

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ МОРФОЛОГІЮ ТА РЕПАРАТИВНІ
ВЛАСТИВОСТІ ПЕЧІНКИ**

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

margocvt@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників», № державної реєстрації 0118U004457.

Печінка є унікальним органом за своєю будовою та функціональним значенням для організму. В теперішній час доведено, що печінка, у поєднанні з іншими системами та органами, відповідає близько за 500 окремих функцій, і жоден пристрій не здатен відтворити одночасно всі ці функції [1]. Навіть апарат штучного діалізу лише частково може виконувати детоксикаційну функцію печінки при симптоматичному лікуванні печінкової недостатності. У зв'язку з викладеним вище, в умовах сьогодення, структурна організація печінки, можливість відновлення її будови і функції після впливу різноманітних несприятливих ендо- та екзогенних чинників є об'єктом численних досліджень [1].

Загальновідомо, що у більшості хребетних печінка – життєво-необхідний орган, при чому у м'ясоїдних ссавців печінка порівняно до маси тіла більша, ніж у травоядних. Печінка людини належить до паренхіматозних органів і є найбільшим не тільки з залозистих, а взагалі з внутрішніх органів [2,3].

Печінка суцільно покрита очеревиною, за винятком воріт печінки в поперечній борозні і задневерхнього заокругленого краю. Під очеревиною знаходиться фіброзна оболонка печінки – глісонова капсула. У місцях переходу очеревини з діафрагми на печінку, і з печінки на сусідні органи, утворюються зв'язки, що і утримують цей доволі важкий орган у природньому положенні. Крім того, серпоподібна зв'язка, направляючись сагітально по опуклій верхній (діафрагмальній) поверхні відділяє більшу праву долю печінки від лівої [2,4]. Середні відділи нижньої (вісцеральної) поверхні печінки розділені на дві долі воротами: квадратну (розміщену спереду від воріт) і хвостату долю (ззаду). Знизу серпоподібна зв'язка переходить у круглу зв'язку печінки, яка починається у лівій поздовжній борозні, а закінчується на передній черевній стінці біля пупка, і за походженням являє собою колишню пупкову вену плода [2,4].

Близько 75% крові, що надходить у печінку – це венозна кров, яка відтікає від тонкого та товстого кишечника, шлунка, підшлункової залози та селезінки по системі ворітної вени, внаслідок чого печінка першою отримує всі речовини, що всмоктуються в травному тракті: як поживні, так і токсичні. Решта 25% крові, яка потрапляє до печінки – це артеріальна кров з печінкової артерії. Взагалі печінка в спокої отримує приблизно 30% серцевого викиду. Печінкова судинна система динамічна, вона має значну

здатність як депонувати, так і віддавати кров – отже, функціонує як резервуар у межах загального кровообігу і динамічно регулює об'єм крові. У нормальних умовах 10-15% загального обсягу крові перебуває в печінці [3].

Кров з кінцевих гілок печінкової ворітної вени та печінкової артерії змішується під час потрапляння у синусоїди. Останні представляють собою своєрідні кровеносні капіляри, які розташовані радіально між печінковими балками, та сходяться від периферії часточки до її центральної вени (v.centralis), розташованої в центрі часточки [5].

Синусоїди – це розтягні судинні канали вистелені особливими ендотеліальними клітинами і обмежені по периметру гепатоцитами [2,3]. Коли кров тече через синусоїди, значна кількість плазми фільтрується в перисинусоїдальний простір між ендотелієм і гепатоцитами (простір Діссе), де відбувається утворення лімфи [6]. Змішана кров протікає через синусоїди і впадає в центральну вену кожної часточки. Остання утворюється на межі верхньої і середньої третин часточки і направляється до її основи [6]. Вени, що виходять з кількох сусідніх часточок, утворюють збірні вени, які зливаються в печінкові вени, а ті потім впадають у нижню порожнисту вену.

