

В.А. Туманский¹, А.А. Гаврилюк²

Основные параметры вирус-индуцированной гибели и регенерации гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах

¹Запорожский государственный медицинский университет,²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, вирус-индуцированная деструкция, биопсия печени.

На основании патогистологических и иммуногистохимических исследований биоптатов печени 230 больных хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С представлены возможности микроскопического и иммуногистохимического выявления вирус-индуцированной гибели и регенерации гепатоцитов в биопсиях печени больных.

Основні параметри вірус-індукованої загибелі й регенерації гепатоцитів при хронічних вірусних гепатитах

В.О. Туманський, А.О. Гаврилюк

На основі патогістологічних та імуногістохімічних досліджень печінкових біоптатів 230 хворих на хронічний вірусний гепатит В, С і В+С представлено можливості мікроскопічного й імуногістохімічного виявлення вірус-індукованої загибелі та регенерації гепатоцитів у біопсіях печінки хворих.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит, вірус-індукована деструкція, біопсія печінки.**Патологія.** – 2010. – Т.7., №3. – С. 94–98

Main parameters of virus-induced death and regeneration of hepatocytes in chronic viral hepatitis

V.A. Tumanskiy, A.A. Gavrilyuk

Possibilities of microscopic and immunohistochemical detection of virus-induced death and regeneration of hepatocytes in patients' liver biopsy were presented on the basis of pathohistological and immunohistochemical study of liver biopsy material of 230 patients with chronic viral hepatitis B, C and B+C.

Key words: chronic viral hepatitis, virus-induced destruction, liver biopsy.**Pathologia.** 2010; 7(3): 94–98

Хронические вирусные гепатиты В и С характеризуются малосимптомным течением, запоздалой диагностикой и терапией, осложняются развитием цирроза и рака печени [1,2], причем в ближайшие 10 лет прогнозируется увеличение частоты выявления хронического вирусного гепатита С на стадии цирроза печени или HCV-ассоциированной гепатокарциномы [2]. При генотипировании вирусов выяснилось, что в Европейских странах преобладает хронический вирусный гепатит С с генотипом 1b, который хуже поддается лечению, отличается более агрессивным течением, ускоренным прогрессированием с трансформацией в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Неблагоприятные последствия хронических вирусных гепатитов выдвигают на первый план поиск путей ранней диагностики и прогнозирования осложнений хронического гепатита для их патогенетической опережающей медикаментозной терапии.

Цель работы

Обозначить в биопсиях печени основные микроскопические и иммуногистохимические показатели вирусобуловленной гибели гептоцитов и их регенерации для прогнозирования течения хронического вирусного гепатита.

Материалы и методы исследования

Проведено патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов и лапароскопических биоптатов печени 230 пациентов в возрасте от 36 до 68 лет, больных хроническим

вирусным гепатитом С (120 человек), хроническим вирусным гепатитом В (60) и хроническим вирусным гепатитом В+С (50). Хронический вирусный гепатит В диагностировали в клинике инфекционных болезней по наличию в сыворотке крови больных HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, анти-HBe, ДНК HBV; хронический вирусный гепатит С верифицировали по наличию в сыворотке крови HCV IgG, анти-HCV IgM и РНК HCV.

Для патоморфологического исследования столбики ткани печени фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. В парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, проводилась обзорная световая микроскопия, подсчет количества телец Каунсилмена и очагов иммуноклеточного киллинга в дольках печени, определялось число перипортальных иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» и их протяженность, а также интенсивность иммуноклеточной инфильтрации портальных трактов и внутридольковых синусоидов. В соответствии с градациями R.G. Knodell с соавт. (1981) [12] и V. Desmet с соавт. (1995) [10], в биоптатах печени различали минимальный индекс гистологической активности гепатита (ИГА), составляющий 1–4 балла, низкий гистологический индекс (ИГА 5–8 баллов), умеренно активный гепатит (ИГА 9–12 баллов) и значительно активный гепатит (ИГА 13–18 баллов).

