

между максимумами основного пика и плеча на 7-й и 17-й дни опыта, что может свидетельствовать о разрушении однородности наночастиц в коллоиде.

Наибольшие изменения в спектроскопических свойствах коллоида отмечаются при хранении в термостате (37°C) на 24-й день опыта. На представленной кривой отмечается очевидное наличие сразу двух пиков на длинах волн 400 и 420 нм соответственно (обозначены стрелками). Причем величина основного пика превышает максимум плеча всего лишь на 1,11% в абсолютном выражении показателя абсорбции света на указанных длинах (не соответствует визуальному восприятию на рисунке 5 по причине исключения нижней части графика). Данный оптический феномен указывает на значительную диссоциацию наночастиц к 24-му дню хранения коллоида при 37°C, в результате чего агрегатное состояние и однородность наночастиц в данных условиях может не соответствовать их исходному состоянию в начале эксперимента.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Наличие плазмонного резонанса при спектроскопии коллоидных растворов является доказательным свидетельством наноразмерности дисперсной фазы и наиболее выражено у наночастиц металлов.

2. Острота пика плазмонного резонанса на графике спектроскопии коллоидного раствора соответствует однородности наночастиц в дисперсной системе, а его разделение на несколько максимумов свидетельствует о потере гомогенности дисперсной фазой.

3. Коллоидный раствор наночастиц серебра практически не теряет своих физических свойств при хранении в холодильнике (4°C) в течение основного срока проведения лабораторных биологических исследований (до 24-х суток), однако при хранении в условиях более высоких температур (комнатной и температуре термостата) возможна постепенная деградация коллоидных растворов наночастиц.

4. С целью достоверного получения ожидаемых биологических эффектов на клеточные культуры с использованием наночастиц мы рекомендуем ограничить использование их коллоидных растворов сроком в 17 суток.

Литература. 1. Изучение антибактериальных свойств коллоидных растворов наночастиц серебра и меди / П. А. Красочко, Р. Б. Корочкин, А. В. Притыченко, М. А. Понаськов // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2019. – № 1. – С. 41–44. 2. Kreibig, U. Optical absorption of small metallic particles / U. Kreibig, L. Genzel // Surface Science. – Elsevier, 1985. – Vol. 156. – P. 678–700. 3. Lecoultré, S. Efficient trapping of silver cations in a rare gas matrix: Ag 3+ in argon / S. Lecoultré, A. Rydlo, C. Félix // Journal of Chemical Physics, AIP Publishing LLC. – 2007. – Vol. 126, Issue 20. P. 3–7. 4. Reversing the size-dependence of surface plasmon resonances / S. Peng [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 107, Issue 33. – P. 14530–1454. 5. The Optical Properties of Metal Nanoparticles: The Influence of Size, Shape, and Dielectric Environment / K. L. Kelly [et al.] // The Journal of Physical Chemistry, American Chemical Society. – 2002. – Vol. 107, Issue 3. – P. 668–677.

Поступила в редакцию 16.09.2021.

УДК 616.36-004:[616-091.8]

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕЖДОЛЬКОВЫХ ВЕН И АРТЕРИЙ ПРИ ТИОАЦЕТАМИД-ИНДУЦИРОВАННОМ ФИБРОГЕНЕЗЕ ПЕЧЕНИ КРЫС

*Лебедева Е.И., *Щастный А.Т., **Красочко П.А., ***Бабенко А.С.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

г. Витебск, Республика Беларусь

**УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,

г. Витебск, Республика Беларусь

***УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

В результате проведенного исследования доказано, что степень фиброза/цирроза значимо влияет на площадь междольковых вен. На стадии тотального цирроза их площадь достоверно увеличилась в 72,00 раза. В ходе эксперимента представилось возможным описать математическим нелинейным уравнением зависимость площади междольковых вен от стадии фиброза/цирроза, что позволяет прогнозировать дальнейший ход исследуемых процессов.

Установлен прогрессирующий ангиогенез в портальных зонах и соединительнотканых септах, который проявлялся формированием множества венул и мелких вен.