Клітини Купфера (також відомі як синусоїдальні макрофаги або клітини Купфера-Бравіча) – це ендотеліальні клітини печінки, що мають зірчасту форму і здатні перетворюватися в спеціалізовані макрофаги, які знаходяться в синусоїдах печінки, поряд з іншими ендотеліальними клітинами, ямковими клітинами (Піт-клітини) та клітинами Ito. Клітини Купфера вперше описав в 1876 році коли Карл Фон Купфер, назвавши їх «Sternzellen» (зірчасті клітини). Вони мають широкий діапазон мінливості за розмірами і формою (мають амебоїдну форму) і прикріплюються до клітин синусоїдального ендотелію [7]. На їх поверхні містяться мікрворсинки, псевдоподії та ламеліподії, які можуть виступати у будь-якому напрямку. Мікрворсинки та псевдоподії беруть участь у ендоцитозі частинок. Ці клітини також містять у цитоплазмі апарат Гольджі, рибосоми, центріоли, мікрофіламенти та мікротрубочки. Ядро яйцеподібне або з виступом і може бути часточковим [7]. Клітини можуть відрізнятися складом ферментів, ультраструктурною будовою та функціями, залежно від їх розташування. Клітини Купфера розташовуються як централобулярно, так і в перипортальних зонах печінки, але кількість їх, як правило, більше саме в перипортальних зонах, зазвичай такі клітини мають великі розміри.

Основна роль клітин Купфера полягає в очищенні крові від «сміття» (патогенних імунних комплексів, ліпідів, пухлинних клітин, ендотоксинів), що відбувається шляхом фагоцитозу, або піноцитозу. Тривалість життя клітини Купфера оцінюється, в середньому, в

3,8 доби. Клітини Купфера мають здатність, до проліферації, за рахунок чого відбувається самовідновлення популяції даних клітин. При утворенні в печінці гранульоми, клітини Купфера мають здатність трансформуватися у багатоядерні гігантські клітини [7].

Печінкові зірчасті клітини (клітини Ito) складають приблизно 5% клітин печінки і знаходиться в просторі Діссе (між клітинами синусоїдального ендотелію та поверхнею гепатоцитів). У нормальній здоровій печінці зірчасті клітини перебувають в спокої, і є основним місцем зберігання в організмі вітаміну А в характерних ліпідних краплях. Відомо, що ці універсальні клітини відіграють вирішальну роль у розвитку печінки, регенерації та модулюванні імунологічних реакцій всередині печінки. Коли печінка пошкоджена токсинами або вірусною інфекцією, гепатоцити та імунні клітини вивільняють фактори, які спонукають зірчасті клітини зазнавати різкої трансформації в те, що називається активованим станом [8].

Активовані клітини перетворюються в проліферативні, скоротливі та фіброгенні міофібробласти, які здатні виділяти білковий комплекс, що включає колагени, глікопротеїни та протеоглікани. Зазначений процес є необхідним для забезпечення загоєння пошкодженої печінки. Натомість, за умов тривалої дії патогенного чинника зірчасті клітини залишаються активованими і виділяють надмірну кількість колагену, що призводить до фіброзу печінки. Останній, з часом може трансформуватися в цироз, з розвитком хронічної печінкової недостатності [8].

Прошарки сполучної тканини, що розповсюджуються вглиб паренхіми від фіброзної капсули, розділяють печінку на часточки, які і є структурно-функціональними одиницями печінки. Часточка печінки складається з пластин гепатоцитів (радіальні ряди балок від центральної вени), і в цілому має форму шестикутної призми діаметром 1,0-1,5 мм і висотою 1,5-2 мм. Загальна кількість часточок – близько 500 тисяч. Часточка печінки побудована з печінкових балок, що у вигляді тяжів радіально сходяться від периферії до центру. Кожна балка складається з двох рядів гепатоцитів, і на поверхнях балок, що торкаються одна одної, печінкові клітини мають невеликі заглиблення у вигляді жолобків, які збігаються й утворюють просвіт жовчного капіляра – початковий відділ жовчовивідних шляхів [2,3]. Жовчні капіляри – це розширений до 0,5-1 мкм міжклітинний простір між гепатоцитами, що має короткі сліпі відгалуження (проміжні каналці Герінга), що заходять між сусідніми гепатоцитами. Жовчні капіляри сліпо починаються на центральному кінці печінкової балки, а на периферії часточки переходять у міжчасточкові протоки (ductuli interlobulares). Гепатоцити виділяють жовч у капіляри і вона стікає паралельно синусоїдам, але у зворотному напрямку відносно руху крові. На кінцях капілярів жовч стікає вже в справжні протоки (міжчасточкові), вистелені епітеліальними клітинами. Міжчасточкові жовчні протоки з'єднуються переходять послідовно у сегментарні, секторальні та у правий і лівий (часткові) печінкові протоки, що зливаються в загальну печінкову протоку [2,3].

