких моделювали експериментальне аутоімунне пошкодження печінки та не проводили радонотерапії.

Макроскопічно печінка щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки після повторного курсу радонових ванн на 150 добу спостереження не відрізнялась від контролю. Гістологічні зрізи печінки мікроскопічно також представляли морфологію часточок близьку до часточок

інтактних щурів та контрольних при дії на них водними або радоновими ваннами. У часточках абсолютна комплексність печінкових балок. Гепатоцити в них однотипні з чіткими контурами цитоплазми і ядра. Цитоплазма рівномірно забарвлена еозинофільна. Ядра в гепатоцитах нормо- та гіперхромні. Чисельність некротизованих гепатоцитів значно менша ніж у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням без корекції. При тому присутні окремі лімфоцити, котрі напевно вже не є сенсебілізованими аутоагресивними, а швидше за все це супресорні Т-лімфоцити. У перилобулярних зонах немає пошкоджених гепатоцитів. У замикальній пластинці гепатоцити переважно темні. На відстані від неї клітини переконливо функціонально здатні, також темні з чіткими межами цитоплазми та нормохромним ядром. У перисинусоїдних просторах гіпертрофовані зірчасті макрофагоцити. У триадах помірна лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація, гіпертрофія та гіперплазія фіброblastів та колагенових волокон. Плазматичні клітини розташовані в зоні триад і фактично відсутні в зонах печінкових часточок (рис. 5.20-5.22), хіба що поодинокі.

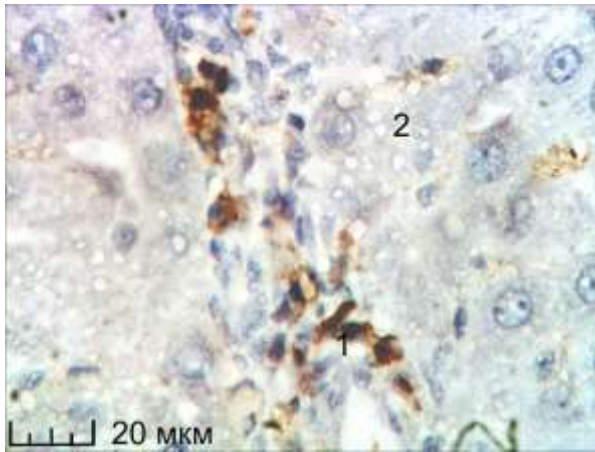


А

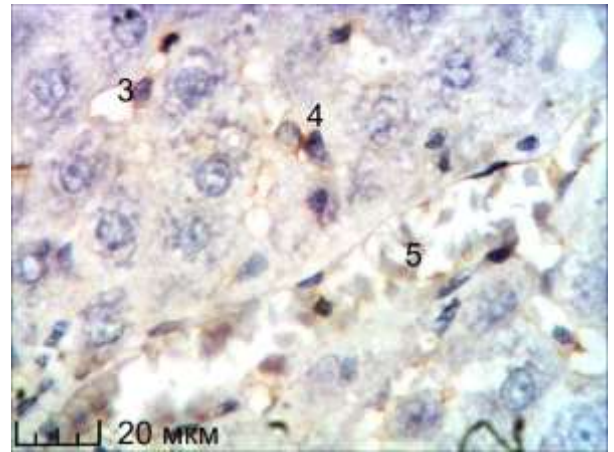


Б

**Рис. 5.20.** Печінка щура з аутоімунним пошкодженням. Після другого курсу радонових ванних процедур. 150 доба експерименту. Забарвлення: Імуногістохімія CD138. Збільшення А  $\times$  100. Б  $\times$  400. **Позначення:** 1 – триада та перипортальні зони часточок; 2 – печінкова пластинка; 3 – експресія маркера в ендотеліоцитах синусоїдів; 4 – експресія маркера в поодиноких плазмоцитах в портальних зонах.

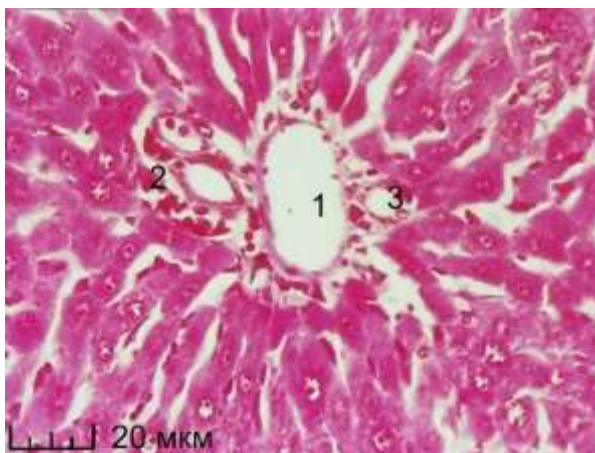


А

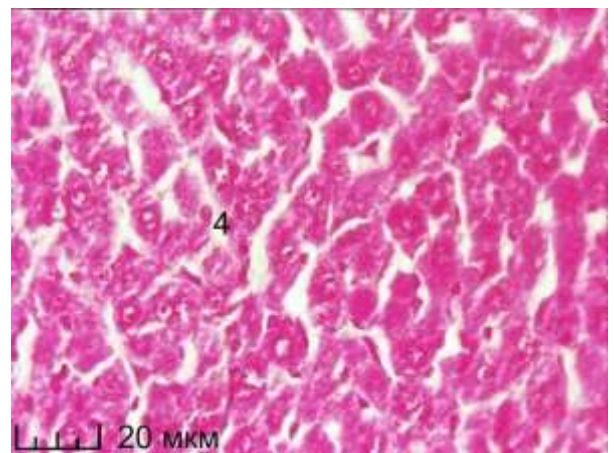


Б

**Рис. 5.21.** Печінка щура з аутоімунним пошкодженням. Після другого курсу радонових ванних процедур. 150 доба експерименту. Забарвлення: Імуногістохімія CD79 $\alpha$ . Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – експресія маркера в поодиноких лімфоцитах у портальних зонах; 2 – дрібно-краплинна жирова дистрофія цитоплазми гепатоцитів у перилобулярній зоні класичних печінкових часточок; 3 – експресія маркера в ендотеліоцитах синусоїдів; 4 – гіпертрофовані зірчасті макрофаготи; 5 – повнокровний просвіт печінкової вени.



А

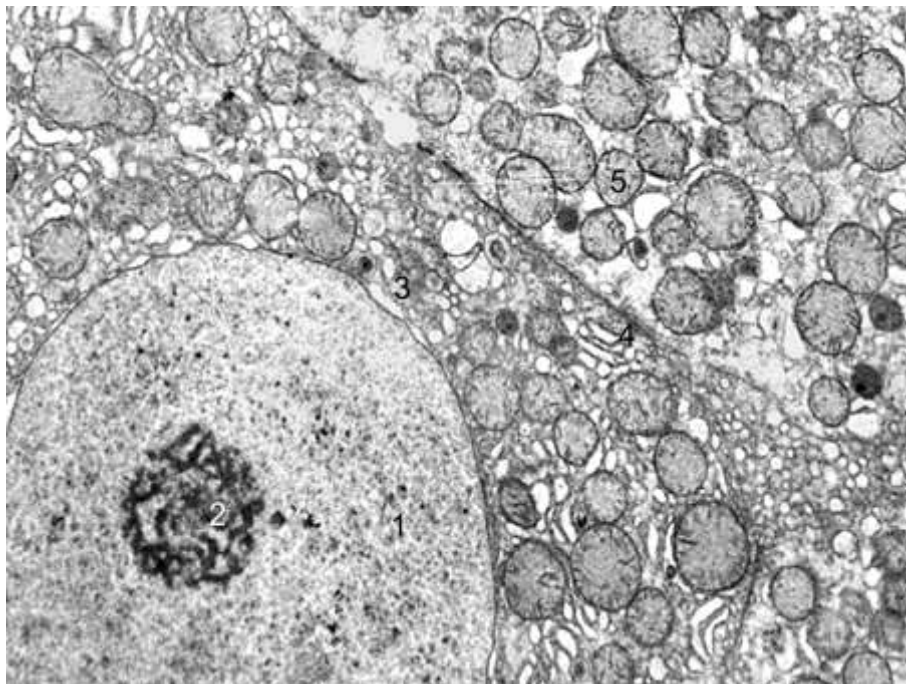


Б

**Рис. 5.22.** Печінка щура з аутоімунним пошкодженням. Після повторного курсу радонових ванних процедур. 150 доба експерименту. Забарвлення: Метод Браше. Збільшення  $\times 400$ . **Позначення:** 1 – розширений просвіт міжчасточкової вени; 2 – плазмоцити в портальних трактах; 3 – розширений просвіт міжчасточкової жовчної протоки; 4 – поодинокі плазмоцити в центролобулярній зоні.

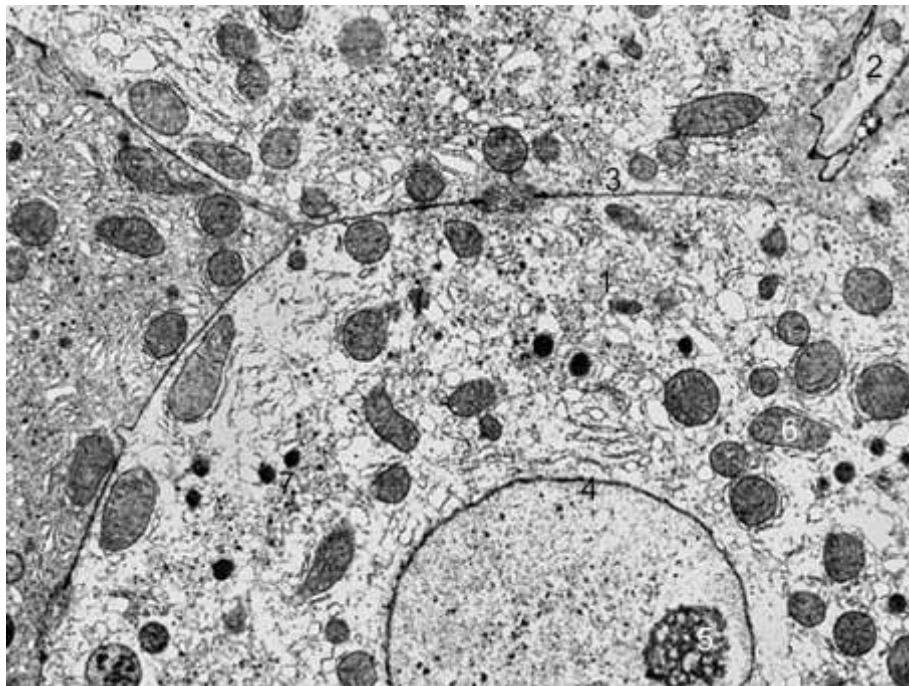


Субмікроскопічні дослідження у щурів при експериментальному аутоімунному пошкодженні після другої корекції радоновими ваннами (150 доба експерименту) встановили добре збережену ультраструктурну організацію печінки. У печінкових часточках наявні клітини, цитоплазма яких насичена органелами. Округло-овальні ядра мають крупні ядерця, чіткі ядерні пори та вогнищево-розширені ділянки перинуклеарного простору. Добре розвинені та помірно розширені каналці ГЕС, на поверхні мембран є багато рибосом. Чисельні округлої форми мітохондрії з помірно осміофільним матриксом та чіткими кристами. Наявні також невеликі цистерни агранулярної ЕПС та компоненти комплексу Гольджі. Між біліарними поверхнями гепатоцитів є чітко обмежені десмосомальними контактами жовчні капіляри. Вони мають неширокі просвіти та мікроворсинки (рис. 5.23).



**Рис. 5.23.** Субмікроскопічна організація гепатоцитів печінки щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні через два місяці після повторного курсу радонових ванних процедур. 150 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 17000$ . **Позначення:** 1 – ядро; 2 – гіпертрофоване ядерце; 3 – вогнищево-збільшені перинуклеарні простори; 4 – добре розвинені каналці ГЕС; 5 – гіперплазія мітохондрій.

Такий стан гепатоцитів відповідає їх активному функціонуванню. У печінкових балках наявні також невеликі гепатоцити зі світлішою, ніж звичайно, цитоплазмою і меншою щільністю органел – «молоді» гепатоцити. Органели в них добре структуровані, ядра невеликі, круглі але з гіпертрофованими ядерцями. Каріолема чітка і має багато ядерних пор. У їх цитоплазмі наявні також включення глікогену або окремі їх скупчення. Між гепатоцитами є невеликі чіткі з мікрворсинками жовчні капіляри (рис. 5.24).



**Рис. 5.24.** Субмікроскопічна організація гепатоцитів печінки щура при експериментальному аутоімунному пошкодженні через два місяці після повторного курсу радонових ванних процедур. 150 доба експерименту. Електронограма. Збільшення  $\times 7000$ . **Позначення:** 1 – цитоплазма гепатоцитів; 2 – жовчні капіляри; 3 – плазмолемі гепатоцитів; 4 – ядро; 5 – ядерце; 6 – мітохондрії; 7 – включення глікогену.

У цей термін досліду синусоїди печінки за ультраструктурною організацією подібні таким в попередньому терміні. Більшість синусоїдів мають неширокі просвіти, чітко виражену, тонку ендотеліальну вистілку. Добре виражені перисинусоїдні простори в яких розташовані чисельні

мікрворсинки гепатоцитів. Зона органел у цитоплазмі ендотеліоцитів включає невеликі за розмірами мітохондрії, окремі канальці ГЕС та рибосоми. У перисинусоїдних просторах наявні зірчасті макрофагоцити, що мають значний об'єм цитоплазми, неправильної форми ядра та нерівні контури плазмолем. Характерним є присутність у цитоплазмі первинних і вторинних лізосом у вигляді фагосом.

Після дії першого курсу радонових ванн при дослідженні печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки в кінці 4-го місяця експерименту, виявляли не масштабні та слабо виражені зміни. Загальна архітектоніка класичних печінкових часточок була збережена, і на цьому тлі визначалися короткі ряди гепатоцитів з дистрофічними або некротичними змінами, серед яких розташовувалися поодинокі лімфоцити. Проліферація фібробластів зосереджувалася переважно у порталних трактах. Після дії двох курсів радонових ванн при дослідженні печінки щурів з модельованим експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки в кінці 5-го місяця мікроскопічна структура печінки подібна до такої у інтактних щурів, некрози не виявляли. Розміри багатьох гепатоцитів були більші, ніж у контролі; збільшена чисельність двоядерних гепатоцитів і гіпертрофованих зірчастих макрофагоцитів.

У щурів 6-ої групи після одного курсу радонових ванн в цитоплазмі гепатоцитів зменшена кількість жирових включень, в порівнянні з такими у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження. Структура мітохондрій зберігається. У стінці кровоносних капілярів ультраструктурні зміни не визначаються.

Через 4 місяці структура цитоплазми і ядра гепатоцитів не змінені. Мітохондрії по структурі подібні до таких у інтактних щурів, однак наявна гіперплазія, у цитоплазмі розташовані зерна глікогену. Просвіти жовчних капілярів розширені. На плазматичній мембрані васкулярної поверхні гепатоцитів є чисельні мікрворсинки. Таким чином після одного курсу радонових ванн дистрофічні та некробіотичні зміни у гепатоцитах менш

виражені ніж у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження.

Після другого курсу радонових ванн в ультраструктурі гепатоцитів характерні наступні зміни. Їх цитоплазма насичена органелами, в ядрах крупні ядерця, на поверхні мембран ендоплазматичної сітки багато рибосом. Мітохондрії з помірно осміофільним матриксом і чіткими кристами. Контури жовчних капілярів підкреслені десмосомними контактами. Такий стан гепатоцитів відповідає їх активному функціонуванню. Наявні також гепатоцити з гіпертрофованими ядрами та чисельними порами у каріолемі. В їх цитоплазмі присутні скупчення зерен глікогену. Електронно-мікроскопічне дослідження підтверджує той факт, що радонові ванни сприяють розвитку внутрішньоклітинної регенерації, відновленню ультраструктури гепатоцитів. Ця тенденція проявляється вже після 1-го курсу лікування. Повторний (через 2 місяці після першого) курс радонових ванн стабілізує і зміцнює досягнутий лікувальний ефект. Ми не виявили повідомлень про аналогічні електронно-мікроскопічні дослідження печінки за умов експериментального аутоімунного пошкодження печінки.



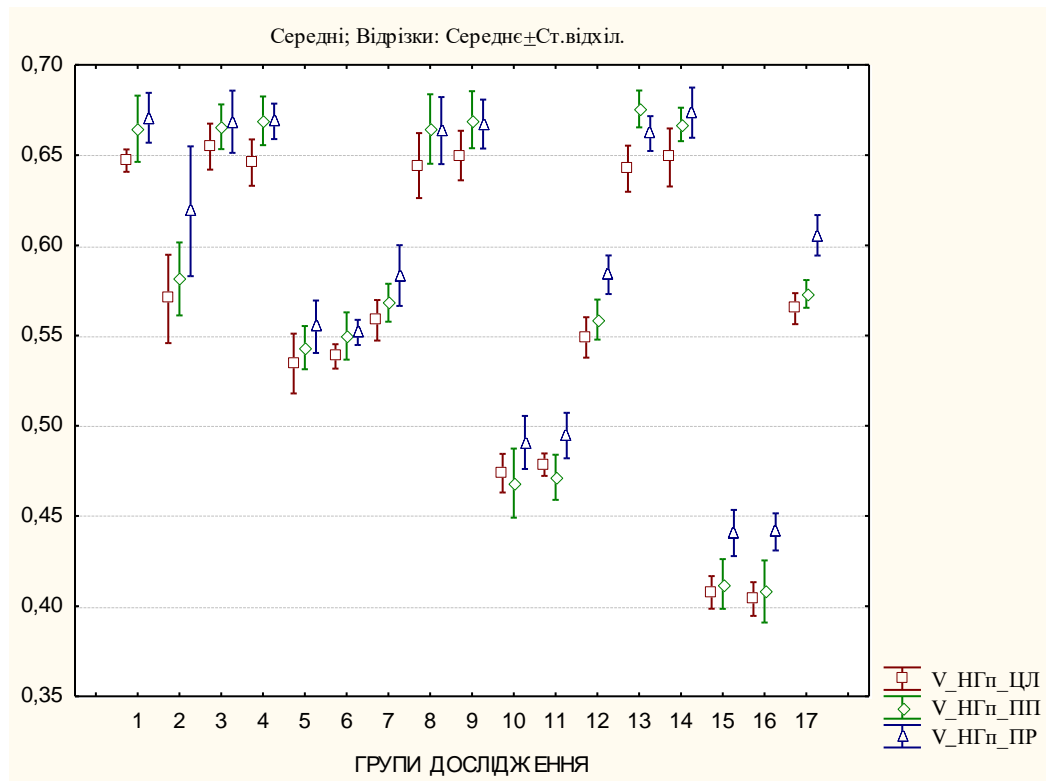
## РОЗДІЛ 6

**ДИНАМІКА ЗМІН СТЕРЕОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РІЗНИХ  
ЗОНАХ ПЕЧІНКОВОЇ ЧАСТОЧКИ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ  
НЕКОРИГОВАНИМ АУТОІМУННИМ ПОШКОДЖЕННЯМ ПЕЧІНКИ,  
НА ТЛІ КОНТРОЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВОДНИХ ВАНН ТА  
КОРЕКЦІЇ РАДОНОВИМИ ВАННАМИ**

Встановлено, що *відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів* у централобулярних зонах печінкових часточок інтактних щурів (1 місяць), щурів контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) і контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 1,7 до 5,3 % *менший*, ніж у перилобулярних і проміжних зонах (рис. 6.1, табл. 6.1). Відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів у проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням (1, 2, 4 і 5 місяців), із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням на тлі контрольного застосування водних ванн (4 і 5 місяців) та з модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) від 2,6 до 9,2 % *більший*, ніж у перилобулярних і централобулярних зонах (див. рис. 6.1, табл. 6.1). Крім того, відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів у перилобулярних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням (2 місяці), із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням на тлі контрольного застосування водних ванн (2 місяці) та з модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 1,7 до 2,6 % *більший*, ніж у централобулярних зонах (див. рис. 6.1, табл. 6.1).

Відносний об'єм *непошкоджених* гепатоцитів у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням (1 місяць) статистично значуще

( $p < 0,001$  в усіх випадках) відповідно на 13,5–14,5–8,4 % *менший* у порівнянні з інтактними тваринами (1 місяць) (див. рис. 6.1, табл. 6.1).



**Рис. 6.1.** Зміна відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів ( $V_{\text{HГп}}$ ) у перилобулярних ( $\text{ПЛ}$ ), проміжних ( $\text{ПР}$ ) і центролобулярних ( $\text{ЦЛ}$ ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоїмунним пошкодженням, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $\text{см}^3/\text{см}^3$ ). **Позначки** (тут і в подальшому): 1 – контроль 1 місяць; 2 – аутоїмунне пошкодження печінки 1 місяць; 3 – контроль+ $\text{H}_2\text{O}$  2 місяці; 4 – контроль+ $\text{Rn}$  2 місяці; 5 – аутоїмунне пошкодження печінки 2 місяці; 6 – аутоїмунне пошкодження печінки+ $\text{H}_2\text{O}$  2 місяці; 7 – аутоїмунне пошкодження печінки+ $\text{Rn}$  2 місяці; 8 – контроль+ $\text{H}_2\text{O}$  4 місяці; 9 – контроль+ $\text{Rn}$  4 місяці; 10 – аутоїмунне пошкодження печінки 4 місяці; 11 – аутоїмунне пошкодження печінки+ $\text{H}_2\text{O}$  4 місяці; 12 – аутоїмунне пошкодження печінки+ $\text{Rn}$  4 місяці; 13 – контроль+ $\text{H}_2\text{O}$  5 місяців; 14 – контроль+ $\text{Rn}$  5 місяців; 15 – аутоїмунне пошкодження печінки 5 місяців; 16 – аутоїмунне пошкодження печінки+ $\text{H}_2\text{O}$  5 місяців; 17 – аутоїмунне пошкодження печінки+ $\text{Rn}$  5 місяців.

Таблиця 6.1

Показники відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів у перилобулярних ( \_ПЛ), проміжних ( \_ПР) і центролобулярних ( \_ЦЛ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $M \pm \sigma$ )

	_ЦЛ	_ПЛ	_ПР	p	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
1	2	3	4	5	6	7
Контроль 1 міс.	0,647±0,006	0,665±0,018	0,671±0,014	<0,001	<0,001	=0,075
АПП 1 міс.	0,570±0,024	0,581±0,020	0,619±0,036	>0,05	<0,001	<0,001
p <sub>3</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. H <sub>2</sub> O 2 міс.	0,655±0,013	0,666±0,012	0,669±0,017	<0,01	<0,05	>0,05
Конт. Rn 2 міс.	0,646±0,013	0,669±0,013	0,669±0,010	<0,001	<0,001	>0,05
АПП 2 міс.	0,534±0,017	0,543±0,012	0,555±0,015	<0,05	<0,001	<0,01
АПП H <sub>2</sub> O 2 міс.	0,538±0,007	0,550±0,013	0,552±0,007	<0,01	<0,001	>0,05
АПП Rn 2 міс.	0,558±0,011	0,568±0,010	0,583±0,017	<0,01	<0,001	<0,01
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	<0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. H <sub>2</sub> O 4 міс.	0,644±0,018	0,664±0,019	0,664±0,019	<0,001	<0,001	>0,05

## Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5	6	7
Конт. Rn 4 міс.	0,650±0,014	0,670±0,016	0,667±0,014	<0,001	<0,001	>0,05
АПП 4 міс.	0,474±0,011	0,468±0,019	0,491±0,015	>0,05	<0,001	<0,001
АПП H <sub>2</sub> O 4 міс.	0,478±0,006	0,471±0,013	0,495±0,013	<0,05	<0,001	<0,001
АПП Rn 4 міс.	0,549±0,011	0,559±0,011	0,584±0,011	<0,01	<0,001	<0,001
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	>0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. H <sub>2</sub> O 5 міс.	0,642±0,013	0,676±0,010	0,662±0,010	<0,001	<0,001	<0,001
Конт. Rn 5 міс.	0,649±0,016	0,667±0,009	0,674±0,014	<0,001	<0,001	<0,05
АПП 5 міс.	0,408±0,009	0,412±0,014	0,441±0,013	>0,05	<0,001	<0,001
АПП H <sub>2</sub> O 5 міс.	0,404±0,009	0,408±0,017	0,441±0,010	>0,05	<0,001	<0,001
АПП Rn 5 міс.	0,565±0,009	0,573±0,008	0,606±0,011	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	>0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			

## Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5
$p_8$	<0,001	<0,001	<0,001	

**Примітка:** тут і в подальшому

1.  $p$  – достовірність різниці значень між центролобулярною та перилобулярною зонами печінкових часточок відповідної групи;
2.  $p_1$  – достовірність різниці значень між центролобулярною та проміжною зонами печінкових часточок відповідної групи;
3.  $p_2$  – достовірність різниці значень між перилобулярною та проміжною зонами печінкових часточок відповідної групи;
4.  $p_3$  – достовірність різниці значень між групами контроль 1 місяць і аутоімунне пошкодження печінки 1 місяць;
5.  $p_4$  – достовірність різниці значень між відповідними за термінами спостереження групами контроль+H<sub>2</sub>O та АПП+H<sub>2</sub>O;
6.  $p_5$  – достовірність різниці значень між відповідними за термінами спостереження групами контроль+Rn та АПП+Rn;
7.  $p_6$  – достовірність різниці значень між відповідними за термінами спостереження групами АПП і АПП+H<sub>2</sub>O;
8.  $p_7$  – достовірність різниці значень між відповідними за термінами спостереження групами АПП і АПП+Rn;
9.  $p_8$  – достовірність різниці значень між відповідними за термінами спостереження групами АПП+H<sub>2</sub>O і АПП+Rn.

Відносний об'єм *непошкоджених* гепатоцитів у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *менший* у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 21,7–21,1–21,2 %, 34,7–41,0–34,1 % та 58,9–65,7–50,1 % (див. рис. 6.1, табл. 6.1).

Відносний об'єм *непошкоджених* гепатоцитів у центролобулярних,

перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *менший* у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 15,8–17,8–14,7 %, 18,4–19,9–14,2 % та 14,9–16,4–11,2 % (див. рис. 6.1, табл. 6.1).

Відносний об'єм *непошкоджених* гепатоцитів у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більший* у порівнянні з щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 4,5–4,6–5,1 %, 15,8–19,4–18,9 % та 38,5–39,1–37,4 %, а також щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 3,7–3,3–5,6 %, 14,9–18,7–18,0 % та 39,9–40,4–37,4 % (див. рис. 6.1, табл. 6.1). Між групами щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) і модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значущих відмінностей відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів практично не встановлено (див. рис. 6.1, табл. 6.1).

При порівнянні *динаміки змін відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів* у різних зонах печінкових часточок різних груп щурів встановлено (див. рис. 6.1, табл. 6.2):

- у групах *інтактних щурів* (1 місяць) та щурів *контрольної групи із застосуванням водних ванн* (2, 4 і 5 місяців) спостерігаються лише поодинокі статистично значущі відмінності ( $p < 0,05-0,001$ ) змін відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок, які не мають чіткої однонаправленої динаміки у різні строки спостереження та знаходяться в межах лише від 1,1 до 2,0 %. У *контрольної групи щурів із*

застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) взагалі не встановлено статистично значущих змін даного показника в різних зонах печінкових часточок між різними строками спостереження (див. рис. 6.1, табл. 6.2);

- у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1, 2, 4 і 5 місяців) спостерігаються статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім. А саме: порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1 місяць) через 2 місяці у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 6,7–7,0–11,5 %, через 4 місяці – на 20,3–24,1–26,1 %, а через 5 місяців – на 39,7–41,1–40,4 %; порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2 місяці) через 4 місяці у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 12,7–16,0–13,0 %, а через 5 місяців – на 30,9–31,8–25,9%; порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (4 місяці) через 5 місяців у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 16,2–13,6–11,3 % (див. рис. 6.1, табл. 6.2);

- у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) також спостерігаються статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім. А саме: порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі застосування водних ванн (2 місяці) через 4 місяці у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 12,6–16,8–11,5 %, а через 5 місяців – на 33,2–34,8–

25,2 %; порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі застосування водних ванн (4 місяці) через 5 місяців у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 18,3–15,4–12,2 % (див. рис. 6.1, табл. 6.2);

- у щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) динаміка змін відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок має наступний характер: порівняно з коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2 місяці) через 4 місяці у централобулярних і перилобулярних зонах печінкових часточок встановлені лише на 1,6 % статистично значуще ( $p < 0,05-0,01$ ) менші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів, а через 5 місяців – статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) більші значення у централобулярних і проміжних зонах печінкових часточок відповідно на 1,3–21,6 %; порівняно з коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (4 місяці) через 5 місяців у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) більші значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 2,9–2,5–21,4 % (див. рис. 6.1, табл. 6.2).

**Таблиця 6.2**

Показники відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів у перилобулярних ( \_ПЛ), проміжних ( \_ПР) і централобулярних ( \_ЦЛ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $M \pm \sigma$ )

	_ЦЛ	_ПЛ	_ПР
1	2	3	4
Контроль 1 міс.	0,647±0,006	0,665±0,018	0,671±0,014
Конт. Н <sub>2</sub> О 2 міс.	0,655±0,013	0,666±0,012	0,669±0,017



## Продовження табл. 6.2

1	2	3	4
Конт. Н <sub>2</sub> О 4 міс.	0,644±0,018	0,664±0,019	0,664±0,019
Конт. Н <sub>2</sub> О 5 міс.	0,642±0,013	0,676±0,010	0,662±0,010
p <sub>9</sub>	<0,01	>0,05	>0,05
p <sub>10</sub>	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>11</sub>	>0,05	<0,001	<0,01
p <sub>12</sub>	<0,05	>0,05	=0,063
p <sub>13</sub>	<0,01	<0,01	<0,05
p <sub>14</sub>	>0,05	<0,05	>0,05
АПП 1 міс.	0,570±0,024	0,581±0,020	0,619±0,036
АПП 2 міс.	0,534±0,017	0,543±0,012	0,555±0,015
АПП 4 міс.	0,474±0,011	0,468±0,019	0,491±0,015
АПП 5 міс.	0,408±0,009	0,412±0,014	0,441±0,013
p <sub>9</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>10</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>11</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>12</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>13</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>14</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Конт. Rn 2 міс.	0,646±0,013	0,669±0,013	0,669±0,010
Конт. Rn 4 міс.	0,650±0,014	0,670±0,016	0,667±0,014
Конт. Rn 5 міс.	0,649±0,016	0,667±0,009	0,674±0,014
p <sub>12</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>13</sub>	>0,05	>0,05	=0,065
p <sub>14</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
АПП Н <sub>2</sub> О 2 міс.	0,538±0,007	0,550±0,013	0,552±0,007
АПП Н <sub>2</sub> О 4 міс.	0,478±0,006	0,471±0,013	0,495±0,013
АПП Н <sub>2</sub> О 5 міс.	0,404±0,009	0,408±0,017	0,441±0,010
p <sub>12</sub>	<0,001	<0,001	<0,001

## Продовження табл. 6.2

1	2	3	4
p <sub>13</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>14</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Rn 2 міс.	0,558±0,011	0,568±0,010	0,583±0,017
АПП Rn 4 міс.	0,549±0,011	0,559±0,011	0,584±0,011
АПП Rn 5 міс.	0,565±0,009	0,573±0,008	0,709±0,013
p <sub>12</sub>	<0,05	<0,01	>0,05
p <sub>13</sub>	<0,05	=0,060	<0,001
p <sub>14</sub>	<0,001	<0,001	<0,001

**Примітка** (тут і в подальшому):

1. p<sub>9</sub> – достовірність різниці значень між групами контроль 1 місяць та контроль+H<sub>2</sub>O 2 місяці, або АПП 1 місяць та АПП 2 місяці;
2. p<sub>10</sub> – достовірність різниці значень між групами контроль 1 місяць та контроль+H<sub>2</sub>O 4 місяці, або АПП 1 місяць та АПП 4 місяці;
3. p<sub>11</sub> – достовірність різниці значень між групами контроль 1 місяць та контроль+H<sub>2</sub>O 5 місяців, або АПП 1 місяць та АПП 5 місяців;
4. p<sub>12</sub> – достовірність різниці значень між групами контроль+H<sub>2</sub>O 2 місяці та контроль+H<sub>2</sub>O 4 місяці, або АПП 2 місяці та АПП 4 місяці, або контроль+Rn 2 місяці та контроль+Rn 4 місяці, або АПП+H<sub>2</sub>O 2 місяці та АПП+H<sub>2</sub>O 4 місяці, або АПП+Rn 2 місяці та АПП+Rn 4 місяці;
5. p<sub>13</sub> – достовірність різниці значень між групами контроль+H<sub>2</sub>O 2 місяці та контроль+H<sub>2</sub>O 5 місяців, або АПП 2 місяці та АПП 5 місяців, або контроль+Rn 2 місяці та контроль+Rn 5 місяців, або АПП+H<sub>2</sub>O 2 місяці та АПП+H<sub>2</sub>O 5 місяців, або АПП+Rn 2 місяці та АПП+Rn 5 місяців;
6. p<sub>14</sub> – достовірність різниці значень між групами контроль+H<sub>2</sub>O 4 місяці та контроль+H<sub>2</sub>O 5 місяців, або АПП 4 місяці та АПП 5 місяців, або контроль+Rn 4 місяці та контроль+Rn 5 місяців, або АПП+H<sub>2</sub>O 4 місяці та АПП+H<sub>2</sub>O 5 місяців, або АПП+Rn 4 місяці та АПП+Rn 5 місяців.