*На стадиях F3 (фиброз), F5 (трансформация фиброза в цирроз), F6 (достоверный цирроз) выявлено увеличение показателя индекса Керногана, а стадии F1, F2, F4 определяются как стадии замедленного изменения исследуемых показателей, на которых, вероятно, берут верх компенсаторно-приспособительные реакции. **Ключевые слова:** крысы Wistar, фиброгенез печени, междольковые вены, междольковые артерии, морфометрические характеристики.*

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF INTERLOBULAR VEINS AND ARTERIES IN THIOACETAMIDE-INDUCED LIVER FIBROGENESIS IN RATS

*Lebedeva E.I., *Shchastny A.A., **Krasochko P.A., ***Babenka A.S.

*Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

**Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

***Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

It has been proven that the degree of fibrosis/cirrhosis significantly affects the area of interlobular veins. At the stage of total cirrhosis, their area increased 72 times. Using a mathematical nonlinear equation, the dependence of the area of interlobular veins on the stage of fibrosis/cirrhosis is described. This makes it possible to predict the further course of the investigated processes.

Established progressive angiogenesis in the portal zones and connective tissue septa, which was manifested by the formation of many venules and small veins.

*At stages F3 (fibrosis), F5 (transformation of fibrosis into cirrhosis), F6 (significant cirrhosis), an increase in the Carnogen index was revealed. Stages F1, F2, F4 are defined as delayed changes in the studied stage indicators. On which the compensatory-adaptive reactions are probably taken up. **Keywords:** Wistar rats, liver fibrogenesis, interlobular veins, interlobular arteries, morphometric characteristics.*

Введение. Ежегодно во всем мире более миллиона человек умирает от вирусных гепатитов и гепатоцеллюлярной карциномы и примерно столько же - от осложнений цирроза печени [8, 9, 15, 20]. Помимо высокой заболеваемости и смертности, хронические заболевания печени приводят к существенным экономическим потерям, связанным с лечением и реабилитацией данной категории пациентов [10, 11, 13, 18].

На протяжении нескольких десятков лет ученые уделяют особое внимание изучению взаимосвязи ангиогенеза и фиброгенеза печени, предполагая, что антиангиогенная терапия, избирательно направленная на подавление образования и роста сосудов, является патогенетически обоснованным методом лечения портальной гипертензии, характерной для цирроза печени. В настоящее время разработка эффективных лекарственных средств остается актуальной проблемой гепатологии [3, 4, 6, 7, 12, 13, 21].

Исследования последних лет показали, что применение неселективных β -адреноблокаторов в ряде случаев не приводит к клинически значимому снижению портального давления, а у 60-70% пациентов в отдаленном периоде отмечалось ослабление их терапевтического эффекта. Вопрос о том, могут ли антиангиогенные препараты (сорафениб, сунитиниб, бриваниб, ларгазол, рифаксимин и пр.) быть эффективными при лечении пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией, до сих пор остается без ответа [3, 7, 14, 21]. Вероятно, это связано с недостаточностью фундаментальных знаний о морфофункциональных нарушениях внутривисцерального сосудистого русла, органоспецифическими особенностями кровеносных сосудов печени и методологическими подходами при исследовании ангиогенеза. Важно обратить внимание, что в последнее время исследователи преимущественно изучают процесс капилляризации синусоидов печени при циррозе [6, 17, 16, 19, 22].

Поиск публикаций в базах данных PubMed, SpringerLink, Google Scholar показал, что за последние несколько десятков лет научные сообщения не в полном объеме отражают морфофункциональную перестройку внутривисцерального сосудистого русла в процессе развития цирроза. Не обнаружены данные о морфометрических характеристиках междольковых вен и междольковых артерий.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования заключалась в изучении морфометрических характеристик междольковых вен и артерий при тиацетамид-индуцированном фиброгенезе печени крыс.

Материалы и методы исследований. Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar весом от 190-210 г. в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986). На проведение эксперимента получено заключение комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет» от 03.01.2019 г.

Фиброгенез печени у крыс вызывали свежеприготовленным раствором тиацетамида (ТАА), который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в неделю в течение 17 недель. В соответствии с протоколом эксперимента лабораторные животные случайным образом были разделены на девять групп (m0 – контрольная, m1 – длительность воздействия ТАА 3 недели, m2 – длительность воздействия ТАА 5 недель, m3 – длительность воздействия ТАА 7 недель, m4 – длительность воздействия ТАА 9 недель, m5 – длительность воздействия ТАА 11 недель, m6 – длительность воздействия ТАА 13 недель, m7 – длительность воздействия ТАА 15 недель, m8 – длительность воздействия ТАА 17 недель) по 12 особей в каждой.