В тонких прошарках сполучної тканини, які розділяють печінку на часточки розташовані так звані печінкові триади, що складаються з п'яти елементів,

які знаходяться поруч: міжчасточкової жовчної протоки, артерії, вени, лімфатичної судини, нервової гілки. Спочатку «тріада» включала лише перші три утворення і була названа так до того, як у її структурі були виявлені лімфатичні судини та нервові гілки [3].

Клітинну основу паренхіми печінки складають гепатоцити. Відомо, що печінка містить понад 100 мільярдів гепатоцитів [9]. Гепатоцити складають від 60% до 80% маси печінки; мають інтенсивний і високоспеціалізований клітинний метаболізм, містять багато специфічних ферментів, яких немає більше ні в яких тканинах чи органах [10]. Гепатоцити, зазвичай, мають полігональну форму діаметром 20-25 мкм, з'єднуються один з одним в анастомозуючих пластинах, з межами, які стикаються або з синусоїдами, або з суміжними гепатоцитами.

Більшість гепатоцитів – одноядерні клітини, лише незначна кількість таких клітин містить два або кілька ядер. Гепатоцити мають багато мітохондрій, виражену ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі, значне число рибосом, лізосом, а також мікротілець з продуктами метаболізму жирних кислот. В цитоплазмі їх багато зерен глікогену. Гепатоцити відносяться до стабільних клітин, тобто таких, що мають обмежене число можливих поділів за час життя кожної окремої клітини при регенерації пошкоджень печінки [9,10].

Вважається, що печінка – це умовно відновлювальний орган, тобто вона є одним з небагатьох органів здатних відновлювати первісний розмір навіть при збереженні всього лише 25% здорової тканини. Наприклад, після часткової резекції чи травми з втраченою до 75% паренхіми, для швидкого повернення печінки до своїх первісних розмірів, її фрагменти, що залишилися, починають збільшуватися в розмірі, і часто це відбувається завдяки збільшенню розміру самих клітин (гіпертрофії), але не завдяки збільшенню їх кількості [1,11].

Таким чином, первісно здорова печінка може повністю відновити первинну масу, але в ракурсі медичної термінології таке явище швидше слід називати не регенерацією печінки, а компенсаторною реакцією, яка проявляється гіпертрофією (збільшенням розмірів клітин), з подальшою гіперплазією (збільшенням кількості гепатоцитів) [11,12]. Натомість, більшість механізмів, які забезпечують саме регенерацію печінки, залишаються остаточно не вивченими. Зокрема, при дослідженнях печінки дорослих мишей було виявлено, що більшість клітин в печінці виникає постнатально. Зміни в маркуванні клітин показали, що немає особливої зони для проліферації гепатоцитів, і вони поновлюються в усіх ділянках печінкової часточки, припускається, що гепатоцити забезпечуються постнатальною реплікацією. До того ж клітини жовчних проток оновлюються швидше, ніж гепатоцити [13].

Серед відомих способів запуску процесів регенерації у піддослідних тварин науковці вже багато років віддають перевагу дослідженням регенерації печінки після часткової гепатектомії, як найбільш прогнозованої [13,14]. Процес регенерації поділяється на три важливі фази, починаючи з першої фази – ініціації або праймінгу, яка включає надмірну експресію специфічних генів для підготовки клітин печінки до реплікації; друга – фаза проліферації, в якій клітини печінки проходять ряд циклів збільшення та поділу,

і яка є найменш дослідженою і третя – це фаза гальмування і зупинки регенеративного процесу, яка забезпечує запобігання утворенню надмірної кількості печінкової тканини, чи розвитку пухлин внаслідок недостатнього контролю регенерації [12,14].

На цей час було проведено безліч досліджень зі спробами достовірно розшифрувати всі процеси регенерації печінки (поділ, ріст з стовбурових клітин, чи ін.). Слід зазначити, що оборот гепатоцитів повільний, наприклад, тривалість життя гепатоцитів у дорослих мишей і щурів коливається від 200 до 400 діб. Тому, для отримання результатів дослідження регенерації хоча б однієї чверті або половини маси гепатоцитів, печінки піддослідних тварин, необхідно очікувати близько 3-6 місяців [1,13,15].

Дослідженнями останніх років у зрілій печінці людини та інших ссавців виявлено основні різновиди клітин, які можна віднести до стовбурових – клітин-попередників печінки – так звані овальні клітини, малі гепатоцити, епітеліальні клітини печінки і мезенхімоподібні клітини [12,16]. Як відомо, всі стовбурові клітини володіють двома невід’ємними властивостями: самовідновлення, тобто здатність зберігати незмінний фенотип після поділу (без диференціювання) і потентність (можливість диференціюватися), тобто здатність давати потомство в вигляді спеціалізованих типів клітин. Овальні клітини в печінці щура були відкриті ще наприкінці минулого століття, проте походження їх досі остаточно не з’ясовано. Не виключено, що вони є похідними клітинних популяцій кісткового мозку, але даний факт піддається сумніву [16].

Масова проліферація овальних клітин спостерігається при різноманітних ураженнях печінки. Наприклад, істотно збільшення числа овальних клітин відзначено у хворих на хронічний гепатит С, гемохроматоз, і безпосередньо корелює з тяжкістю ураження печінки. У дорослих гризунів овальні клітини активуються для подальшого розмноження в тому випадку, коли блокована реплікація самих гепатоцитів. Здатність овальних клітин до диференціювання в гепатоцити і холангіоцити (біпотенціальне диференціювання) доведено в клінічних дослідженнях. Також показана можливість підтримки розмноження цих клітин в умовах *in vitro* [14].

Малі гепатоцити вперше описані і виділені в 1995 році з непаренхімної фракції печінки щурів. Дані клітини дійсно мають менший розмір, ніж звичайні гепатоцити, можуть розмножуватися і перетворюватися в зрілі гепатоцити в умовах *in vitro*. Показано, що малі гепатоцити експресують типові маркери печінкових клітин попередників – альфа-фетопротеїн і цитокератини, що свідчить про їх теоретичну здатність до біпотенціального диференціювання [17].

Популяція так званих непаренхіматозних епітеліальних клітин була виявлена у щурів в 1984 році. Ці клітини схожі маркерами на гепатоцити і дуктальні клітини, але все ж дещо відрізняються від них. Близько 10 років тому ці клітини-попередники були виділені і у дорослої людини. Непаренхіматозні епітеліальні клітини-попередники, що експресують як біліарний, так і гепатоцитарний фенотипи, активуються та беруть участь у регенерації при хронічному або масивному ураженні печінки. Фенотипічно вони відрізняються від овальних клітин і можуть в умовах

in vitro диференціюватися в гепатоцитоподібні клітини [18].

Виявлені в печінці людини мезенхімоподібні клітини, подібно іншим мезенхімальним стовбуровим клітинам, мають високий проліферативний потенціал. Поряд з мезенхімальними маркерами і маркерами стовбурових клітин, ці клітини експресують маркери дуктальних клітин та гепатоцитарні маркери. Пересажені в печінку мишей з імунodefіцитом ці клітини-попередники утворюють мезенхімоподібні островці людської печінкової тканини, що виробляють людський альбумін, альфа-фетопротеїн і преальбумін [19].

В теперішній час доведено, що клітини печінки, гепатоцити, регулярно оновлюються, проте довгий час ніхто не знав, за рахунок яких механізмів це відбувається. З’явилася навіть гіпотеза, що самі гепатоцити зберігають здатність до поділу. Що, однак, уявлялося мало ймовірним, тому що зрілі клітини печінки мають власний хромосомний набір: зі збільшеним числом хромосом вони можуть синтезувати більше білків (що дуже важливо, враховуючи активну метаболічну роботу печінки). Проте вони не здатні до нормального поділу, при якому кожній клітині-нащадку діставався правильний хромосомний набір [20].

Використовуючи методи клітинного маркування, дослідникам з Медичного інституту Говарда Хьюза вдалося виявити в печінці стовбурові клітини. Роел Нусс і співробітники його лабораторії стежили за тим, як різні тканини живих мишей відповідають на молекулярні сигнали білків Wnt, котрі є одними з головних регуляторів клітинного ділення, і від них багато в чому залежить доля стовбурових клітин [21].

Сучасними дослідженнями поруч з центральною веною печінки виявлені кластери клітин, у яких звичайний диплоїдний набір хромосом (на відміну від зрілих клітин, які є поліпоїдами), та наявна здатність до активномітотичного поділу. Нашадки таких клітин набувають ознак зрілих гепатоцитів, множачи, зокрема, хромосомний набір. При цьому частина клітин після поділу залишається в колишньому стані, чим досягається підтримання популяції стовбурових клітин. Сигнальні білки Wnt, що підтримують клітини в стовбуровому стані, надходять з ендотелію, який вистилає центральну вену, тобто, щоб диференціюватися в зрілий гепатоцит, стовбуровій клітині достатньо переміститися подалі від місця походження, що притаманно для стовбурових клітин інших тканин [21].

Незважаючи на доведену наявність в печінці стовбурових клітин, культивування гепатоцитів *in vitro* й досі є не вирішеною проблемою. При виділенні гепатоцитів велика кількість клітин гине, а у тих, що вижили, змінюються адгезивні властивості клітинної поверхні так, що їх прикріплення на культуральному пластинці з метою подальшого культивування та накопичення відбувається з великими втратами. При подальшому тривалому культивуванні гепатоцити втрачають ряд своїх функціональних властивостей [22], і це вже не кажучи про непереборні складності щодо відтворення анатомічної цитоархітекtonіки печінки [12].

За останні роки проведено чимало експериментів по збиранню клітинних мікрокомплексів (до скла-

ду яких як правило входять клітини печінки людини, сполучнотканинні фібробласти як допоміжні клітини, клітини епітелію пупкової вени для формування кровоносних судин), які поміщають в різні органічні чи неорганічні середовища, з наступним вживанням в піддослідний організм. В дослідженнях такі комплекси прищепляють в печінкову паренхіму, жирову тканину, селезінку, лімфатичні вузли, вживлюють в кровоток та ін. І кожного разу кілька факторів одночасно впливають на прищеплення (характеристики реципієнта, реакція біокомплексної матриці, спосіб введення і т.д.) [23]. Крім того, існує проблема чіткого відстеження вживлених клітин в організмі хазяїна, що необхідно для визначення їх локалізації, швидкості прищеплення, вивчення подальшого розвитку.

Отже, на сьогоднішній день алотрансплантація донорської печінки є єдиним радикальним методом лікування хворих з незворотнім, прогресуючим ураженням печінки, коли інші альтернативні методи лікування відсутні. При цьому, завдяки потужній системі регенерації, через 4-6 місяців печінка донора повністю відновлює свою масу [24,25].

За даними Єдиної системи пересадки органів (UNOS – United Network for Organ Sharing), сучас-

не виживання пацієнтів з пересаженою печінкою становить 85-90% через рік після операції і 75-85% – через п'ять років. За прогнозами, 58% реципієнтів мають шанси прожити до 15 років [25].

По мірі вдосконалення хірургічних методів пересадки, відкриття нових центрів трансплантології і умов зберігання і транспортування печінки, число операцій по пересадці неухильно зростає: станом на 1997 в світі щорічно проводилося до 8000 операцій з пересадки печінки, а в 2015 році за даними ВООЗ було здійснено вже 27759 (причому на США припадає більша частина трансплантацій). Але потреба в трансплантаціях все ж таки значно перевищує їх кількість, що пов'язано з постійною нестачею донорських органів, дорожнечою оперативного лікування та інших численних проблем [25].

Таким чином, незважаючи на стрімкий розвиток трансплантології, традиційна пересадка печінки в теперішній час не може повністю задовольнити потреби практичної медицини, що створює необхідні передумови для пошуку альтернативних, більш економних і ефективних стратегій відновлення печінки, які ґрунтуються на вичерпних знаннях структурної організації та репаративних властивостей органу.