Непрямым иммунопероксидазным методом с системой визуализации DAKO EnVision (Дания) в парафиновых срезах иммуногистохимически

выявляли гепатоциты, инфицированные вирусом гепатита В (с использованием антител к HBsAg и HbcAg фирмы ДАКО Дания), клетки Купфера (с использованием моноклональных антител к CD-68-антигену), активированные CD8+ Т-киллеры (с помощью антител к CD8 антигенам), а также пролиферирующие клетки печени (с использованием антител к молекулам PSNA и Ki-67 фирмы ДАКО Дания).

Результаты и их обсуждение

На основании морфологических исследований биоптатов печени и клинико-лабораторных исследований у больных ранее [5] определены 3 основные модальности возможной прогрессии хронического вирусного гепатита: вирус-индуцированное разрушение гепатоцитов, деструкция печени активированными иммунными клетками и развитие фиброза печени. Проведенные в дальнейшем комплексные патогистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов печени показали, что при прогнозировании течения хронического вирусного гепатита в каждой из ее модальности целесообразно различать 3 аспекта: а) морфологически идентифицированные в биопсии больного признаки активации гепатита, б) приспособительные процессы, компенсирующие эту активацию и в) прогностические показатели прогрессии хронического гепатита, на которые целесообразно направить медикаментозную терапию для профилактики развития осложнений.

Основные параметры вирус-индуцированного повреждения и гибели гепатоцитов. При микроскопии биоптатов печени выявляются известные патогистологические признаки вирус-индуцированных повреждений гепатоцитов («песочные» и вакуолизированные ядра, жировая дистрофия гепатоцитов при хронической вирусном гепатите С (ХВГС) и «матово-стекловидные» гепатоциты при хронической вирусном гепатите В (ХВГВ)), а также идентифицируются признаки гибели гепатоцитов: «баллонный» цитолизис гепатоцитов, гепатоциты в разных фазах апоптоза или тельца Каунсилмена.

«Баллонный» цитолизис и апоптоз гепатоцитов обнаружен у всех больных с высоким индексом гистологической активности хронического вирусного гепатита, т. к. гепатотропные вирусы запускают сложные механизмы разрушения и апоптоза печеночных клеток, обусловленные репликативной активностью вирусов и деструктивной активностью клеток и антител иммунной системы. Несмотря на известный постулат о том, что инфицированная вирусом клетка погибает после репликации в ней вируса, молекулярные пути гибели вирус-инфицированных гепатоцитов окончательно не уточнены. В частности, на молекулярном уровне пока не изучен морфогенез «баллонного» цитолизиса («баллонной» дистрофии, дегенерации) одиночных гепатоцитов или групп печеночных клеток, которые наблюдаются в биоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом. Мнения исследователей разделились: одни считают «баллонный» цитолизис с кариопикнозом проявлением некроза гепатоцитов, другие, – что опустошение цитоплазмы гепатоцита при сохранном ядре является клеточно-инволютивной дистрофией, отражающей пе-

риод санации гепатоцитов после экзоцитоза вирусов без лизиса инфицированных вирусом клеток (недовоспроизводство органелл в связи с дефицитом пластических ресурсов клетки) [3].

Апоптоз гепатоцитов морфологически диагностируется в фазе его молекулярной инициации и в эффекторной фазе. Фаза молекулярной инициации апоптоза распознается по иммуногистохимически выявляемой экспрессии рецепторов и активаторов апоптоза, а эффекторная – по экспрессии реализующих его проэнзимов (инициирующих каспаз-2, -8, -9, -10) и «эффекторных» ферментов (эндонуклеаз и эффекторных каспаз-3, -6, -7). Известно, что многие протеины гепатотропного С-вируса (coreHCV, E1, E2, неструктурированные NS2 и NS3 протеины) повышают чувствительность инфицированных гепатоцитов к рецептор-опосредованному апоптозу, при этом CD8+Т-лимфоциты уничтожают инфицированные клетки, взаимодействуя с трансмембранными рецепторами гибели инфицированных гепатоцитов или освобождают для апоптоза гепатоцитов цитотоксические цитокины: γ -интерферон и α -туморонекротический фактор [11]. Проведенные исследования показали, что из всех иммуногистохимических маркеров эффекторной фазы апоптоза наиболее надежным является выявление экспрессии каспазы-3, свидетельствующей о необратимой апоптотической деградации клетки.