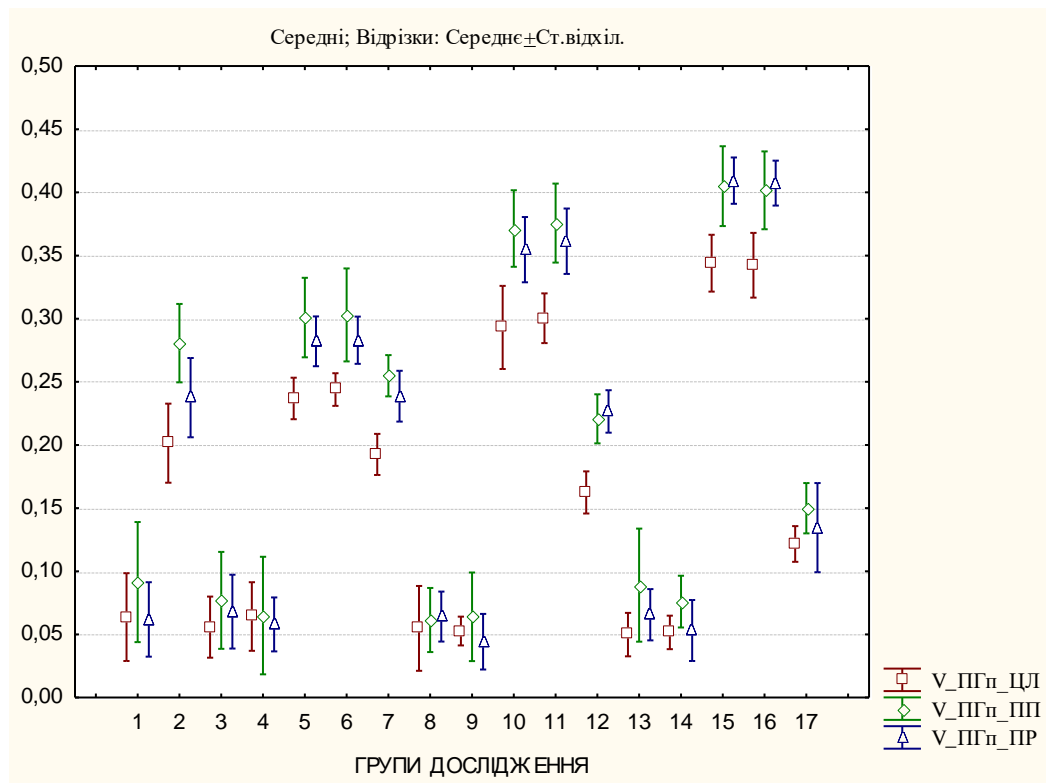
Встановлено, що відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів у

перилобулярних зонах печінкових часточок лише інтактних щурів (1 місяць) і щурів контрольної групи із застосуванням водних або радонових ванн (5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 42,2 до 78,0 % *більший*, ніж у централобулярних і проміжних зонах (рис. 6.2, табл. 6.3). Відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів у централобулярних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1, 2, 4 і 5 місяців), із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) та з модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  практично в усіх випадках) від 10,7 до 40,1 % *менший*, ніж у перилобулярних і проміжних зонах (див. рис. 6.2, табл. 6.3). Крім того, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1, 2, 4 місяці), із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2 і 4 місяці) та з модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2 місяці) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) від 4,2 до 18,1 % *більший*, ніж у проміжних зонах (див. рис. 6.2, табл. 6.3).

Відносний об'єм *пошкоджених* гепатоцитів у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1 місяць) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) відповідно на 214,1–208,8–283,9 % *більший* у порівнянні з інтактними тваринами (1 місяць) (див. рис. 6.2, табл. 6.3).

Відносний об'єм *пошкоджених* гепатоцитів у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більший* у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 335,7–293,5–

316,2 %, 445,5–516,4–464,1 % та 584,0–351,7–516,7 % (див. рис. 6.2, табл. 6.3).



**Рис. 6.2.** Зміна відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів ( $V_{\text{ПГп}}$ ) у перилобулярних ( $\text{ПЛ}$ ), проміжних ( $\text{ПР}$ ) і центролобулярних ( $\text{ЦЛ}$ ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $\text{см}^3/\text{см}^3$ ).

**Таблиця 6.3**

Показники відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних ( $\text{ПЛ}$ ), проміжних ( $\text{ПР}$ ) і центролобулярних ( $\text{ЦЛ}$ ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $M \pm \sigma$ )

	$\text{ЦЛ}$	$\text{ПЛ}$	$\text{ПР}$	$p$	$p_1$	$p_2$
1	2	3	4	5	6	7
Контроль 1 міс.	$0,064 \pm 0,035$	$0,091 \pm 0,048$	$0,062 \pm 0,029$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,05$

## Продовження табл. 6.3

1	2	3	4	5	6	7
АПП 1 міс.	0,201±0,031	0,281±0,031	0,238±0,031	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>3</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. Н <sub>2</sub> О 2 міс.	0,056±0,024	0,077±0,038	0,068±0,029	=0,063	>0,05	>0,05
Конт. Rn 2 міс.	0,064±0,027	0,065±0,047	0,058±0,021	>0,05	>0,05	>0,05
АПП 2 міс.	0,237±0,016	0,301±0,031	0,282±0,020	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Н <sub>2</sub> О 2 міс.	0,244±0,013	0,303±0,037	0,283±0,019	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Rn 2 міс.	0,193±0,016	0,255±0,016	0,239±0,020	<0,001	<0,001	<0,05
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	>0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. Н <sub>2</sub> О 4 міс.	0,055±0,034	0,061±0,025	0,064±0,020	>0,05	>0,05	>0,05
Конт. Rn 4 міс.	0,053±0,011	0,064±0,035	0,044±0,051	>0,05	>0,05	<0,001
АПП 4 міс.	0,293±0,033	0,371±0,030	0,355±0,026	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Н <sub>2</sub> О 4 міс.	0,300±0,020	0,376±0,031	0,361±0,026	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Rn 4 міс.	0,162±0,017	0,221±0,019	0,227±0,017	<0,001	<0,001	>0,05
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	>0,05	=0,080			

## Продовження табл. 6.3

1	2	3	4	5	6	7
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. Н <sub>2</sub> О 5 міс.	0,050±0,017	0,089±0,045	0,066±0,020	<0,001	<0,01	<0,05
Конт. Rn 5 міс.	0,052±0,013	0,076±0,021	0,053±0,024	<0,001	>0,05	<0,001
АПП 5 міс.	0,344±0,023	0,405±0,032	0,409±0,018	<0,001	<0,001	>0,05
АПП Н <sub>2</sub> О 5 міс.	0,342±0,026	0,402±0,031	0,407±0,018	<0,001	<0,001	>0,05
АПП Rn 5 міс.	0,122±0,014	0,150±0,020	0,135±0,035	<0,001	=0,057	<0,05
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	>0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			

Відносний об'єм *пошкоджених* гепатоцитів у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більший* в порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 201,6–292,3–312,1 %, 205,7–245,3–415,9 % та 134,6–97,4–154,7 % (див. рис. 6.2, табл. 6.3).

Відносний об'єм *пошкоджених* гепатоцитів у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках)

*менший* у порівнянні з щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 22,8–18,0–18,0 %, 80,9–67,9–56,4 % та 182,0–170,0–203,0 %, а також щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 26,4–18,8–18,4 %, 85,2–70,1–59,0 % та 180,3–168,0–201,5 % (див. рис. 6.2, табл. 6.3). Між групами щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) і модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значущих відмінностей відносного об'єму *пошкоджених* гепатоцитів не встановлено (див. рис. 6.2, табл. 6.3).

При порівнянні *динаміки змін відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів* у різних зонах печінкових часточок різних груп щурів встановлено (див. рис. 6.2, табл. 6.4):

- у групах *інтактних щурів* (1 місяць) та щурів *контрольної групи із застосуванням водних ванн* (4 і 5 місяців) спостерігаються лише поодинокі статистично значущі відмінності ( $p < 0,01$  в обох випадках) змін відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних зонах печінкових часточок, які не мають однонаправленої динаміки у різні строки спостереження. У *контрольної групи щурів із застосуванням радонових ванн* (2, 4 і 5 місяців) також спостерігаються лише поодинокі статистично значущі відмінності ( $p < 0,05-0,001$ ) змін відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок, які не мають однонаправленої динаміки у різні строки спостереження (див. рис. 6.2, табл. 6.4);

- у щурів із *модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки* (1, 2, 4 і 5 місяців) спостерігаються статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більші* значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім. А саме: *порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1 місяць)* через 2 місяці у



центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені *більші* значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів відповідно на 17,9–7,1–18,5 %, через 4 місяці – на 23,6–32,0–49,2 %, а через 5 місяців – на 71,1–44,1–71,8 %; *порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2 місяці)* через 4 місяці у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені *більші* значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 23,6–23,3–25,9 %, а через 5 місяців – на 45,1–34,6–45,0 %; *порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (4 місяці)* через 5 місяців у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені *більші* значення відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів відповідно на 17,4–9,2–15,2 % (див. рис. 6.2, табл. 6.4);

- у щурів із *модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців)* також спостерігаються статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більші* значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім. А саме: *порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі застосування водних ванн (2 місяці)* через 4 місяці у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені *більші* значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів відповідно на 23,0–24,1–27,6 %, а через 5 місяців – на 40,2–32,7–43,8 %; *порівняно з некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі застосування водних ванн (4 місяці)* через 5 місяців у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені *більші* значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів відповідно на 14,0–6,9–12,7 % (див. рис. 6.2, табл. 6.4);

- у щурів із *модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців)* динаміка змін відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових

часточок має цілком протилежний характер: порівняно з коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2 місяці) через 4 місяці у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) менші значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів відповідно на 19,1–15,4–5,3 %, а через 5 місяців – на 58,2–70,0–77,0 %; порівняно з коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (4 місяці) через 5 місяців у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок встановлені статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менші значення відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів відповідно на 32,8–47,3–68,1 % (див. рис. 6.2, табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Показники відносного об'єму пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних ( \_ПЛ), проміжних ( \_ПР) і центролобулярних ( \_ЦЛ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $M \pm \sigma$ )

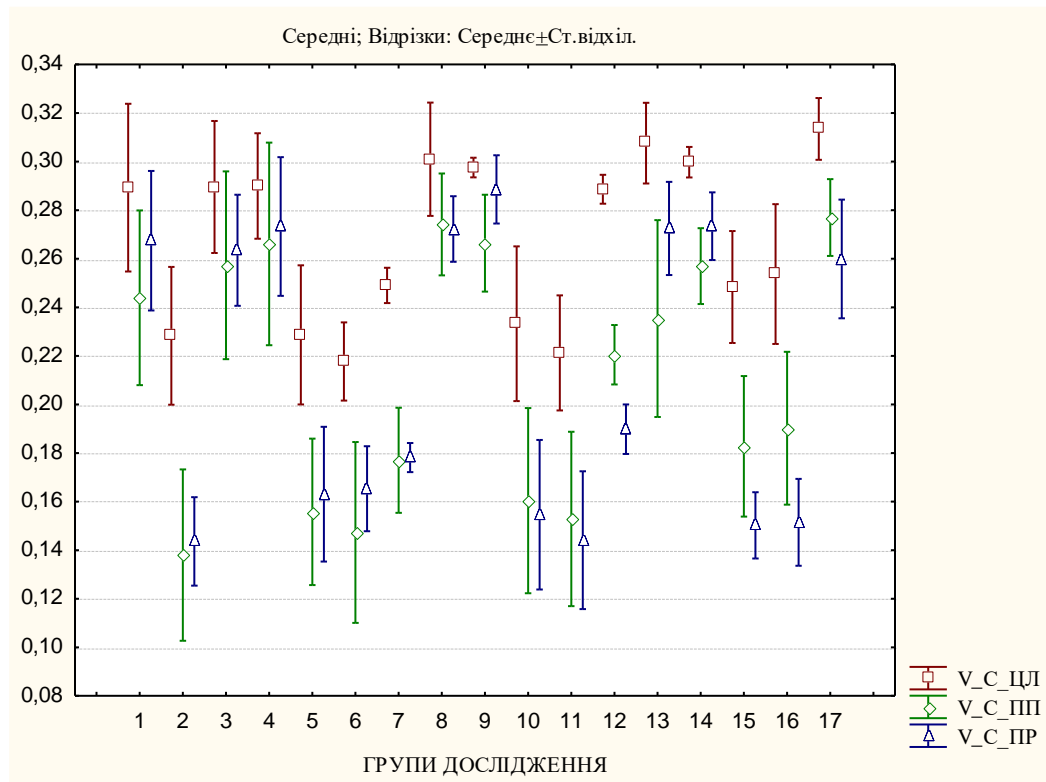
	_ЦЛ	_ПЛ	_ПР
1	2	3	4
Контроль 1 міс.	0,064±0,035	0,091±0,048	0,062±0,029
Конт. Н <sub>2</sub> О 2 міс.	0,056±0,024	0,077±0,038	0,068±0,029
Конт. Н <sub>2</sub> О 4 міс.	0,055±0,034	0,061±0,025	0,064±0,020
Конт. Н <sub>2</sub> О 5 міс.	0,050±0,017	0,089±0,045	0,066±0,020
p <sub>13</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>14</sub>	>0,05	<0,01	>0,05
p <sub>15</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>16</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>17</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>18</sub>	>0,05	<0,01	>0,05
АПП 1 міс.	0,201±0,031	0,281±0,031	0,238±0,031

## Продовження табл. 6.4

1	2	3	4
АПП 2 міс.	0,237±0,016	0,301±0,031	0,282±0,020
АПП 4 міс.	0,293±0,033	0,371±0,030	0,355±0,026
АПП 5 міс.	0,344±0,023	0,405±0,032	0,409±0,018
p <sub>13</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>14</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>15</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>16</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>17</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>18</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
Конт. Rn 2 міс.	0,064±0,027	0,065±0,047	0,058±0,021
Конт. Rn 4 міс.	0,053±0,011	0,064±0,035	0,044±0,051
Конт. Rn 5 міс.	0,052±0,013	0,076±0,021	0,053±0,024
p <sub>16</sub>	>0,05	>0,05	<0,001
p <sub>17</sub>	>0,05	<0,05	<0,05
p <sub>18</sub>	>0,05	<0,05	=0,076
АПП H <sub>2</sub> O 2 міс.	0,244±0,013	0,303±0,037	0,283±0,019
АПП H <sub>2</sub> O 4 міс.	0,300±0,020	0,376±0,031	0,361±0,026
АПП H <sub>2</sub> O 5 міс.	0,342±0,026	0,402±0,031	0,407±0,018
p <sub>16</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>17</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>18</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Rn 2 міс.	0,193±0,016	0,255±0,016	0,239±0,020
АПП Rn 4 міс.	0,162±0,017	0,221±0,019	0,227±0,017
АПП Rn 5 міс.	0,122±0,014	0,150±0,020	0,135±0,035
p <sub>16</sub>	<0,001	<0,001	<0,05
p <sub>17</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>18</sub>	<0,001	<0,001	<0,001

Встановлено, що *відносний об'єм синусоїдів* у централобулярних зонах печінкових часточок інтактних щурів (1 місяць), щурів контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) і контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 3,1 до 31,1 % *більший*, ніж у перилобулярних і проміжних зонах (рис. 6.3, табл. 6.5). Крім того, величина даного показника у перилобулярних зонах статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 6,2 до 16,2 % *більша* у інтактних щурів (1 місяць), щурів контрольної групи із застосуванням водних ванн (5 місяців) і контрольної групи із застосуванням радонових ванн (4 і 5 місяців). Відносний об'єм синусоїдів у *централобулярних зонах* печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1, 2, 4 і 5 місяців), із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) та з модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менший, ніж у *перилобулярних* і *проміжних* зонах відповідно від 35,5 до 65,3 %, від 32,1 до 68,2 % та від 13,0 до 52,1 % (див. рис. 6.3, табл. 6.5). Крім того, відносний об'єм синусоїдів у *перилобулярних зонах* печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (5 місяців), із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (4 і 5 місяців) та з модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 6,3 до 25,8 % *більший*, ніж у *проміжних* зонах (див. рис. 6.3, табл. 6.5).

Відносний об'єм *синусоїдів* у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1 місяць) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) відповідно на 26,8–76,8–85,4 % *менший* у порівнянні з інтактними тваринами (1 місяць) (див. рис. 6.3, табл. 6.5).



**Рис. 6.3.** Зміна відносного об'єму синусоїдів ( $V_C$ ) у перилобулярних ( $\_ПЛ$ ), проміжних ( $\_ПР$ ) і центрлобулярних ( $\_ЦЛ$ ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $\text{см}^3/\text{см}^3$ ).

**Таблиця 6.5**

Показники відносного об'єму синусоїдів у перилобулярних ( $\_ПЛ$ ), проміжних ( $\_ПР$ ) і центрлобулярних ( $\_ЦЛ$ ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $M \pm \sigma$ )

	$\_ЦЛ$	$\_ПЛ$	$\_ПР$	$p$	$p_1$	$p_2$
1	2	3	4	5	6	7
Контроль 1 міс.	$0,289 \pm 0,035$	$0,244 \pm 0,036$	$0,267 \pm 0,029$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,01$
АПП 1 міс.	$0,228 \pm 0,028$	$0,138 \pm 0,035$	$0,144 \pm 0,018$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,05$
$p_3$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$			

## Продовження табл. 6.5

1	2	3	4	5	6	7
Конт. H <sub>2</sub> O 2 міс.	0,290±0,027	0,257±0,039	0,263±0,023	<0,001	<0,001	>0,05
Конт. Rn 2 міс.	0,290±0,022	0,266±0,042	0,273±0,029	<0,001	<0,05	>0,05
АПП 2 міс.	0,229±0,029	0,156±0,030	0,163±0,028	<0,001	<0,001	>0,05
АПП H <sub>2</sub> O 2 міс.	0,218±0,016	0,147±0,037	0,165±0,017	<0,001	<0,001	<0,01
АПП Rn 2 міс.	0,249±0,007	0,177±0,022	0,178±0,006	<0,001	<0,001	>0,05
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	<0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
Конт. H <sub>2</sub> O 4 міс.	0,301±0,023	0,274±0,021	0,272±0,013	<0,001	<0,001	>0,05
Конт. Rn 4 міс.	0,298±0,004	0,266±0,020	0,289±0,014	<0,001	<0,01	<0,001
АПП 4 міс.	0,233±0,032	0,160±0,038	0,155±0,031	<0,001	<0,001	>0,05
АПП H <sub>2</sub> O 4 міс.	0,221±0,024	0,153±0,036	0,144±0,028	<0,001	<0,001	<0,05
АПП Rn 4 міс.	0,289±0,006	0,220±0,012	0,190±0,010	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>6</sub>	>0,05	<0,05	<0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			

Продовження табл. 6.5

1	2	3	4	5	6	7
Конт. H <sub>2</sub> O 5 міс.	0,308±0,017	0,235±0,041	0,273±0,019	<0,001	<0,001	<0,001
Конт. Rn 5 міс.	0,300±0,006	0,257±0,016	0,273±0,014	<0,001	<0,001	<0,001
АПП 5 міс.	0,248±0,023	0,183±0,029	0,150±0,014	<0,001	<0,001	<0,001
АПП H <sub>2</sub> O 5 міс.	0,254±0,029	0,190±0,031	0,151±0,018	<0,001	<0,001	<0,001
АПП Rn 5 міс.	0,313±0,013	0,277±0,016	0,260±0,024	<0,001	<0,001	<0,01
p <sub>4</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>5</sub>	<0,001	<0,001	=0,053			
p <sub>6</sub>	>0,05	>0,05	>0,05			
p <sub>7</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			
p <sub>8</sub>	<0,001	<0,001	<0,001			

Відносний об'єм *синусоїдів* в усіх зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *менший* в порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 33,0–74,8–59,4 %, 36,2–79,1–88,9 % та 21,3–23,7–80,8 % (див. рис. 6.3, табл. 6.5).

Відносний об'єм *синусоїдів* в усіх зонах печінкових часточок щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2 і 4 місяці) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *менший* у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2 і 4 місяців) відповідно на 16,5–50,3–53,4 % та 3,1–20,9–52,1 % (див. рис. 6.3, табл. 6.5). Крім того, величина даного показника у щурів із коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (5 місяців)

статистично значуще ( $p < 0,001$  в обох випадках) на 4,3 та 7,8 % *більша* у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (5 місяців), а також на 5,0 % менша ( $p < 0,05$ ) в проміжних зонах печінкових часточок (див. рис. 6.3, табл. 6.5).

Відносний об'єм *синусоїдів* в усіх зонах печінкових часточок щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більший* у порівнянні з щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 8,7–13,5–9,2 %, 24,0–37,5–22,6 % та 26,2–51,4–73,3 %, а також щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) відповідно на 14,2–20,4–7,9 %, 30,8–43,8–31,9 % та 23,2–45,8–72,2 % (див. рис. 6.3, табл. 6.5). Між групами щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2 і 5 місяців) і модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2 і 5 місяців) статистично значущих відмінностей відносного об'єму *синусоїдів* практично не встановлено. Лише у перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок величина даного показника статистично значуще ( $p < 0,05$ ) на 4,6 та 7,6 % *більша* щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (4 місяці), ніж із аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (4 місяці) (див. рис. 6.3, табл. 6.5).

При порівнянні *динаміки змін відносного об'єму синусоїдів* у різних зонах печінкових часточок різних груп щурів встановлено (див. рис. 6.3, табл. 6.6):

- у групах *інтактних щурів* (1 місяць), щурів *контрольної групи із застосуванням водних ванн* (2, 4 і 5 місяців) та *контрольної групи щурів із застосуванням радонових ванн* (2, 4 і 5 місяців) спостерігаються лише поодинокі статистично значущі відмінності ( $p < 0,05-0,001$ ) змін відносного об'єму *синусоїдів* у різних зонах печінкових часточок, які не мають чіткої



однонаправленої динаміки у різні строки спостереження та знаходяться в межах від 3,5 до 16,6 % (див. рис. 6.3, табл. 6.6);

- у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки спостерігаються статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) менші значення відносного об'єму синусоїдів у централобулярній зоні печінкових часточок через 1, 2 і 4 місяці, ніж у групі 5 місяців відповідно на 8,8–8,3–6,4 %. Величина даного показника у перилобулярній зоні через 1 місяць статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менша, ніж через 2, 4 і 5 місяців відповідно на 13,0–15,9–32,6 %; а також на 17,3 та 14,4 % ( $p < 0,001$  в обох випадках) більша через 5 місяців, ніж через 2 і 4 місяці. У проміжній зоні відносний об'єм синусоїдів у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1 місяць) статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) на 13,2 та 4,2 % менший, ніж через 2 і 5 місяців; а також має виражену тенденцію ( $p = 0,057$ ) до менших значень (на 8,7 %) через 5 місяців, ніж через 2 місяці (див. рис. 6.3, табл. 6.6);

- у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн спостерігаються статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менші значення відносного об'єму синусоїдів у централобулярній та перилобулярній зонах печінкових часточок через 2 і 4 місяці, ніж у групі 5 місяців відповідно на 16,5–14,9 % та 29,3–24,2 %. Величина даного показника у проміжній зоні через 2 місяці статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) більша, ніж через 4 і 5 місяців відповідно на 14,6 та 9,3 %; а також на 4,9 % ( $p < 0,01$ ) більша через 5 місяців, ніж через 4 місяці (див. рис. 6.3, табл. 6.6);

- у щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) динаміка змін відносного об'єму синусоїдів у різних зонах печінкових часточок має наступний характер: порівняно з коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2 місяці) через 4 місяці у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок

встановлені статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більші* значення відносного об'єму синусоїдів відповідно на 16,1–24,3–6,7 %, а через 5 місяців – на 25,7–56,5–46,1 %; *порівняно з коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (4 місяці)* через 5 місяців в усіх зонах печінкових часточок також встановлені статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) *більші* значення відносного об'єму синусоїдів відповідно на 8,3–25,9–36,8 % (див. рис. 6.3, табл. 6.6).

**Таблиця 6.6**

Показники відносного об'єму синусоїдів у перилобулярних (\_ПЛ), проміжних (\_ПР) і централобулярних (\_ЦЛ) зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування водних ванн та корекції радоновими ваннами ( $M \pm \sigma$ )

	_ЦЛ	_ПЛ	_ПР
1	2	3	4
Контроль 1 міс.	0,289±0,035	0,244±0,036	0,267±0,029
Конт. Н <sub>2</sub> О 2 міс.	0,290±0,027	0,257±0,039	0,263±0,023
Конт. Н <sub>2</sub> О 4 міс.	0,301±0,023	0,274±0,021	0,272±0,013
Конт. Н <sub>2</sub> О 5 міс.	0,308±0,017	0,235±0,041	0,273±0,019
p <sub>13</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>14</sub>	>0,05	<0,001	>0,05
p <sub>15</sub>	<0,01	>0,05	>0,05
p <sub>16</sub>	>0,05	<0,05	=0,074
p <sub>17</sub>	<0,01	<0,05	>0,05
p <sub>18</sub>	>0,05	<0,001	>0,05
АПП 1 міс.	0,228±0,028	0,138±0,035	0,144±0,018
АПП 2 міс.	0,229±0,029	0,156±0,030	0,163±0,028
АПП 4 міс.	0,233±0,032	0,160±0,038	0,155±0,031
АПП 5 міс.	0,248±0,023	0,183±0,029	0,150±0,014
p <sub>13</sub>	>0,05	<0,001	<0,001

## Продовження табл. 6.6

1	2	3	4
p <sub>14</sub>	>0,05	<0,001	=0,074
p <sub>15</sub>	<0,001	<0,001	<0,05
p <sub>16</sub>	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>17</sub>	<0,001	<0,001	=0,057
p <sub>18</sub>	<0,05	<0,001	>0,05
Конт. Rn 2 міс.	0,290±0,022	0,266±0,042	0,273±0,029
Конт. Rn 4 міс.	0,298±0,004	0,266±0,020	0,289±0,014
Конт. Rn 5 міс.	0,300±0,006	0,257±0,016	0,273±0,014
p <sub>16</sub>	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>17</sub>	>0,05	<0,001	>0,05
p <sub>18</sub>	>0,05	<0,01	<0,001
АПП H <sub>2</sub> O 2 міс.	0,218±0,016	0,147±0,037	0,165±0,017
АПП H <sub>2</sub> O 4 міс.	0,221±0,024	0,153±0,036	0,144±0,028
АПП H <sub>2</sub> O 5 міс.	0,254±0,029	0,190±0,031	0,151±0,018
p <sub>16</sub>	>0,05	>0,05	<0,001
p <sub>17</sub>	<0,001	<0,001	<0,01
p <sub>18</sub>	<0,001	<0,001	<0,01
АПП Rn 2 міс.	0,249±0,007	0,177±0,022	0,178±0,006
АПП Rn 4 міс.	0,289±0,006	0,220±0,012	0,190±0,010
АПП Rn 5 міс.	0,313±0,013	0,277±0,016	0,260±0,024
p <sub>16</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>17</sub>	<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>18</sub>	<0,001	<0,001	<0,001

Таким чином, отримані результати стереометричних змін відносного об'єму пошкоджених і непошкоджених гепатоцитів, а також синусоїдів у різних зонах печінкової часточки щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки, на тлі контрольного застосування

водних ванн та корекції аутоімунного пошкодження печінки радоновими ваннами вказують на виражений корегуючий ефект застосування при аутоімунному пошкодженні печінки радонових ванн.

## ВИСНОВКИ

1. У більшості випадків відповідні стереометричні показники мають зональні особливості – найбільш виражені для відносного об'єму синусоїдів (у централобулярних зонах від 13,0 до 68,2 % більший, ніж у перилобулярних і проміжних зонах) і пошкоджених гепатоцитів (у перилобулярних і проміжних зонах від 10,7 до 40,1 % більший, ніж у централобулярних зонах) у різних групах щурів із наявністю аутоімунного пошкодження печінки.

2. У різних групах щурів із наявністю аутоімунного пошкодження печінки у порівнянні з відповідними контрольними групами відносний об'єм *непошкоджених* гепатоцитів і *синусоїдів* у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок відповідно від 3,7–3,3–5,6 % до 58,9–76,8–85,4 % та від 8,7–13,5–7,9 % до 36,2–79,1–88,9 % менший, а відносний об'єм *пошкоджених* гепатоцитів від 22,8–18,0–18,0 % до 584,0–516,4–516,7 % більший.

3. Відносний об'єм *пошкоджених* гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у щурів із *некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки* і на тлі застосування при аутоімунному пошкодженні печінки водних ванн у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім має більші значення (від 6,7–7,0–11,5 % через 2 місяці до 39,7–41,1–40,4 % через 5 місяців), а у щурів із *коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки* – навпаки менші значення (від 19,1–15,4–5,3 % через 2 місяці до 58,2–70,0–77,0 % через 5 місяців), що вказує на виражений корегуючий ефект застосування при аутоімунному пошкодженні печінки радонових ванн.

## РОЗДІЛ 7

### ЛЕКТИНОГІСТОХІМІЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ПЕРЕБУДОВИ СТРУКТУР ПЕЧІНКИ ЩУРІВ У НОРМІ, ЗА УМОВ МОДЕЛЬОВАНОГО АУТОІМУННОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ТА ПІСЛЯ ДВОХ КУРСІВ ВОДНИХ ТА РАДОНОВИХ ВАНН

В даному розділі наведено наші спостереження щодо гістотопографії та кількості рецепторів використаних лектинів у клітинах печінки, зірчастих макрофагоцитах, в ендотелії синусоїдів часточок та судин тріад, епітеліоцитах жовчних проток тріад, клітинах та волокнах сполучнотканинної стромы печінки щурів контрольної групи, при модельованому аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів водних та радонових ванн.