Література

1. Boeter YeS, Penning J, Spee LC, Schneeberger BK. Hydrogels for Liver Tissue Engineering. *Bioengineering* (Basel, Switzerland). 2019;6(3):59. Available from: <https://doi.org/10.3390/bioengineering6030059>
2. Kostilenko YuP, Starchenko II, Priluckij OK, Grin VG. *Anatomiya lyudini, kurs lekciy*. Poltava: 2015. 189 s. [in Ukrainian].
3. The Liver and Biliary System: Introduction and Index. 2018-12-04. Available from: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/liver>
4. Hikspoors PJM Jill, Mathijs MJP Peeters, Nutmethe Kruepunga, Hayelom K Mekonen, Greet MC Mommen, Köhler S Eleonore, Wouter H Lamers. Human liver segments: role of cryptic liver lobes and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry. *Sci Rep*. 2017;7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16840-1>
5. Mustafin AH, Gricenko AI, Pogadaev VV, Ishtukov RR. K voprosu o rezekcii pecheni. *Kreativnaya hirurgiya i onkologiya*. 2013;1(2):21-6. [in Russian].
6. Elke A Ober, Frédéric P Lemaigre. Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. *Journal of Hepatology*. 2018 May;68(5):1049-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.005>
7. Basit H, Tan ML, Webster DR. Histology, Kupffer Cell. [Updated 2019 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493226/>
8. University of Colorado. VIVO Pathophysiology. [Internet] "Hepatic Stellate Cells (Ito Cells)" accessed March 2020. Available from: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/liver/stellate.html>
9. Visconti RP, Kasyanov V, Gentile C, Zhang J, Markwald R, Mironov V. Towards organ printing: engineering an intra-organ branched vascular tree. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010;10(3):409-20. Available from: <https://doi.org/10.1517/14712590903563352>
10. Li AP. Human hepatocytes: isolation, cryopreservation and applications in drug development. *Chem. Biol. Interact*. 2007;168:16-29.
11. Rmilah AA, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg S. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2019;8(3):340. DOI: 10.1002/wdev.340
12. Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Translational Research*. 2014;163(4):352-62.
13. Magami Y, Azuma T, Inokuchi H, Kokuno Sh, Moriyasu F, Kawai K, Hattori T. Cell proliferation and renewal of normal hepatocytes and bile duct cells in adult mouse liver. *Liver*. 2002 October 18;22(5):419-25. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2002.01702.x>
14. Rmilah AA, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg S. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019 May;8(3):e340.
15. Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018;15(12):738-52. DOI: 10.1038/s41575-018-0065-y
16. Elke A Ober, Frédéric P Lemaigre. Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. *Journal of Hepatology*. 2018 May;68(5):1049-62. DOI: doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.005
17. Zhang H, Liu Z, Li R, Wang D, Liu W, Li J, et al. Transplantation of embryonic small hepatocytes induces regeneration of injured liver in adult rat. *Transplant Proc*. 2009 Nov;41(9):3887-92. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.06.205
18. Khoo DN, Najimi M, Sokal EM. Epithelial cells with hepatobiliary phenotype: is it another stem cell candidate for healthy adult human liver? *World J Gastroenterol*. 2007 Mar 14;13(10):1554-60. DOI: 10.3748/wjg.v13.i10.15542007
19. Maria P de Miguel, Prieto I, Moratilla A, Arias J, Aller MA. Mesenchymal Stem Cells for Liver Regeneration in Liver Failure: From Experimental Models to Clinical Trials. *Stem Cells International*. 2019. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/3945672>
20. Comai L. The advantages and disadvantages of being polyploid. *Nat Rev Genet*. 2005;6(11):836-46.
21. Wang B, Zhao L, Fish M, Catriona Y Logan, Nusse R. Self-renewing diploid Axin2⁺ cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature*. 2015;524:180-5. DOI: 10.1038/nature14863
22. Yamaguchi T, Matsuzaki J, Katsuda T, Saito Y, Saito H, Ochiya T. Generation of functional human hepatocytes in vitro: current status and future prospects. *Inflammation and Regeneration*. 2019;39. DOI: 10.1186/s41232-019-0102-4
23. Nevi L, Safarikia S, Di Matteo S, Biancanello F, Chiappetta MF, Cardinale V. Hyaluronan-Based Grafting Strategies for Liver Stem Cell Therapy and Tracking Methods. *Stem cells international*. 2019;2019. DOI: 10.1155/2019/3620546
24. Weber A, Groyer-Picard MT, Franco D, Dagher I. Hepatocyte transplantation in animal models. *Liver Transplantation*, 2009;15(1):7-14. DOI: 10.1002/lt.21670
25. Huizen J. How long will I survive after a liver transplant? *Medical News Today*. 2018 May 10. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/321754>

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ МОРФОЛОГІЮ ТА РЕПАРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЕЧІНКИ

Мустафіна Г. М., Старченко І. І., Кока В. М., Лукачина Є. І.

Резюме. В роботі, на підставі аналізу сучасних наукових літературних джерел, викладені дані щодо будови і функціональних особливостей печінки. Описано сучасні підходи до вивчення даного органу на макроскопічному і мікроскопічному рівнях.

У статті приділено увагу структурній організації жовчовидільної системи печінки. Акцентується увага на особливостях кровообігу печінки, при цьому відзначається, що печінка бере участь в регуляції загального кровотоку, є своєрідним «депо» крові, що має важливе значення в розвитку шоків різних етіологій. Наведена гістологічна характеристика печінкових порталних трактів.