Фаза апоптотической деградации клетки также распознается при световой и электронной микроскопии. При микроскопической диагностике апоптоза необходимо учитывать, что даже при высоком индексе гистологической активности хронического вирусного гепатита среднее число апоптотически измененных гепатоцитов колеблется в среднем от 6 до 10 на дольку печени. При количественном определении апоптоза TUNEL-методом в биоптатах печени больных хроническим гепатитом С индекс апоптоза варьирует от 0,01% до 0,54% [16]. Обреченные на апоптотическую гибель гепатоциты характеризуются некоторыми микроскопическими отличиями. В ранней эффекторной фазе апоптоза определяется конденсация хроматина и пикноз ядра с выступами кариолеммы (ядро в виде тутовой ягоды) при сохранном ядрышке, или определяются уменьшенные в размерах, неправильной формы эозинофильные гепатоциты со значительным кариопикнозом; в фазе поздней апоптотической деградации гепатоциты имеют вид мелких ацидофильно-эозинофильных клеток с кариорексисом (тельца Каунсилмена) или эозинофильных клеток с гиперхромными апоптотическими фрагментами разрушенного ядра. Определяются также мелкие ацидофильные апоптотические остаточные тельца погибших гепатоцитов, размеры которых не более чем в 2–3 раза превышают размеры эритроцитов.

Иммунноклеточной составляющей вирус-индуцированного уничтожения гепатоцитов, определяемой в биоптатах печени, является значительное количество очагов иммунноклеточного киллинга с наличием в них гепатоцитов в фазе кариоцитоллизиса или апоптоза, а также наличие погибающих путем иммунного киллинга гепатоцитов в краевых зонах иммунноклеточных

«ступенчатых некрозов, порто-портальных и порто-центролобулярно-портальных иммуноклеточных «мостовидных некрозов». В наших исследованиях очаги иммуноклеточного киллинга в дольках печени выявлены у 74% больных ХВГС, у 64% больных ХВГВ и у 48% больных хроническим вирусным гепатитом В+С.

Проведенные исследования показали, что во внутри-дольковых очагах иммуноклеточного киллинга доминируют CD8+Т-лимфоциты, присутствуют CD68+макрофаги Купфера и одиночные рit-клетки, а в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» преобладают CD8+Т-лимфоциты и CD68+макрофаги, имеются рit-клетки, которые участвуют в иммуноклеточном уничтожении гепатоцитов [6,7]. Иммуные клетки индуцируют апоптоз гепатоцитов посредством лигандов к рецепторам смерти (TNF α , CD95, TRAIL, TGF- β) и путем освобождения цитотоксическими CD8+Т-лимфоцитами перфорина, поступающего в клетку по трансмембранным каналам и способствующего проникновению гранзима В [11]. Рit-клетки вызывают перфорин/гранзим-опосредованный апоптоз инфицированных вирусом гепатоцитов [19]. Клетки Купфера печени, секретируя интерлейкины 12 и 18, индуцируют перфорин/гранзимовую активность рit-клеток [20]. Проведенные исследования показали, что в очагах иммуноклеточного киллинга и в зонах иммуноклеточных «ступенчатых некрозов» в окружении иммунокомпетентных клеток также обнаруживаются гепатоциты, погибающие путем кариоцитоллизиса. Полагают, что кариоцитоллизис гепатоцитов вызывают рit-клетки после экзоцитоза ними перфорина [19].

Показатели вероятной гибели гепатоцитов определяются иммуногистохимическими методиками, к которым относят степень инфицирования вирусами гепатоцитов и значительное число гепатоцитов, экспрессирующих проапоптотические маркеры.