#### **7.1 Закономірності зв'язування лектину сої (SBA) з структурами печінки щурів в усіх експериментальних групах**

У печінці щурів контрольної групи глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетил-D-галактозаміну, що є рецепторами лектину сої, наявні в малих кількостях лише в зірчастих макрофагоцитах (табл. 7.1). Інші структури органу залишаються ареактивними. Водні ванни не впливають на експресію рецепторів лектину сої (табл. 7.1). Повторний курс радонових ванн до кінця п'ятого місяця експерименту незначно змінюють гістотопографію та кількість N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів (табл. 7.2). Ці біополімери зникають з цитоплазми зірчастих макрофагоцитів. У ендотелії судин тріад та центральних вен часточок з'являються рецептори лектину сої, найбільше в ендотелії печінкової артерії та ворітної вени.

Кількісний склад рецепторів лектину сої (SBA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0
Зірчасті макрофагоцити	1	1	1	1
Ендотелій синусоїдів	0	0	0	0
Ендотелій центральних вен	0	0	0	0
Ендотелій печінкових артерій тріад	0	0	0	0
Ендотелій ворітних вен тріад	0	0	0	0
Епітелій жовчних проток тріад	0	0	0	0
Сполучнотканинна строма				
Клітини	0	0	0	0
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

При аутоімунному пошкодженні печінки на ранніх етапах розвитку рецептори лектину сої у малих кількостях виявляються у складі цитолемі

клітин печінки щурів (рис. 7.1). Цитоплазма залишається без бензидинової мітки (табл. 7.3). Також сліди місць зв'язування лектину наявні в ендотелії синусоїдів у часточках та ворітної вени у триадах. Зірчасті макрофагоцити не змінюють експресію SBA-позитивних сполук. Притаманне для аутоімунного пошкодження печінки розростання пухкої сполучної тканини в портальних ділянках та навколо часточок супроводжується накопиченням N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів у клітинах сполучної тканини. Волокна не мають бензидинової мітки.

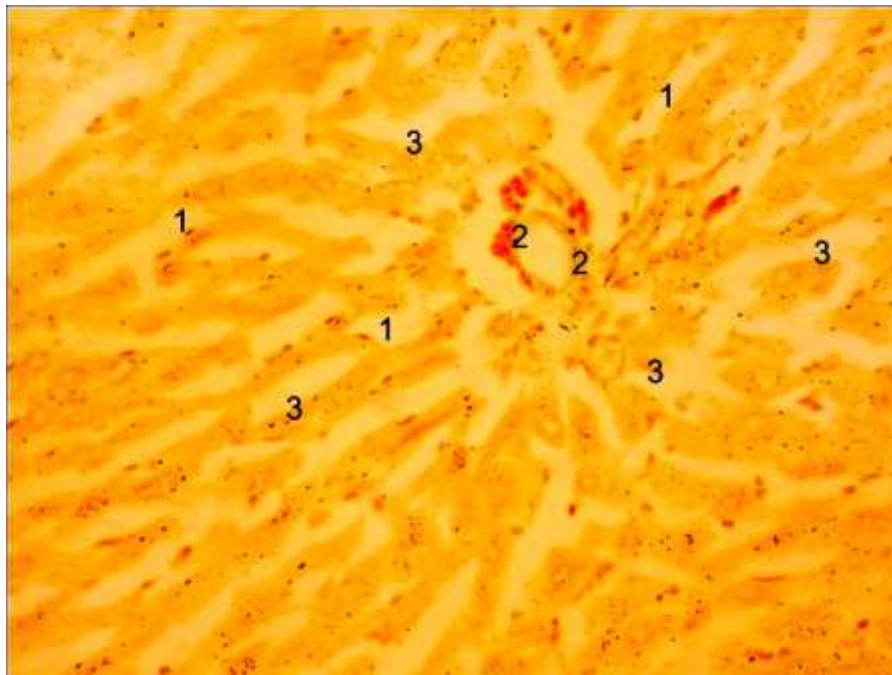
Таблиця 7.2

Кількісний склад рецепторів лектину сої (SBA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
1	2	3	4	5
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0
Зірчасті макрофагоцити	1	1	1	0
Ендотелій синусоїдів	0	0	0	0
Ендотелій центральних вен	0	0	0	1
Ендотелій печінкових артерій триад	0	0	0	2
Ендотелій ворітних вен триад	0	0	0	2

1	2	3	4	5
Епітелій жовчних проток триад	0	0	0	0
Сполучнотканинна строма				
Клітини	0	0	0	0
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



**Рис. 7.1.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці першого місяця. 30 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** глікополімери-рецептори лектину сої у 1 – ендотелії синусоїдів; 2 – ворітної вени; 3 – цитолемі гепатоцитів.

Зростання процесу у печінці під кінець другого місяця супроводжується подальшою перебудовою лектин-рецепторних систем. У цитоплазмі гепатоцитів з'явилась невелика кількість біополімерів з



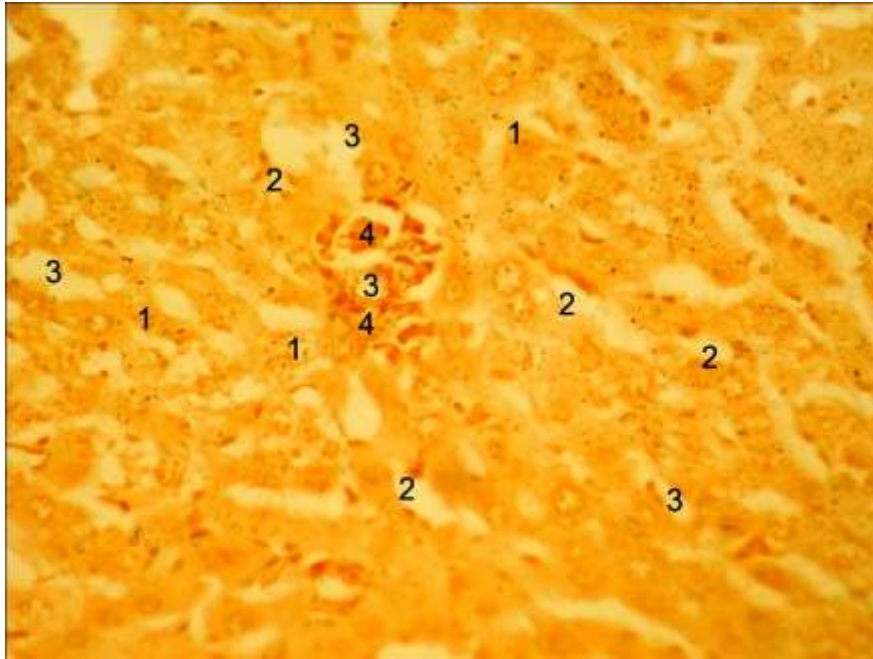
вуглеводною детермінантою N-ацетил-D-галактозаміна (рис. 7.2). Збільшилась кількість таких сполук у цитоплазмі зірчастих макрофагоцитів (табл. 7.3). У ендотелії усіх судин печінки та епітелії жовчних проток наявна неяскрава бензидинова мітка.

Таблиця 7.3

Кількісний склад рецепторів лектину сої (SBA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту)	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту)
Гепатоцити				
Цитолема	1	1	2	3
Цитоплазма	0	1	1	3
Зірчасті макрофагоцити	1	2	2	4
Ендотелій синусоїдів	1	1	2	3
Ендотелій центральних вен	0	1	1	3
Ендотелій печінкових артерій триад	0	1	2	3
Ендотелій ворітних вен триад	1	1	1	3
Епітелій жовчних проток триад	0	1	2	4
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	3	4
Волокна	0	0	1	2

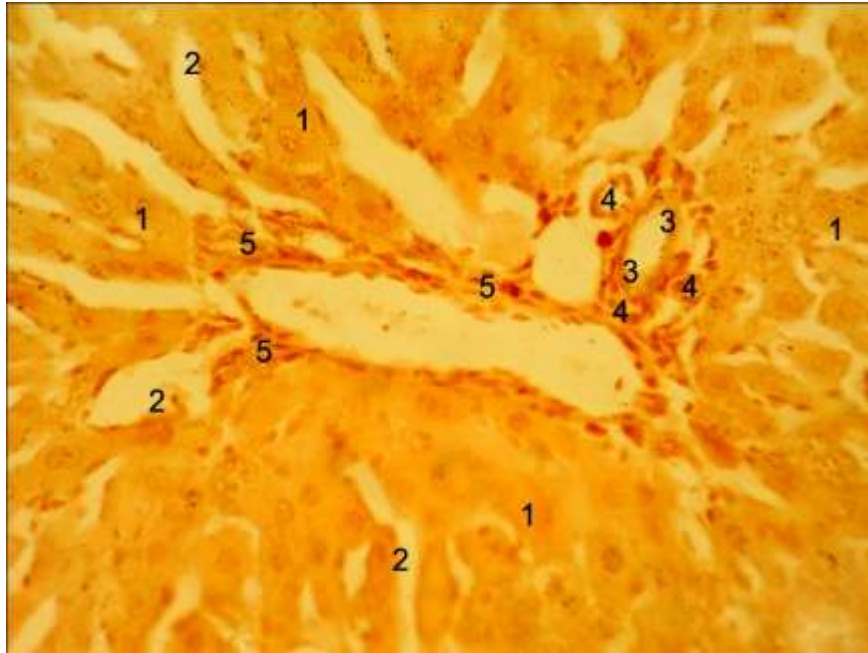
**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



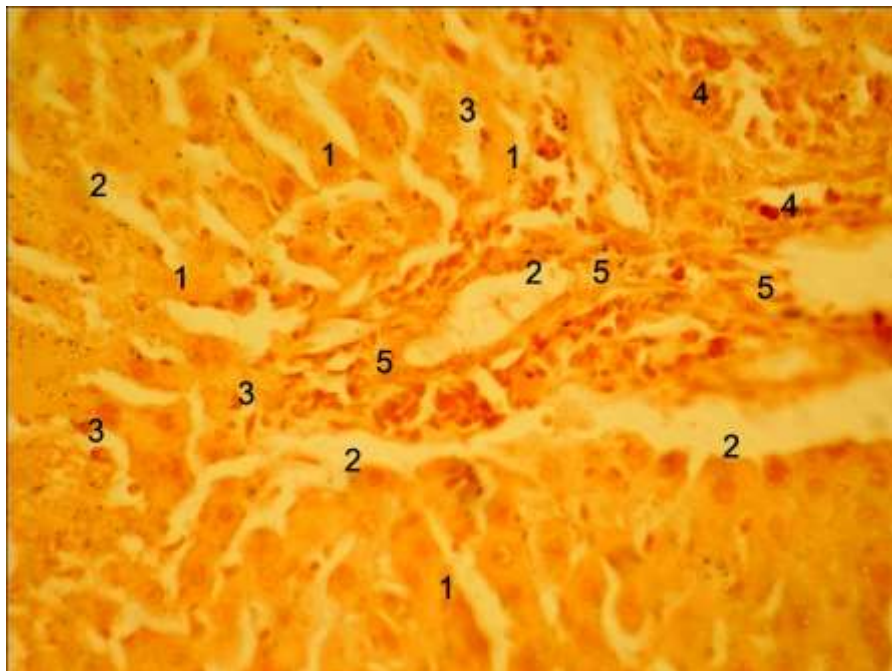
**Рис. 7.2.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці другого місяця. 60 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об. 40, ок. 10. **Позначення:** перебудова лектин-рецепторних систем: біополімери в 1 – цитоплазмі гепатоцитів; 2 – зірчастих макрофагоцитах; 3 – ендотелії усіх судин; 4 – епітелії жовчних проток.

До кінця четвертого місяця рецептори лектину сої збільшилися до помітної кількості на цитолемі гепатоцитів, в ендотелії синусоїдів у часточках та печінкових артерій триад та епітелії жовчних проток триад (рис. 7.3). Клітини пухкої сполучної тканини портальних ділянок накопичують велику кількість таких сполук. На колагенових волокнах вперше виявляються сліди бензидинової мітки.

До кінця п'ятого місяця експерименту структури печінки накопичують велику кількість відсутніх у контролі N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів (табл. 7.3). Багато рецепторів лектину сої у гепатоцитах та ендотелії усіх судин (рис. 7.4). Дуже багато SBA-позитивних сполук у зірчастих макрофагоцитах, епітелії жовчних проток триад та клітинах пухкої сполучної тканини портальних ділянок. Колагенові волокна портальних ділянок набули невелику кількість вуглеводних детермінант N-ацетил-D-галактозаміну.



**Рис.7.3.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці четвертого місяця. 120 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** збільшення рецепторів лектину сої у 1 – цитолемі гепатоцитів; 2 – ендотелії синусоїдів; 3 – ендотелії артерій триад; 4 – епітелії жовчних проток; 5 – клітинах сполучної тканини портальних ділянок.



**Рис. 7.4.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці п'ятого місяця. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** багато рецепторів лектину сої в 1 – гепатоцитах; 2 – ендотелії усіх судин; 3 – зірчастих макрофагоцитах; 4 – епітелії жовчних проток; 5 – колагенових волокнах портальних ділянок.

Водні ванни не впливають на гістотопографію рецепторів лектину сої у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки (табл. 7.4). Динаміка перебудови лектин-рецепторних систем відповідна, як і при аутоімунному пошкодженні печінки.

**Таблиця 7.4**

Кількісний склад рецепторів лектину сої (SBA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	1	1	2	3
Цитоплазма	0	1	1	3
Зірчасті макрофагоцити	1	2	2	4
Ендотелій синусоїдів	1	1	2	3
Ендотелій центральних вен	0	1	1	3
Ендотелій печінкових артерій тріад	0	1	2	3
Ендотелій ворітних вен тріад	1	1	1	3
Епітелій жовчних проток тріад	0	1	2	4
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	3	4
Волокна	0	0	1	2

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Після першої черги радонових ванн наприкінці другого місяця експерименту у печінці щурів з аутоімунним пошкодженням гістотопографія рецепторів лектину сої була подібна до такої при аутоімунному пошкодженні печінки початкових періодів розвитку (табл. 7.5).

**Таблиця 7.5**

Кількісний склад рецепторів лектину сої (SBA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
Гепатоцити				
Цитолема	1	1	1	2
Цитоплазма	0	1	1	2
Зірчасті макрофагоцити	1	1	2	3
Ендотелій синусоїдів	1	1	1	1
Ендотелій центральних вен	0	1	1	1
Ендотелій печінкових артерій тріад	0	0	0	2
Ендотелій ворітних вен тріад	1	1	1	2
Епітелій жовчних проток тріад	0	0	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	1	1
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

SBA-позитивних біополімерів менше накопичується у зірчастих макрофагоцитах, в ендотелії печінкових артерій та епітелії жовчних проток триад, ніж в аналогічні періоди розвитку аутоімунного пошкодження печінки без впливу радонових ванн (табл. 7.4).

У віддалені строки через 2 місяці після першого курсу радонових ванн N-ацетил-D-галактозамінакон'югатів у структурах печінки при аутоімунному пошкодженні печінки, все ще менше, ніж без радонових ванн (табл. 7.5). Гепатоцити, ендотелій синусоїдів, епітелій стінки жовчних проток триад та клітини пухкої сполучної тканини містять тільки сліди бензидинової мітки (рис. 7.5., 7.6). Ендотелій печінкових артерій триад та колагенові волокна строми залишаються ареактивними.



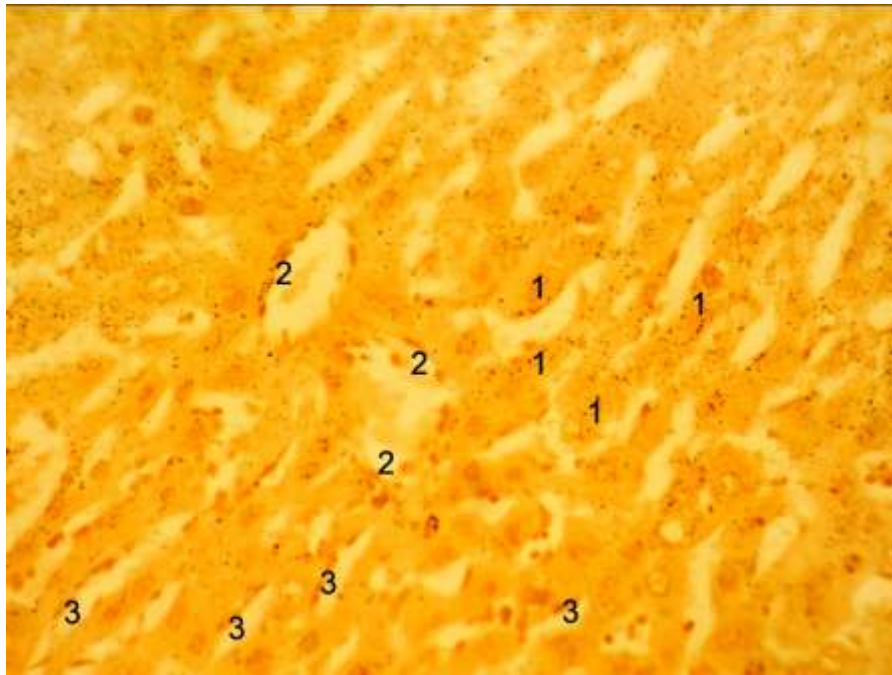
**Рис. 7.5.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки через два місяця після першої черги радонових ванн. 120 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** лише сліди виявлення бензидинової мітки локалізації рецепторів лектину сої в 1 – гепатоцитах; 2 – ендотелії синусоїдів; 3 – епітелії жовчних проток; 4 – клітинах сполучної тканини портальних ділянок.





**Рис. 7.6.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки через два місяця після першої черги радонових ванн. 120 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** слабкі прояви присутності рецепторів сої у 1 – гепатоцитах; 2 – ендотелії синусоїдів.

Після другої черги радонових ванн в кінці п'ятого місяця від початку експерименту експресії SBA-позитивних глікополімерів у структурах печінки при аутоімунному пошкодженні печінки не досягає рівня як при аутоімунному пошкодженні печінки без радонових ванн (табл. 7.4, 7.5). Невелика кількість таких сполук розташовується на цитолемі гепатоцитів, в ендотелії печінкових артерій та ворітної вени у триадах (рис.7.7). Дуже мало їх в ендотелії синусоїдів часточок, в епітелії жовчних проток триад та у клітинах сполучнотканинної строми. Колагенові волокна не зв'язують бензидинову мітку.



**Рис. 7.7.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці п'ятого місяця після другої черги радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину сої з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** невелика кількість SBA-позитивних полімерів на 1 – цитолемі гепатоцитів; 2 – ендотелії вен триад; 3 – ендотелій синусоїдів.

## 7.2 Закономірності зв'язування лектину зачатків пшениці (WGA) структурами печінки

У щурів контрольної групи глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками N-ацетилнейрамінової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну, що є рецепторами лектину зачатків пшениці, наявні у різних структурах печінки щурів (табл. 7.6.). Так гепатоцити та ендотеліоцити синусоїдів у часточках експресують нормовану кількість таких сполук. Багато їх у зірчастих макрофагоцитах, ендотеліоцитах центральних вен, артерій та вен триад, в епітелії жовчних проток триад (рис. 7.8).

Після повторного курсу водних ванн до кінця п'ятого місяця спостереження, характерна відсутність достовірних змін гістотопографії та кількості і місць зв'язування лектину зачатків пшениці. (табл. 7.6).

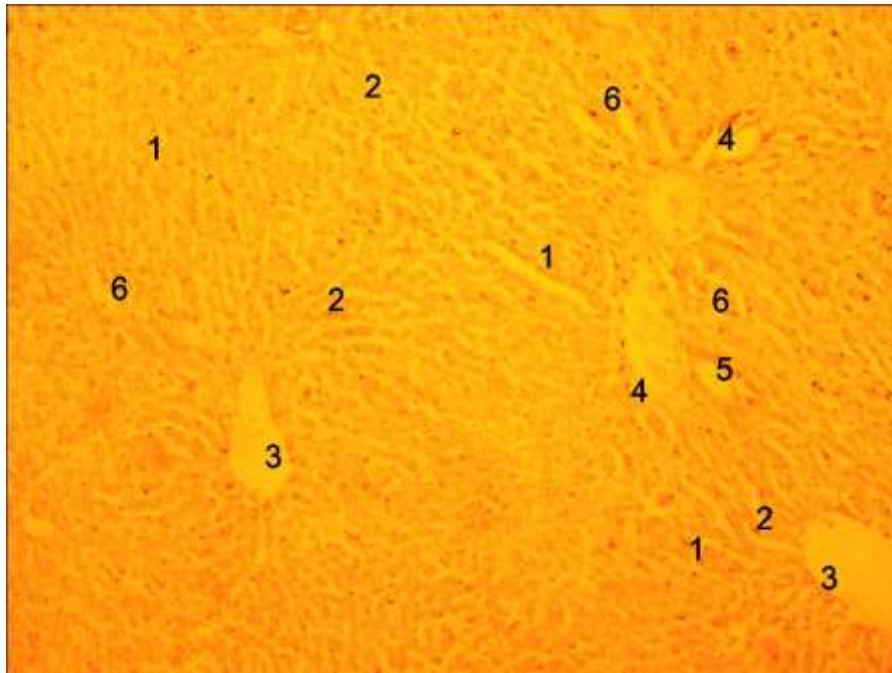


Кількісний склад рецепторів лектину зачатків пшениці (WGA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	2	2
Цитоплазма	2	2	2	2
Зірчасті макрофагоцити	3	3	3	3
Ендотелій синусоїдів	2	2	2	2
Ендотелій центральних вен	3	3	3	3
Ендотелій печінкових артерій триад	3	3	3	3
Ендотелій ворітних вен триад	3	3	3	3
Епітелій жовчних проток триад	3	3	3	3
Сполучнотканинна строма				
Клітини	0	0	0	0
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Радонові ванни за той же період спостереження призвели до збільшення WGA-позитивних біополімерів у зірчастих макрофагоцитах та в ендотелії печінкових артерій триад (табл. 7.7, рис. 7.9).



**Рис. 7.8.** Зріз печінки щурів контрольної групи. Оброблення кон'югатом лектину зачатків пшениці з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.10, ок. 10. **Позначення:** 1 – гепатоцити; 2 – ендотелій синусоїдів; 3 – ендотелій центральних вен; 4 – ендотелій вен в триадах; 5 – ендотелій артерій в триадах; 6 – зірчасті макрофагоцити.

**Таблиця 7.7**

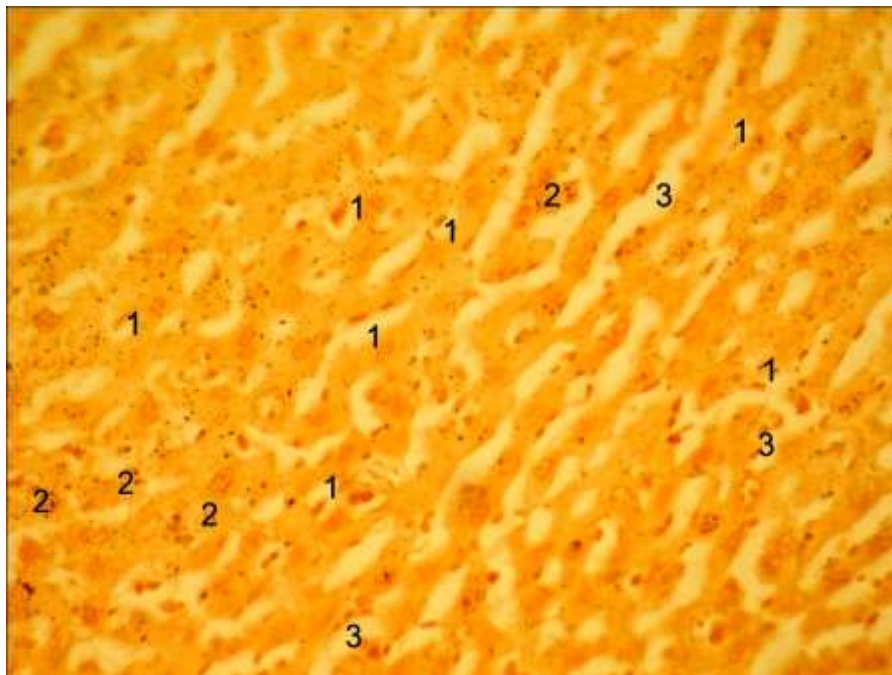
Кількісний склад рецепторів лектину зачатків пшениці (WGA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
1	2	3	4	5
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	2	2
Цитоплазма	2	2	2	2
Зірчасті макрофагоцити	3	3	3	4

## Продовження табл. 7.7

1	2	3	4	5
Ендотелій синусоїдів	2	2	2	2
Ендотелій центральних вен	3	3	3	3
Ендотелій печінкових артерій тріад	3	3	3	4
Ендотелій ворітних вен тріад	3	3	3	3
Епітелій жовчних проток тріад	3	3	3	3
Сполучнотканинна строма				
Клітини	0	1	0	1
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



**Рис. 7.9.** Зріз печінки щурів контрольної групи в кінці п'ятого місяця після другого курсу радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину зачатків пшениці з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** 1 – зірчасті макрофагоцити; 2 – збільшення (у бік відновлення) WGA-позитивних біополімерів в гепатоцитах; 3 – ендотелій синусоїдів.

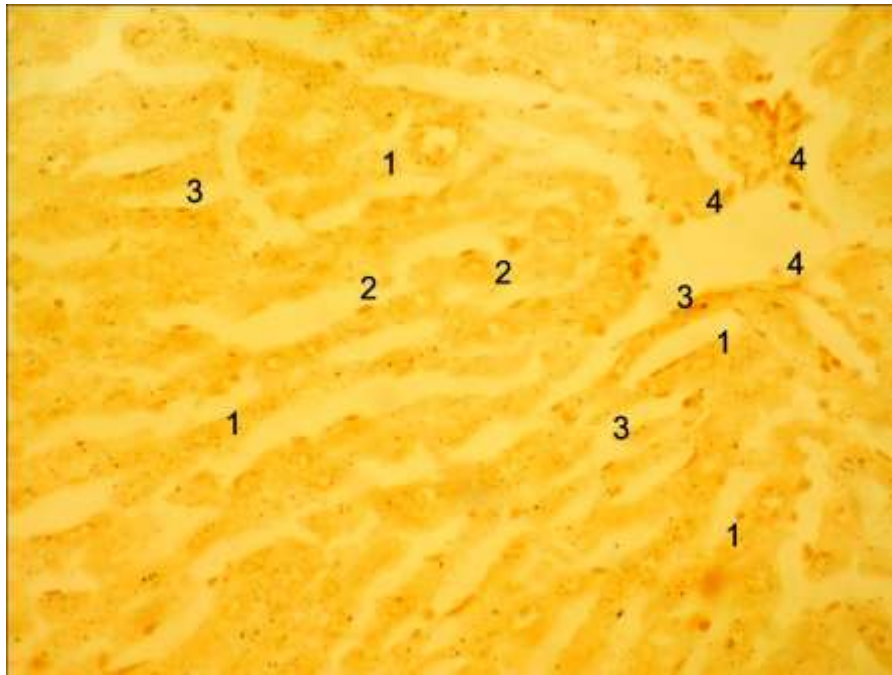
На ранніх етапах розвитку аутоімунного пошкодження печінки було наявним зниження експресії рецепторів лектину зачатків пшениці в усіх структурних компонентах печінки щурів (табл. 7.8). Гепатоцити редукують WGA-позитивні макромолекули на цитолемі. У цитоплазмі їх залишається невелика кількість (рис. 7.10).

**Таблиця 7.8**

Кількісний склад рецепторів лектину зачатків пшениці (WGA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту)	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту)
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	1	1	0	0
Зірчасті макрофагоцити	2	2	1	1
Ендотелій синусоїдів	1	1	0	0
Ендотелій центральних вен	2	2	1	1
Ендотелій печінкових артерій тріад	1	1	1	1
Ендотелій ворітних вен тріад	1	1	1	1
Епітелій жовчних проток тріад	2	2	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	2	3
Волокна	1	1	1	2

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

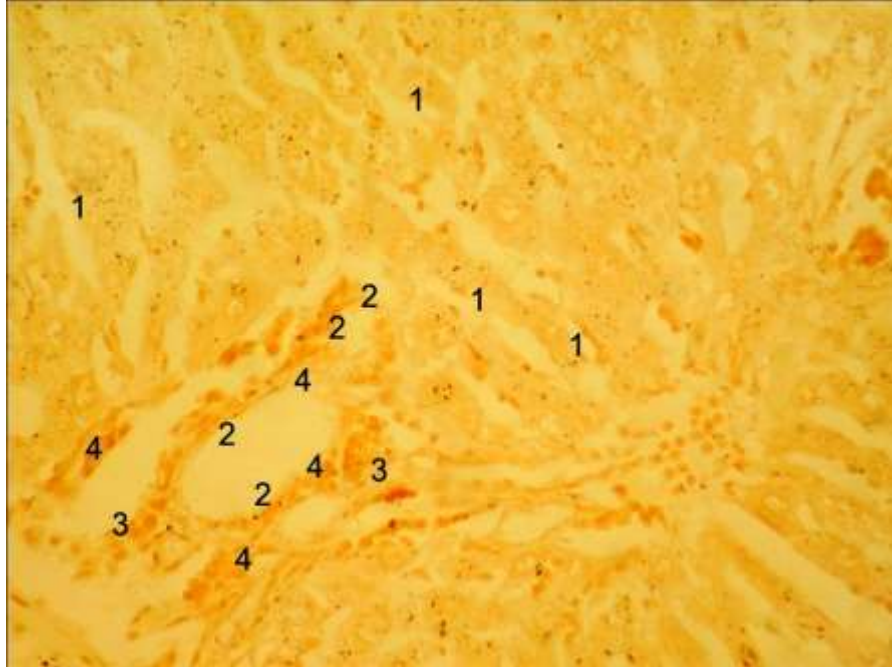


**Рис. 7.10.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки першого місяця експерименту. 30 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину зачатків пшениці з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** зниження експресії рецепторів лектину зачатків пшениці в усіх структурних компонентах у: 1 – гепатоцитах; 2 – зірчастих макрофагоцитах; 3 – ендотелії синусоїдів; 4 – ендотелії судин в тріадах.

Сліди бензидинової мітки зустрічаються в ендотеліоцитах синусоїдів, печінкових артерій та ворітних вен тріад. Невелика кількість сайтів зв'язування лектину зачатків пшениці є у зірчастих макрофагоцитах, ендотелії центральних вен та епітелії жовчних проток тріад. Колагенові волокна містять слабо-коричньову бензидинову мітку.

У кінці четвертого та п'ятого місяців розвитку аутоімунного пошкодження печінки кількість глікополімерів з вуглеводною детермінантою сіалової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміна у структурах печінки знизилися настільки, що спостерігалася дуже слабка лектин-рецепторна реакція тільки у зірчастих макрофагоцитах, в ендотелії судин тріад та центральних вен та в епітеліоцитах жовчних проток тріад (рис. 7.11, 7.12). Гепатоцити стають

повністю ареактивними. Клітини пухкої сполучної тканини накопичують WGA-позитивні полімери у великих кількостях. Помірно яскрава бензидинова мітка наявна на колагенових волокнах строми.