Животных выводили из эксперимента через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 недель. После гуманного умерщвления декапитацией с применением гильотины из большой левой доли печени крыс забирали образцы материала диаметром 5-10 мм и фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере в течение 24 часов. После стандартной проводки и заливки материала

ла в парафин изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Маллори.

На гистологических препаратах измеряли площадь междольковых вен в мкм^2 , диаметр просвета и толщину меди междольковой артерии - в мкм с помощью компьютерных программ анализа изображений ImageScope Color, cellSens Standard и микроскопа OLYMPUS BX51 при увеличении $\times 200$ (не менее 3 полей зрения в каждом гистологическом срезе). Для междольковых артерий вычисляли индекс Керногана (ИК), который представляет собой отношение толщины средней оболочки сосуда к диаметру его просвета и является важным показателем функционального состояния сосудов. В рамках настоящей работы использовали международные термины по цитологии и гистологии (Банин, Быков, 2009) [1]. Степень фиброза определяли согласно полуколичественной шкале Ishak K.G. [5].

Статистический анализ количественных морфометрических показателей проводили в программах Statistica 10.0 фирмы StatSoft, IBM SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel. В выборках по каждой неделе эксперимента определяли нормальность частотного распределения каждого признака. Эту проверку осуществляли по критерию Шапиро-Уилка. В соответствии с результатами этого анализа в дальнейшем применяли параметрические или непараметрические методы статистической обработки данных.

О достоверности различий изучаемых в группах признаков с нормальным частотным распределением судили по t-критерию Стьюдента, выполняя дисперсионный анализ – по критерию Шеффе. При отличии в выборке частотного распределения признака от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Изучение значимости влияния недели эксперимента (стадии фиброза) на исследуемые признаки проводили с помощью параметрического двухфакторного дисперсионного анализа или непараметрического дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Динамику изменений площади междольковых вен характеризовали с помощью регрессионного уравнения и линии тренда их средних значений, полученных в каждой неделе эксперимента. Качество аппроксимации процесса, описываемого математическим регрессионным уравнением, оценивали по величине коэффициента множественной детерминации – R^2 . Чем ближе его значение к 1, тем выше качество аппроксимации.

Результаты исследований. Используя вышеописанный протокол эксперимента, представилось возможным исследовать плавное нарастание прогрессии патологических изменений, отследить все стадии развития цирроза и морфофункциональную перестройку сосудистого русла печени. Морфологические изменения внутрипеченочных сосудов и паренхимы органа описаны в статье Лебедевой Е.И., 2021 [2]. В рамках настоящей работы из гистологических изменений паренхимы печени приведены только стадии фиброза.

По истечении трех недель эксперимента на гистологических препаратах печени животных отмечено увеличение площади междольковых вен большинства портальных зон (рисунок 1). По сравнению с контрольной группой их площадь увеличилась 1,56 раза ($p = 0,000$). Со стороны междольковых артерий достоверных изменений выявлено не было, и значение ИК междольковых артерий сохранилось в пределах нормы. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F1.