О возможной гибели гепатоцитов с определенной долей вероятности может свидетельствовать их инфицирование гепатотропными вирусами, определяемое по наличию в них вирусных антигенов. После репликации и высвобождения вирусов большинство гепатоцитов погибает, хотя допускается также возможность выживания части инфицированных гепатоцитов после экзоцитоза вирусов [3]. Иммуногистохимические исследования HBsAg и HbcAg в гепатоцитах больных ХВГВ показали, что наиболее надежным маркером степени инфицирования печеночных клеток является HbsAg. Экспрессия HbsAg выявляется как в одиночных гепатоцитах, так и в группах печеночных клеток, при этом только у половины больных HBsAg локализуется в цитоплазме «матово-стекловидных» гепатоцитов, в остальных случаях HBsAg определяется в цитоплазме других гепатоцитов. Выявлена высокая корреляционная связь между индексом гистологической активности хронического вирусного гепатита В и степенью инфицирования гепатоцитов с наличием HBsAg (коэффициент корреляции Пирсона r составил +0,81, $p > 0,05$) [8]. Менее стабильные результаты дает иммуногистохимическое определение экспрессии гепатоцитами HbcAg, наличие которого в ядрах и цитоплазме гепатоцитов свидетельствует об

активной репликации вируса. В последние годы появилась возможность иммуногистохимического выявления HCV-антигена в гепатоцитах при хроническом вирусном гепатите.

Сложность иммуногистохимического доказательства апоптотической гибели клетки заключается в необходимости применения очень большой панели маркеров, т. к. окончательную вероятность апоптоза определяет сложное соотношение внеклеточных и внутриклеточных про/антиапоптотических факторов, являющихся своеобразными сенсорами между выживанием гепатоцита и его гибелью путем апоптоза [13]. Внешний рецепторный путь апоптоза гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите инициирует взаимодействие апоптотических лигандов цитотоксических Т-лимфоцитов, рit-клеток, активированных клеток Ито и макрофагов Купфера или растворимого интелейкина-6, α -туморонекротического фактора, тромбоцитарного фактора роста β и γ -интерферона с иммуногистохимически определяемыми трансмембранными рецепторами (Fas/CD95, TNF-R1, TRAIL-R1/R2, TGF β -R1/R2) гибели печеночной клетки [11]. Однако следует учитывать, что для развития апоптоза гепатоцитов активации внешних путей индукции апоптоза зачастую недостаточно, дополнительно необходим также внутренний митохондриальный путь [11]. Внутренний путь инициирует генерация в митохондриях избытка активных кислородных радикалов; олигомеризация на внешней митохондриальной мембране проапоптотических протеинов Вах и Вак, приводящая к освобождению из митохондрий в цитозоль цитохрома Ц с формированием и активацией эффекторных каспаз-3,-7; а также синтез гепатоцитов проапоптотических протеинов PUMA и NOXA в цитоплазме, вторично вызывающих освобождение из митохондрий цитохрома Ц и Araf-1 (апоптоз-связывающий фактор-1)-зависимую активацию эффекторных каспаз. При инициации апоптоза митохондрии гепатоцитов экспрессируют такие проапоптотические белки, как апоптоз-индуцирующий флавопротеин AIF, Araf-1, Вах, Вак, Вад, Вик, Бид, Бим, Хрк, Блк, Дива [23]. Однако даже при активации внутреннего митохондриального пути проапоптотическому действию Вах и Вак противостоит антиапоптотический эффект протеинов Bcl-2 и Bcl-X_L [13]. Кроме этого, апоптоз гепатоцитов могут ингибировать также протеины гепатотропного С-вируса (coreHCV, E1, E2, неструктурированные белки NS2 и NS3) путем блокады освобождения цитохрома Ц из митохондрий и подавления активации каспазы-3, инактивацией протеаз, а также усиленной экспрессией Bcl-2 [11,23].

С учетом множества антиапоптотических факторов, генерируемых после инициации апоптоза, можно полагать, что иммуногистохимически выявляемая экспрессия проапоптотических маркеров свидетельствует лишь о высокой вероятности апоптоза гепатоцитов и не является гарантией его развития.