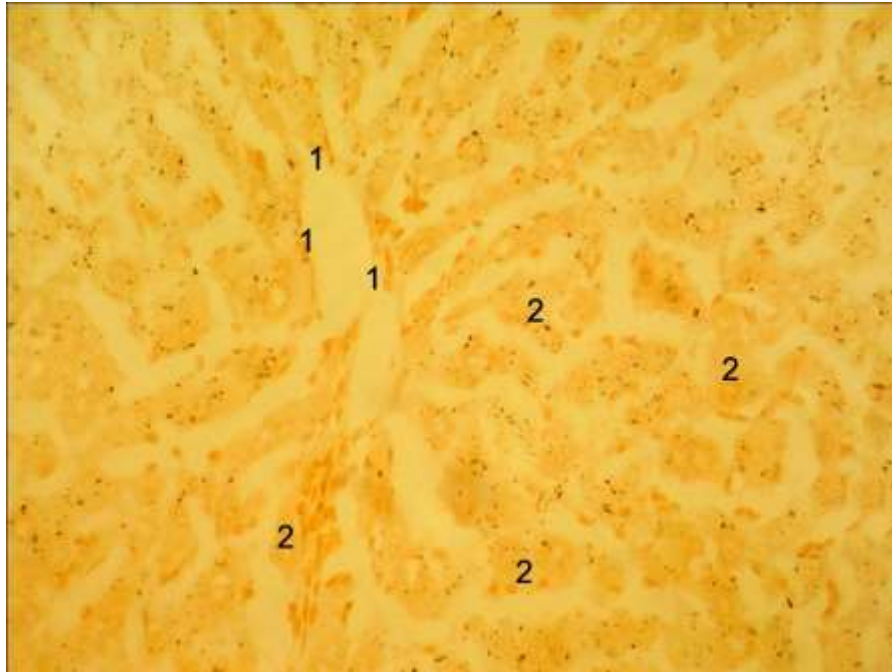


**Рис.7.11.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці четвертого місяця експерименту. 120 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину зачатків пшениці з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** слабка лектин (WGA)-рецепторна реакція у 1 – зірчастих макрофагоцитах; 2 – ендотелії судин тріад; 3 – епітеліоцитах жовчних проток; 4 – колагенових волокнах строми у тріадах.

Водні ванни не впливають на експресію рецепторів лектину зачатків пшениці структурами печінки при аутоімунному пошкодженні печінки (табл. 7.9).

Перший курс радонових ванн не впливає на структури печінки в плані експресії даного лектину (табл. 7.10).





**Рис. 7.12.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці п'ятого місяця експерименту. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину зачатків пшениці з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** слабка лектин-рецепторна реакція (WGA) в 1 – ендотелії центральних вен; 2 – ареактивні гепатоцити.

До кінця четвертого місяця через два місяці після першого курсу радонових ванн WGA-позитивних біополімерів у вивчених структурах печінки більше, ніж без дії радонових ванн (табл. 7.9, 7.10). Гепатоцити містять малу кількість таких сполук на цитолемі та в цитоплазмі. Сліди бензидинової мітки наявні в ендотелії усіх судин та епітеліоцитах жовчних проток тріад. Зірчасті макрофагоцити досить багаті біополімерами з вуглеводною детермінантою сілової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну.

Кількісний склад рецепторів лектину зачатків пшениці (WGA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	1	1	0	0
Зірчасті макрофагоцити	2	2	1	1
Ендотелій синусоїдів	1	1	0	0
Ендотелій центральних вен	2	2	1	1
Ендотелій печінкових артерій триад	1	1	1	1
Ендотелій ворітних вен триад	1	1	1	1
Епітелій жовчних проток триад	2	2	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	2	3
Волокна	1	1	1	2

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



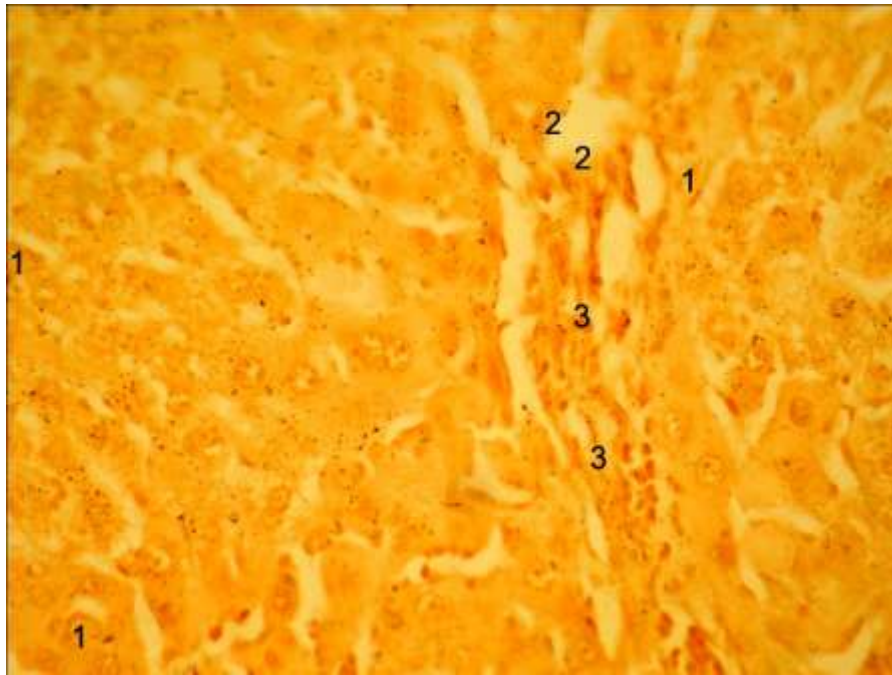
Кількісний склад рецепторів лектину зачатків пшениці (WGA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	1	1
Цитоплазма	1	1	1	2
Зірчасті макрофагоцити	2	2	2	3
Ендотелій синусоїдів	1	1	1	2
Ендотелій центральних вен	2	2	2	2
Ендотелій печінкових артерій тріад	1	1	2	3
Ендотелій ворітних вен тріад	1	1	2	3
Епітелій жовчних проток тріад	2	2	2	2
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	2	2
Волокна	1	1	1	1

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Після повторного курсу радонових ванн до кінця п'ятого місяця

експерименту гістотопографія та кількість рецепторів лектину зачатків пшениці подібна до такої у контрольної групи тварин. Проте зменшена кількість цих рецепторів на цитолемі гепатоцитів, в ендотелії ворітних вен триад, на клітинах та волкнах сполучної тканини (рис. 7.13).



**Рис. 7.13.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки в кінці п'ятого місяця після другого курсу радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину зачатків пшениці з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** показники гістотопографії та кількість рецепторів лектину зачатків пшениці майже повертаються до контролю: 1 – цитолема гепатоцитів; 2 – ендотелій ворітних вен; 3 – волокна сполучної тканини.

### 7.3 Закономірності зв'язування лектину арахісу (PNA) структурами печінки щурів

У досліджених структурних компонентах печінки щурів контрольної групи глікополімери з кінцевими нередукуючими залишками бета-D-галактози, що є рецепторами лектину арахісу, наявні в дуже малих кількостях лише в ендотелії центральних вен, ворітних вен триад та епітелії жовчних проток триад (табл. 7.11).

Кількісний склад рецепторів лектину арахісу (PNA) у структурах печінки шурів контрольної групи та після двох курсів водних ванн\*

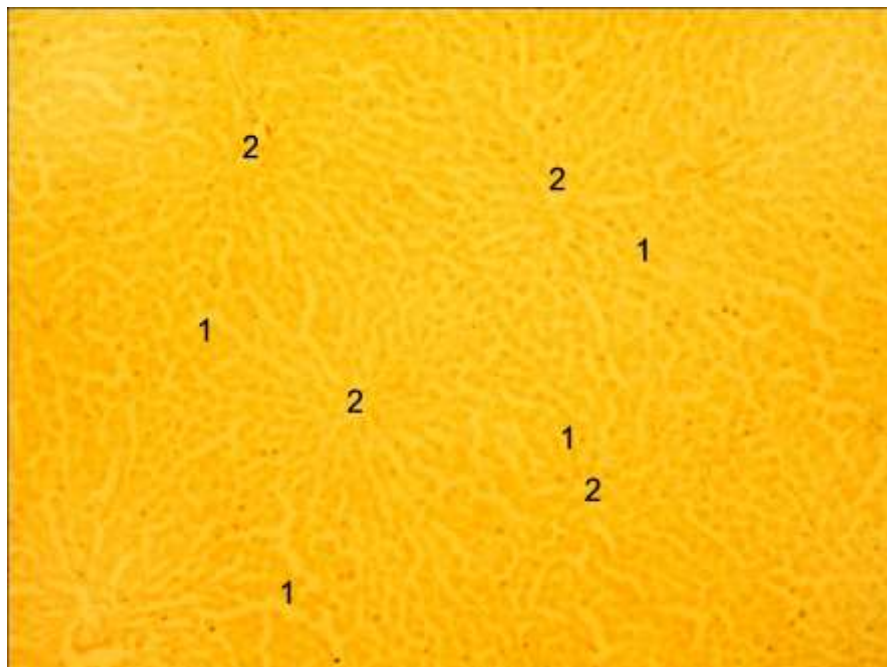
Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0
Зірчасті макрофагоцити	0	0	0	0
Ендотелій синусоїдів	0	0	0	0
Ендотелій центральних вен	1	1	1	1
Ендотелій печінкових артерій триад	0	0	0	0
Ендотелій ворітних вен триад	1	1	1	1
Епітелій жовчних проток триад	1	1	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	0	0	0	0
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Гепатоцити, зірчасті макрофагоцити, ендотелій синусоїдів та печінкових артерій триад не мають таких біополімерів (рис. 7.14, 7.15).



**Рис. 7.14.** Зріз печінки щурів контрольної групи першого місяця експерименту. 30 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин- $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** в нормі рецепторів до лектину арахісу в досліджуваних компонентах печінки дуже мало: 1 – гепатоцити; 2 – зірчасті макрофагоцити; 3 – ендотелій синусоїдів.



**Рис. 7.15.** Зріз печінки щурів контрольної групи першого місяця експерименту. 30 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** немає рецепторів до лектину арахісу в 1 – гепатоцитах; 2 – зовсім мало їх в ендотелії центральних вен.

Повторні водні ванни не впливають на гістотопографію та кількість таких сполук у печінці щурів (табл. 7.11).

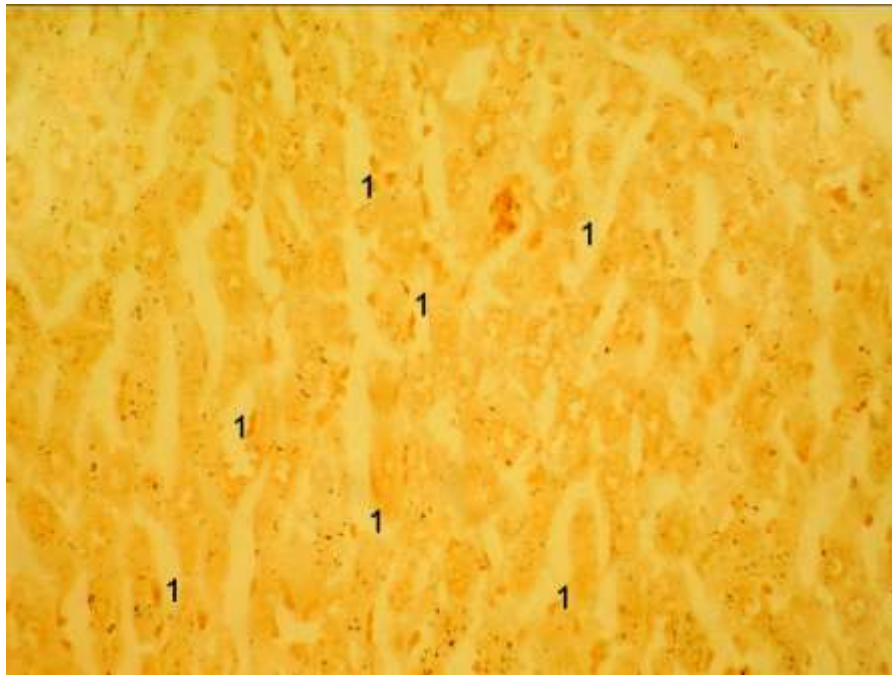
Два курси радонових ванн призводять до збільшення кількості місць зв'язування лектину арахісу в зірчастих макрофагоцитах та в ендотелії артерій триад (табл. 7.12, рис. 7.16).

**Таблиця 7.12**

Кількісний склад рецепторів лектину арахісу (PNA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець 1 місяця (30 доба експерименту)	Кінець 2 місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець 4 місяця (120 доба експерименту)	Кінець 5 місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0
Зірчасті макрофагоцити	0	0	0	1
Ендотелій синусоїдів	0	0	0	1
Ендотелій центральних вен	1	1	1	1
Ендотелій печінкових артерій триад	0	0	0	1
Ендотелій ворітних вен триад	1	1	1	1
Епітелій жовчних проток триад	1	1	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	0	0	0	0
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



**Рис. 7.16.** Зріз печінки щурів контрольної групи п'ятого місяця експерименту після двох курсів радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин -  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** 1 – збільшення кількості місць зв'язування лектину арахісу в зірчастих макрофагоцитах.

На ранніх етапах розвитку аутоімунного пошкодження печінки в перші два місяці експерименту РНА-позитивні біополімери виявлені в явних кількостях на цитолемі гепатоцитів, в зірчастих макрофагоцитах, в ендотелії синусоїдів часточок та в епітелії жовчних проток триад (табл. 7.13).

Багато таких макромолекул в клітинах сполучнотканинної строми. Усі інші вивчені структури, у тому числі й стромальні волокна, мають сліди бензидинової мітки.

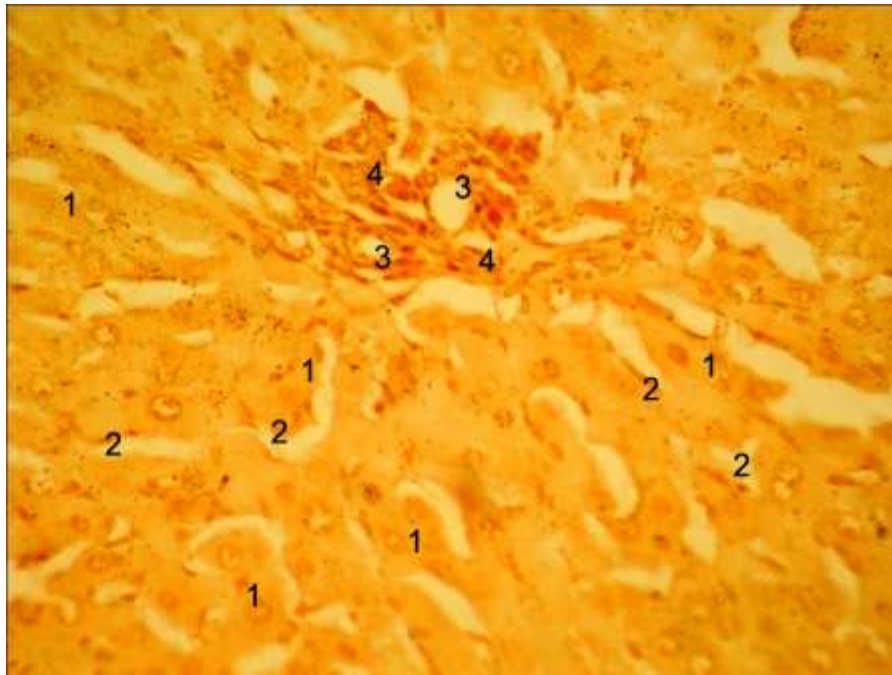
До кінця четвертого місяця експерименту наявне подальше дискретне наростання експресії бета-D-галактокон'югатів у гепатоцитах, зірчастих макрофагоцитах, ендотелії усіх судин та епітеліоцитах жовчних проток триад (рис.7.17).

Кількісний склад рецепторів лектину арахісу (PNA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту)	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту)
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	3	3
Цитоплазма	1	1	2	3
Зірчасті макрофагоцити	2	2	3	4
Ендотелій синусоїдів	2	2	3	4
Ендотелій центральних вен	1	1	2	3
Ендотелій печінкових артерій триад	1	1	3	3
Ендотелій ворітних вен триад	1	1	3	3
Епітелій жовчних проток триад	2	2	3	4
Сполучнотканинна строма				
Клітини	3	3	4	4
Волокна	1	1	1	

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



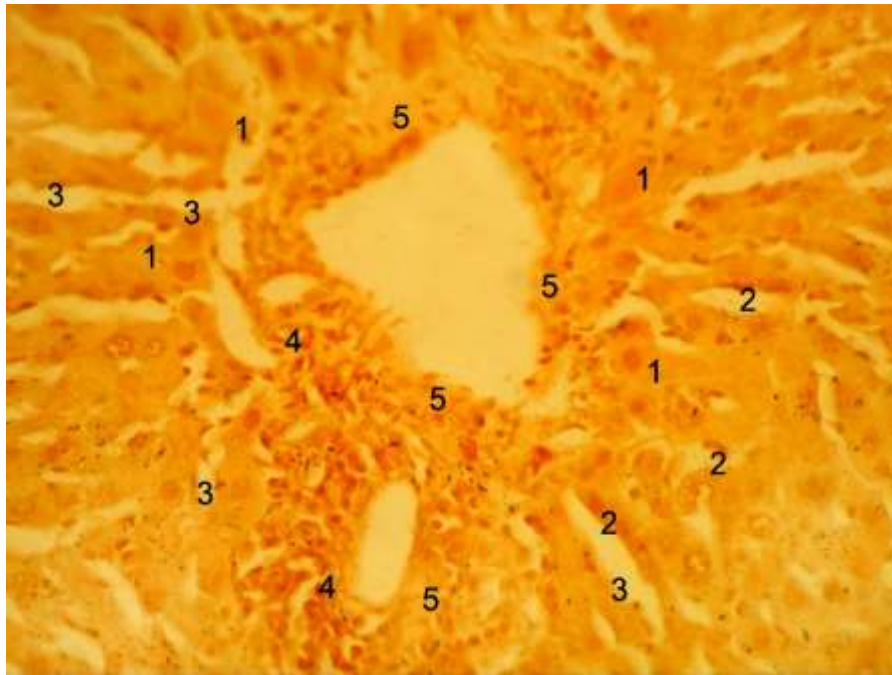


**Рис. 7.17.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця четвертого місяця експерименту. 120 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** зростання експресії рецепторів лектину арахісу в 1 – гепатоцитах; 2 – зірчастих макрофагоцитах; 3 – ендотелії судин та 4 – епітелії жовчних проток триад.

В кінці п'ятого місяця дуже багато рецепторів лектину арахісу експресуються в зірчастих макрофагоцитах, ендотелії синусоїдів часточок та в епітелії жовчних проток триад (табл. 7.13). Гепатоцити також накопичують багато РНА-позитивних макромолекул (рис. 7.18). У клітинах пухкої сполучної тканини портальних ділянок та навколо часточок наявна дуже яскава бензидинова мітка. Колагенові волокна слабо контрастуються.

Обидви курси водних ванн не впливають на гістотопографію й кількість рецепторів лектину арахісу в структурах печінки щурів (табл. 7.14).





**Рис. 7.18.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця експерименту. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** багато рецепторів лектину арахісу експресуються в 1 – гепатоцитах; 2 – зірчастих макрофагоцитах; 3 – ендотелії синусоїдів; 4 – епітелії жовчних проток; 5 – клітинах сполучної тканини тріад.

Перший курс радонових ванн при аутоімунному пошкодженні печінки одразу та через два місяці знижує експресію рецепторів лектину арахісу структурами печінки (табл. 7.15) у порівнянні з такою при аутоімунному пошкодженні печінки без радонових ванних процедур (табл. 7.13). Кількість бета-D-галактокон'югатів менша на цитолемі гепатоцитів, в ендотелії синусоїдів часточок та в клітинах сполучної тканини, строма якої розрослася (рис. 7.19).

Кількісний склад рецепторів лектину арахісу (PNA) у структурах печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	3	3
Цитоплазма	1	1	2	3
Зірчасті макрофагоцити	2	2	3	4
Ендотелій синусоїдів	2	2	3	4
Ендотелій центральних вен	1	1	2	3
Ендотелій печінкових артерій триад	1	1	3	3
Ендотелій ворітних вен триад	1	1	3	3
Епітелій жовчних проток триад	2	2	3	4
Сполучнотканинна строма				
Клітини	3	3	4	4
Волокна	1	1	1	1

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Другий курс радонових ванн при аутоімунному пошкодженні печінки

до кінця п'ятого місяця впливає на експресію глікополімерів з вуглеводною детермінантою бета-D-галактози у порівнянні з розвитком аутоімунного пошкодження печінки без радонових ванн. У гепатоцитах знижений вміст бета-D-галактокон'югатів до дуже малої кількості, що наближається до контролю (рис. 7.20, 7.21). Також цих біополімерів мало в ендотелії синусоїдів часточок. Ненабагато більше їх у зірчастих макрофагоцитах, ендотелії судин та епітеліюцитах жовчних проток триад. У клітинах строми зменшена експресія рецепторів лектину арахісу. У кологенових волокна рецептори лектину арахісу практично відсутні.

**Таблиця 7.15**

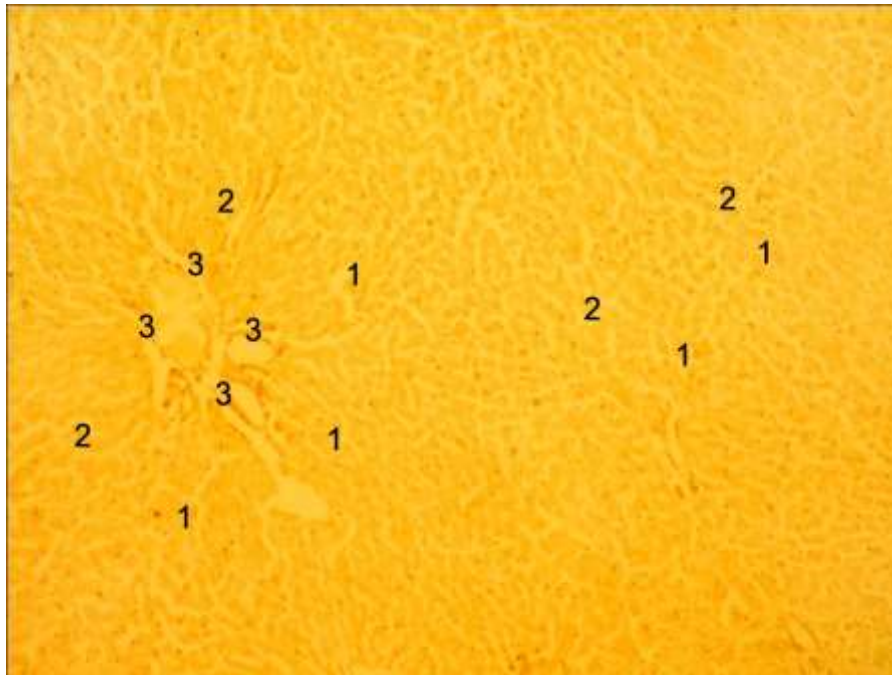
Кількісний склад рецепторів лектину арахісу (PNA) у структурах печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
1	2	3	4	5
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	2	1
Цитоплазма	1	2	2	1
Зірчасті макрофагоцити	2	3	3	2
Ендотелій синусоїдів	2	2	2	1
Ендотелій центральних вен	1	2	2	2
Ендотелій печінкових артерій триад	1	3	3	2

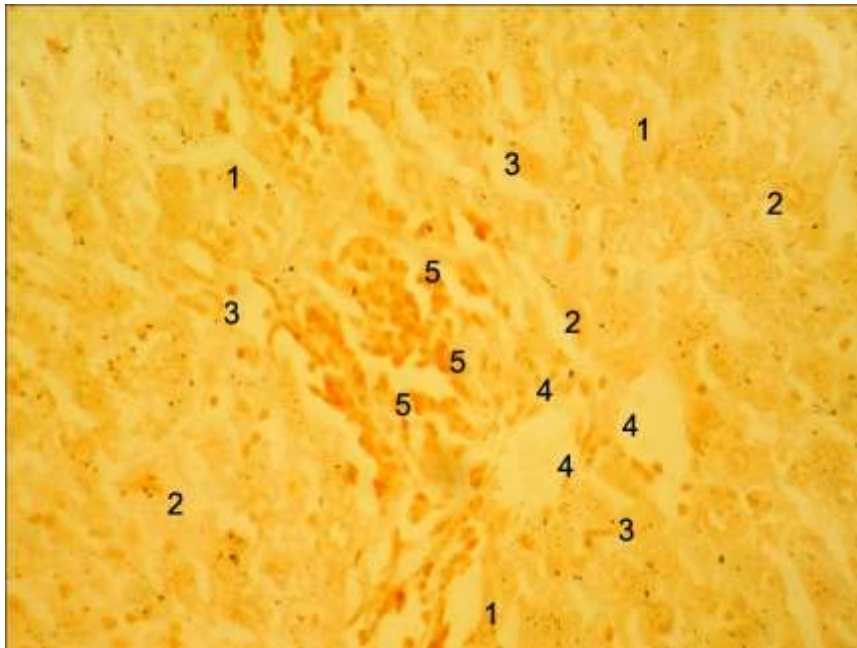
## Продовження табл. 7.15

1	2	3	4	5
Ендотелій ворітних вен триад	1	3	3	2
Епітелій жовчних проток триад	2	3	3	2
Сполучнотканинна строма				
Клітини	3	3	3	3
Волокна	1	1	1	0

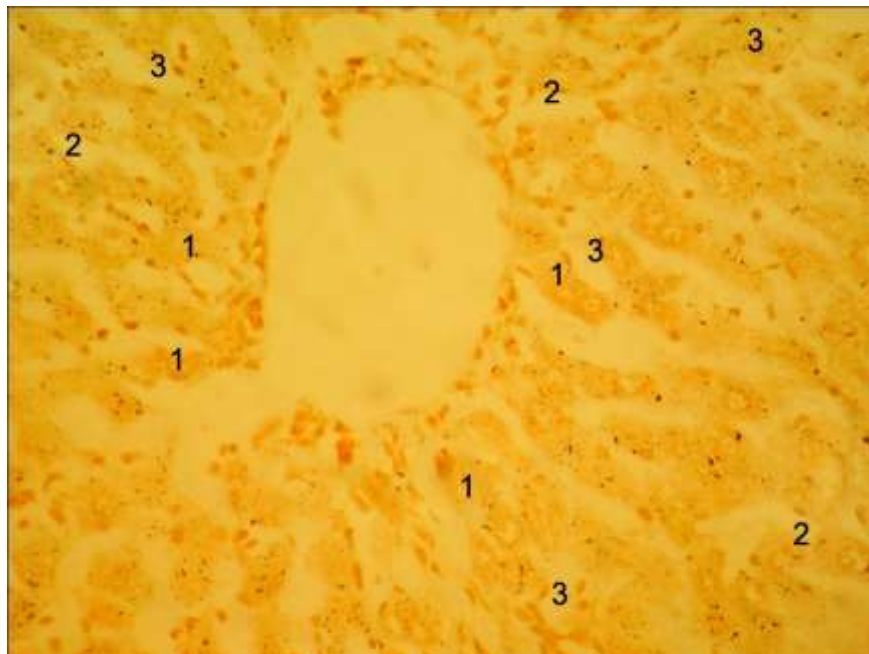
**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



**Рис. 7.19.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця другого місяця експерименту після першої черги радонових ванн. 60 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин -  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10.  
**Позначення:** зменшення кількості галактокон'югатів як рецепторів лектину арахісу 1 – на цитолемі гепатоцитів; 2 – в ендотелії синусоїдів; 3 – клітинах строми у портальній зоні.



**Рис. 7.20.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця експерименту після другої черги радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин -  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** наближення до контролю вмісту рецепторів лектину арахісу в 1 – гепатоцитах; 2 – ендотелії синусоїдів; 3 – зірчастих макрофагоцитах; 4 – ендотелії судин та 5 – епітелії жовчних проток тριάд.



**Рис. 7.21.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця експерименту після другої черги радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину арахісу з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин -  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** наближення до контролю вмісту рецепторів лектину арахісу в 1 – гепатоцитах; 2 – ендотелії синусоїдів. Їх більше в 3 – зірчастих макрофагоцитах.

#### 7.4 Закономірності зв'язування лектину рицини (RCA) структурами печінки щурів

В структурах печінки щурів контрольної групи наявна порівняно велика кількість глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками бета-D-галактози, екранованою сіаловою кислотою, які є рецепторами лектину рицини (табл. 7.16). Найбільш багаті на ці сполуки ендотеліоцити центральних вен часточок та зірчасті макрофагоцити. Багато їх є у ендотелії інших судин та в епітелії жовчних проток тріад (рис. 7.22). Гепатоцити експресують невелику кількість місць зв'язування лектину рицини.

Водні ванни не впливають на гістотопографію та кількість рецепторів лектину рицини у досліджених структурах печінки щурів контрольної групи (табл. 7.16).

Після двох курсів радонових ванн до кінця п'ятого місяця експерименту виявляються деякі зміни в локалізації та кількості рецепторів лектину рицини (табл. 7.17). Знижується кількість RCA-позитивних біополімерів у зірчастих макрофагоцитах, в ендотелії центральних вен часточок та порталних вен тріад (рис. 7.23).

Індуковане аутоімунне пошкодження печінки на початку та в кінці експерименту супроводжувався різкою редукцією біополімерів з вуглеводною детермінантою бета-D-галактози, екранованою сіаловою кислотою (табл. 7.18). Ці сполуки повністю припиняються синтезуватися гепатоцитами та ендотелієм синусоїдів часточок (рис. 7.24, 7.25).

Невелика їх кількість наявна в зірчастих макрофагоцитах, в ендотелії центральних вен часточок, ворітних вен тріад та у клітинах пухкої сполучної тканини проліферованої строми. У епітелії жовчних проток тріад наявні сліди бензидинової мітки. Колагенові волокна строми ареакивні та невидимі.

Кількісний склад рецепторів лектину рицини (RCA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	2	2
Цитоплазма	2	2	2	2
Зірчасті макрофагоцити	4	4	4	4
Ендотелій синусоїдів	3	3	3	3
Ендотелій центральних вен	4	4	4	4
Ендотелій печінкових артерій триад	3	3	3	3
Ендотелій ворітних вен триад	3	3	3	3
Епітелій жовчних проток триад	3	3	3	3
Сполучнотканинна строма				
Клітини	1	2	1	2
Волокна	1	1	1	2

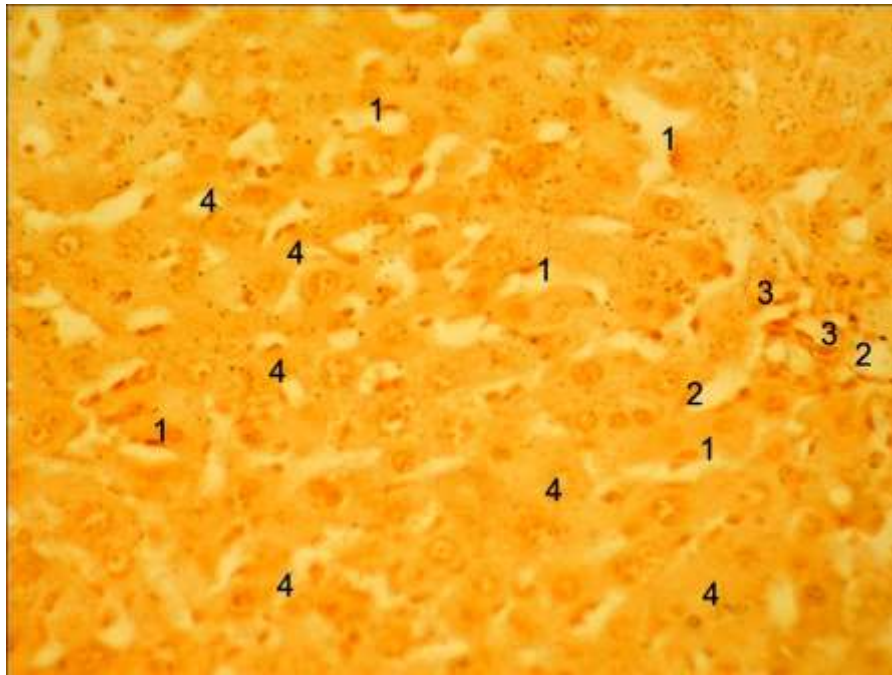
**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Кількісний склад рецепторів лектину рицини (RCA) у структурах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів радонових ванн\*

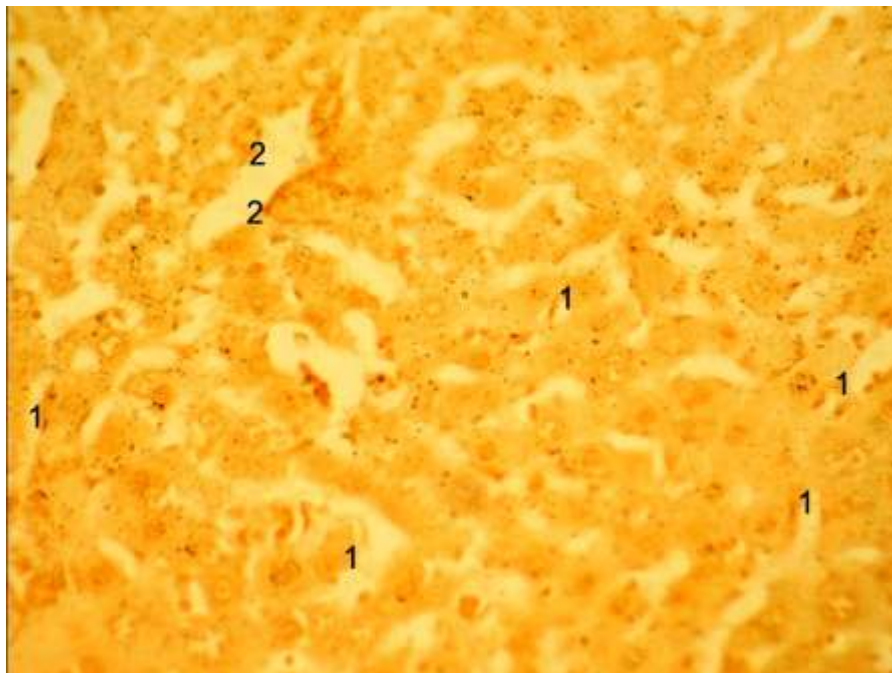
Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
1	2	3	4	5
Гепатоцити				
Цитолема	2	2	2	2
Цитоплазма	2	2	2	2
Зірчасті макрофагоцити	4	4	4	3
Ендотелій синусоїдів	3	3	3	3
Ендотелій центральних вен	4	4	4	3
Ендотелій печінкових артерій триад	3	3	3	3
Ендотелій ворітних вен триад	3	3	3	2
Епітелій жовчних проток триад	3	3	3	3
Сполучнотканинна строма				
Клітини	1	2	1	2
Волокна	1	1	1	2

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.