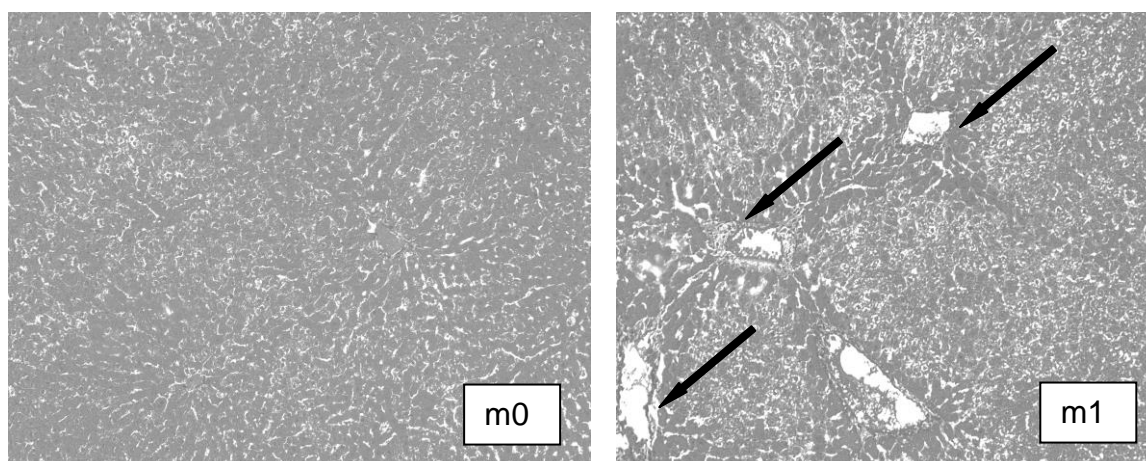


Рисунок 1 - Гистологические препараты печени крыс: m0 – контрольная группа, m1 – через 3 недели после начала эксперимента. Междольковые вены отмечены стрелками. Окраска по методу Маллори. Ув. $\times 200$

На фоне дальнейшей интоксикации животных (через пять недель эксперимента) выявлена прогрессирование фиброза печени и его степень соответствовала F2/F3 (рисунок 2). Важно обратить внимание, что площадь междольковых вен не изменилась по сравнению с предыдущим сроком, но и в состоянии нормы показатель не вернулся (площадь увеличилась 1,56 раза ($p = 0,000$) по сравнению

с контрольной группой). При этом значение ИК междольковых артерий достоверно увеличилось в 1,76 раза ($p=0,004$) по сравнению с контрольной группой (рисунок 2).

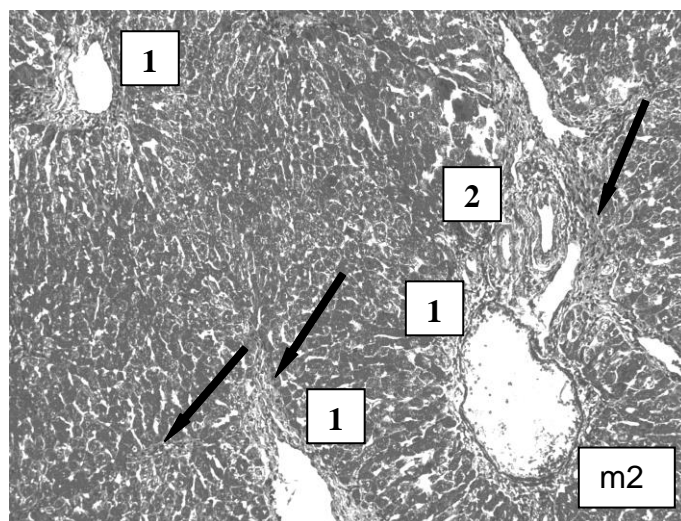


Рисунок 2 - Гистологический препарат печени крысы через 5 недель после начала эксперимента: 1 – междольковые вены; 2 – междольковые артерии; соединительная ткань отмечена стрелками. Окраска по методу Маллори. Ув. $\times 200$

Через семь недель эксперимента выявлено увеличение площади междольковых вен в 2,05 раза ($p=0,000$) по сравнению с контрольной группой, а значение ИК междольковых артерий приблизилось к норме. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F3/F4.

В дальнейшие сроки исследования (через девять-одиннадцать недель эксперимента) выявили значительные изменения со стороны венозной системы печени. Наблюдали выраженный ангиогенез в портальных зонах и соединительнотканых септах. Он проявлялся формированием множества мелких кровеносных сосудов венозного типа: венул и мелких вен (рисунок 3). Полученные данные согласуются с данными других исследователей, которые в своих работах также отмечают ангиогенез в портальных зонах [3, 15, 21].

Наряду с формированием новых сосудов происходило увеличение площади имеющихся междольковых вен в 6,13 раза ($p=0,000$) через девять недель и 7,00 раза ($p=0,000$) через одиннадцать недель по сравнению с контрольной группой. В исследуемый период сосуды были заполнены эритроцитарными массами и аморфным содержимым (рисунок 3), причем отдельные были наполнены чрезмерно. Эта картина свидетельствует о недостаточности оттока крови.

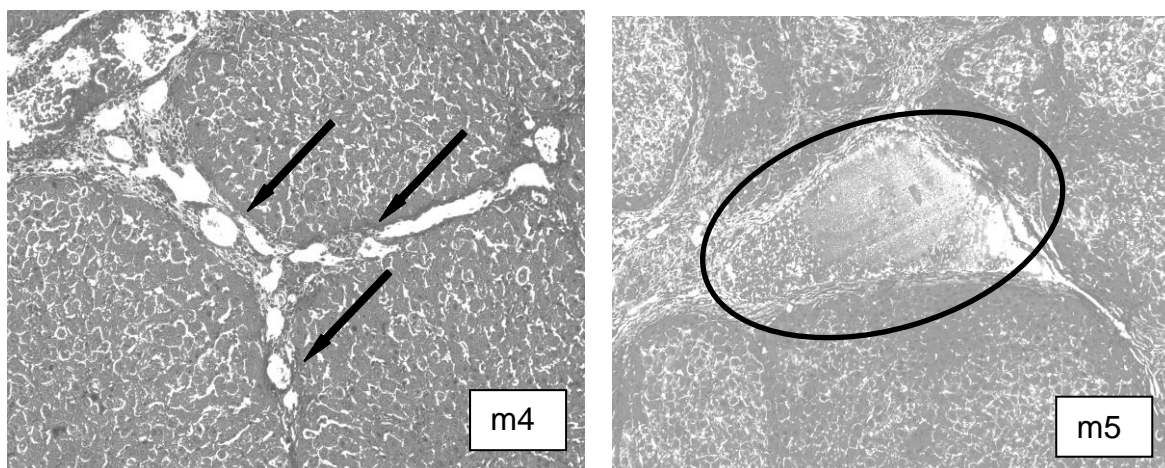


Рисунок 3 - Гистологический препарат печени крысы через 9 и 11 недель после начала эксперимента. Ангиогенез в соединительнотканых септах отмечен стрелками; гигантская междольковая вена выделена рамкой овальной формы. Окраска по методу Маллори. Ув. $\times 200$

Через девять недель затравки крыс ТАА происходило формирование единичных ложных печеночных долек вблизи портальных зон (степень фиброза соответствовала F4/F5) и выявление их в других местах гистологических препаратов к одиннадцатой неделе (степень фиброза соответствовала F5). Таким образом, к данному сроку наблюдалась трансформация фиброза в цирроз. Важно

обратить внимание, что через девять недель значение ИК междольковых артерий, по сравнению с контрольной группой, не изменилось, а через одиннадцать недель эксперимента оно достоверно увеличилось в 1,35 раза ($p=0,027$).

На фоне глубоких изменений паренхимы печени, когда степень фиброза соответствовала F5/F6 через тринадцать недель и F6 через пятнадцать недель, площадь междольковых вен увеличилась в 18,00 раз ($p=0,000$) и 19,40 раз ($p=0,000$) соответственно по сравнению с контрольной группой. Междольковые вены в большинстве случаев приобретали гигантский размер и неправильную форму с формированием множества лакун (рисунок 4).

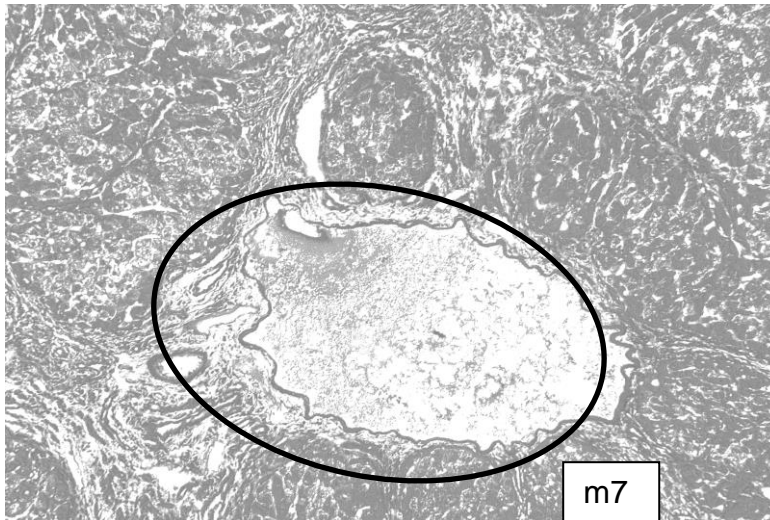


Рисунок 4 - Гистологический препарат печени крысы через 15 недель после начала эксперимента. Междольковая вена выделена рамкой овальной формы. Окраска по методу Маллори. Ув. $\times 200$

Заслуживает внимания и вызывает большой интерес факт того, что при фиброгенезе печени на гистологических препаратах центральные вены практически не визуализировались. Вероятно, это связано с формированием порто-центральных и центрально-центральных соединительнотканых септ, содержащих анастомозы, через которые происходит сброс крови, минувшей паренхиму. Следствием формирования септ является нарушение архитектоники долек. В данные сроки эксперимента изменений значений ИК междольковых артерий не выявлено.

К концу эксперимента (семнадцать недель) в печени крыс наблюдался тотальный цирроз. Наряду с вновь образованными сосудами в соединительнотканых септах (рисунок 5) имелись гигантские междольковые вены, что, очевидно, указывает на перестройку венозной системы портальной вены и, вероятно, формирование коллатералей и шунтов, перенаправляющих венозную кровь в обход печеночных долек. Площадь междольковых вен увеличилась в 72,00 раза ($p=0,000$) по сравнению с контрольной группой (рисунок 5). Достоверно увеличилось значение ИК междольковых артерий в 1,54 раза ($p=0,000$) по сравнению с контрольной группой.

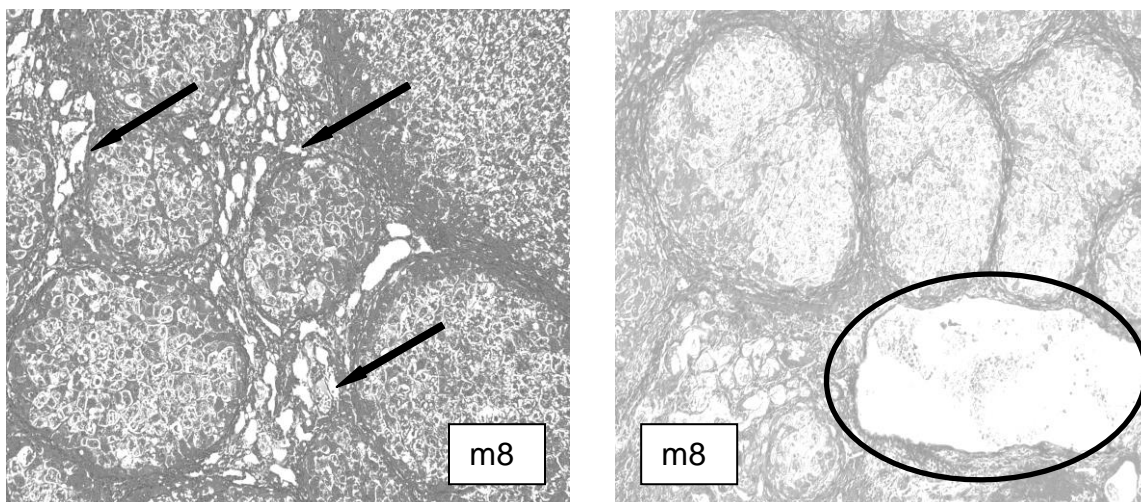


Рисунок 5 - Гистологические препараты печени крысы через 17 недель после начала эксперимента. Выраженный ангиогенез в соединительнотканых септах отмечен стрелками. Гигантская междольковая вена выделена рамкой овальной формы. Окраска по методу Маллори. Ув. $\times 200$

Выявив раннюю и более выраженную реакцию междольковых вен и наблюдая на отдельных стадиях фиброза отсутствие изменения значений ИК междольковых артерий, можно предположить, что в условиях настоящего эксперимента вены обладают более высокой чувствительностью в смысле ответных реакций. В результате проведенного дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса доказано, что неделя эксперимента (стадия фиброза/цирроза) значительно влияет на площадь междольковых вен (рисунок 6). Интересно, что при сравнении данного показателя по неделям эксперимента достоверных отличий не выявлено между третьей и пятой (фиброз), девятой и одиннадцатой (период трансформации фиброза в цирроз), тринадцатой и пятнадцатой (цирроз) неделями эксперимента.

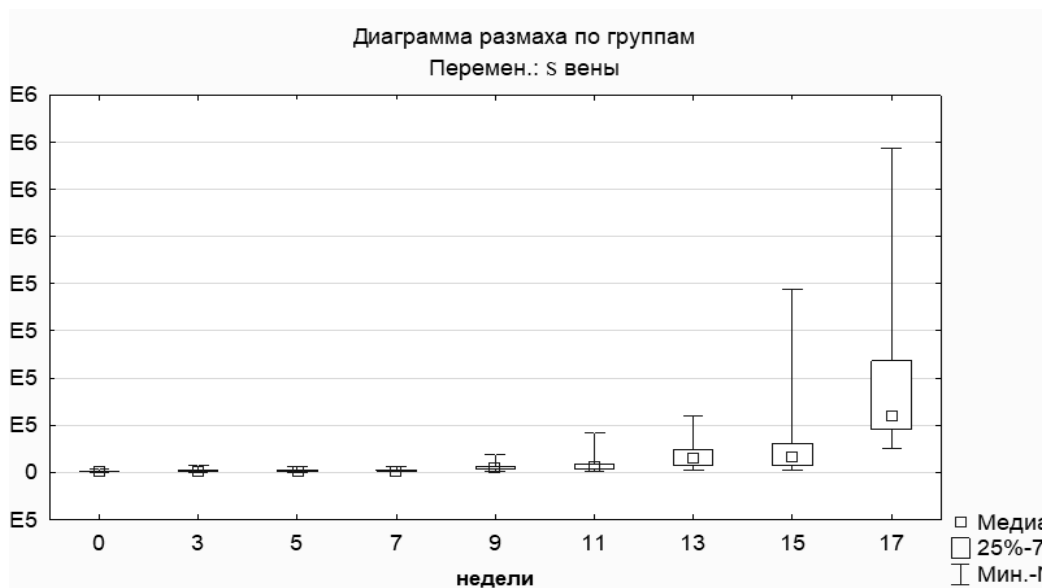


Рисунок 6 - Динамика изменения площади междольковых вен. Представлена диаграмма размаха медиан

Регрессионный анализ доказал, что динамика изменения площади междольковых вен характеризуется простой нелинейной регрессионной зависимостью (рисунок 7).



Рисунок 7 - График регрессионной зависимости площади междольковой вены от недели эксперимента

В ходе эксперимента представилось возможным описать математическим нелинейным уравнением зависимость площади междольковых вен от недели эксперимента (стадии фиброза/цирроза), что позволяет прогнозировать дальнейший ход исследуемого процесса и можно использовать при проведении доклинических исследований. Математическое уравнение имеет следующий вид $Y = 0,6932 \cdot X^6 - 31,067 \cdot X^5 + 527,33 \cdot X^4 - 4123,5 \cdot X^3 + 14728 \cdot X^2 - 18413 \cdot X + 4478$. Высокое значение коэффициента множественной детерминации ($R^2 = 0,9988$) свидетельствует о хорошей ап-

проксимации математическим уравнением зависимости площади междольковых вен от недели эксперимента (стадии фиброза/цирроза).

С помощью параметрического однофакторного дисперсионного анализа доказано увеличение пропускной способности междольковых артерий на пятой (фиброз), одиннадцатой (период трансформации фиброза в цирроз) и семнадцатой (цирроз) неделях (рисунок 8).



Рисунок 8 - Динамика изменений индекса Керногана междольковых артерий. Представлен график параметрического однофакторного дисперсионного анализа

Возможно, выявленные волнообразные изменения связаны с приспособительными реакциями печени на прогрессирование фиброза, со строением стенки артерий и ролью каскада ряда молекулярных сигнальных путей. Это является предметом дальнейших исследований.

Заключение. В рамках настоящего исследования доказано, что степень фиброза/цирроза значительно влияет на площадь междольковых вен. На стадии тотального цирроза их площадь достоверно увеличилась в 72,00 раза. В ходе эксперимента представилось возможным описать математическим нелинейным уравнением зависимость площади междольковых вен от стадии фиброза/цирроза, что позволяет прогнозировать дальнейший ход исследуемых процессов.

Установлен прогрессирующий ангиогенез в портальных зонах и соединительнотканых септах, который проявлялся формированием множества венул и мелких вен.

На стадиях F3 (фиброз), F5 (трансформация фиброза в цирроз), F6 (достоверный цирроз) выявлено увеличение показателя ИК, а стадии F1, F2, F4 определяются как стадии замедленного изменения исследуемых показателей, на которых, вероятно, берут верх компенсаторно-приспособительные реакции. Это дает основание предположить, что в будущем будут изысканы средства, поддерживающие компенсаторные реакции органа.

Литература. 1. Банин, В. В. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов / В. В. Банин, В. Л. Быков (ред.). – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с. 2. Лебедева, Е. И. Морфологические изменения сосудистой системы печени крыс под воздействием тиоацетамида / Е. И. Лебедева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – № 19 (3). – С. 285-293. 3. Angiogenesis and Fibrogenesis in Chronic Liver Diseases / C. Bocca [et al.] // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 1 (5). – P. 477-488. 4. Elpek, G. O. Angiogenesis and liver fibrosis / G. O. Elpek // World J. Hepatol. – 2015. – Vol. 7 (3). – P. 377-91. 5. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / J. E. Everhart [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51 (2). – P. 585-94. 6. Emerging Roles of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Nonalcoholic Steatohepatitis / K. Furuta, Q. Guo, P. Hirsova, S. H. Ibrahim // Biology (Basel). – 2020. – Vol. 9 (11). – P. 395. 7. Garbuzenko, D. V. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives / D. V. Garbuzenko, N. O. Arefyev, L. E. Kazachkov // World J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24 (33). – P. 3738-3748. 8. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutic / L. S. Gunarathne [et al.] // World J Gastroenterol. – 2020. – Vol. 26 (40). – P. 6111-6140. 9. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach / P. S. Harris [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25 (13). – P. 1550-1559. 10. A global investment framework for the elimination of hepatitis B / J. Howell [et al.] // J. Hepatol. – 2021. – Vol. 74 (3). – P. 535-549. 11. Kon, Z. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway / Z. Kon, R. Li, Y. Cheng // Biomed. Pharmacother. – 2019. – Vol. 109. – P. 2043-2053. 12. Lorente, S. The liver, a functionalized vascular structure / S. Lorente, M. Hautefeuille, A. Sanchez-

Cedillo // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 16194. 13. *Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma; Pathophysiology, Targeted Therapy, and Role of Imaging* / A. W. Moawad [et al.] // *J. Hepatocell Carcinoma.* – 2020. – Vol. 7. – P. 77-89. 14. *Effects of Combined Administration of Imatinib and Sorafenib in a Murine Model of Liver Fibrosis* / A. Pesce [et al.] // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25 (18). – P. 4310. 15. Roehlen, N. *Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives* / N. Roehlen, E. Crouchet, T. F. Baumert // *Cells.* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 875. 16. *Capillarized Liver Sinusoidal Endothelial Cells Undergo Partial Endothelial-Mesenchymal Transition to Actively Deposit Sinusoidal ECM in Liver Fibrosis* / B. Ruan [et al.] // *Front Cell Dev. Biol.* – 2021. – P. 671081. 17. Soon, G. *Updates in the quantitative assessment of liver fibrosis for nonalcoholic fatty liver disease: Histological perspective* / G. Soon, A. Wee // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 44-57. 18. *Estimating the Year Each State in the United States Will Achieve the World Health Organization's Elimination Targets for Hepatitis C* / M. Sulkowski [et al.] // *Adv. Ther.* – 2021. – Vol. 38 (1). – P. 423-440. 19. Sun, X. *New aspects of hepatic endothelial cells in physiology and nonalcoholic fatty liver disease* / X. Sun, E. N. Harris // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2020. – Vol. 318 (6). – P. 1200-1213. 20. Wilde, B. *Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis* / B. Wilde, A. Katsounas // *Mediators Inflamm.* – 2019. 21. *Carvedilol attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and hepatic sinusoidal capillarization in mice* / Y. Wu [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2019. – Vol. 13. – P. 2667-2676. 22. *Key role of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis* / M. Xu, X. Wang, Y. Zou, Y. Zhong // *Biosci Trends.* – 2017. – Vol. 11 (2). – P. 163-168.

Поступила в редакцию 22.09.2021.