Признаки регенераторных и приспособительных процессов, компенсирующих утрату гепатоцитов выявляются в гепатобиоптатах при рутинной окраске гематоксилином и эозином. Наиболее яркими проявлениями репаративной регенерации являются митотически

делящиеся гепатоциты и гепатоциты, экспрессирующие маркеры клеточной пролиферации. Установлено, что митотически делящиеся гепатоциты при хроническом вирусном гепатите с низким индексом гистологической активности являются редкостью, да и в нормальной печени в состоянии митоза находится всего 0,1–0,01% клеток [4]. Гепатоциты относятся к популяции медленно обновляющихся клеток. Рассчитано, что в физиологических условиях из 20–40 тысяч гепатоцитов делится только одна клетка, т. е. период полужизни гепатоцита составляет от 200 до 300 дней [26].

Диагностику регенераторных потенциалов гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите значительно расширяют иммуногистохимические исследования биоптатов печени. В патологоанатомической практике для определения митотического потенциала клеток широкое распространение получило определение экспрессии PCNA (ядерного антигена клеточной пролиферации) и маркера клеточной пролиферации Ki-67. В биопсиях печени больных хроническими вирусными гепатитами В и С экспрессия PCNA-антигена выявлена в ядрах значительного числа гепатоцитов на периферии печеночных долек и в ядрах большого числа лимфоцитов портальных иммуноклеточных инфильтратов; при этом количество PCNA-позитивных гепатоцитов значительно вариировало и не коррелировало с индексом гистологической активности гепатита. В то же время, при параллельном исследовании Ki-67 в биоптатах печени этих же больных экспрессия этого маркера клеточной пролиферации обнаружена в ядрах небольшого числа гепатоцитов и значительного количества лимфоцитов портальных иммуноклеточных инфильтратов. В биоптатах нормальной печени экспрессия PCNA-антигена определялась в ядрах одиночных гепатоцитов, а экспрессия Ki-67 выявлялась в ядрах гепатоцитах крайне редко.

Необходимо отметить, что исследования маркеров клеточной пролиферации в печени больных хроническими вирусными гепатитами пока немногочисленны и не стандартизованы. Известно, что период полураспада молекул PCNA составляет около 20 часов, этот антиген выявляется в клетках в фазе митоза и в постмитотической фазе; молекулы Ki-67 маркируют клетки в М-фазе митоза, и поэтому экспрессия этого антигена выявляется в меньшем количестве гепатоцитов. По данным других авторов [21], индекс экспрессии PCNA в клетках печени у больных с минимальными гистологическими проявлениями хронического вирусного гепатита сохраняется на уровне 0,1% и возрастает до 3,6% у больных циррозом печени.

По нашим данным, значительное число двухъядерных и двухъядрышковых клеток, значительное число гепатоцитов с гиперхромными, полиплоидными ядрами, значительный полиморфизм ядер гепатоцитов с преобладанием крупных и гиперхромных ядер отражает процесс приспособления популяции печеночных клеток, компенсирующий утрату гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите.

В последние годы, благодаря интенсивным молекулярно-иммуногистохимическим исследованиям, проблема репаративной регенерации гепатоцитов приобрела

новое звучание. Многие годы считалось, что после частичной гепатэктомии или некроза печени гепатоциты регенерируют путем внутриклеточной регенерации поврежденных клеток и митоза неповрежденных гепатоцитов, в части гепатоцитов развивается полиплоидия [18]. В последнее десятилетие доказано наличие в печени стволовых (овальных) клеток в терминальных внутридольковых желчных канальцах (канальцах Герринга), впадающих на периферии печеночных долек в желчные протоки портальных трактов [22], эти канальцы являются своеобразными нишами стволовых клеток [24]. Стволовые клетки печени не идентифицируются при рутинной гистологической окраске и выявляются по ко-экспрессии адгезивных молекул эпителиальных клеток (EPCAM) и нервных клеток (NCAM), а также цитokerатина-19. При делении стволовые клетки печени формируют субпопуляцию полипотентных прогениторных клеток-предшественниц гепатобластов, которые, в свою очередь, дают начало бипотентным гепатобластам для дальнейшего формирования клеток-предшественниц гепатоцитов и клеток-предшественниц билиарного эпителия [25]. У больных гепатитом с повреждениями печени средней интенсивности отмечается пролиферация стволовых клеток печени, в то время как при циррозе наблюдается размножение гепатобластов [25].