**Рис. 7.22.** Зріз печінки шурів контрольної групи. Оброблення кон'югатом лектину рицини з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** багато глікополімерів, що є рецепторами лектину рицини, в ендотеліоцитах центральних вен, 1 – зірчастих макрофагоцитах; 2 – ендотелії інших судин; 3 – епітелії жовчних проток; 4 – небагато в гепатоцитах.

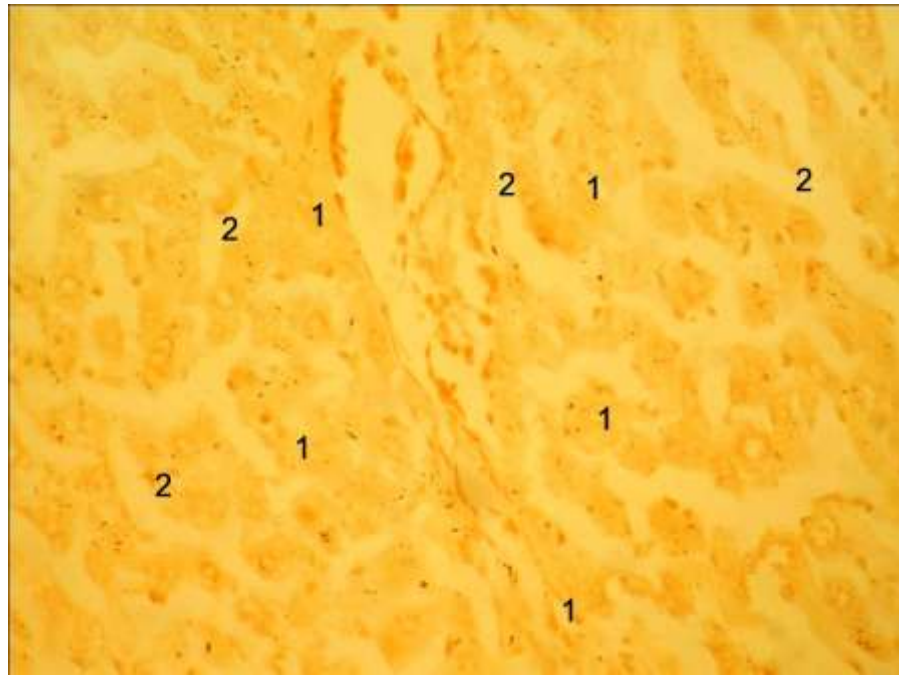


**Рис. 7.23.** Зріз печінки шурів контрольної групи до кінця п'ятого місяця експерименту після двох курсів радонових ванн. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину рицини з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** дещо знижується кількість рицино-позитивних біополімерів у 1 – зірчастих макрофагоцитах; 2 – ендотелії центральних вен.

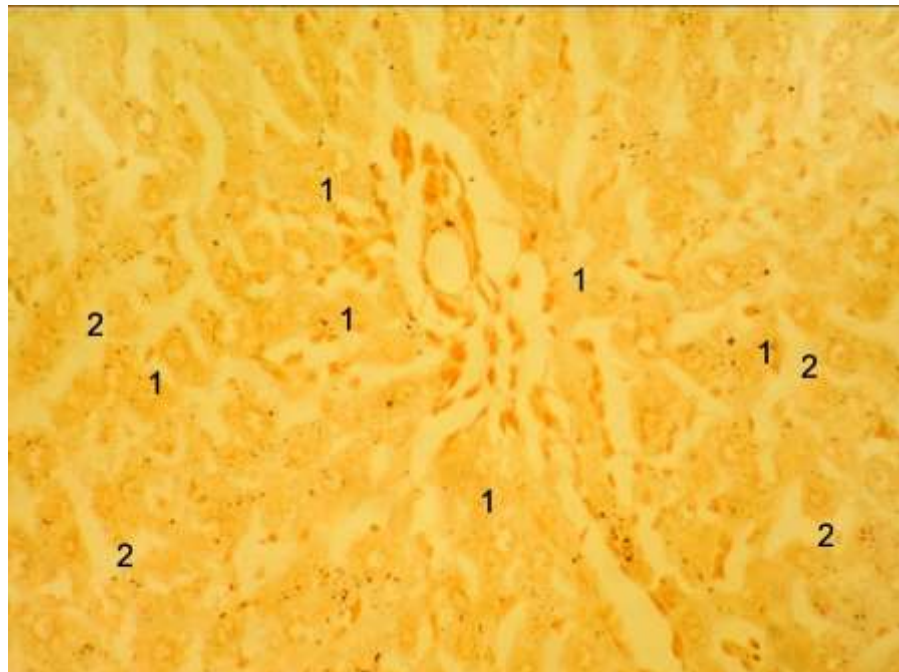
Кількісний склад рецепторів лектину рицини (RCA) у структурах печінки щурів з аутоімунним пошкодженням печінки\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0
Зірчасті макрофагоцити	2	2	2	2
Ендотелій синусоїдів	0	0	0	0
Ендотелій центральних вен	2	2	2	2
Ендотелій печінкових артерій триад	2	2	2	2
Ендотелій ворітних вен триад	2	2	2	2
Епітелій жовчних проток триад	1	1	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	2	2
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.



**Рис. 7.24.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця першого місяця експерименту. 30 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину рицини з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин -  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** редукція біополімерів-рецепторів лектину рицини у 1 – гепатоцитах; 2 – ендотелії синусоїдів.



**Рис. 7.25.** Зріз печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця експерименту. 150 доба експерименту. Оброблення кон'югатом лектину рицини з пероксидазою хрину. Прояв в системі діамінобензидин-  $H_2O_2$ . Збільшення: об.40, ок. 10. **Позначення:** не помітно ознак синтезу рецепторів лектину рицини 1 – гепатоцитами; 2 – ендотелієм синусоїдів.

Водні ванні процедури не змінюють кількість та локалізацію рецепторів лектину рицини у структурах печінки щурів (табл. 7.19).

**Таблиця 7.19**

Кількісний склад рецепторів лектину рицини (RCA) у структурах печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів водних ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги водних ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги водних ванн
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	0	0
Цитоплазма	0	0	0	0
Зірчасті макрофагоцити	2	2	2	2
Ендотелій синусоїдів	0	0	0	0
Ендотелій центральних вен	2	2	2	2
Ендотелій печінкових артерій триад	2	2	2	2
Ендотелій ворітних вен триад	2	2	2	2
Епітелій жовчних проток триад	1	1	1	1
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	2	2
Волокна	0	0	0	0

**Примітка.** \* - інтенсивність реакції, яка розвинулася оцінювали у балах: 0 – відсутність реакції, 1 бал – дуже слабка реакція, 2 бали – слабка реакція, 3 бали – середня реакція, 4 бали – сильна реакція.

Через два місяці після першої черги радонових ванн у структурах печінки при аутоімунному пошкодженні печінки відбувається зміна гістотопографії та збільшення кількості RCA-позитивних біополімерів у порівнянні з печінкою щурі з аутоімунним пошкодженням тих же періодів (табл. 7.20., 7.18). Гепатоцити та ендотеліоцити синусоїд часточок експресують малу кількість таких макромолекул, відсутніх при не корегованому аутоімунному пошкодженні печінки. Зірчасті макрофагоцити, ендотелій печінкових артерій, ворітних вен триад та епітелій жовчних проток триад накопичують велику кількість RCA-позитивного матеріалу. Ендотелій центральних вен часточок має такі сполуки. Клітини та волокна строми залишаються на такому ж рівні по відношенню до рецепторів лектину рицини.

**Таблиця 7.20**

Кількісний склад рецепторів лектину рицини (RCA) у структурах печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн\*

Назва структур	Кінець першого місяця (30 доба експерименту)	Кінець другого місяця (60 доба експерименту) після першої черги радонових ванн	Кінець четвертого місяця (120 доба експерименту)	Кінець п'ятого місяця (150 доба експерименту) після другої черги радонових ванн
1	2	3	4	5
Гепатоцити				
Цитолема	0	0	1	1
Цитоплазма	0	0	1	2
Зірчасті макрофагоцити	2	2	3	3

## Продовження табл. 7.20

1	2	3	4	5
Ендотелій синусоїдів	0	0	1	2
Ендотелій центральних вен	2	2	2	3
Ендотелій печінкових артерій тріад	2	2	3	3
Ендотелій ворітних вен тріад	2	2	3	3
Епітелій жовчних проток тріад	1	1	3	3
Сполучнотканинна строма				
Клітини	2	2	2	2
Волокна	0	0	0	0

До кінця п'ятого місяця після повторного курсу радонових ванн експресія глікополімерів з кінцевими нередукуючими залишками бета-D-галактози, екранованою сіаловою кислотою, у структурах печінки щурів при аутоімунному пошкодженні печінки збільшується, але не досягає рівня, у порівнянні з такими у щурів контрольної групи (табл. 7.20). У цитоплазмі гепатоцитів та ендотеліоцитів синусоїдів часточок таких сполук нормована кількість, а на цитолемі гепатоцитів менше. Багато RCA-позитивних сполук в усіх інших досліджених структурах печінки. Клітини та волокна строми, що розрослася не змінюють кількості рецепторів лектину рицини, залишаючись на рівні, як при аутоімунному пошкодженні печінки без радонових ванних процедур.

### ВИСНОВКИ

1. Гепатоцити, зірчасті макрофагоцити, ендотелій судин і епітелій жовчних проток тріад печінки інтактних щурів в міру багаті рецепторами лектинів рицини та зачатків пшениці, які є сіалірованими глікополімерами, які одночасно мають вуглеводну детермінанту N-ацетил-D-глюкозаміна. N-ацетил-D-галактозамінокон'югати (рецептори лектину сої) і бета-D-галактокон'югати (рецептори лектину арахісу) відсутні.

2. При аутоімунному пошкодженні печінки в гепатоцитах та інших

досліджених структурах печінки зникають N-ацетил-D-глюкозамінокон'югати. Залишок сіалової кислоти відщеплюється від глікополімерів, оголюючи вуглеводну детермінанту бета-D-галактози. У клітинах з'являються відсутні в нормі глікополімери з кінцевим залишком N-ацетил-D-галактозаміну.

3. Радонові ванни нормалізують гістотопографію і кількість рецепторів досліджених лектинів в усіх структурах печінки при аутоімунному пошкодженні печінки, за виключенням сполучнотканинної строми. Клітини строми незначно змінюють біосинтез тільки по відношенню до рецепторів лектину сої.

4. Другий курс радонових ванн для щурів контрольної групи активізують зірчасті макрофагоцити, змінюючи палітру рецепторів лектинів в їх цитоплазмі.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В експериментальних дослідженнях ми проявили увагу динаміці структурних змін у печінці щурів при аутоімунному пошкодженні печінки без корекції та при дії радонових ванн. Так, при аутоімунному пошкодженні печінки ряд авторів вказують на виражену інфільтрацію плазмоцитами портальних трактів та септ, наявність мостоподібних чи східчастих некрозів гепатоцитів, розширення портальних трактів з накопиченням у них великих інфільтратів, що мають чисельний клітинний склад: лімфомакрофагальні елементи, плазматичні клітини, сегментоядерні лімфоцити та включення в некротично-запальний процес паренхіматозних клітин перилобулярної зони [17, 29, 33, 101, 113, 250]. При аутоімунному пошкодженні печінки, як вже згадувалося, наявна лімфоцитарна аутоагресія проти гепатоцитів на тлі дефіциту імуносупресорів [27, 64, 85, 138, 180].

Наше дослідження показало, що через 2 і ще яскравіше - 4 місяці після сенсibilізації у печінці щурів четвертої групи була наявна лімфоцитарна інфільтрація, яка супроводжувалась різко вираженими дистрофічними змінами у цитоплазмі гепатоцитів і некрозом гепатоцитів, а також дисконкомплексацією печінкових балок, і з деформацією синусоїдів, головним чином у центральних і периферійних зонах часточок. Наряду з лімфоцитами, у тих самих зонах наявна велика кількість плазматичних клітин різного ступеню зрілості. Досліджуючи критерії та підходи до лікування хронічного гепатиту у дітей, Лукянова О. М. та співав. (2009) наводять наступні результати біопсії печінки: «Морфологічними ознаками аутоімунного гепатиту є перипортальний, рідше лобулярний гепатит, східчастий та централобулярний некроз, лімфомакрофагальна інфільтрація у портальних та перипортальних зонах зі значною кількістю плазмоцитів» [103]. У наших експериментах у зонах некрозу гепатоцитів відбувався колапс строми. На тлі різкої альтерації наявні слабкі регенераторні реакції паренхіми і строми



печінки у вигляді гіпертрофії гепатоцитів, наявність двоядерних гепатоцитів, найчастіше поблизу крайових пластинок, скупчення фібробластів у класичних печінкових часточках, у результаті трансформації перисинусоїдних клітин у міофібробласти, та також у портальних зонах.

У печінці щурів 5-ої групи, яким на тлі аутоімунного пошкодження печінки проводили водні ванни, як і у щурів четвертої групи визначалася лімфоцитарна інфільтрація, жирова і вакуольна дистрофія і поширені некрози гепатоцитів з дисконкомплексацією балок, а також інфільтрація плазмочитами портальних трактів і паренхіми часточок у місцях некротичних гепатоцитів і скупчення активних фібробластів у портальних зонах та навколо центральних вен. У якості відновних явищ на тлі такої альтерації визначали гіпертрофію збережених гепатоцитів, зростання кількості двоядерних клітин, особливо часто поблизу печінкових обмежувальних пластинок. Компенсаторними також слід вважати фібробластоз у портальних зонах і септальний фібробластоз і в класичних печінкових часточках серед дистрофічно і некротично пошкоджених гепатоцитів. Щодо фібробластозу, то в його поясненні слід послатися на наступні повідомлення. Основною фіброгенезу є активація перисинусоїдних клітин медіаторами клітинного запалення, до яких можна віднести активні форми кисню, що секретуються пошкодженими гепатоцитами; тромбоцитарний чинник зростання; чинник зростання фібробластів; чинник зростання гепатоцитів; інтерлейкин-1 та інші. Перисинусоїдні клітини перетворюються на активований фенотип, активно проліферують і втрачають запаси ретиноїдів. Активовані клітини стають головним джерелом надмірної продукції позаклітинного матриксу. Утворення колагену I і III типів в перисинусоїдних просторах призводить до «капіляризації», порушення архітектоніки, та перешкоджає нормальному обміну між кров'ю і гепатоцитами [131]. Зважаючи на той факт, що термін спостережень 4 місяці від розвитку сенсibiliзації замалий для таких наслідків, і тому визначені нами фібробластоз і фібрилогенез в триадах, та поміж деструктивно зміненими гепатоцитами – то зміни на шляху до

наведених перетворень.

У порівнянні з цим в печінці щурів 6-ої групи (радонової) в кінці 4-го місяця експерименту, виявляли не масштабні та слабо виражені зміни. Загальна архітектоніка класичних печінкових часточок збережена, і на цьому тлі визначалися короткі ряди гепатоцитів з дистрофічними або некробіотичними змінами, серед яких розташовувані поодинокі лімфоцити. Проліферація фіброblastів зосереджена переважно в порталних трактах. В кінці 5-го місяця мікроскопічна структура печінки подібна до такої у інтактних щурів, некрози не виявляли. Розміри багатьох гепатоцитів були більші, ніж в контролі; збільшена чисельність двоядерних гепатоцитів і гіпертрофованих зірчастих макрофагоцитів.

Аналіз результатів морфометричного дослідження переконливо показав ефективність радонової альфа-терапії у щурів за різних умов експерименту.

У групі інтактних щурів (1 місяць), щурів контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) і контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів у перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 1,7 до 5,3 % більший, ніж у централобулярних зонах. Відносний об'єм синусоїдів у централобулярних зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 3,1 до 31,1 % більший, ніж у перилобулярних і проміжних зонах. Відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів у інтактних щурів і щурів обох контрольних груп у більшості випадків не має статистично значущих відмінностей між різними зонами печінкової часточки.

Відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів у проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1, 2, 4 і 5 місяців), некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (4 і 5 місяців) та коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням

печінки (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) від 2,6 до 9,2 % більший, ніж у перилобулярних і центролобулярних зонах. Відносний об'єм синусоїдів у центролобулярних зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) від 13,0 до 68,2 % більший, ніж у перилобулярних і проміжних зонах. Відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп статистично значуще ( $p < 0,001$  практично в усіх випадках) від 10,7 до 40,1 % більший, ніж у центролобулярних зонах.

Встановлено, що у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1 місяць) у порівнянні з інтактними тваринами (1 місяць) у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і синусоїдів відповідно на 13,5–14,5–8,4 % та 26,8–76,8–85,4 % менший, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів на 214,1–208,8–283,9 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках).

У щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і синусоїдів відповідно через 2 місяці на 21,7–21,1–21,2 % та 33,0–74,8–59,4 %, через 4 місяці на 34,7–41,0–34,1 % та 36,2–79,1–88,9 %, через 5 місяців на 58,9–65,7–50,1 % та 21,3–23,7–80,8 % менші, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів відповідно на 335,7–293,5–316,2 %, 445,5–516,4–464,1 % та 584,0–351,7–516,7 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках).

У щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) у порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) у центролобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів відповідно на 15,8–17,8–14,7 %,

18,4–19,9–14,2 % та 14,9–16,4–11,2 % менші, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів відповідно на 201,6–292,3–312,1 %, 205,7–245,3–415,9 % та 134,6–97,4–154,7 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках). Зміна відносного об'єму синусоїдів в усіх зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп має односпрямовану направленість лише через 2 і 4 місяці. А саме, у тварин із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки на 16,5–50,3–53,4 % та 3,1–20,9–52,1 % менші, ніж у щурів контрольної групи із застосуванням радонових ванн ( $p < 0,001$  в усіх випадках).

У щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) у порівнянні з щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) та щурами із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) у централобулярних, перилобулярних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і синусоїдів відповідно через 2 місяці на 4,5–4,6–5,1 і 3,7–3,3–5,6 % та 8,7–13,5–9,2 і 14,2–20,4–7,9 %, через 4 місяці на 15,8–19,4–18,9 і 14,9–18,7–18,0 % та 24,0–37,5–22,6 і 30,8–43,8–31,9 %, через 5 місяців на 38,5–39,1–37,4 і 39,9–40,4–37,4 % та 26,2–51,4–73,3 і 23,2–45,8–72,2 % менші, а відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів відповідно на 22,8–18,0–18,0 і 26,4–18,8–18,4 %, 80,9–67,9–56,4 і 85,2–70,1–59,0 % та 182,0–170,0–203,0 і 180,3–168,0–201,5 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках). Практично в усіх випадках між групами щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки і аутоімунним пошкодженням на тлі контрольного застосування водних ванн статистично значущих відмінностей відносного об'єму непошкоджених, пошкоджених гепатоцитів і синусоїдів не встановлено.

При порівнянні динаміки змін стереометричних показників у різних зонах печінкових часточок різних груп щурів встановлено:

- відносний об'єм непошкоджених, пошкоджених гепатоцитів і синусоїдів у різних зонах печінкових часточок інтактних щурів (1 місяць) та

щурів контрольної групи із застосуванням водних або радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) мають лише поодинокі статистично значущі відмінності без чіткої однонаправленої динаміки у різні строки спостереження;

- відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у щурів із модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки (1, 2, 4 і 5 місяців) та модельованим некоригованим аутоімунним пошкодженням печінки на тлі контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) має статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (відповідно від 6,7–7,0–11,5 % через 2 місяці до 39,7–41,1–40,4 % через 5 місяців та від 12,6–16,8–11,5 % через 4 місяці до 33,2–34,8–25,2 % через 5 місяців) та навпаки, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів – статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) більші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (відповідно від 17,9–7,1–18,5 % через 2 місяці до 71,1–44,1–71,8 % через 5 місяців та від 23,0–24,1–27,6 % через 4 місяці до 40,2–32,7–43,8 % через 5 місяців). Чіткої односпрямованої динаміки змін відносного об'єму синусоїдів у різних зонах печінкової часточки даних груп щурів не встановлено;

- відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів у різних зонах печінкових часточок у щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і 5 місяців) має статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) менші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (від 19,1–15,4–5,3 % через 2 місяці до 58,2–70,0–77,0 % через 5 місяців) та навпаки, відносний об'єм синусоїдів – статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) більші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (від 16,1–24,3–6,7 % через 2 місяці до 25,7–56,5–46,1 % через 5 місяців). Суттєвих змін відносного об'єму непошкоджених гепатоцитів і їх чіткої односпрямованої динаміки у різних зонах печінкової часточки щурів із модельованим коригованим радоновими ваннами аутоімунним пошкодженням печінки (2, 4 і

5 місяців) не встановлено.

В таблиці 8.1 показано більший відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів і менший відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів в трьох зонах класичних печінкових часточок щурів шостої групи з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки і корекції радоновими ваннами порівняно з результатами такої морфометрії (взятих за 100%) у ідентичних зонах класичних печінкових часточок щурів при аутоімунному пошкодженні печінки без будь – якої корекції.

**Таблиця 8.1**

Показники динаміки відносного об'єму непошкоджених і пошкоджених гепатоцитів у перилобулярних (ПЛ), проміжних (ПРОМ) та центролобулярних (ЦЛ) зонах печінкових часточок щурів при аутоімунному пошкодженні печінки на тлі використання радонових ванн – в проекції на аналогічні показники, взяті за 100%, у щурів з аутоімунним пошкодженням печінки без корекції через 2 – 5 місяців ( $p < 0,05$ )

Строки дослідження	Ділянки часточки	Непошкоджені гепатоцити (%)	Пошкоджені гепатоцити (%)
2 місяці	ЦЛ	104,5	81,4
	ПЛ	104,6	74,8
	ПРОМ	105,0	84,8
4 місяці	ЦЛ	115,8	55,3
	ПЛ	119,4	59,6
	ПРОМ	118,9	63,9
5 місяців	ЦЛ	138,5	35,5
	ПЛ	139,1	37,0
	ПРОМ	160,8	33,0

Електронно-мікроскопічно в кінці 1-го місяця від початку

захворювання у щурів 4-ої групи у цитоплазмі гепатоцитів виявляли скупчення жирових включень і велику кількість вакуолей, сформованих за рахунок розширення каналців ендоплазматичної сітки, цистерн комплексу Гольджі. Значно змінена і структура мітохондрій, в яких ущільнений осміофільний матрикс, а кристи деструктуровані. Кількість зерен глікогену різко зменшена. Через 2 місяці від початку експерименту в гепатоцитах ядра пікноморфні з нерівними контурами, розширені перинуклеарні простори; ядерні пори відсутні. Через 4 місяці наряду з гепатоцитами зі значною кількістю жирових включень виявляли «темні клітини». Цитоплазма таких гепатоцитів гіперхромна, що характерно для початкового ступеню апоптозу, а в ядрах відсутні ядерця. Навколо таких гепатоцитів наявні лімфоцити і нейтрофіли. Ендотеліоцити в стінках синусоїдів деструктивно змінені. Через 5 місяців у щурів з аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в класичних печінкових часточках наявні чисельні гіперхромні гепатоцити з деформованими ядрами та інвагінаціями ядерної мембрани. У їх цитоплазмі виявляли нагромадження жирових включень, органили відсутні або визначаються їх залишки.

У щурів 5-ої групи через 2 місяці після завершення першого курсу ванн з річковою водою ультраструктурні ознаки пошкодження гепатоцитів подібні до таких у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження. У їх цитоплазмі наявні чисельні жирові включення і світлі вакуолі різної величини; структура мітохондрій переважно порушена. Просвіти жовчних капілярів розширені. У щурів 5-ої групи через 4 місяці після завершення першого курсу ванн з річковою водою ультраструктурні ознаки пошкодження гепатоцитів також подібні до таких у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження.

У щурів 6-ої групи після одного курсу радонових ванн у цитоплазмі гепатоцитів зменшена кількість жирових включень, у порівнянні з такими у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без

корекції в той же термін спостереження. Структура мітохондрій зберігається. У стінці кровоносних капілярів ультраструктурні зміни не визначаються.

Через 4 місяці структура цитоплазми і ядра гепатоцитів не змінені. Мітохондрії по структурі подібні до таких у інтактних щурів, однак наявна гіперплазія, в цитоплазмі розташовані зерна глікогену. Просвіти жовчних капілярів розширені. На плазматичній мембрані васкулярної поверхні гепатоцитів є чисельні мікрворсинки. Таким чином після одного курсу радонових ванн дистрофічні та некробіотичні зміни в гепатоцитах менше виражені ніж у щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням печінки без корекції в той же термін спостереження. Після другого курсу радонових ванн в ультраструктурі гепатоцитів характерні наступні зміни. Їх цитоплазма насичена органелами, в ядрах крупні ядерця, на поверхні мембран ендоплазматичної сітки багато рибосом. Мітохондрії з помірно осміофільним матриксом і чіткими кристами. Контури жовчних капілярів підкреслені десмосомними контактами. Такий стан гепатоцитів відповідає їх активному функціонуванню. Наявні також гепатоцити з гіпертрофованими ядрами та чисельними порами у каріолемі. В їх цитоплазмі присутні скупчення зерен глікогену.

Електронно-мікроскопічне дослідження підтверджує той факт, що радонові ванни сприяють розвитку внутрішньоклітинної регенерації, відновленню ультраструктури гепатоцитів. Ця тенденція проявляється вже після 1-го курсу лікування. Повторний (через 2 місяці після першого) курс радонових ванн стабілізує і посилює досягнутий лікувальний ефект. Ми не виявили повідомлень про аналогічні електронно-мікроскопічні дослідження печінки за умов експериментального аутоімунного пошкодження печінки.

Щодо динаміки вмісту глікогену і жирових включень в цитоплазмі гепатоцитів то зрозумілим може бути таке пояснення. Наявність глікогену, саме процес гліколізу спрямовано, як захисна і компенсаторна реакція. Субстратом для утворення резервного глікогену при патологічних станах, зокрема при холециститах і гепатитах, можуть стати ліпідні метаболіти,



надходження яких в такому разі до клітин посилюється. Яким чином можливо здійснення такого перетворення? Електронно-мікроскопічно в клітинах за цих та інших патологічних процесів зростає кількість лізосом і мікротілець. Глікогенові гранули акумулюються в середині лізосомоподібних структур. У середині лізосом і в контакті з ними є ліпідні включення неправильної форми, яка свідчить про їх резорбцію. Як відомо, жирні кислоти, як продукт метаболізму ліпідів, потрапляють з крові до клітин і піддаються там  $\beta$ -окисленню, або беруть участь у ресинтезі нейтральних жирів (тригліцеридів) та їх відкладанні. До недавнього часу вважалося, що ферменти, які причетні до окислення жирних кислот і тригліцеридів, локалізовані включно в мітохондріях. Однак отримано відомості про певний зв'язок цих ферментів з мікротільцями і лізосомами. Так ось, коли за умов патології, порушуються окислювальні процеси в мітохондріях і посилюється використання клітиною ліпідних субстратів, зростає компенсаторна роль мікротілець і лізосом як в енергетичних процесах, так і в захисті клітин від можливого розвитку жирової дистрофії. Накопичення глікогену біля ліпідних включень, мікротілець і лізосом може свідчити про ліпідну природу утворення глікогену [102].

Синтез та послідовність появи глікокон'югатів на поверхні клітини генетично детерміновані та змінюються при різних патологічних процесах [38,48, 49, 50, 71, 182, 195, 196, 197, 228], також як детерміновані синтез та послідовність включення в плазмолему (чи інтерналізації з неї) ендогенних лектинів.

Як показано в огляді літератури, данні про зміни гістотопографії рецепторів лектинів печінки інтактних щурів, при аутоімунному пошкодженні печінки та після використання радонових ванн відсутні.

За допомогою набору лектинів з вуглеводною специфічністю до всіх можливих моносахаридних залишків, наявних в глікополімерах тваринних тканин, нам вдалося прослідити послідовні етапи зміни структурних компонентів печінки щурів у нормі, при аутоімунному пошкодженні печінки

та після двох курсів водних та радонових ванн. Виявлений ефект поступових змін глікокон'югатів на поверхні та в цитоплазмі клітин паренхіми та строми печінки при аутоімунноу пошкодженні та радонових ванн, які відбивають послідовність включення різних механізмів патогенезу та адаптації.

Нами виявлено, що в контрольній групі досліджені структури печінки не мають N-ацетил-D-галактозамінокон'югатів, які виявляються лектином сої. Їх дуже мало лише в зірчастих макрофагоцитах. При аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця експерименту ті ж структурні елементи печінки статистично достовірно накопичують дуже велику, патологічну для них, кількість таких рецепторів (табл. 8.2). Найбільша концентрація цих сполук знаходиться в зірчастих макрофагоцитах, в епітелії жовчних проток триад та в клітинах пухкої сполучнотканинної строми, що гіпертрофована. Повторний курс радонових ванн статистично достовірно впливає на локалізацію та вміст рецепторів лектину сої у структурах печінки (рис. 8.1.) (див. табл. 8.2), в тому числі в зірчастих макрофагоцитах, знижуючи їх експресію в усі періоди експерименту.