Описані сучасні наукові дані щодо гістологічної архітектури печінкової паренхіми, надані уявлення про структурно-функціональні одиниці печінки, детально описані основні клітини паренхіми печінки – гепатоцити.

На підставі сучасних літературних даних описано будову печінкових синусоїдів, акцентується увага на відсутності єдиної точки зору на походження і функцію розташованих тут клітинних елементів, таких як клітини Купфера і клітини Іто. Значну увагу приділено питанням репаративних можливостей печінки. Відомо, що печінка має високу регенеративну здатність, проте механізми даного процесу на протязі тривалого часу залишалися недостатньо вивченими.

В останні роки значно змінилися уявлення про механізми регенерації печінкової паренхіми в зв'язку з відкриттям особливого різновиду клітин, які на підставі морфогенетичних властивостей можна віднести до стовбурових. Популяцію описаних клітинних елементів складають так звані овальні клітини, малі гепатоцити, епітеліальні клітини печінки і мезенхімоподібні клітини. Експериментальні дослідження, проведені в умовах *in vitro* і *in vivo* дозволяють припустити, що при наявності стимулюючих факторів подібні клітинні елементи можуть стати джерелами поповнення популяції гепатоцитів.

У той же час, питання відновлення печінки на органному рівні залишаються відкритими, так як відновити оригінальну макроструктуру печінки після значних пошкоджень у людини на сьогоднішній день не представляється можливим. Таким чином, трансплантація печінки, на сьогоднішній день залишається найбільш дієвим і радикальним методом лікування хворих з прогресуючою печінковою недостатністю.

Ключові слова: печінка, репаративна регенерація, гепатоцит, стовбурові клітини.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ МОРФОЛОГИЮ И РЕПАРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПЕЧЕНИ

Мустафина Г. М., Старченко И. И., Кока В. Н., Лукачина Е. И.

Резюме. В работе, на основании анализа современных научных литературных источников, изложены данные относительно строения и функциональных особенностей печени. Описаны современные подходы к изучению данного органа на макроскопическом и микроскопическом уровнях.

В статье уделено внимание особенностям кровообращения печени, при этом отмечается, что печень принимает участие в регуляции общего кровотока, является своеобразным «депо» крови, что имеет важное значение в развитии шоковых состояний различной этиологии. Приведена гистологическая характеристика печёночных порталных трактів.

Описаны современные научные данные относительно гистологической архитектоники печеночной паренхимы, даны представления о структурно-функциональных единицах печени, детально описаны основные клетки паренхимы печени – гепатоциты.

На основании современных литературных данных описано строение печёночных синусоидов, акцентируется внимание на отсутствии единой точки зрения на происхождение и функцию расположенных здесь клеточных элементов, таких как клетки Купфера и клетки Ито. Значительное внимание уделено вопросам репаративных возможностей печени. Известно, что печень обладает высокой регенеративной способностью, однако механизмы данного процесса на протяжении длительного времени оставались недостаточно изученными.

В последние годы значительно изменились представления о механизмах регенерации печёночной паренхимы в связи с открытием особой разновидности клеток, которые на основании морфогенетических свойств можно отнести к стволовым. Популяцию описанных клеточных элементов составляют так называемые овальные клетки, малые гепатоциты, эпителиальные клетки печени и мезенхимоподобные клетки. Экспериментальные исследования, проведенные в условиях *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что при наличии стимулирующих факторов подобные клеточные элементы могут стать источниками пополнения популяции гепатоцитов.

В тоже время, вопросы восстановления печени на органном уровне остаются открытыми, так как возобновить оригинальную макроструктуру печени после значительных повреждений у человека на сегодняшний день не представляется возможным. Таким образом, трансплантация печени, на сегодняшний день остаётся наиболее действенным и радикальным методом лечения больных с прогрессирующей печёночной недостаточностью.

Ключевые слова: печень, репаративная регенерація, гепатоцит, стволовые клетки.

MODERN VIEWS ON THE FUNCTIONAL MORPHOLOGY AND REPARATIVE PROPERTIES OF THE LIVER

Mustafina H. M., Starchenko I. I., Koka V. M., Lukachina Ye. I.

Abstract. In the work, on the basis of an analysis of modern scientific literature, the presented data on the structure and functional features of the liver. Modern approaches to the study of this organ at the macroscopic and microscopic levels are described.

The article focuses on the structural organization of the biliary system of the liver. Attention is focused on the features of the blood circulation of the liver, while it is noted that the liver takes part in the regulation of general blood flow, is a kind of “depot” of blood, which is important in the development of shock conditions of various etiologies. A histotopographic characteristic of the hepatic portal tract is given.

Modern scientific data on the histological architecture of the liver parenchyma are described, ideas about the structural and functional units of the liver are given, and the main cells of the liver parenchyma, hepatocytes, are described in detail.

Based on modern literature data, the structure of the hepatic sinusoids is described, attention is focused on the lack of a single point of view on the origin and function of the cellular elements located here, such as Kupffer cells and Ito cells. Considerable attention is paid to the reparative capabilities of the liver. It is known that the liver has a high regenerative ability, however, the mechanisms of this process for a long time remained insufficiently studied.

In recent years, ideas about the mechanisms of regeneration of the hepatic parenchyma have changed significantly in connection with the discovery of a special variety of cells, which, on the basis of morphogenetic properties, can be attributed to stem cells. The population of cell elements described is made up of so-called oval cells, small hepatocytes, liver epithelial cells and mesenchym-like cells. Experimental studies conducted in vitro and in vivo suggest that in the presence of stimulating factors, such cellular elements can become sources of replenishment of the hepatocyte population.

In recent years, ideas about the mechanisms of regeneration of the hepatic parenchyma have changed significantly in connection with the discovery of a special variety of cells, which, on the basis of morphogenetic properties, can be attributed to stem cells. The population of cell elements described is made up of so-called oval cells, small hepatocytes, liver epithelial cells and mesenchym-like cells. Experimental studies conducted in vitro and in vivo suggest that in the presence of stimulating factors, such cellular elements can become sources of replenishment of the hepatocyte population.

At the same time, the issues of liver restoration at the organ level do remain open, since it is not currently possible to resume the original macrostructure of the liver after significant damage in humans. Thus, liver transplantation remains by far the most effective and radical method of treating patients with progressive hepatic insufficiency.

Key words: liver, reparative regeneration, hepatocyt, stem cells.

*Рецензент – проф. Проніна О. М.
Стаття надійшла 10.05.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-48-52

УДК 616.9:575

Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В.

ГЕНЕТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

Полтавський національний педагогічний університет імені В. Г. Короленка (м. Полтава)

berezan74@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Актуальні технології спеціальної освіти і соціальної роботи в соціумі» (№ державної реєстрації 0118U004314).

Вступ. Інфекційні хвороби є головною причиною смерті людей. Довгий час вони вважалися патологією, у розвитку якої генетичні особливості організму людини відіграють незначну роль. Визначальним чинником інфекцій вважалася патогенність мікроорганізмів. Однак давно помічено, що смертність від інфекційних захворювань має родинний характер (рис.).

Уже прості близнюкові дослідження показали, що монозиготні близнята, порівняно з дизиготними, демонструють значно вищу конкордантність стосовно низки поширених інфекційних захворювань. Так ризик захворіти на туберкульоз, проказу або синусит у монозиготного близнюка пробанда виявився у три рази вищий, ніж у дизиготного [2]. Правда, вибірки цих досліджень були незначні (кілька десятків пар близнят) і тому їх результати потребують підтвердження. Більш ймовірними є дані стосовно отиту середнього вуха, які були одержані на вибірках у кілька тисяч пар близнят [3]. Результати цього дослідження

показали, що конкордантність монозиготних близнят за цієї хвороби у 1,5 рази вища, ніж дизиготних, а коефіцієнт успадкованості гострої форми отиту становив 57%, а хронічної – 88%. Але найбільш переконливим підтвердженням ролі генетичних особливостей організму у визначенні схильності до інфекційного захворювання є мутація гена *DARC*, яка спричинює нездатність еритроцитів формувати на своїй зовнішній мембрані специфічні рецептори, за допомогою яких малярійний плазмодій проникає в клітину [4].

Мета статті полягає в теоретичному аналізі сучасних генетичних досліджень схильності та резистентності людини до інфекційних чинників.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження генетики інфекційних захворювань здійснюється кількома напрямками: моногенна схильність до численних інфекцій, моногенна схильність до окремих інфекцій, моногенна резистентність до окремих патогенних агентів та полігенна схильність до окремих інфекційних захворювань [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Моногенна схильність до численних інфекцій. Клінічно описана етіологія понад 200 первинних імунodefіци-