В экспериментальных работах установлены такие особенности репаративной регенерации: если регенеративная способность дифференцированных полиплоидных гепатоцитов исчерпана, или оставшиеся гепатоциты не способны по каким-то причинам пролиферировать, то активируется либо популяция стволовых (овальных) клеток печени, либо популяции прогениторных печеночных и костномозговых стволовых клеток [9,14]. Восстановление популяции гепатоцитов из костномозговых стволовых клеток наиболее вероятно при миграции в печень костномозговых производных миеломоноцитарного ряда с печеночным потенциалом [15]. Выявлена еще одна популяция стволовых клеток костномозговой мезенхимы, не несущая маркеров гепатоцитов и холангиоцитов, – так называемые костномозговые «кноль-клетки», вялая миграция которых в печень допускается в физиологических условиях [17].

Изложенные выше данные позволяют прийти к заключению, что признаком вероятной прогрессии вирус-индуцированной деструкции гепатоцитов является преобладание вирусобусловленного кариоцитолитического и апоптоза гепатоцитов (в печеночных дольках и в очагах иммуноклеточного киллинга) над признаками регенерации печеночных клеток при отсутствии активации в печени стволовых печеночных (овальных) клеток и костномозговых стволовых клеток.

Выводы

1. При оценке в биопсиях печени больных хроническим вирусным гепатитом интенсивности вирус-индуцированной гибели гепатоцитов следует рассчитать среднее количество погибающих клеток на дольку печени, т. е. среднее число гепатоцитов в фазе поздней апоптотической деградации, каспаза-3 позитивных гепатоцитов, телец Каунсилмена, гепатоцитов в состоянии

«балонного» цитолиза, а также среднее количество очагов иммуноклеточного киллинга с гепатоцитами в фазе кариоцитолитического и апоптоза в дольках печени, в краях иммуноклеточных «ступенчатых» и «мостовидных некрозов».

2. Показателями вероятной гибели гепатоцитов является среднее число (на печеночную дольку) гепатоцитов, инфицированных вирусами (экспрессирующими HBsAg, HbcAg и HCV антиген), а также среднее число гепатоцитов, экспрессирующих маркеры инициации апоптоза.

3. Признаками регенерации гепатоцитов является наличие митотически делящихся и Ki-67 позитивных гепатоцитов. Учитывая бипотентность гепатобластов и стволовых (овальных) клеток печени, а также мультипотентность костномозговых стволовых клеток, их гистохимическое обнаружение в биоптатах печени следует считать косвенными признаками возможного восстановления популяции гепатоцитов.

4. Наличие в дольках печени значительного числа двухъядерных и двухъядрышковых гепатоцитов, гепатоцитов с крупными гиперхромными, полиплоидными ядрами, а также значительный полиморфизм ядер гепатоцитов отражает приспособительный процесс, компенсирующий утрату гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите.