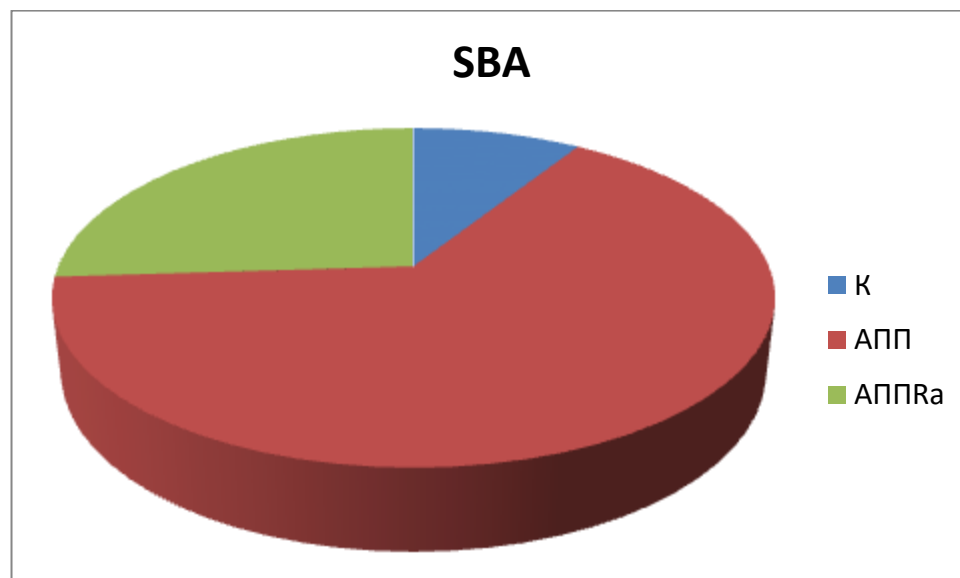


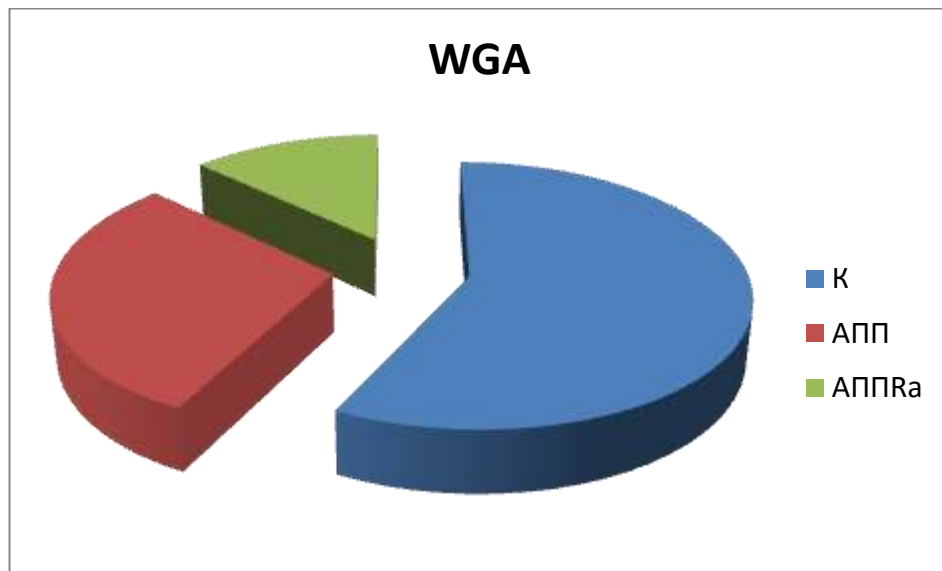
Рис. 8.1. Вміст рецепторів лектину сої в цитоплазмі гепатоцитів печінки щурів контрольної групи, при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн.

Порівняння по двосторонньому Т-критерію Уїлкоксона між вибірками кількісного вмісту рецепторів лектину сої в структурах печінки щурів

	Кількість пар	Критичне значення	Значення по критерію	Характер вибірок
	АПП в кінці п'ятого місяця експерименту			
Контрольна група	10	9	0	неоднорідні
	АПП після двох курсів радонових ванн в кінці п'ятого місяця експерименту			
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту	10	9	30	неоднорідні

У щурів без аутоімунного пошкодження досліджені структури печінки багаті на глікополімери з вуглеводною детермінантою N-ацетилнейрамінової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміна (рецептори лектину зачатків пшениці). Особливо їх багато у зірчастих макрофагоцитах, ендотелії печінкових артерії та ворітних вен триад, ендотелії центральних вен та в епітелії жовчних проток триад. При аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця патологічний процес призводить до статистично достовірної редукції цих сполук в усіх структурах печінки (табл. 8.3), особливо у гепатоцитах та ендотелії синусоїдів часточок, де вони повністю зникають. Клітини та волокна проліферованої сполучнотканинної строми накопичують велику кількість макромолекул з такою вуглеводною детермінантою. Поява вираженої експресії лектинів у колагенових волокнах сполучної тканини при аутоімунному пошкодженні печінки можна пояснити приєднанням олігосахаридів до гідроксил гідроксилізіна, що роблять колаген глікопротеїном [22, 229]. У тканинах переважна більшість колагену знаходиться у складі колагенових волокон. В утворенні їх з фібрил беруть участь протеоглікани, які відіграють роль інтерфібрилярної цементуючої сполуки, тому потрібно розрізняти колаген як біохімічне поняття – білок та колагенове волокно з морфологічної точки зору. По даним [109, 195, 196, 200], колагенові волокна можуть бути

рецепторами лектинів. Радонові ванни вже через два місяця після першого курсу і до кінця п'ятого місяця експерименту після другого курсу статистично достовірно впливають на експресію рецепторів лектину зачатків пшениці (див. табл. 8.3), перешкоджаючи їх редукції, що наближує їх вміст у структурах печінки до норми (рис. 8.2).



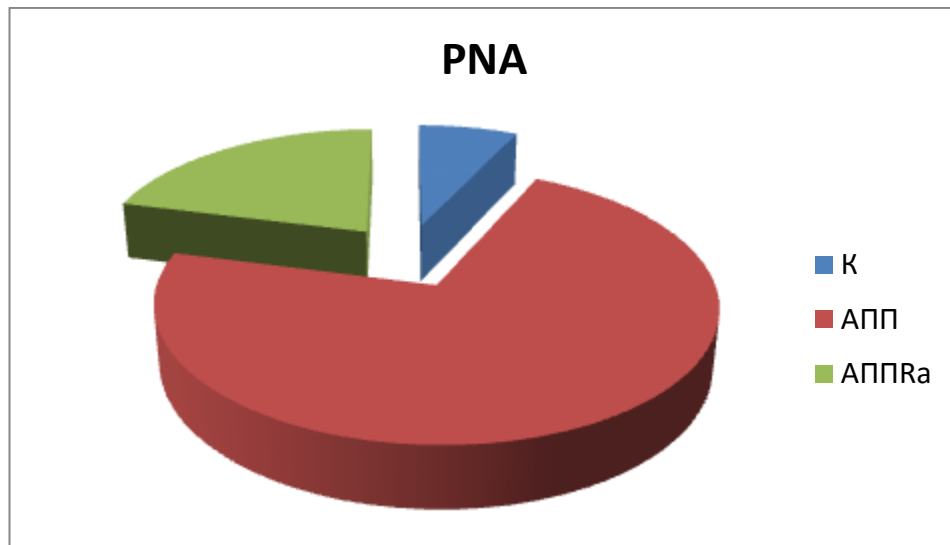
**Рис. 8.2.** Вміст рецепторів лектину зачатків пшениці в цитоплазмі гепатоцитів печінки щурів контрольної групи, при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн.

**Таблиця 8.3**

Порівняння по двосторонньому Т-критерію Уїлкоксона між вибірками кількісного вмісту рецепторів лектину зачатків пшениці в структурах печінки щурів

	Кількість пар	Критичне значення	Значення по критерію	Характер вибірок
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту				
Контрольна група	10	9	5	неоднорідні
АПП після двох курсів радонових ванн в кінці п'ятого місяця експеримента				
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту	10	9	2	неоднорідні

Структурні компоненти печінки щурів контрольної групи без аутоімунного пошкодження бідні на бета-D-галактокон'югати, що є рецепторами лектину арахісу. Всі клітинні елементи часточок, за виключенням ендотелію центральних вен, не мають таких біополімерів (рис. 8.3.). У триадах дуже мало їх в ендотелії ворітних вен та епітелії жовчних проток.



**Рис. 8.3.** Вміст рецепторів лектину арахісу в цитоплазмі гепатоцитів печінки щурів контрольної групи, при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн.

При аутоімунному пошкодженні печінки до кінця п'ятого місяця в структурах печінки статистично достовірно експресується велика кількість біополімерів з вуглеводною детермінантою бета-D-галактози (табл. 8.4). Особливо багато їх в зірчастих макрофагоцитах, ендотелії синусоїдів часточок, в епітелії жовчних проток триад та в клітинах пухкої сполучної тканини портальних ділянок та навколо часточок. Аналогічну кількість рецепторів лектину арахісу в печінці виявили при експериментальному індукованому діабеті [19].

Два курси радонових ванн статистично достовірно нормалізують експресію бета-D-галактокон'югатів (див. табл. 8.4). Їх кількість знижена у порівнянні з таким у щурів з аутоімунним пошкодженням печінки тих же

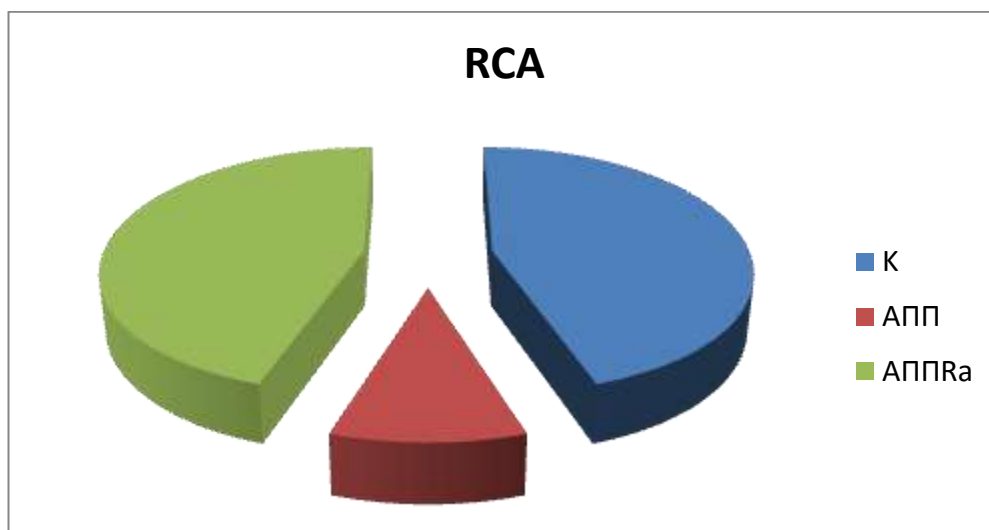
періодів експерименту без ванн та наближена до нормального вмісту у щурів контрольної групи.

**Таблиця 8.4**

Порівняння по двосторонньому Т-критерію Уїлкоксона між вибірками кількісного вмісту рецепторів лектину арахісу в структурах печінки щурів

	Кількість пар	Критичне значення	Значення по критерію	Характер вибірок
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту				
Контрольна група	10	9	0	Неоднорідні
АПП після двох курсів радонових ванн в кінці п'ятого місяця експерименту				
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту	10	9	0	неоднорідні

В печінки щурів контрольної групи виявляється велика кількість місць зв'язування лектину рицини (рис. 8.4.). Ці глікополімери з кінцевим нередукуючими залишком бета-D-галактози, екранованої сіловою кислотою, менш за все синтезується в гепатоцитах.



**Рис. 8.4.** Вміст рецепторів лектину рицини в цитоплазмі гепатоцитів печінки щурів контрольної групи, при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн.

Однак в зірчастих макрофагоцитах та ендотелії центральних вен часточок вони добре виражені. Інші досліджені структури печінки експресують рецептори лектину рицини у великих кількостях. При аутоімунному пошкодженні печінки незалежно від періоду розвитку хвороби кількість RCA-позитивних біополімерів статистично достовірно знижується (табл. 8.5). Вони відсутні в гепатоцитах та ендотеліоцитах синусоїдів. Зменшена кількість в зірчастих макрофагоцитах, ендотелії центральних вен та судин триад, а також епітелії стінки жовчних проток триад.

**Таблиця 8.5**

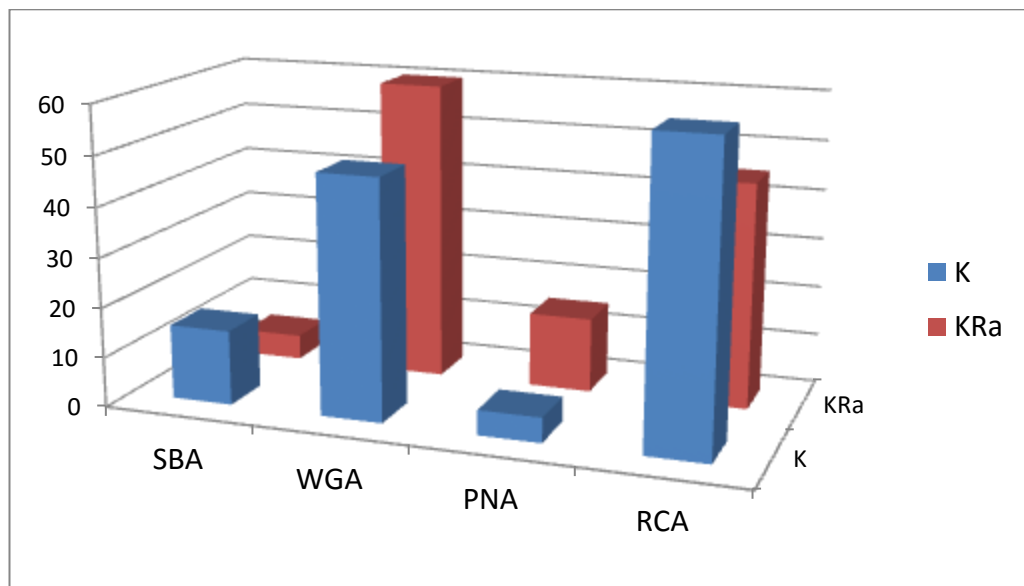
Порівняння по двохсторонньому Т-критерію Уїлкоксона між вибірками кількісного вмісту рецепторів лектину рицини в структурах печінки щурів

	Кількість пар	Критичне значення	Значення по критерію	Характер вибірок
	АПП в кінці п'ятого місяця експерименту			
Контрольна група	9	7	2	неоднорідні
	АПП після двох курсів радонових ванн в кінці п'ятого місяця експерименту			
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту	8	5	0	неоднорідні
	АПП після одного курсу радонових ванн в кінці другого місяця експерименту			
АПП в кінці п'ятого місяця експерименту	7	3	0	неоднорідні

Перший курс радонових ванн до кінця другого місяця статистично достовірно впливає на експресію біополімерів з вуглеводною детермінантою бета-D-галактози, екранованою сіаловою кислотою, призводячи до збільшення їх кількості в усіх досліджених структурах печінки, за виключенням клітин та волокон пухкої сполучнотканинної стромы (див. табл. 8.5). Після другого курсу радонових ванн кількість рецепторів лектину рицини ще збільшується, але не досягає рівня рецепторів лектину у щурів без

аутоімунного пошкодження печінки. У клітинах та волокнах пухкої сполучної тканини ці позитивні зміни не виявлені.

Потрібно відмітити, що два курси радонових ванн, проведених у експерименті для контрольної групи щурів, до кінця п'ятого місяця впливають на експресію маркера лектину сої в зірчастих макрофагоцитах, які є антиген-представляючими клітинами, та здійснюють активний фагоцитоз. Виявлено, що у цитоплазмі цих клітин редукуються рецептори лектину сої (рис. 8.5).



**Рис. 8.5.** Кількісний вміст рецепторів лектину сої (SBA), зачатків пшениці (WGA), арахісу (PNA) та рицини (RCA) в зірчастих макрофагоцитах печінки щурів контрольної групи та після двох курсів радонових ванн.

Наявність на цитолемі клітин глікоконюгатів з кінцевими залишками N-ацетил-D-галактозаміна більшість дослідників пов'язують з підвищенням агрегаційних характеристик клітин, як в ембріональному, так і в постембріональному онтогенезі [175, 188]. Їх зникнення свідчить про зменшення адгезії, зірчасті макрофагоцити стають більш рухомі, що можливо вказує на активацію їх функцій.

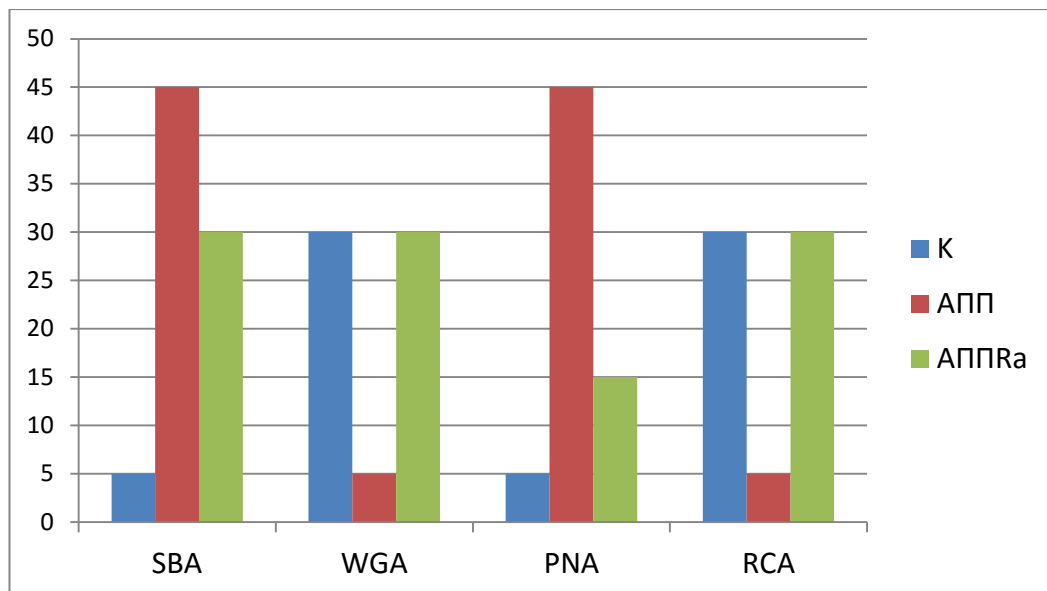
Одночасно радонові ванни призводять до збільшення вмісту сіалірованих глікополімерів і глікополімерів, які містять вуглеводний залишок N-ацетил-D-глюкозаміна (рецептори лектину зачатків пшениці).



Крім цього збільшується кількість рецепторів лектину арахісу (бета-D-галактоконюгати) та зменшена чисельність рецепторів лектину рицини. Це свідчить про активацію зірчастих макрофагоцитів зі зміною спектру глікополімерів у їх цитоплазмі.

Водні ванни не впливають на гістотопографію і кількість місць зв'язування використаних лектинів ні в нормі, ні при аутоімунному пошкодженні печінки.

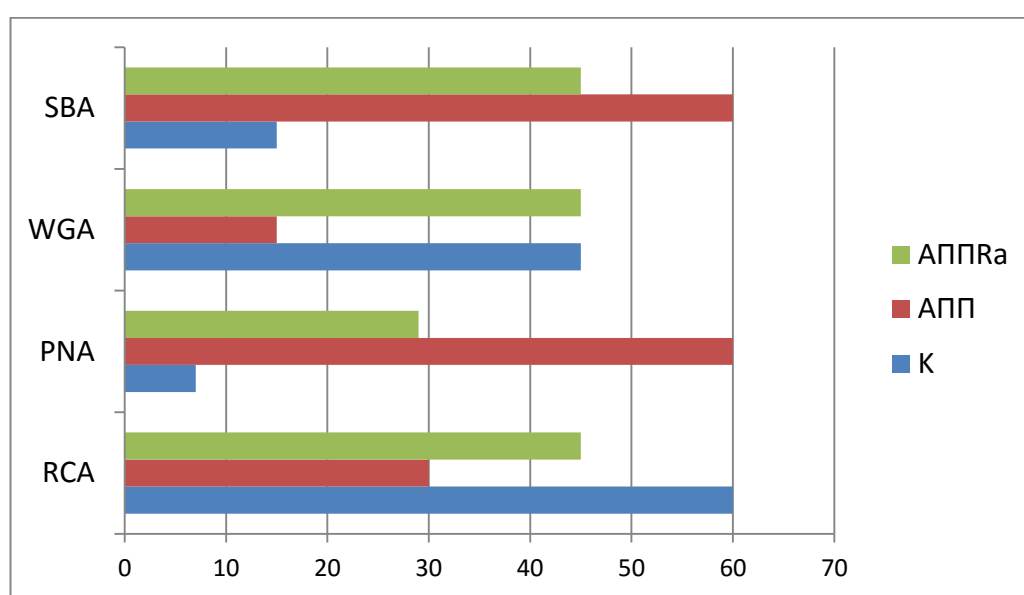
Таким чином, досліджені структури та гепатоцити печінки щурів без аутоімунного пошкодження печінки вміру багаті рецепторами лектинів рицини та зачатків пшениці, які є сіалірованими глікополімерами, одночасно маючи вуглеводну детермінанту N-ацетил-D-глюкозаміна. Рецептори лектинів арахісу та сої відсутні (рис. 8.6.). При аутоімунному пошкодженні печінки в гепатоцитах зникають N-ацетил-D-глюкозамінокон'югати. Залишок сілової кислоти відщеплюється від глікополімерів, оголюючи вуглеводну детермінанту бета-D-галактози. У клітинах з'являються відсутні в нормі глікополімери з кінцевим залишком N-ацетил-D-галактозаміна.



**Рис. 8.6.** Кількісний вміст рецепторів лектину сої (SBA), зачатків пшениці (WGA), арахісу (PNA) та рицини (RCA) в зірчастих макрофагоцитах печінки щурів контрольної групи, щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн.

При дії радонових ванн гістотопографія та кількість рецепторів досліджених лектинів в усіх структурах печінки при її аутоімунному пошкодженні за виключенням сполучнотканинної строми подібні до таких у щурів контрольної групи. Клітини строми незначно змінюють біосинтез лише по відношенню до рецепторів лектину сої.

Другий курс радонових ванн для щурів контрольної групи активізує зірчасті макрофагоцити, змінюючи палітру рецепторів лектинів у їх цитоплазмі (рис. 8.7).



**Рис. 8.7.** Кількісний вміст рецепторів лектину сої (SBA), зачатків пшениці (WGA), арахісу (PNA) та рицини (RCA) в зірчастих макрофагоцитах печінки щурів контрольної групи, щурів при аутоімунному пошкодженні печінки та після двох курсів радонових ванн.

Стосовно сутності основи регенерації печінки, слід сказати, що остання регулюється імунною системою. Функціональний стан імунної системи відіграє важливу роль у регуляції відновлення тканин. Активація імунної системи призводить до прискорення процесів регенерації незалежно від типу пошкодженої тканини [190]. Імунна система виступає не лише як індуктор, що запускає регенераторний процес, але і як його регулятор, змінюючи вираженість клітинної або внутрішньоклітинної регенерації. Т-лімфоцити

реалізують в динаміці регенерації свій морфогенетичний потенціал [69]. Зниження функції та/або чисельності Т-супресорів веде до порушення імунологічної толерантності і блокування проліферативної стадії регенераторного процесу [33]. Вплив імунної системи на відновлення тканин пов'язаний не лише з морфогенетичною функцією лімфоцитів, але й з антигенпрезентуючими клітинами, з макрофагами. Останні самі здатні стимулювати регенерацію, а також сприяють реалізації морфогенетичної функції лімфоцитів [190]. А відновлення структури та функції печінки при її ушкодженні може здійснюватися шляхом проліферації, поліплоїдизації та гіпертрофії гепатоцитів [152]. Щодо регенераторної і компенсаторної динаміки при аутоімунному пошкодженні без корекції та при лікуванні, слухними є наступні наукові повідомлення. Проблема регуляції регенераторних процесів ще далека від вирішення, що обумовлюється недостатніми відомостями про суть механізмів регенерації у фізіологічних умовах і при аутоімунному пошкодженні печінки. У відновленні структури печінки при аутоімунному пошкодженні велику роль відіграють так звані гепатотропні чинники, в тому числі гормони. Таким універсальним у відновних процесах є гормон СТГ. Регенераторні стимули СТГ реалізуються в печінці шляхом регуляції синтезу соматомединів, стимуляції РНК - залежного синтезу ДНК і утворення білку в гепатоцитах. При відсутності СТГ (гіпофізектомія) гальмується мітотичний цикл і поліплоїдія клітин. Індукують проліферативні процеси і гормони щитоподібної залози. Необхідна також участь інсуліну [208].

Після пошкодження або резекції печінки запускаються послідовні регенеративні механізми, які включають проліферацію, диференціювання та міграцію клітин, а також реструктуризацію стромы та ангіогенез [152]. Внаслідок ушкодження гепатоцитів активовані макрофаги продукують фактор некрозу пухлин та інтерлейкін-6, які сприяють утворенню у гепатоцитах токсичних сполук ліпопероксидації, а також стимулюють експресію великої кількості генів негайної та відстроченої відповіді, що

запускають процеси регенерації. За участю необхідних факторів росту, таких як гепатоцитарний (HGF), інсуліноподібний (IGF), епідермальний (EGF), основний фактор росту фібробластів (Bfgf), фактор росту судинного ендотелію (VEGF) та інші [152].

Тому у печінці не лікованих щурів поряд з некротизованими гепатоцитами були й гіпертрофовані, з поліплоїдним ядром, окремі темні, як прояви компенсації. І світлова мікроскопія, і електронна, і лектиногістохімія, і статистичні результати свідчать про ефективне відновлення печінкових структур в разі впливу на організм щурів з експериментальним аутоімунним пошкодженням радонових ванн з їх індукцією Т-супресорного ефекту. Тому далі логічними вважаємо пояснення ще суто імунологічні та радіологічні для остаточного розуміння виявленого ефекту дії радону [170, 171]. Для усіх форм хронічних захворювань печінки, незалежно від етіології, характерно зниження вмісту циркулюючих Т-лімфоцитів. При хронічних ураженнях печінки, на тлі загального зниження Т-лімфоцитів, відзначається пригнічення їх супресорної популяції. Виявлені порушення вмісту імунорегулюючих Т-лімфоцитів відбивають схильність імунної системи до активації, що явно простежується по коефіцієнту (співвідношення хелперів та супресорів) - ТХ/ТС, який перевершує в 1,5-2 рази норму. Про активацію клітинної ефекторної ланки імунної системи свідчить підвищення вмісту НК-клітин в периферійній венозній і печінковій крові, особливо в печінковій, що свідчить про те, що активація імунної системи при аутоімунному пошкодженні печінки, настає раніше, ніж з'являються клінічні і біохімічні ознаки загострення процесу. І взагалі, певно, в цьому відбивається патогенетична сутність - міграція ефекторів в патологічний осередок. Окрім теоретичного інтересу така особливість може мати практичне значення - служити раннім прогностичним показником загострення, критерієм підбору і оцінки ефективності імуномодулюючого лікування.

При аутоімунному пошкодженні печінки, як і при будь-якому аутоімунному процесі, об'єктом аутоагресії стає тимус. Аутоімунне

пошкодження ретикулоепітелію тимуса обумовлює дефіцит тимусних гормонів, а подальше зниження активності і чисельності пулу клітин, найбільш чутливих до дефіциту цих гормонів, а саме Т-супресорів, сприяє генералізації аутоімунного процесу [193]. Такий розвиток подій при аутоімунному пошкодженні печінки без корекції. У наявності дефіцит впливу супресорної ланки імунітету. Вплив радонових ванн відновлює структурно-функціональний стан епітеліального гормоноутворюючого компонента тимусу. Тому й зростає потенція супресорної ланки Т-лімфоцитів [211]. Механізм позитивної дії на імунну систему малих доз радіації слід шукати не тільки у відмиранні найбільш радіочутливої репопуляції клітин, а й у дії радіації на найбільш радіостійку частину Т-клітин. Збудження рецепторів мембран цих клітин може призвести до посилення фізіологічно притаманного їм механізму імунної відповіді [82]. Морфогенетична активність імунної системи пов'язана з Т-лімфоцитами та реалізується приростом маси печінки і збільшенням клітинних поділів. В основі активації цитогенетичних процесів лежить єдиний механізм – зміна співвідношення кількості Т-хелперів і Т-супресорів на користь останніх. Дійсно доведено наявність у Т-лімфоцитів (особливо Т-супресорів) феномена передачі «регенераційної інформації», що свідчить про морфогенетичну функцію імуноцитів при відновлювальних морфогенезах [16]. Передача такого сигналу на внутрішньоклітинний тип регенерації пов'язаний з Т-лімфоцитами, незалежними від макрофагів; клітинний тип регенерації здійснюють макрофаги та залежні від них лімфоцити [190]. Доведено, що в процесах регенерації надзвичайну роль відіграє активність цАМФ і цГМФ як універсальні посередники впливу гормонів та інших біологічно активних речовин на клітини, котрі трансформують різноманітні сигнали в ефекти внутрішньоклітинного посилення або гальмування регенерації. Інші біологічно активні речовини – простагландини – виконують роль локальних клітинних регуляторів, змінюючи активність цАМФ і цГМФ [208]. При аутоімунному пошкодженні печінки порушено стан систем клітинних

посередників, що відповідають за передачу регенераторних сигналів. Причиною зниження показників аденілатциклазної системи у хворих є фактори прогресування хвороби – впливи вірусів, активація антитілозалежної цитотоксичності клітин. Недостатня чисельність популяції гепатоцитів, що збереглися у функціонуючій пошкодженій печінці [208]. Порушення будь-якої функції печінки в кінцевому результаті призводить до зростання ендогенної інтоксикації (компенсованого чи декомпенсованого). Падає функціональний резерв печінки [53]. Лікування має спрямовуватися на відновлення ФРП. Дія радону, через відновлення порушених взаємин імуніцитів, сприяє структурній регенерації у паренхімі [53]. Є переконливі експериментальні дані і клінічні спостереження, що використання імунокоректорів служить ефективним засобом цілеспрямованого впливу на регенерацію [69].

Отже, радонові ванни виконують роль імунокоректора. Під впливом альфа-випромінювання індукується розвиток толерантності Т-лімфоцитів шкіри. Пролонгована дія порівняльно слабкого випромінювання (а саме таким є  $\alpha$ -промені радону) викликає гіперстимуляцію розмноження лімфоцитів і особливо Т-супресорів. Електронно-мікроскопічне свідчення внутрішньоклітинної регенерації гепатоцитів і, зокрема, виявлення «молодих» гепатоцитів означає, що радонова імунокорекція посилює або відновлює морфогенетичний потенціал Т-лімфоцитів, а зрештою макрофагоцити печінки сприяють його реалізації, що і стимулює внутрішньоклітинну і клітинну регенерацію [69]. Припускається, що ряд нелінійних ефектів іонізуючого випромінювання в низькодозовому діапазоні може бути обумовлений залежністю інтенсивності його пошкоджуючої дії з активацією ним антиоксидантних, репараційних внутрішньоклітинних процесів, а також елімінацією пошкоджених клітин [210]. Спосіб регенерації печінки, наприклад, плодів щура – регенераційна гіпертрофія [72]. З досліджень механізмів дії на організм радонових ванн [169] відомі незаперечні докази їх саногенетичного впливу. Цитоплазма

епітеліоретикулоцитів тимусу, тироцитів, клітин аденогіпофізу, щитоподібної залози, лімфоцитів, ендотеліоцитів, макрофагів збагачується мітохондріями, каналцями ЕПС, рибосомами та полісомами; кількість рибосом збільшується в лімфоцитах. Наявні ознаки функціональної активності нейросекреторних ядер гіпоталамусу. Такі багатопланові морфологічні зміни продуктивного характеру на вплив радонових ванн свідчать про формування довготривалої, індивідуальної, активаційної, неспецифічної та саногенетичної адаптаційної реакції з резистентним типом реагування, що в імунних органах маніфестується ознаками посилення реакції супресивного типу [169].

За теоретичною і морфологічною оцінкою, в даній науковій роботі здійснено перспективний експеримент. Використано морфометричні характеристики при аутоімунному пошкодженні печінки, компенсаторних явищ, регенераторних процесів, результатів імуноморфологічних і нових лектиногістохімічних даних та електронної мікроскопії і наукового математичного обґрунтування практичних рекомендацій щодо впливу радоновими ваннами на структури печінки при аутоімунному пошкодженні.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі пропонується нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у встановленні структурних змін печінки при модельованому аутоімунному пошкодженні органа та при корекції радоновими ваннами, що дозволило за допомогою морфологічних, ультрамікроскопічних, імунологічних, гістохімічних, статистичних методів довести доцільність використання радонових ванн для корекції дистрофічних та некробіотичних процесів у структурах печінки при аутоімунному пошкодженні органу.

1. У щурів з модельованим аутоімунним ураженням печінки вже на початку сенсibiliзації (30 та 60 діб) спостерігається виражена лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, що прогресує, дисконплексація печінкових пластинок з деформацією синусоїдів, на 120-у добу формуються фіброзні тяжі, вогнища некрозу. Ці процеси сягають максимуму на 150-у добу. Також, прогресивно знижується відносний об'єм непошкоджених гепатоцитів, особливо в центролобулярній та перилобулярній зонах, де на 120-у добу цей показник становив 73 та 70 % відповідно від показників контрольної групи, а на 150-у - 63 та 62 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

2. При аутоімунному пошкодженні печінки у всіх досліджених структурах печінки зникають N-ацетил-D-глюкозамінокон'югати, в клітинах з'являються відсутні в нормі глікополімери з кінцевим залишком N-ацетил-D-галактозаміну, що призводить до зменшення індукційної спроможності зірчастих макрофагів печінки на відновні процеси у гепатоцитах.

3. На всіх термінах дослідження у щурів з аутоімунним ураженням та після водних ванн спостерігаються макро-, мікро- та ультрамікроскопічні зміни, що характерні для стану тварин з аутоімунним ураженням в ті ж самі терміни: лімфоцитарна інфільтрація, жирова і вакуольна дистрофія, поширені некрози гепатоцитів з дисконплексацією балок, інфільтрація плазмоцитами



портальних трактів і паренхіми часточок в місцях некрозів гепатоцитів, скупчення активних фібробластів в портальних зонах та навколо центральних вен, порушення структури мітохондрій, розширення жовчних капілярів, підвищений вміст пошкоджених гепатоцитів.

4. У щурів з аутоімунним пошкодженням печінки та після радонових ванн поступово знижується ступінь лімфо-плазмоцитарної інфільтрації та кількість пошкоджених гепатоцитів: на 120-у добу цей показник зменшується на 37-52 % залежно від зони часточки порівняно з тваринами без корекції, також на цей термін нормалізуються синтетичні процеси в гепатоцитах, відтворюється архітектоніка печінки, зростає вміст непошкоджених гепатоцитів – до 87,3 % в централобулярній зоні, майже 88 % - у проміжній зоні, а на 150-у добу – навіть дещо перевищує показник контрольної групи ( $p < 0,005$ ).

5. Застосування радонових ванн нормалізує гістотопографію та кількість рецепторів досліджених лектинів в усіх структурах печінки при аутоімунному пошкодженні печінки, за виключенням сполучнотканинної строми. Клітини строми незначно змінюють біосинтез тільки по відношенню до рецепторів лектину сої.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абакушина Е. В. Основные свойства и функции НК-клеток человека / Е. В. Абакушина, Е. Г. Кузьмина, Е. И. Коваленко // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 4. – С. 220–225.
2. Автандилов Г. Г. Оценка выраженности регенерационных процессов в печени при хронических вирусных гепатитах: плоидометрическое и кариометрическое исследования пункционных биоптатов / Г. Г. Автандилов, Н. В. Петренко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С. 18–21.
3. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г. Г. Автандилов, Н. И. Яблучанский, В. Г. Губенко. - М. : Медицина, 1981. – 192 с.
4. Алексахин Р. М. Радиоэкология и проблемы радиационной безопасности / Р. М. Алексахин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 28–33.
5. Альперович Б. И. Криодеструкция как метод лечения цирроза печени: (экспериментальное исследование) / Б. И. Альперович, А. В. Орлов, Ю. В. Киселёва // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, № 3. – С. 26–31.
6. Амбарова Н. О. Характер зв'язування лектинів різної вуглеводної специфічності з глікополімерами нирки новонароджених щурів / Н. О. Амбарова, О. Д. Луцик // Львівський медичний часопис. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 59–66.
7. Анатомія людини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. : в 3 т. Т. 1 / І. І. Бобрик, В. Г. Ковешніков, В. І. Лузін, О. Ю. Роменський ; ред. В. Г. Ковешніков. – Луганськ: Шико, 2005. – 327 с.
8. Андреев С. В. О бальнеологических классификациях радоновых лечебных сред / С. В. Андреев // Вопросы курортологии, физиотерапии и

лечебной физкультуры. – 1993. – Т. 4, № 3. – С. 48–54.

9. Аносов І. П. Анатомія людини : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / І. П. Аносов, В. Х. Хоматов, Т. С. Станішевська. – К. : Твім інтер, 2006. – 304 с.

10. Антонова О. І. Морфологічні особливості печінки при довготривалому впливі мелатоніну / О. І. Антонова // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: біологія : зб. наук. праць. – Харків, 2007. – Вип. 5, № 768. – С. 128–131.

11. Антонюк В. О. Вуглеводна специфічність лектину, одержаного з плодових тіл міцени чистої (*Muscena pura* / Fr. / Kumm.), та його використання в гістохімічних дослідженнях / В. О. Антонюк, А. М. Яценко, Р. В. Антонюк, Н. О. Амбарова // Біополімери і клітина. – 2009. – Т. 25, № 6. – С. 1–10.

12. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела : [монографія] / В. О. Антонюк. – Львів : Кварт, 2005. – 554 с.

13. Апросина З. Г. Клиническая иммунопатология, обусловленная вирусом гепатита В / З. Г. Апросина, В. В. Серов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. – № 2. – С. 27–33.

14. Ариэль Б. М. Возможности использования стереологического метода в патологической гистологии и гистохимии / Б. М. Ариэль, Г. Б. Ковальский // Архив патологии. – 1974. – Т. 36, № 3. – С. 75–79.

15. Аутоиммунный гепатит как результат хронического облучения малыми дозами радиации / О. Ковалев, Н. Круль, В. Жежера, О. Сенюк // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: біологія. 2010. – Вип. 27. – С. 245 – 249.

16. Бабаева А. Г. Регенерация и система иммуногенеза : [монографія] / А. Г. Бабаева. – М. : Медицина, 1985. – 256 с.

17. Бабак О. Я. Спорные и нерешенные вопросы гепатологии: перекрестный синдром аутоиммунный гепатит/вирусный гепатит С / О. Я. Бабак, О. Г. Гапонова // Здоров'я України. – 2009. – № 9. – С. 56–57.

18. Бабов К. Д. Актуальные задачи медицинской реабилитации /

К. Д. Бабов, А. Г. Литвиненко // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 1995. – № 1. – С. 2–4.

19. Балущ Л. В. Глікополімери печінки шура при стрептозотоцин-індукованому діабеті: гістохімічне дослідження з використанням лектинів / Л. В. Балущ, А. М. Яценко // Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень : матеріали наук.-практ. конф., (Тернопіль, 29-30 трав. 2008р.). – Тернопіль, 2008. – С. 9–10.

20. Безуглый В. П. Воздействие пестицидов и их полимеров на развитие неспецифических заболеваний / В. П. Безуглый // Врачебное дело. – 1980. – № 7. – С. 102–105.

21. Березенко В. С. Особливості обміну сполучної тканини у дітей з аутоімунним гепатитом / В. С. Березенко // Современная педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 99–101.

22. Березов Т. Т. Биологическая химия : учебник / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.

23. Березовський В. Я. Вплив дозованої нормобаричної гіпоксії на фізіологічну регенерацію паренхіми печінки молодих і дорослих щурів / В. Я. Березовський, Р. В. Янко, І. Г. Літовка // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 24–29.

24. Бірта Г. О. Дослідження мікроскопічної будови печінки та головного мозку свиней як показник екологічної безпеки / Г. О. Бірта, Ю. Г. Бургу // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – Полтава, 2011. – № 3. – С. 60–62.

25. Блюгер А. Ф. Адаптивные и компенсаторные процессы в патологии / А. Ф. Блюгер, Л. А. Терентьева // Компенсаторно-приспособительные процессы в патологии / АН Латв. ССР, отд. хим. и биол. наук ; ред. А. Ф. Блюгер. – Рига : Зинатне, 1987. – С. 7–13.

26. Боголюбов В. М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов / В. М. Боголюбов, С. М. Зубкова // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 1995. – № 1. – С.

5–9.

27. Бокша В. Г. Проблемы адаптации и курортное лечение : [монография] / В. Г. Бокша. – Л. : Медицина. – 1983. – 128 с.

28. Болезни печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей / ред. В. Т. Ивашкин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : М-Вести, 2005. – 536 с.

29. Буеверов А. О. Аутоиммунный гепатит / А. О. Буеверов // Болезни печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей / ред. В. Т. Ивашкин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : М-Вести, 2005. – С. 152–154.

30. Буеверов А. О. Аутоиммунный гепатит с аномально высоким уровнем сывороточного альфа-фетопротеина (клиническое наблюдение) / А. О. Буеверов, Е. С. Долмагамбетова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 69–73.

31. Буеверов А. О. Лечение аутоиммунных заболеваний печени / А. О. Буеверов // Клиническая медицина. – 2004. – № 10. – С. 62–66.

32. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 16–18.

33. Буеверов А. О. Патогенез аутоиммунных заболеваний печени / А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 59–61.

34. Буеверов А. О. Прогресс в изучении аутоиммунного гепатита / А. О. Буеверов, В. С. Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 9–15.

35. Бурневич Э. З. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени / Э. З. Бурневич, Е. А. Арион // Фарматека. – 2009. – № 176. – С. 28–33. – Тематич. номер «Гастроэнтерология, гепатология».

36. Бурневич Э. З. Современные возможности диагностики, лечения и реабилитации больных с вариантными формами аутоиммунных заболеваний печени (часть 1) / Э. З. Бурневич, Е. А. Арион, Е. А.

Александрова // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. – № 4. – С. 36–39.

37. Быковская С. Н. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний / С. Н. Быковская, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 81–84.

38. Вагин Д. В. Выявление перераспределения гликоконъюгатов с помощью лектинов в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух при хроническом гнойном воспалении и аллергии / Д. В. Вагин, В. В. Гаевский, А. Н. Головкин // Ринология. – 2003. – № 1. – С. 62.

39. Вальчук Э. А. Организационно-методические аспекты проведения медицинской реабилитации в условиях санаторных отделений реабилитации: (инструкция по применению) / Э. А. Вальчук, А. Н. Ильницкий, В. Д. Пилипенко. – Минск : НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации, 2002. – 32 с.

40. Василенко И. Я. Медико-биологические эффекты облучения (малые дозы) / И. Я. Василенко // III съезд по радиационным исследованиям Украины с междунар. участием : тез. докл. – Киев, 2003. – С. 136.

41. Вишневская Е. К. Клетки синусоидных сосудов печени / Е. К. Вишневская // Морфология. – 1993. – Т. 104, № 3/4. – С. 135.

42. Вірстюк Н. Г. Аутоантитіла в діагностиці аутоімунного гепатиту / Н. Г. Вірстюк // Лабораторна діагностика. – 2002. – № 1. – С. 22–25.

43. Вірстюк Н. Г. Клінічне значення органоспецифічних аутоантитіл в діагностиці хронічних вірусних гепатитів / Н. Г. Вірстюк // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 3 – С. 27–29.

44. Влияние простагландина F<sub>2α</sub> на пигментный состав желчи крыс / З. А. Горенко, Л. С. Карбовская, С. П. Весельский [и др.] // 13-й Международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2011» : тез. докл. – Спб., 2011 – С. М 20.

45. Внепеченочные проявления при аутоиммунных заболеваниях печени / В. Я. Колкина, Н. С. Кабанец, М. А. Крюк, А. Я. Веселый // Новости

медицины и фармации. – 2012. – № 434. – С. 33–34. – Тематич. номер «Гастроэнтерология, гепатология».

46. Внутривнутрипеченочный холестаза: от патогенеза к лечению / Э. П. Яковенко, П. Я. Григорьев, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко // Практикующий врач. – 1998. – Т. 2, № 13. – С. 20–23.

47. Возрастные ультраструктурные особенности гисто-гематических барьеров при действии факторов, ускоряющих и замедляющих процессы старения / Т. Ю. Квитницкая-Рыжова, А. С. Ступина, С. А. Михальский, А. А. Лимарева // Мікроциркуляція та її вікові зміни : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., (Київ, 22–24 трав. 2002 р.). – К. : Ін-т геронтології, 2002. – С.134–136.

48. Волошин Н. А. Использование методов лектиновой гистохимии в морфологии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. А. Довбыш // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 40–41.

49. Волошин Н. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева // Журнал Академії медичних наук України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223–237.

50. Волошин Н. А. Роль лектинов в диагностике и лечении злокачественных новообразований / Н. А. Волошин, С. Н. Пащенко // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 93–96.

51. Вплив повного голоду на ультраструктуру синусоїдів печінки щурів / Я. Я. Боднар, О. І. Кузів, О. В. Дмитренко, Г. В. Лихацька // Збірник матеріалів наук. симпозіуму «Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань» : тези доп. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2001. – С. 22–24.

52. Вплив регуляторів росту рослин та гепатопротективних речовин на мікроциркуляторне русло печінки / О. М. Гурняк, Н. О. Карпезо, Т. В. Рибальченко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – № 1 – С. 46–49.

53. Гайдук А. Б. Кількісна оцінка функціонального резерву печінки та його медикаментозне відновлення / А. Б. Гайдук // Львівський медичний часопис. – 2002. – № 3. – С. 35–42.

54. Гарбузенко Д. В. Механизмы регуляции регенерации печени / Д. В. Гарбузенко, Г. К. Попов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 1. – С. 21–25.

55. Герасун Б. А. Лікування автоімунних уражень при хронічних гепатитах за допомогою імунізації автолейкоцитами / Б. А. Герасун, О. Б. Ворожбит, В. В. Чоп'як // Гепатологія. – 2008. – № 1. – С. 97–105.

56. Герок В. Заболевания печени и желчевыделительной системы: [монография] / Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм ; пер. с нем. и под ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.

57. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Б. В. Алешин [и др.] ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2002. – 800 с.

58. HLA-антигены I и II класса при аутоиммунных заболеваниях печени в северо-западном регионе России / А. Ю. Барановский, У. А. Мительглик, К. Л. Райхельсон [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 55–58.

59. Говалло В. И. Парадоксы иммунологии / В. И. Говалло. – М. : Знание, 1983. – 168 с.

60. Гольденберг Н. Я. Курорт Хмельник / Н. Я. Гольденберг. – К. : Здоров'я, 1996. – 232 с.

61. Григорьев П. Я. Клиническая гастроэнтерология : рук. для врачей / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : МИА, – 2004. – 768 с.

62. Гринзайд М. И. Некоторые иммунологические аспекты курортологии / М. И. Гринзайд // Иммунологические аспекты курортологии :



сборник научных трудов. – Пятигорск : ПГНИИКиФ, 1981. – С. 7–11.

63. Гродзинський Д. М. Радіобіологія : підруч. для студ. біол. спец. вищ. навч. закл. / Д. М. Гродзинський ; [ред. А. С. Мнишенко]. – 2-ге вид. – К. : Либідь, 2001. – 448 с.

64. Гусаров И. И. Опыт организации лечения природными радоновыми водами / И. И. Гусаров, А. М. Свергузов, Н. В. Речанский // Современные вопросы радонотерапии на санаторном этапе медицинской реабилитации : материалы междунар. конф. – Дятлово (Респ. Беларусь), 1999. – С. 28–31.

65. Гусаров И. И. Радонотерапия : [монография] / И. И. Гусаров. – 2-е изд. – М. : Медицина, 2000. – 200 с.

66. Давидеко В. М. Радіобіологія : навч. посіб. / В. М. Давиденко. – Миколаїв : МДАУ, 2011. – 265 с.

67. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени : метод. пособие / А. О. Буеверов, С. В. Готье, А. К. Ерамишанцев [и др.] ; под. ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука. – М. : Медицина, 2003. – 21 с.

68. Джура О. Р. Цитотопографія рецепторів лектинів прицитоподібних залоз за умов норми та розвитку первинного гіперпаратироїдизму / О. Р. Джура, А. М. Яценко, В. В. Хомяк // Вісник морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 151–154.

69. Донских Н. В. Морфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при действии радоновой воды курорта Белокуриха / Н. В. Донских, Н. А. Бычкова // Теория и практика радонотерапии : научные труды Новосибир. мед. ин-та. – Новосибирск, 1980. – Т. 100. – С. 38–40.

70. Дронов О. І. Діагностика та прогнозування печінкової недостатності при вогнищевому ураженні печінки / О. І. Дронов, Ю. П. Бакунець, П. В. Федорук // Клінічна хірургія. – 2011. – № 8. – С. 5–8.

71. Дядик О. О. Можливості застосування лектинної гістохімії при вивченні морфологічних особливостей вовчакового гломерулонефриту /

О. О. Дядик // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 2. – С. 34–39.

72. Ельчанинов А. В. О способе регенерации печени у плода крысы / А. В. Ельчанинов, Г. Б. Большакова // Морфология. – 2011. – Т. 140, № 5. – С. 38–39.

73. Жовтяниці: діагностика, диференціальна діагностика : навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. / М. Д. Чемич, Н. І. Ільїна, А. О. Сніцарь, Т. П. Бинда. – Суми : СумДУ, 2005. – 282 с.

74. Заболевания печени и желчевыводящих путей : рук. для врачей / С. И. Рябов, В. Г. Радченко, А. В. Шабров [и др.]. – СПб. : СпецЛит., 2011. – 560 с.

75. Зайков С. В. Частота, структура, можливості діагностики та профілактики медикаментозної алергії у хворих на туберкульоз дітей / С. В. Зайков, Л. М. Кириченко // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 2. – С. 37–40.

76. Звягинцева Т. Д. Аутоиммунный гепатит / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Ліки України. – 2011. – № 9. – С. 30–36.

77. Ивашкин В. Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста : монография / В. Т. Ивашки, А. О. Буеверов. – М. : М-Вести, 2011. – 102 с.

78. Ивашкин В. Т. Аутоиммунный гепатит / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 24–29.

79. Ивашкин В. Т. Иммуный гомеостаз и иммунные заболевания печени / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 3. – С. 4–13.

80. Иммуномодулирующая физиотерапия в лечении вирусных гепатитов / В. М. Мавродий, В. Л. Коноваленко, Б. А. Лобасюк [и др.] // Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. – 1995. – № 1. – С. 35–38.

81. Иммуный ответ при вирусных инфекциях : рук. для врачей /

А. Л. Коваленко, С. Ю. Голубев, Ф. И. Ершов [и др.] ; под ред. М. Г. Романцова, Ф. И. Ершова. – СПб. : Полисан, 1998. – 67 с.

82. Исланова Н. Н. Альтернативная медицина: взгляд с позиций биоэтики / Н. Н. Исланова // Альтернативная медицина. – 2005. – № 3. – С. 14–16.

83. Імунологічна реактивність у щурів з патологічно зміненою печінкою (експериментальна робота) / В. Є. Кудрявцева, А. І. Руденко, О. М. Татарчук, С. Ю. Єгорова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2008. – № 1. – С. 105–109.

84. Казицька Н. М. Проблеми діагностики гепатитів вірусної та невірусної етіологій серед дітей та підлітків / Н. М. Казицька, Л. Р. Шостакович-Корецька // Медичні перспективи. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 64–66.

85. Казначеев В. П. Курорт Белокуриха / В. П. Казначеев, Е. Ф. Чернявский. – 6-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск : СОРАН, 2011. – 204 с.

86. Кайдашев І. П. Імунологічні методи в діагностиці аутоімунних захворювань печінки : (метод. рек.) / уклад. І. П. Кайдашев. – К. : Укрмедпатентінформ, 2007. – 12 с.

87. Каценович Л. А. Т- и В-системы иммунитета у больных с интоксикацией пестицидами / Л. А. Каценович, Р. М. Рузыбакиев, Л. А. Федорина // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1981. – № 4. – С. 17–19.

88. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта / Е. С. Долмагамбетова, А. О. Буеверов, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 1. – С. 3–12.

89. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей / А. А. Баранов, Б. С. Каганов, О. С. Гундобина [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2003. – № 1. – С. 43–49.

90. К механизму действия радоновых процедур на организм / Т. А. Обут, З. Я. Гизатулин, Г. С. Якобсон, Б. А. Эфендиев // Теория и практика радонотерапии : научные труды Новосибир. мед. ин-та. – Новосибирск, 1980. – Т. 100. – С. 35–37.

91. Колесникова Е. В. Аутоиммунный гепатит: современный взгляд на этиопатогенез, клинику, диагностику и лечение / Е. В. Колесникова, С. А. Супрун // Ліки України. – 2009. – № 6. – С. 72–78.

92. Коноплянников А. Г. Отдаленные эффекты малых доз ионизирующей радиации / А. Г. Коноплянников // Междунар. конф. по действию малых доз ионизирующей радиации : тез. докл. – К., 1994. – С. 14.

93. Копійка І. В. Застосування гістохімічного методу визначення рецепторів до лектину PSA в ендометрії / І. В. Копійка, Ю. Б. Чайковський // Вісник морфології. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 225–227.

94. Копійка І. В. Кількісний аналіз розподілу рецепторів лектинів у ендометрію / І. В. Копійка, Ю. Б. Чайковський // Львівський медичний часопис. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 61–65.

95. Котович М. М. Аутоиммунный гепатит у детей / М. М. Котович, Ю. Е. Малаховский, А. И. Камзычаков // Российские медицинские вести. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 44–49.

96. Кротова О. А. Синдром «недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени / О. А. Кротова, Д. А. Гранов, И. О. Руткин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2012. – Т. 171, № 3. – С. 113–116.

97. Кузин А. М. Природный радиоактивный фон и его значение для биосферы Земли : [монография] / А. М. Кузин. – М. : Наука, 1991. – 117 с.

98. Кузин А. М. Радиационный гормезис // Радиационная медицина : рук. для врачей-исследователей, организаторов здравоохранения и специалистов по радиационной безопасности. Т. 1. Теоретические основы радиационной медицины / ред. Л. А. Ильин. – М. : АТ, 2004. – С. 861–871.

99. Кузів П. П. Вплив ентеросгелю на морфологію деяких органів

імунної системи за дії повного тривалого голоду / П. П. Кузів, О. Є. Кузів, В. О. Лихацька // Біосорбційні методи і препарати в профілактичній та лікувальній практиці : матеріали I Наук.-практ. конф., (Київ, 13–14 лют. 1997 р.). – К. : Київська медична академія післядипломної освіти, 1997. – С. 84–90.

100. Кузьменко О. В. Добові ритми показників імунної системи щурів і радіочутливість / О. В. Кузьменко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 1. – С. 33–37.

101. Лаврова А. Перспективы терапии аутоиммунного гепатита у детей / А. Лаврова, Л. Варначева, С. Абрамов // Врач. – 2012. – № 1. – С. 76–80.

102. Лебкова Н. П. Трансформация липидов в гликоген в клетках животных и человека / Н. П. Лебкова // Архив патологии. – 1982. – Т. 44, № 6. – С. 68–76.

103. Лейшнер У. Аутоиммунный гепатит / У. Лейшнер ; пер. с англ. и ред. А. Шептулина, С. Ситкина. – Freiburg : Dr. Falk Pharma GmbH, 2008. – 40 с.

104. Лектиногістохімічні характеристики окремих органів в нормі і при деяких патологічних процесах / А. М. Яценко, В. В. Дудок, Л. І. Амбарова [та ін.] // Актуальні питання морфології : наук. праці III нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, (Київ, 21–23 жовт. 2002 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 373–374.

105. Лектин-связывающие характеристики эндотелия кровеносных сосудов внутренних органов и дермы белых крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза / Н. А. Волошин, М. Е. Иванов, М. С. Щербаков [и др.] // Мікроциркуляція та її вікові зміни : матеріали укр. наук. конф. з міжнар. участю, (Київ, 19–21 трав. 1999 р.). – К. : Ін-т геронтології, 1999. – С. 154–155.

106. Логинов А. С. Клиническая морфология печени : [монография] / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. – М. : Медицина, 1985. – 239 с.

107. Логинов А. С. Хронический вирусный гепатит / А. С. Логинов,

С. Д. Раевский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. – № 2. – С. 46–50.

108. Локальная криодеструкция печени / Б. М. Даценко, Б. П. Сандомирский, Т. И. Тамм [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 269.

109. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик. – Львов : Вища школа, 1989. – 144 с.

110. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриутробной антигенной стимуляции / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик // Актуальні питання морфології : наук. праці III нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, (Київ, 21–23 жовт. 2002 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 242–243.

111. Лушнікова І. В. Вивчення участі продуктів метаболізму арахідонової кислоти у функціонуванні гепатоцитів щурів в культурі та кокультури з клітинами Купфера : автореф. дис. на здобут. наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / І. В. Лушнікова ; Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України. – К., 1999. – 17 с.

112. Лямперт И. М. Аутоиммунитет / И. М. Лямперт // Успехи современной биологии. – 1976. – Т. 81, № 2. – С. 274–290.

113. Маев И. Новые аспекты лечения аутоиммунного гепатита / И. Маев, Ю. Кучерявый, Н. Стукова // Врач. – 2011. – № 2. – С. 38–43.

114. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита : пер. с нем. / К.-П. Майер ; под. ред. А. А. Шептулина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2004. – 720 с.

115. Манн М. Будесонид более эффективен в индукции ремиссии, чем преднизолон: контролируемое исследование у больных аутоиммунным гепатитом / М. Манн, М. Войнаровски, В. Кризел // Здоров'я України. – 2011. – № 6. – С. 62–63.

116. Маннс М. Диагностика и лечение аутоиммунных заболеваний печени / М. Маннс // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 4. – С. 49–51.

117. Манских В. Н. Натуральные киллеры – отдельный класс иммунокомпетентных клеток или совокупность функциональных субпопуляций : обзор / В. Н. Манских // Иммунология. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. 56–57.

118. Мартинова Т. В. Функціональна активність перитонеальних макрофагів у мишей при імунному ушкодженні печінки клітинного та антигенового генезу / Т. В. Мартинова, І. М. Алексеева // Фізіологічний журнал. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 36–42.

119. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16 изд., перераб., испр. и доп. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.

120. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации / Ф. З. Меерсон. – М. : Дело, 1993. – 138 с.

121. Михайлюк І. О. Клітини Іто: роль у фіброгенезі печінки при хронічних гепатитах / І. О. Михайлюк, З. Я. Гурик // Архів клінічної медицини. – 2010. – № 1. – С. 58–61.

122. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при восстановительных процессах в печени / В. А. Черешнев, М. Т. Абидов, И. Г. Данилова [и др.] // Иммунология. – 2004. – Т. 25, № 4. – С. 204–206.

123. Морфологічні зміни органів ШКТ під впливом малих доз випромінювання / О. І. Дельцова, О. І. Грищук, А. Д. Захараш, В. М. Цеглинська // Актуальні питання морфології : наук. праці III нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, (Київ, 21–23 жовт. 2002 р.) / відп. ред. Ю. Б. Чайковський. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 99–100.

124. Морфологічні кореляти впливу радонових ванн на шкіру та органи імунної системи / М. С. Пушкар, Л. О. Соловйова, О. В. Дякова, О. В. Паламарчук // Вісник Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2008. – Т. 12, № 1. – С.

271–272.

125. Муромцев М. Можливість використання підземних вод центральної частини України в лікувальних та рекреаційних цілях / М. Муромцев, Н. Хмельницька // Гуманітарний вісник ДВНЗ Переяслав-Хмельницького держ. пед. ун-ту ім. Григорія Сковороди : зб. наук. праць . – Переяслав-Хмельницький, 2011. – № 20. – С. 358.

126. Насонов Е. Л. Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека / Е. Л. Насонов // Российские медицинские вести. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 20–26.

127. Нейко Є. М. Хронічні гепатити: етіологічні й клініко-патогенетичні особливості : монографія / Є. М. Нейко, Н. Г. Вірстюк, М. А. Оринчак. – К. : Здоров'я, 2005. – 167 с.

128. Никитин И. Г. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Фарматека. – 2006. – № 116. – С. 6–13. – Тематич. номер «Гастроентерология, гепатология».

129. Никитин И. Г. Стволовые клетки печени: современное состояние проблемы / И. Г. Никитин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 3. – С. 10–19.

130. Николаева В. Н. Болезни печени. Современный взгляд на лечение и профилактику / В. Н. Николаева. – М. : Весь, 2011. – 160 с.

131. Никонов Е. Л. Патопфизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени / Е. Л. Никонов, Ю. Е. Рогачиков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Прил. № 14. – Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А. М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения». – С. 148–155.

132. Оболенська М. Ю. Регенерація печінки у щурів: молекулярно-біологічні процеси їх регуляція та часова шкала : автореф. дис. на здобут. наук. ступ. д-ра. біол. наук : спец. 03.00.00 «Молекулярна біологія» / М. Ю. Оболенська ; Ін-т молекулярної біології і генетики НАН України. – К.,



1999. – 34 с.

133. Определение рецепторов к лектину завязи пшеницы (WGA) в опухоли у больных раком желудка / А. В. Бутаев, Н. А. Волошин, А. И. Згурский [и др.] // Матеріали Х з'їзду онкологів України : тези. доп. – Вінниця, 2001. – С. 34.

134. Офицеров В. И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике : информ.-метод. пособие / В. И. Офицеров. – Кольцово : Вектор-бест, 2005. – 25 с.

135. Паламарчук О. В. Морфологічні зміни в печінці під впливом ксенобіотиків та загальної вертикальної вібрації у щурів популяції Вістар / О. В. Паламарчук, О. О. Ніколаєнко // Актуальні питання морфології : наук. праці III нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, (Київ, 21–23 жовт. 2002 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 228–229.

136. Пащенко С. Н. Определение рецепторов к лектинам чечевицы в опухоли у больных карциномой молочной железы / С. Н. Пащенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2000. – Т. 3, № 3. – С. 125–129.

137. Первичный склерозирующий холангит, сочетающийся с аутоимунным гепатитом / Э. З. Бурневич, Е. В. Тимошина, П. Е. Крель [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – № 2. – С. 61–63.

138. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика / Р. В. Петров. – М. : Медицина, 1976. – 338 с.

139. Печінка А. М. Перспективи лікування вірусних та автоімунних уражень печінки / А. М. Печінка, О. К. Дуда, В. В. Москаленко // Журнал практичного лікаря. – 2008. – № 5/6. – С. 32–34.

140. Подымова С. Д. Болезни печени : рук. для врачей / С. Д. Подымова. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005. – 768 с.

141. Пономаренко Г. Н. Общая физиотерапия : учебник / Г. Н. Пономаренко. – 5-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2013.

– 368 с.

142. Поправко М. И. Распределение рецепторов к лектину завязей пшеницы в слизистой оболочке желудка крыс в раннем востнатальном периоде в норме и после внутриутробной антигенной стимуляции / М. И. Поправко, Н. А. Волошин // Актуальні питання морфології : наук. праці III нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, (Київ, 21–23 жовт. 2002 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 242–243.

143. Порівняльна характеристика імунного пошкодження печінки мишей Т-клітинного та антитільного генезу / С. І. Павлович, Н. В. Макогон, Л. І. Алексюк, І. М. Алексєєва // Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 89–93.

144. Праворотов Г. В. Сравнительная гистофизиология органных макрофагов / Г. В. Праворотов // Российские морфологические ведомости. – 1999. – № 1/2. – С. 160.

145. Пратцель Х. Г. Бальнеотерапия и иммунный статус кожи / Х. Г. Пратцель, К. Артман // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1991. – № 2. – С. 13–21.

146. Протокол лікування автоімунного гепатиту у дітей / М. Ф. Денисова, А. Г. Ципкун, В. Ф. Лапшин [та ін.] // Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. 10-й перегляд. – Женева : ВООЗ, 1998. – С. 685.

147. Радиация. Дозы, эффекты, риск / пер с англ. Ю. А. Банникова. – М. : Мир, 1990. – 80 с.

148. Радоновый контроль досліджуваної території, як один із чинників моніторингу геологічного середовища Кременчуцького гірничо-добувного регіону / О. І. Мамедов, Т. М. Пухальська, Г. В. Сливка, В. Є. Труш // Нові технології : науковий вісник КУЕІТіУ. – 2009. – № 2. – С. 124–127.

149. Разумов А. Н. Современное состояние и проблемы использования радоновых вод в медицине / А. Н. Разумов, И. И. Гусаров, А. В. Дубовской // Междунар. семинар «Радон, гелий и другие радиогенные компоненты в

природных водах: экологические и научные аспекты». – СПб., 2000. – С. 76–79.

150. Регенерация цирротической печени кроликов при внутрипеченочном введении криопресипитата / А. Ф. Черноусов, Т. В. Хоробрых, Р. В. Карпова, Т. П. Некрасова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 384–386.

151. Рикало Н. А. Імунологічні порушення при хронічному вірусному гепатиті В і С у дітей : (огляд літератури) / Н. А. Рикало // Современная педиатрия. – 2009. – № 1. – С. 164–168.

152. Рикало Н. А. Сучасні погляди на механізми репаративної регенерації тканини печінки при гострому та хронічному ушкодженні / Н. А. Рикало // Клінічна та експериментальна патологія. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 162–168.

153. Романова О. В. Естественные методы очищения и восстановления печени / О. В. Романова. – СПб. : Вектор, 2010. – 80 с.

154. Руководство по гастроэнтерологии : в 3 т. Т. 2. Болезни печени и билиарной системы / А. Л. Гребнев, А. И. Хазанов, С. Д. Подымова [и др.] ; под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребнева. – М. : Медицина, 1995. – 528 с.

155. Рябоконт Ю. Ю. Автоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С із різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії / Ю. Ю. Рябоконт // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 80–83.

156. Связь между экспрессией рецепторов лектинового типа естественными киллерами и выраженностью фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / Е. С. Малова, И. П. Балмасова, Н. Д. Ющук [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 48–52.

157. Севастьянова Т. В. Характеристика сучасних гепатозахисних засобів : (огляд літератури) / Т. В. Севастьянова // Вісник Харківського

національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: медицина : зб. наук. праць. – Харків, 2004. – Вип. 9. – № 639. – С. 82–89.

158. Сердюков Я. К. Патологоанатомічні та гістологічні зміни в печінці щурів за медикаментозного гепатиту / Я. К. Сердюков, О. М. Литвиненко, В. А. Грищенко // *Современные проблемы токсикологии.* – 2008. – № 2. – С. 63–65.

159. Середюк Н. М. Деякі аспекти застосування маломінералізованих вод в якості засобу еферентної медицини / Н. М. Середюк, С. М. Нейко, Л. А. Глушко // *Медицина, реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* – 1995. – № 1. – С. 31–34.

160. Серов В. В. Морфологическая диагностика заболеваний печени : [монография] / под ред. В. В. Серова, К. Лапиш. – М. : Медицина, 1989. – 336 с.

161. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов : [пособие] / И. М. Ганджа, И. П. Мягкая, В. М. Сахарчук [и др.] ; под ред. И. М. Ганджи. – К. : Здоров'я, 1985. – 280 с.

162. Сікора В. З. Морфофункціональна характеристика ендотеліоцитів синусоїдних капілярів та клітин Купфера печінки щурів молодого віку на тлі водного отруєння тяжкого ступеня / В. З. Сікора, І. В. Болотна, Л. Г. Сулим // *Вісник морфології.* – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 80–82.

163. Сікора В. З. Морфофункціональний стан печінки при гіпергідратаційних порушеннях водно-сольового обміну в експерименті / В. З. Сікора, І. В. Болотна, В. В. Сікора // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2009. – Т. 8, – № 4. – С. 6–11.

164. Скорук А. Г. Морфологічні особливості клітин ito печінки / А. Г. Скорук, А. О. Гаврилюк, В. В. Біктіміров // *Biomedical and Biosocial Anthropology.* – 2007. – № 9. – С. 204–206.

165. Скрипник І. М. Сучасні підходи до діагностики та лікування автоімунного гепатиту / І. М. Скрипник // *Новости медицины и фармации.* – 2009. – № 294. – С. 57–62. – Тематич. номер «Гастроэнтерология».

166. Смирнов-Каменский Е. А. Радоновые воды и их лечебное применение / Е. А. Смирнов-Каменский, С. М. Петелин. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Медицина, 1972. – 216 с.

167. Современные терапевтические схемы лечения аутоиммунного гепатита / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская, А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 4–12.

168. Согуйко Ю. Р. Морфологічні особливості печінки щура в нормі та при експериментальному цукровому діабеті на пізніх етапах перебігу / Ю. Р. Согуйко // Практична медицина. – 2012. – Т.18, № 1. – С. 100–107.

169. Соловьева Л. А. Морфологическая объективизация особенностей адаптационных свойств радоновых ванн как малых радиационных воздействий / Л. А. Соловьева, М. С. Пушкарь, О. В. Дякова // Морфологічний альманах. – 2008. – № 2. – С. 197–198.

170. Соловьева Л. А. Экспериментальная оценка адаптационных изменений в организме при курсовом воздействии Хмельникских радоновых вод / Л. А. Соловьева // Актуальні питання морфології : матеріали міжнар. конф., присвяч. пам'яті акад., Лауреата Державної премії України, проф. Сморгца Сергія Андрійовича., (Тернопіль, 6–7 трав. 1996 р.). – Тернопіль, 1996. – С. 609–611.

171. Соловьева Л. А. Экспериментально – клиническое исследование неспецифических адаптационных реакций в процессе радонотерапии / Л. А. Соловьева // Вісник проблем медичної реабілітації і фізіотерапії. – 1996. – Вип. 1, № 1. – С. 64–69.

172. Степанова Н. А. Нарушения иммунологической реактивности (патофизиологические аспекты) : учеб.-метод. пособие / Н. А. Степанова, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2010. – 44 с.

173. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени / С. А. Пышкин, П. Г. Димов, И. Ю. Пирогова, А. Н. Батанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 60–69.

174. Сторожаков Г. И. Перспективы использования стволовых клеток в гепатологии / Г. И. Сторожаков, О. А. Эттингер // Медицинская кафедра. – 2006. – № 3/4. – С. 4–7.

175. Твердохлеб И. В. Стереологические и лектиногистохимические характеристики морфогенетических механизмов в сердце млекопитающих / И. В. Твердохлеб, И. С. Шпонька // Український медичний альманах. – 1998. – № 3. – С. 131–132.

176. Телегін Д. Є. Сучасні можливості моніторингу фіброгенезу в менеджменті хронічного гепатиту С / Д. Є. Телегін // Здоров'я України. – 2007. – № 11. – С. 52–53.

177. Тещук В. Й. Анатомія та фізіологія травного тракту : конспект лекцій / В. Й. Тещук, Н. В. Тещук. – Одеса : Наука і техніка, 2012. – 59 с.

178. Токарев А. Н. Радиогидрогеология / А. Н. Токарев, А. В. Щербаков. – М. : Госгеолтехиздат, 1956. – 263 с.

179. Трахтенберг И. М. Проблема токсических воздействий малой интенсивности – дань творческому романтизму прошлого или необходимость, диктуемая реалиями настоящего / И. М. Трахтенберг // Токсикологический вестник. – 1997. – № 1. – С. 6–11.

180. Улащик В. С. Физиотерапевтический эксперимент, его задачи, особенности проведения и перспективы использования / В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1994. – № 1. – С. 38–42.

181. Урываева И. В. Репликативный потенциал гепатоцитов и стволовые клетки печени / И. В. Урываева // Известия Российской Академии наук. Серия биологическая. – 2001. – № 6. – С. 728–737.

182. Ушаков А. В. Локализация рецепторов лектинов в миокарде человека в норме и при сахарном диабете / А. В. Ушаков, Е. Ю. Шаповалова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 9–11.

183. Фактор В. М. Стволовой резерв печени / В. М. Фактор, С. А.

Радаева // Онтогенез. – 1991. – Т. 22, № 2. – С. 181–189.

184. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии / Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 12. – С. 16–22.

185. Хавинсон В. Х. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения / В. Х. Хавинсон, В. Г. Морозов. – СПб. : Фолиант, 2001. – 159 с.

186. Хазанов А. И. Современные проблемы вирусных и алкогольных заболеваний печени / А. И. Хазанов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 6–15.

187. Хмельницька Н. Вплив техногенних джерел радіації на організм людини / Н. Хмельницька // Гуманітарний вісник ДВНЗ Переяслав-Хмельницького держ. пед. ун-ту ім. Григорія Сковороди : зб. наук. праць. – Переяслав-Хмельницький, 2011. – № 23. – С. 259–263.

188. Хомутовский О. А. Электронная гистохимия рецепторов клеточных мембран / О. А. Хомутовський, М. Д. Луцик, О. Ф. Передерей. – К. : Наукова думка, 1986. – 167 с.

189. Храмова Ю. С. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при репаративной регенерации тканей с разной восстановительной способностью / Ю. С. Храмова, О. С. Арташян, Б. Г. Юшков // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 1. – С. 372–375.

190. Храмова Ю. С. Роль иммунной системы в регуляции регенерации тканей с разной восстановительной способностью : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / Ю. С. Храмова ; Уральский государственный ун-т им. А. М. Горького. – Екатеринбург, 2004. – 22 с.

191. Цеглинська В. М. Морфологічні зміни печінки під впливом низьких рівнів іонізуючого опромінення : автореф. дис. на здобут. наук. ступ. канд. мед. наук : спец. 14.03.09 «Гістологія, цитологія, ембріологія» / В. М. Цеглинська ; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2004. – 20 с.

192. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 88, № 3. – С. 12–15.

193. Цитокиновый профиль при синдроме перекреста аутоиммунных заболеваний печени на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой / В. С. Ешану, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 35–41.

194. Чабан Т. В. Взаємозв'язок процесів ПОЛ/АОС, системи цитокінів, клітинного імунітету у хворих на хронічний гепатит С та їх корекція : автореф. дис. на здобут. наук. ступ. д-ра мед. наук : спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» / Т. В. Чабан ; Ін-т епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського АМН України. – К., 2008. – 45 с.

195. Чайковський Ю. Б. Кількісне визначення рецепторів лектинів SNA, WGA, STA в ендометрії / Ю. Б. Чайковський, І. В. Копійка // Світ медицини та біології. – 2006. – № 3. – С. 82–86.

196. Чайковський Ю. Б. Порівняльний лектиногістохімічний аналіз ендометрію в нормі, при гіперплазіях та аденокарциномах / Ю. Б. Чайковський, І. В. Копійка // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 334–338.

197. Чемоданова Е. И. Метод лектиногистохимии в дифференциальной диагностике красной волчанки / Е. И. Чемоданова, О. А. Притуло, Е. Ю. Шаповалова // Таврический медико-биологический вестник. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 132–133.

198. Черний В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 12–23.

199. Чикотеев С. П. Современные взгляды на регенерацию печени / С. П. Чикотеев, А. Н. Плеханов, Н. Г. Корнилов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2001. – № 6. – С. 59–62.



200. Шаповалова І. О. Показники функціональної активності системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на хронічний токсичний гепатит при введенні нуклеїнату / І. О. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – Київ ; Луганськ ; Харків, 2007. – Вип. 3/4. – С. 126–134.

201. Шевцов І. І. Вплив гліоксирену на функціональний стан печінки в хронічному експерименті / І. І. Шевцов, А. І. Березнякова // Ліки. – 2007. – № 3/4. – С. 54–56.

202. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук. : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Т. Апросиной, Н. А. Мухина. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 1999. – 864 с.

203. Широкова Е. Н. Аутоиммунный гепатит: новое в диагностике, патогенезе и лечении / Е. Н. Широкова, К. В. Ивашкин, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 5. – С. 37–45.

204. Шифф Ю. Р. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Меддрей ; пер. с англ. и под ред. В. Т. Ивашкина [и др.]. – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 583 с.

205. Шляхи та механізми загибелі імунокомпетентних клітин у динаміці експериментального імуного ушкодження печінки / Т. М. Бризгіна, Н. В. Макогон, Л. І. Алексюк [та ін.] // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 108–110.

206. Юшков Б. Г. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени / Б. Г. Юшков, И. Г. Данилова, Ю. С. Храмцова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 1. – С. 53–55.

207. Яблонская А. М. Индивидуальные морфофункциональные различия реакции иммунной системы крыс вистар при воздействии информационной нагрузки и липополисахарида : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.25 / А. М. Яблонская. – М. : Науч.-исслед. ин-т морфологии человека

РАМН, 2009. – 216 с.

208. Ягода А. В. Роль циклических нуклеотидов и простогландинов в регенерации печени у больных хроническим гепатитом и циррозом / А. В. Ягода, Н. И. Гейвандова // Успехи гепатологии / под ред. А. Ф. Блюгера. – Рига : ЛМА, 1990. – С. 353–365.

209. Ядерная геофизика : [сб. статей] / под ред. Х. Израэля, А. Кребса ; пер с нем. С. В. Йохельсон, Ф. А. Тихомирова, под ред. А. Ф. Яковлева. – М. : Мир, 1964. – 560 с.

210. Якимчук Р. А. Генетична оцінка ефективності низькодозового радіаційного опромінення / Р. А. Якимчук // Спецпроект: аналіз наукових досліджень : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. конф., (Київ, 14–15 черв. 2012 р.). – Київ, 2012. – Т. 1. – С. 16–21.

211. Ярилин А. А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов : монография / А. А. Ярилин, В. Г. Пинчук, Ю. А. Гриневич. – К. : Наукова думка, 1991. – 248 с.

212. Яцишин Р. І. Роль ендогенної інтоксикації у прогресуванні цирозу печінки / Р. І. Яцишин, О. А. Шаповал // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 134–138.

213. Autoimmune Liver Diseases [editors Edward L Krawitt; Russell H Wiesner]. – New York: Raven Press, 1991 – 272 p.

214. A comparative study of the anatomy of rat and human livers / K. Kogure, M. Ishizaki, M. Nemoto [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 1999. – Vol. 6. – P. 171–175.

215. A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection [electronic resource] / J.A. Mengshol, L. Golden-Mason, H. R. Rosen // PLoS One – 2010.– Vol. 5 – 12 p.– Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2831996/>

216. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study / F. J. Abajo, D. Montero, M. Madurga [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2004. – Vol. 58. – P. 71–80.

217. Agel B. A. Efficacy of tacrolimus in the treatment of steroid refractory autoimmune hepatitis / B. A. Agel, V. Machicao, B. Rosser [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38. – P. 805–809.

218. Albanis E. Treatment of hepatic fibrosis: almost there / E. Albanis, R. Safadi, S. L. Friedman // *Curr Gastroenterol Rep.* –2003. – Vol. 5: – P. 48–56.

219. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review / K. Lönnroth, B. G. Williams, S. Stadlin S [et al.] // *BMC Public Health.* – 2008. – Vol. 8. – P. 289.

220. Andrade Raúl J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care / Raúl J. Andrade, Paul M. Tulkens // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2011. – Vol. 66, № 7. –P. 1431–1446.

221. Andrejew S. V. Radontherapie Heute. / S. V. Andrejew, B. N. Semyonow, D. Tauchert // Ed. H. Jordan. – Berlin. – 1989. – P. 107–114.

222. Animal models for the study of liver regeneration: role of nitric oxide and prostaglandins / S. Hortelano, M. Zeini, M. Casado [et al.] // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 13–21.

223. Anti-Tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among Ethiopian HIV-positive and negative patients [electronic resource] / G. Yimer, G. Aderaye, W. Amogne, E. Makonnen [et al.] // *PLoS One* – 2008.– Vol. 3, № 3. – 7p. – Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2265547/>

224. Apte U. Enhanced liver regeneration following changes induced by hepatocyte-specific genetic ablation of integrin-linked kinase / U. Apte, V. Gkretsi, W.C. Bowen // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 844–851.

225. Barnes M. J. Commitment to the Regulatory T Cell Lineage Requires CARMA1 in the thymus but not in the periphery / M.J. Barnes, P. Krebs, N. Harris // *PLoS Biology.* – 2009. – Vol. 7. – P. 513–524.

226. Bigazzi Pierluigi E. Autoimmunitul induced by chemicals/ Pierluigi E. Bigazzi // *J.Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1988. – Vol. 26, №3/4. – P. 125–156.

227. Braet F. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review [electronic resource] / F. Braet, E. Wisse //

Comp Hepatol. – 2002. – Vol. 1. – 17 p. – Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC131011/>

228. Brooks S. A. The involment of Helix pomatia lectin (HPA) binding N-acetylgalactosamine glycans in cancer progression / S. A. Brooks // *Histol. Histopathol.* – 2000. – Vol.15. – X2 1. – P. 143–158.

229. Burgeson R.E. The collagen family of proteins / R. E. Burgeson, N. P. Morris // *Connect. Tissue Disease. Mol. Pathol. Extracell. Matrix.* – Basel. – 1987. – P. 3–28.

230. Busca A. Anti-apoptotic genes in the survival of monocytic cells during infection / A. Busca, M. Saxena, M. Kryworuchko // *Current Genomics.* – 2009. – Vol. 10. – P. 306–317.

231. Caspase-independent pathway mediates macrophage cell death in response to mycobacterium tuberculosis infection / M.P. O’Sullivan, S. O’Leary, M. Deirdre [et al.] // *Infection and immunity.* – 2007. – Vol. 75, № 4. – P. 1984–1993.

232. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> transforming growth factor-b-producing T cells are present in the lung in murine tuberculosis and may regulate the host inflammatory response / C.M. Mason, E. Porretta, P. Zhang [et al.] // *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology.* – 2007. – Vol. 148. – P. 537–545.

233. Chiacchio T. Characterization of regulatory T cells identified as CD4<sup>+</sup> CD25 high CD39<sup>+</sup> in patients with active tuberculosis / T. Chiacchio, R. Casetti, O. Butera // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2009. – Vol. 156. – P. 463–470.

234. Chronic thyroiditis and autoimmunization. / E. Witebsky, N. R. Rose, K. Terplan [et al.] // *J Am Med Assoc.* – 1957. – Vol. 164, № 13. – P. 1439–1447.

235. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19, № 6. –P. 1513– 1520.

236. Concurrent changes in sinusoidal expression of laminin and affinity of

hepatocytes to laminin during rat liver regeneration / S. Kato, K. Otsu, K. Ohtake [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 1992. – Vol. 198, № 1. – P. 59–68.

237. Cyclosporin-A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis / R. Malekzaden, S. M. Nasser, M. J. Kaviani [et al] // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46. – P. 1321–1327.

238. Czaja A. J. Autoimmune hepatitis: evolving concepts and treatment strategies / A. J. Czaja // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 40, № 2. – P. 435–456.

239. Czaja A. J. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis / A. J. Czaja, H. A. Carpenter // *J Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 644–650.

240. Czaja A. J. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis / A. J. Czaja // *Drugs.* – 1999. – Vol. 57. – P. 49–68.

241. Czaja A. J. Frequency and significance of antibodies to liver/kidney microsome type I in with chronic active hepatitis / A. J. Czaja, M. P. Manns, H. A. Homburger // *Gastroen.* – 1992. – Vol. 103. – P.1290–1295.

242. Czaja A. J. Treatment of autoimmune hepatitis / A. J. Czaja // *Semin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 22. – P. 365–377.

243. Delvin S. M. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standart therapy / S. M. Delvin, M. G. Swain, S. J. Urbanski // *Can. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 321–326.

244. Denninger M. H. Liver diseases and hemostasis / M. H. Denninger // *Pathol. Biol. (Paris).* – 2004. – Vol. 47, № 9. – P. 1006–1015.

245. Distinct regulatory roles of transforming growth factor- $\beta$  and interleukin-4 in the development and maintenance of natural and induced CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells / J. Prochazkova, F. Jan, K. Pokorna [et al.] // *Immunology.* – 2009. – Vol. 128. – P. 670–678.

246. Dong M. X. Emodin protects rat liver from CCl<sub>4</sub>-induced fibrogenesis via inhibition of hepatic stellate cells activation / M. X. Dong, Y. Jia, Zhang Ying-Bo // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 38. – P. 4753–4762.

247. Douglas B. Confronting the scientific obstacles to global control of

tuberculosis / B. Young Douglas, D. Perkins Mark, Ken Duncan // *The Journal of Clinical Investigation*, –Vol. 118, № 4, – 2008, – P. 1255–1265.

248. Elias H. Morphology of the liver / H. Elias, J. C. Sherrick. – New York and London: Acad. Press., 1969. – № 1969. – 348 p.

249. Evaluation of standard chemotherapy in the guinea pig model of tuberculosis / J. D. Ordway, A. C. Shanley, L. Megan [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010, – Vol. 54, № 5. – P. 1820–1833.

250. Fausto N. Liver regeneration / N. Fausto, J. S. Campbell., K. J. Riehle // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 45–53.

251. Frawley R. Gene expression alterations in immune system pathways in the thymus after exposure to immunosuppressive chemicals / R. Frawley, K. Jr. White, R. Brown // *Environmental Health Perspectives* – 2011. – Vol. 119, № 3 – P. 371–376.

252. Functional differences between periportal and perivenous Kupffer cells isolated by digitonin-collagenase perfusion [electronic resource] / I. Bykov, P. Ylipaasto, L. Eerola [et al.] // *Comp. Hepatol.* – 2004. – Vol. 3, Suppl 1. – 3 p. – Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2410253/>

253. Fusche H. Untersuchungen über den Einfluß von Radon auf Immun systeme und DNA – Stoffwechsel / H. Fusche, A. Altmann // *Z. angew. Bader – U. Klimaheilk.* – 1979. – V. 26. – № 4 – S. 391–398.

254. Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. / R. Gehardt // *Pharmacol Ther.* 1992 – Vol. 53 – P. 275–354.

255. General and regional circulatori alterations in cirrhosis of the liver / A. Kontos, W. Shapiro, H. P. Mauck [et al.] // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 67. – P. 618–622.

256. Grattagliano I. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury. Certainties and doubts. / I. Grattagliano, L. Bonfrate, C. Diogo // *World J. Gastroenterol.* –2009. – Vol. 15, № 39. – P. 4865–4876.

257. Gredoruk I. Einflys des radonomineral Wassers “Jerru” auf den

Lipidhaushalt im Blutserum der Kranken mit primären Hyperlipoproteimien / I. Gredoruk, K. Markiewicz, W. Pelka // *Z. Physiother.* – 1980. – Bd. 32, № 5. – S. 343–347.

258. Hale J. Back to the thymus: peripheral T cells come home / J. Hale Scott, P. J. Fink // *Immunol Cell Biol.* – 2009. – Vol. 87, № 1. – P. 58–64.

259. Hepatic microenvironment programs hematopoietic progenitor differentiation into regulatory dendritic cells, maintaining liver tolerance / S. XiaZ., Guo, X. Xu [et al.] // *Hematopoiesis and Stem Cells.* – 2008. – Vol. 112, № 8. – P. 3175–3185.

260. Hepatic precursors derived from murine embryonic stem cells contribute to regeneration of injured liver / J. Heo, V. M. Factor, T. Uren [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, № 6. – P. 1478–1486.

261. Histochemical study by lectin binding of surface glycoconjugates in the developing olfactory system of rat / V. Franceschini, M. Lazzari, K. P. Revoltella [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 1994. – Vol. 12. – № 3. – P. 197–206.

262. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor alpha in murine mycobacterial infection are dose dependent/ L. Bekker, Andre L. Moreira, Amy Bergtold [et al.] // *Infection and immunity.* – 2000. – Vol. 68, № 12. – P. 6954–6961.

263. Increased hepatitis C virus (HCV)-specific CD4<sup>+</sup> CD 25 regulatory T lymphocytes and reduced HCV-specific CD 4<sup>+</sup>T cell response in HCV-infected patients with normal versus abnormal alanine aminotransferase levels / F. Bolacchi, A. Sinistro, C. Ciaprini [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* – 2006, – Vol. 144. – P. 188–196.

264. Jones H. B. Pairwise analysis of radiation hybrid mapping data / H. B. Jones // *Ann Hum Genet.* – 1996. – № 4. – P. 351–357.

265. Kawada N. Molecular mechanism of stellate cell activation and therapeutic strategy for liver fibrosis [electronic resource] / N. Kawada // *Comp. Hepatol.* – 2004. – Vol 3, Suppl 1. – 6 p. – Link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2410226/>

266. Lauth W. W. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction / W.W. Lauth // *Hepato Res.* – 2007. – № 11. – P.891–903.

267. Pathology of the Fischer rat [reference and atlas / edited by Boorman G. A. et al.] // – San Diego: Academic Press, 1990. – 580 p.

268. Luckey T. D. Radiation Hormesis: The good, the bad, and the ugly / T.D. Luckey // *Dose-Response.* – 2006. – Vol. 4, № 3. – P.169–190.

269. Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis: International Working Party / J. Ludwig, I. G. McFarlane, J. Rakela // *Am J Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90, № 2.– P. 181–189

270. Mall F. P. A study of the structural unit of the liver / F.P. Mall// *Am J Anat* – 1906. – Vol. 5, № 3. – P. 227–308.

271. Manns M. P. Autoimmune hepatitis: clinical challenges / M. P. Manns, C. P. Strassburg // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P.1502–1517.

272. Martinez-Hernandez A. The extracellular matrix in hepatic regeneration / A. Martinez-Hernandez, P. S.Amenta // *FASEB.* – 1995. – Vol. 9, № 14. – P. 1401–1410.

273. Mingeot-Leclercq M. P. Aminoglycosides: nephrotoxicity / M. P. Mingeot-Leclercq, P. M. Tulkens // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1999. –Vol. 43, № 5. – P. 1003–1012.

274. Pasipanodya J. G. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used / J. G. Pasipanodya, T. Gumbo // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2010. – Vol. 54, № 7, – P. 2847–2854.

275. Pathology of the mouse / [editor Robert Maronpot; associate editors: Gary Boorman, Beth Gaul]. – Vienna: Cache River Press, 1999. – 700 p.

276. Portal streamlining as a cause of nonuniform hepatic distribution of



sodium pertechnetate during per-rectal portal scintigraphy in the dog / G. B. Daniel, R. C. DeNovo, D. S. Sharp [et al.] // *Vet. Radiol. Ultrasound.*–2004.

–  
Vol. 45. –P. 78–84.

277. Prabhakar M. Bone marrow, thymus and blood: changes across the lifespan / M. Prabhakar, B. Ershler, L. Longo Dan // *Aging health.* – 2009. – Vol. 5, № 3. – P. 385–393.

278. Role of hepatic stellate cells in the early phase of liver regeneration in rat: formation of tight adhesion to parenchymal cells [electronic resource] / A. Mabuchi, I. Mullaney, A. M. Wheatley // *Comp Hepatol.* – 2004. – Vol. 3, Suppl 1. – 3 p.– Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2410248/>

279. Role of perivenous hepatocytes in taurolithocholate-induced cholestasis in vivo / A. Mottino, B. Tuchweber, G. L. Plaa [et al.] // *Toxicol. Lett.*, – 2000, – Vol. 116.– P.69–77.

280. Roskams T. A. Progenitor cells in diseased human liver / T. A. Roskams, L. Libbrecht, V. J. Desmet // *Semin. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 385–396.

281. Ruslami R. Pharmacokinetics and tolerability of a higher rifampin dose versus the standard dose in pulmonary tuberculosis patients / R. Ruslami, M. J. Hanneke Nijland, B. Alisjahbana // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2007. – Vol. 51, № 7, – P. 2546–2551.

282. Sánchez A. Growth factor- and cytokine-driven pathways governing liver stemness and differentiation / A. Sánchez, I. Fabregat // *World J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, № 41. – P. 5148–5161.

283. Schmid-Hempel P Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for ‘macroscopic phenomena’ such as virulence / P. Schmid-Hempel // *Philosophical transactions of the royal society.* – 2009. – Vol. 364 – P. 85–98.

284. Shen X. CD4 T cells promote liver inflammation/injury by reversesignaling via CD40 without de novo activation /X. Shen, Y. Wang, F. Gao

// Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 5. – P. 1537–1546.

285. Short – term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children / F. Alvarez, M. Ciocca, C. Canero-Velasco [et al.] // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 222–227.

286. Singh J. Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors / J. Singh, A. Arora, P. K. Garg // Postgrad Med J. – 1995. – Vol. 71. – P. 359–362.

287. Sit`aj S. Klinische und experimentale aspecte der balnetherapie bei theumatischen erkrankunger /S.Sit`aj. // Therapie Wache. – 1983. – V. 33, № 43. – S. 5639–5649.

288. Smedsrod B. Clearance function of scavenger endothelial cells [electronic resource] / B. Smedsrod // Comp Hepatol. – 2004. – Vol. 3, Suppl 1. – 14 p.– Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2409441/>

289. Stamm C. Fibronectins / C. Stamm, Y. Sarret // Path. Biol. – 1992. – Vol. 40, № 6. – P. 649–654.

290. Stem cells for liver tissue repair: current knowledge and perspectives / P.A. Lysy, D. Campard, F. Smets [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 864–875.

291. Subdivision of hexagonal liver lobules into a structural and functional unit / A. Rappaport, Z. Borowy, W. Lougheed [et al.] // Anat Rec. – 1954. – Vol. 119 – P. 11–34.

292. Tarantino G. Drug-induced liver injury: Is it somehow foreseeable / G. Tarantino, N. D. Matteo, D. Capone // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – Vol. 15, № 23. – P. 2817–2833.

293. Teutsch H. F. Three-dimensional reconstruction of parenchymal units in the liver of the rat / H. F. Teutsch, D.Schuerfel, E. Groezinger // Hepatology. – 1999. – Vol. 29. – P. 494–505.

294. The role of xenobiotic metabolizing enzymes in arylamine toxicity and carcinogenesis: functional and localization studies / K. F. Windmill, R. A McKinnon, X. Zhu [et al.] // Mutat Res. – 1997. – № 12. – P.153–160.

295. Thong B. Update on the management of antibiotic allergy, allergy asthma / B. Thong // *Immunol Res.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 77–86.

296. Transplantation of fetal liver epithelial progenitor cells ameliorates experimental liver fibrosis in mice / J. F. Zheng, L. J. Liang, C. X. Wu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 45. – P. 7292–7298.

297. Vamvakas S. On the role of DNA double-strand breaks in toxicity and carcinogenesis / S. Vamvakas, E. H. Vock, W. K. Lutz // *Crit Rev Toxicol.* – 1997, – № 2, – P.155–174.

298. Wake K. Karl Wilhelm Kupffer and his contributions to modern hepatology [electronic resource] / K. Wake // *Comp Hepatol.* – 2004. – Vol. 3, Suppl 1. – 7 p.– Link: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2410225/>

299. Wake K. Sinusoidal ultrastructure evaluated during the revascularisation of regenerating rat liver / K. Wack, M. Ross, V. Legarra // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33, – P. 363–378.

300. Wisse E. On the function of pit-cells, the liver-specific natural killer cells / E. Wisse, D. Luo, D. Vermijlen // *Semin. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 265–286.

301. Wud. C. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine / C. Wud, A. S. Boyd, K. J. Wood // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 4525–4535.

302. Xu C. P. Dynamic changes and mechanism of intestinal endotoxemia in partially hepatectomized rats / C. P. Xu, J. Liu, J. Liu Cetal. // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 26. – P. 3592–3597.

303. Zenewicz L. A. IL-22 but not IL-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation / L. A. Zenewicz, G. Yancopoulos, D. Valenzuela // *Immunity.* – 2007. – Vol. 27, № 4. – P. 647–659.

304. Zonal distribution of transcripts of four hepatic transcription factors in the mature rat liver/ K. O. Lindros, T. Oinonen, J. Issakainen [et al.] // *Cell Biol Toxicol.* – 1997. – Vol. 13 – P. 257–262.