Литература

1. Андрейчин М.А. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С / М.А. Андрейчин, Ю.М. Колесник, О.В. Рябоконе. – К. МОЗ України, 2005. – 31 с.
2. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита: пер. с нем. / К.П. Майер. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 423 с.
3. Морфогенез хронического гепатита и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза / Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л. [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2008. – №6 (134). – С. 66–77.
4. Сухих Г.Т. Трансплантация эмбриональных гепатоцитов: экспериментальное обоснование нового подхода к лечению недостаточности печени / Г.Т. Сухих, А.А. Штиль // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, №12. – С. 604–610.
5. Туманский В.А. Современные методы патоморфологической диагностики прогрессии хронических вирусных гепатитов в биоптатах печени / В.А. Туманский, М.А. Шишкин // Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи. – Чернівці: Вид-во БДМУ, 2007. – С. 169–176.
6. Туманский В.А. Иммуноклеточный киллинг: морфогенез и последствия для больных хроническим вирусным гепатитом / В.А. Туманский, М.А. Шишкин, Ю.А. Шебеко // Патологія. – 2008. – Т. 5, №3. – С. 110–112.
7. Туманский В.А. Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите: молекулярные механизмы и микроскопическая диагностика / В.А. Туманский, Ю.А. Шебеко // Патологія. – 2008. – Т. 5, №3. – С. 29–33.
8. Шишкин М.А. Определение степени инфицирования гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите В по данным трепанобиопсий печени / М.А. Шишкин // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. – 2007. – Вип. 11 (2/1). – С. 668–670.
9. Austin T.W. Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells / T.W. Austin, E. Lagasse // Mech. Dev. – 2003. – Vol. 120. – P. 131–135.
10. Desmet V. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / V. Desmet, M. Gerber, J.M. Hoofnagle // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1995. – Т. 5, №2. – С. 38–45.
11. Fischer R. Hepatitis C virus infection and apoptosis / R. Fischer, T. Baumert, H.E. Blum // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, №36. – P. 4865–4872.
12. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.L. [et al.] // Hepatology. – 1981. – Vol. 1. – P. 431–435.
13. Guicciardi M.E. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury / M.E. Guicciardi, G.J. Gores // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1024–1033.
14. Identification of adult hepatic progenitor cells capable of repopulating injured rat liver / Yovchev M.I., Grozdanov P.N., Hongchao Zhou [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47, №2. – P. 636–647.
15. Kallis Y.N. Bone marrow stem cells and liver disease / Y.N. Kallis, M.R. Alison, S.J. Forbes // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 716–724.
16. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels / Calabrese F., Pontisso P., Pettenazzo E. [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31, №5. – P. 1153–1159.
17. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration *in vitro* and *in vivo* / Van Poll D., Parekkadan B., Cheul H. Cho [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47, iss. 5. – P. 1634–1643.
18. Michalopoulos G.K. Liver regeneration / G.K. Michalopoulos, M.C. De Frances // Science. – 1997. – Vol. 276. – P. 60–66.
19. On the cell biology of pit cells, the liver-specific NK cells / Luo D.Z., Vermijlen D., Ahishali B. [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 6, №1. – P. 1–11.
20. Parker G.A. Liver Immunobiology / G.A. Parker, C.A. Picut // Toxicologic Pathology. – 2005. – Vol. 33. – P. 52–62.
21. Proliferating cell nuclear antigen assessed by a computer-assisted image analysis system in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis / Donato M.F., Arosio E., Monti V. [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2002. – Vol. 34, iss. 3. – P. 113–117.
22. Robbins S.L. Pathologic Basis of Disease / S.L. Robbins, R.S. Cotran; eds.: V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto. – 7th ed. – Copyright Elsevier Inc. Thomson Press (India) Ltd., 2004. – 1525 p.
23. Rust C. Apoptosis and liver disease / C. Rust, G.J. Gores // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P. 567–574.
24. The hepatic stem cell niche: Identification by label-retaining cell assay / Kuwahara R., Kofman A.V., Landis Ch.S. [et al.] // Hepatology. – 2008. – №6. – P. 1994–2002.
25. The Stem Cell Niche of Human Livers: Symmetry Between Development and Regeneration / L. Zhang, N. Theise, M. Chua, L. M. Reidl // Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P. 1598–1607.
26. Tirnitz-Parker J. Liver carcinogenesis / J. Tirnitz-Parker, J. Olynyk // Cancer Forum. – 2009. – Vol. 33, №2. – P. 93–97.

Сведения об авторах:

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ, директор Института клинической патологии человека.

Гаврилюк А.А., к. мед. н., доцент, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины ВНМУ им. Н.И. Пирогова.

Адрес для переписки:

Туманский Валерий Алексеевич. 69035, пр-т Маяковского, 26, ЗГМУ.

Тел.: (061) 233 50 93.

E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua