

**Заключение.** Проведенные нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Токсичность наночастиц серебра выше в отношении прокариотических микроорганизмов (бактерий), чем в отношении тестируемого одноклеточного свободноживущего эукариотического организма (парамеции).
2. Селективный токсический эффект различных форм серебра (наноразмерной и ионной) наблюдается в гораздо большей степени в отношении одноклеточных эукариот (парамеции) по сравнению с антибактериальной активностью.
3. Наночастицы серебра представляют собой более важный антимикробный агент, чем серебро в его ионной форме, потому что они подавляют рост микроорганизмов при более низких концентрациях, которые не являются токсичными для клеток более сложных организмов, представляя таким образом меньший риск для окружающей среды.
4. Наночастицы серебра являются более экоинертным веществом по сравнению с его ионной формой с порогом ксенобиотического эффекта ниже более чем в 50 раз.

**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. Красочко, П. А. Определение минимальной ингибирующей и бактерицидной концентрации нано- и коллоидных частиц серебра / П. А. Красочко, Р. Б. Корочкин, М. А. Понаськов // Ветеринарный журнал Беларуси. – Витебск, 2019. – № 2 (11). – С. 46–50. 3. Красочко, П. А. Оценка биоцидного действия наночастиц металлов и биоэлементов в одноклеточной эукариотической тест-системе / П. А. Красочко, Р. Б. Корочкин, М. А. Понаськов // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2022. – Т. 52, № 1. – С. 106–113. 4. Оценка бактериоингибирующего действия нано- и коллоидных частиц серебра и кремния диффузионным методом / П. А. Красочко [и др.] // Ветеринария Кубани. – 2019. – № 4. – С. 15–17. 5. Antifungal Activity of Silver Nanoparticles Against *Candida* Spp. / A. Panáček [et al.] // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30, Issue 31. – P. 6333–6340. 6. Comparison of Different Biological Methods for the Assessment of Ecotoxicological Risks / C. Fenske [et al.] // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. – 2006. – Vol. 209, Issue 3. – P. 275–284. 7. Rai, M. Silver Nanoparticles as a New Generation of Antimicrobials / M. Rai, A. Yadav, A. Gade // *Biotechnology advances*. – 2008. – Vol. 27, Issue 1. – P. 76–83. 8. The Effect of Silver and Zinc Nanoparticles on The Structural Characteristics of Bacterial Cells / P. A. Krasochko [et al.] // *International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering*. – 2019. – Vol. 9, Issue 1. – P. 3783–3789.

Поступила в редакцию 09.10.2024.

УДК 616.36-004:577.21

#### ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ КЛЮЧЕВЫМИ КЛЕТКАМИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

\*Лебедева Е.И., \*\*Бабенко А.С., \*Грушин В.Н., \*\*\*Красочко П.А., \*Щастный А.Т.

\*УО «Витебский ордена Дружбы народов государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

\*\*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

\*\*\*УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Наиболее важные статистически значимые взаимосвязи между исследуемыми клетками, экспрессирующими маркеры FAP,  $\alpha$ -SMA, CD68, CD206, CX3CR1, CD45, CK19, CD31, CD34, Fn14, выявлены на стадии портального фиброза, начала узловатой перестройки паренхимы и стадии полного цирроза. Показано, что в зависимости от стадии фиброза и цирроза печени популяции клеток формировали группы факторов в разном сочетании, что указывает на смену фенотипа клеток, вовлекаемых в данные патологические процессы. **Ключевые слова:** эксперимент, фиброз и цирроз печени, иммуногистохимия, факторный анализ.

#### FEATURES OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN KEY CELLS AT DIFFERENT STAGES OF TOXIC FIBROSIS AND LIVER CIRRHOSIS

\*Lebedeva E.I., \*\*Babenka A.S., Grushin V.N., \*\*\*Krasochko P.A., \*Shchastnyy A.T.

\*Vitebsk Order of Friendship of Peoples State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

\*\*Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Republic of Belarus

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

As a result of the study, the most significant relationships between the studied cells expressing markers FAP,  $\alpha$ -SMA, CD68, CD206, CX3CR1, CD45, CK19, CD31, CD34, Fn14 were revealed at the stage of portal fibrosis, the beginning of nodular reorganization of the parenchyma and the stage of complete cirrhosis. It was shown that depending on the stage of fibrosis and cirrhosis of the liver, cell populations formed groups of factors in various combinations, which indicates a change in the phenotype of cells involved in these pathological processes. **Keywords:** experiment, liver fibrosis and cirrhosis, immunohistochemistry, factor analysis.

**Введение.** Фиброгенез печени рассматривают как реакцию органа на повреждение. Переход от гомеостатического состояния к фиброзу включает активацию ряда клеток. По современным представлениям пусковым механизмом развития фиброза является альтерация гепатоцитов. При этом в фиброзной нише ряд других клеточных популяций (клетки, отвечающие за синтез соединительной ткани, различные популяции макрофагов, эпителиальные клетки желчных протоков) играют важную роль в прогрессировании и регрессе этого патологического процесса [1-3].

При хронических заболеваниях печени ученые выделяют несколько типов клеток, участвующих в синтезе фиброзной соединительной ткани [4-9]. К ним относят stellatные клетки (HSCs), портальные фибробласты (PFs) и циркулирующие фиброциты. Исследованию HSCs посвящено большое количество научных публикаций, а PFs до сих пор остаются малоизученными [10, 11]. Макрофаги печени млекопитающих представлены двумя популяциями: тканевыми макрофагами (KCs) и инфильтрирующими макрофагами (MoMFs), которые различаются по происхождению, механизмам поддержания собственной численности, функциям и имеет важное значение в патогенезе фиброза. К сожалению, до сих пор неизвестно, каким образом KCs, MoMFs влияют на исход фиброза и цирроза печени [12, 13]. В литературе описан процесс активации клеток желчных протоков (протоковая реакция, DR). Механизм этого процесса до конца не изучен. В настоящее время окончательно не установлено, какие популяции клеток принимают участие в формировании DR [14, 15]. Показано, что патологический ангиогенез связан с фиброгенезом и может выступать в качестве его инициатора. На текущий момент недостаточно сведений о морфологической перестройке внутривисцерального сосудистого русла [16, 17].

В доступной научной литературе практически отсутствуют данные о взаимосвязи этих клеточных популяций в динамике развития токсического фиброза и цирроза печени. Мы предположили, что клетки могут быть связаны между собой и изучение этих взаимосвязей позволит получить новые данные о механизмах инициации и прогрессирования фиброза печени.

Цель исследования - выявить взаимосвязи между ключевыми клетками в условиях экспериментального токсического цирроза печени.

**Материалы и методы исследований. Экспериментальное исследование.** Дизайн исследования был одобрен на заседании Комиссии по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 6 от 03.01.2019). Фиброз и цирроз печени у крыс-самцов Wistar индуцировали свежеприготовленным раствором тиацетамида (ТАА), который вводили в желудок с помощью зонда (интрагастрально) в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в неделю в течение 17 недель. Крысы контрольной группы (n=12) получали воду без ТАА в аналогичном объеме. Животных разделили на 8 групп по 12 животных в каждой в зависимости от длительности воздействия ТАА: 3 недели (1-я группа), 5 недель (2-я группа), 7 недель (3-я группа), 9 недель (4-я группа), 11 недель (5-я группа), 13 недель (6-я группа), 15 недель (7-я группа), 17 недель (8-я группа) и выводили из эксперимента согласно разделению на группы.

**Гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследования.**

Для получения обзорных гистологических препаратов срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – по Маллори.

**Таблица – Список маркеров, использованных в исследовании**

Название маркера	Маркер	Каталожный номер	Разведение
Моноклональные мышинные антитела CD31	Эндотелиальных клеток	E-AB-70173	1:500
Поликлональные мышинные антитела CD34	Мезенхимальных стволовых/предшественников эндотелиальных клеток/эндотелиальных клеток	E-AB-60105	1:100
Моноклональные мышинные антитела $\alpha$ -SMA	Активированных stellatных клеток	E-AB-22155	1:1000
Поликлональные кроличьи антитела FAP	Активированных портальных фибробластов	E-AB-32870	1:100
Моноклональные мышинные антитела CD68	Тканевых/резидентных макрофагов	E-AB-22013	1:200
Поликлональные кроличьи антитела CD206	Функционального состояния тканевых макрофагов	E-AB-70178	1:500
Поликлональные кроличьи антитела CX3CR1	Макрофагов костномозгового происхождения	E-AB-33382	1:100
Моноклональные мышинные антитела CK19	Цитокератин CK19 эпителиальных клеток	E-AB-70231	1:1000
Поликлональные кроличьи антитела CD45	Гемопоэтических клеток и зрелых лейкоцитов	E-AB-16319	1:200
Моноклональные кроличьи антитела TNFRSF12A (Fn14)	Белка TNFRSF12A сигнального пути TWEAK/Fn14	NBP2-67729	1:200

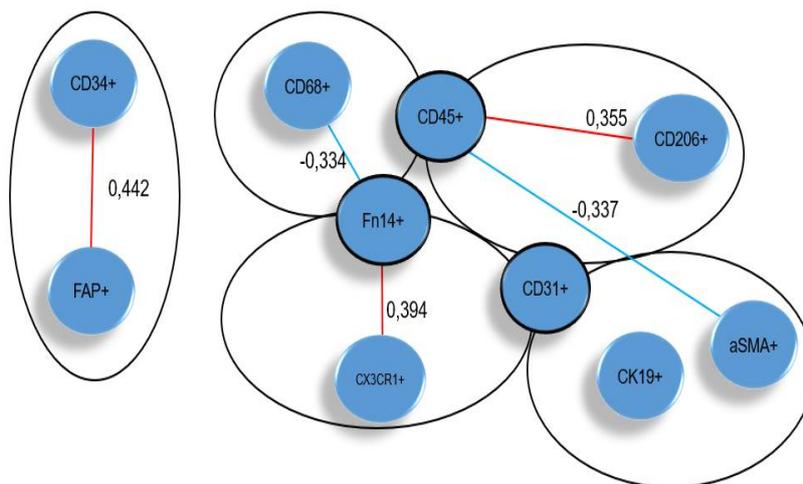
Степень фиброза оценивали по модифицированной нами полуколичественной шкале [18]. Протокол иммуногистохимического выявления маркеров, оценка морфометрических и иммуногистохимических исследований представлены в статьях [19, 20]. В таблице приводим список использованных в работе маркеров.

**Статистический анализ.** Результаты количественных измерений оценивали с использованием программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США), IBM SPSS Statistics 27.0 (An IBM Company, 27.0.1, США), Microsoft Office Excel («Microsoft Corp.», США). Нормальность распределения данных проводили с использованием критериев Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Взаимосвязи между исследуемыми переменными изучали с применением факторного анализа. Это многомерный метод, который позволяет получить факторы из коррелирующих переменных. Вычисляли корреляционную матрицу выбранных клеток. Затем матрицу анализировали методом главных компонент и извлекали факторы. Фактор – это скрытая переменная, вводимая для объяснения взаимосвязи между исследуемыми клетками. Каждый фактор влияет на определенную совокупность клеток. Для построения графика полученные факторы вращали по методу «Варимакс» – ортогональный вариант вращения, т.е. оси сохраняют свое взаимное расположение под прямым углом.

**Результаты исследований.** Факторный анализ проводили с использованием популяций клеток, экспрессирующих маркеры FAP,  $\alpha$ -SMA, CD68, CD206, CX3CR1, CD45, CK19, CD31, CD34, Fn14. Подробная информация, посвященная клеткам, изложена в работах, опубликованных ранее [19, 20].

Наиболее значимые взаимосвязи между клетками были выявлены на стадии портального фиброза F1A/F1B (3 недели), начало узловой перестройки паренхимы – стадии фиброза F3B/F4 (9 недель) и стадии полного цирроза F6 (15 недель). Все коэффициенты корреляции были значимые на уровне  $p < 0,05$ .

На рисунке 1 отображены извлеченные факторы и корреляционные взаимосвязи между клетками печени на стадии портального фиброза F1A/F1B (3-я неделя). Получено пять групп факторов, которые объединили коррелирующие клетки между собой.



Обозначения: линия красного цвета – прямая корреляционная связь;  
линия синего цвета – обратная корреляционная связь

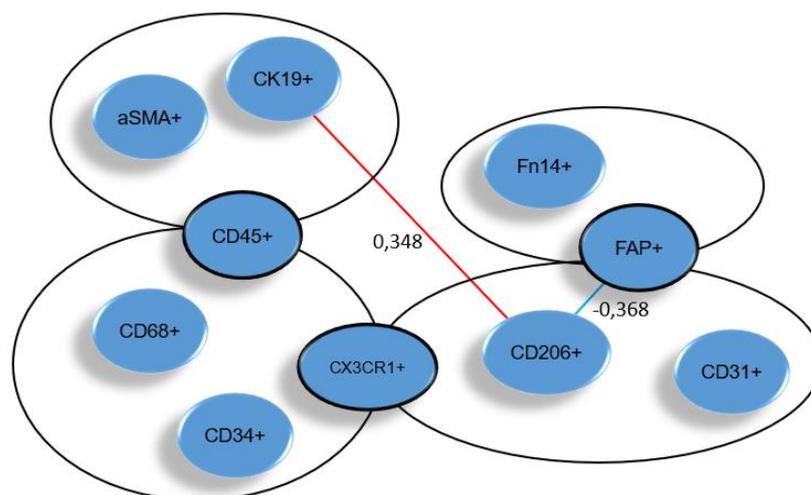
**Рисунок 1 – Извлеченные группы факторов и корреляционные взаимосвязи между клетками на стадии портального фиброза печени F1A/F1B**

Первый фактор включал клетки  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup>, CK19<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, второй – клетки CD206<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>, третий – клетки Fn14<sup>+</sup>, CX3CR1<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup> и четвертый – клетки Fn14<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup>. Четыре извлеченных фактора содержали по три типа клеток.

Пятый фактор объединял две популяции клеток: CD34<sup>+</sup> и FAP<sup>+</sup>. Клетки CD31<sup>+</sup>, CD45<sup>+</sup> и Fn14<sup>+</sup> одновременно вошли в разные факторы (рисунок 1).

На рисунке 1 показаны значимые корреляционные взаимосвязи между клетками CD34<sup>+</sup> и FAP<sup>+</sup> ( $r=0,442$ ,  $p<0,05$ ), CD68<sup>+</sup> и Fn14<sup>+</sup> ( $r=-0,334$ ,  $p<0,05$ ), Fn14<sup>+</sup> и CX3CR1<sup>+</sup> ( $r=0,394$ ,  $p<0,05$ ), CD45<sup>+</sup> и  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup> ( $r=-0,337$ ,  $p<0,05$ ), CD45<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> ( $r=0,355$ ,  $p<0,05$ ).

В начале узловой перестройки паренхимы печени стадия фиброза F3B/F4 (9-я неделя) с помощью факторного анализа выявлены четыре группы факторов, которые позволили объединить исследуемые клетки между собой в следующие группы (рисунок 2).



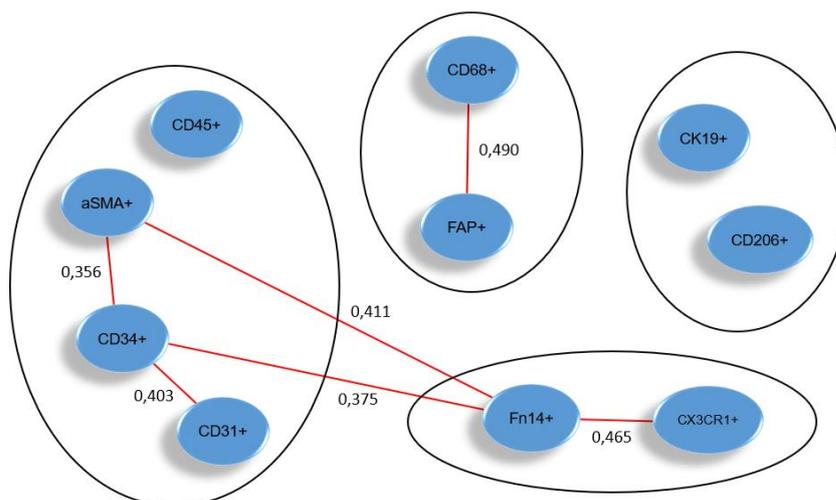
Обозначения: линия красного цвета – прямая корреляционная связь;  
линия синего цвета – обратная корреляционная связь

**Рисунок 2 – Извлеченные группы факторов и корреляционные связи между клетками на начальной стадии узловой перестройки паренхимы печени F3B/F4**

Первый фактор включал четыре типа клеток: CD68<sup>+</sup>, CX3CR1<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup>. Второй объединял три типа клеток: α-SMA<sup>+</sup>, CK19<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup>. В третий фактор вошли клетки CD206<sup>+</sup>, CD31<sup>+</sup>, FAP<sup>+</sup>, а в четвертый – клетки Fn14<sup>+</sup> и FAP<sup>+</sup>. Клетки CD45<sup>+</sup> и FAP<sup>+</sup> одновременно присутствовали в разных группах факторов.

На стадии F3B/F4 значимые корреляционные связи отмечены между клетками CK19<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> ( $r=0,348$ ,  $p<0,05$ ), FAP<sup>+</sup> и CD206<sup>+</sup> ( $r=-0,368$ ,  $p<0,05$ , рисунок 2).

На стадии полного цирроза F6 (15 недель) печени выявили четыре группы факторов, которые взаимосвязывают исследуемые клетки между собой (рисунок 3).



Обозначения: линия красного цвета – прямая корреляционная связь

**Рисунок 3 – Извлеченные группы факторов и корреляционные связи между клетками на стадии полного цирроза печени F6**

Первый фактор включал четыре типа клеток: CD45<sup>+</sup>, α-SMA<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> и CD31<sup>+</sup>. Второй связывал две популяции клеток: CD68<sup>+</sup> и FAP<sup>+</sup>. В третий фактор вошли клетки CD206<sup>+</sup>, CK19<sup>+</sup>, а в четвертый вошли клетки Fn14<sup>+</sup> и CX3CR1<sup>+</sup>. На данном этапе токсического повреждения печени в факторах присутствуют разные популяции клеток (рисунок 3).

На стадии F6 значимые корреляционные связи отмечены между клетками α-SMA<sup>+</sup> и CD34<sup>+</sup> ( $r=0,356$ ,  $p<0,05$ ), CD34<sup>+</sup> и CD31<sup>+</sup> ( $r=0,403$ ,  $p<0,05$ ), α-SMA<sup>+</sup> и Fn14<sup>+</sup> ( $r=0,411$ ,  $p<0,05$ ), CD34<sup>+</sup> и Fn14<sup>+</sup> ( $r=0,375$ ,  $p<0,05$ ), Fn14<sup>+</sup> и CX3CR1<sup>+</sup> ( $r=0,465$ ,  $p<0,05$ ), CD68<sup>+</sup> и FAP<sup>+</sup> ( $r=0,490$ ,  $p<0,05$ , рисунок 3).

Фиброгенные клетки, экспрессирующие маркеры α-SMA и FAP на исследуемых этапах входили в состав разных факторов. Клетки α-SMA<sup>+</sup> и CK19<sup>+</sup> на стадии портального фиброза F1A/F1B и начало узловой перестройки паренхимы F3B/F4 печени объединены в один фактор. С определенной

долей вероятности можно предположить участие клеток СК19<sup>+</sup> протоковой реакции в центрлобулярном, перипортальном и перисинусоидном фиброзе. Со стадии неполного цирроза F3B/F4 клетки α-SMA<sup>+</sup> обнаруживались не только в синусоидных капиллярах, но и вокруг сосудов портальных трактов, между волокнами соединительной ткани септ. Расширение локализации привело к тому, что на стадии полного цирроза F6 клетки α-SMA<sup>+</sup> вошли в одну группу с клетками, экспрессирующими маркеры CD45, CD34 и CD31.

Клетки FAP<sup>+</sup> на этапе инициации фиброза F1A/F1B объединены в один фактор с клетками CD34<sup>+</sup>, а на последующих стадиях – с макрофагами, экспрессирующими различные маркеры CD206 (стадия F3B/F4) и CD68 (стадия F6).

Макрофаги печени на исследуемых сроках входили в состав разных факторов. Это может свидетельствовать об их различных функциональных состояниях.

На стадии узловой перестройки паренхимы F3B/F4 первый фактор объединил четыре типа клеток, происходящих из гемопоэтической стволовой кроветворной клетки: CD68<sup>+</sup>, CX3CR1<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup> и CD45<sup>+</sup>. С высокой долей вероятности это обусловлено секрецией гепатоцитами, находящимися в состоянии некроза, молекул семейства DAMPs (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями), которые посылают сигналы «опасности» и индуцируют миграцию клеток из костного мозга.

Клетки, экспрессирующие белок Fn14 сигнального пути TWEAK/Fn14, на изученных стадиях объединены в один фактор с макрофагами костномозгового происхождения CX3CR1<sup>+</sup>. Предположительно, продукт гена *Fn14* стимулирует дифференцировку моноцитов в данный фенотип макрофагов.

**Заключение.** Таким образом, наиболее значимые взаимосвязи между исследуемыми клетками выявлены на стадии портального фиброза F1A/F1B, в начале узловой перестройки паренхимы F3B/F4 и на стадии полного цирроза F6. Показано, что в зависимости от морфологической стадии фиброза и цирроза печени популяции изучаемых клеток формировали группы факторов в различном сочетании, что указывает на смену фенотипа клеток, участвующих в данных патологических процессах. Для более углубленной и всесторонней интерпретации полученных результатов безусловно необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

**Литература.** 1. *Novel Drivers of the Inflammatory Response in Liver Injury and Fibrosis* / A. Wree [et al.] // *Semin. Liver Dis.* – 2019. – Vol. 39, N 3. – P. 275–282. doi: 10.1055/s-0039-1685515. 2. *Hepatocyte mitochondria-derived danger signals directly activate hepatic stellate cells and drive progression of liver fibrosis* / P. An [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 2362. doi: 10.1038/s41467-020-16092-0. 3. *Understanding the cellular interplay of non-alcoholic fatty liver disease* / S. J. Wallace [et al.] // *JHEP Rep.* – 2022. – Vol. 4, N 8. – Art. 100524. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100524. 4. *Paris, J. Liver zonation, revisited* / J. Paris, N. C. Henderson // *Hepatology.* – 2022. – Vol. 76, N 4. – P. 1219–1230. doi: 10.1002/hep.32408. 5. *Matsumoto, T. In Vivo Lineage Tracing of Polyploid Hepatocytes Reveals Extensive Proliferation during Liver Regeneration* / T. Matsumoto, L. Wakefield, B. D. Tarlow, M. Grompe // *Cell Stem Cell.* – 2020. – Vol. 26, N 1. – P. 34–47.e3. doi: 10.1016/j.stem.2019.11.014. 6. *Activated hepatic stellate cells and portal fibroblasts contribute to cholestatic liver fibrosis in MDR2 knockout mice* / T. Nishio [et al.] // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 71, N 3. – P. 573–585. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.04.012. 7. *Li, W. Heterogeneity and Function of Kupffer Cells in Liver Injury* / W. Li, N. Chang, L. Li // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 940867. doi: 10.3389/fimmu.2022.940867. 8. *Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches* / M. Williams [et al.] // *Cell.* – 2022. – Vol. 185, N 2. – P. 379–396. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.018. 9. *Cholangiokines: undervalued modulators in the hepatic microenvironment* / X. Cai [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1192840. doi: 10.3389/fimmu.2023.1192840. 10. *Wiering, L. Hepatic Stellate Cells: Dictating Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease* / L. Wiering, P. Subramanian, L. Hammerich // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2023. – Vol. 15, N 6. – P. 1272–1292. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.02.010. 11. *The Origin and Fate of Liver Myofibroblasts* / H. Y. Kim [et al.] // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2024. – Vol. 17, N 1. – P. 93–106. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.09.008. 12. *Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease* / C. Wang [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. 803037. doi: 10.3389/fimmu.2021.803037. 13. *The Role of Macrophages in Liver Fibrosis: New Therapeutic Opportunities* / E. Binatti [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, N 12. – Art. 6649. doi: 10.3390/ijms23126649. 14. *Cholangiokines: undervalued modulators in the hepatic microenvironment* / X. Cai [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1192840. doi: 10.3389/fimmu.2023.1192840. 15. *Role of Immune Cells in Biliary Repair* / T. Lan [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 866040. doi: 10.3389/fimmu.2022.866040. 16. *A strategy of vascular-targeted therapy for liver fibrosis* / Y. Lin [et al.] // *Hepatology.* – 2022. – Vol. 76, N 3. – P. 660–675. doi: 10.1002/hep.32299. 17. *Zadorozhna, M. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment* / M. Zadorozhna, S. D. Gioia, M. Conese, D. Mangieri // *Mol Biol Rep.* – 2020. – Vol. 47, N 3. – P. 2279–2288. doi: 10.1007/s11033-020-05290-0. 18. *Рекомендации по оценке прогрессирования и регресса токсического фиброза печени в доклинических исследованиях* / Е. И. Лебедева [и др.] – Минск : РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышелесского», 2023. – 8 с. 19. *Lebedeva, E. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Toxic Liver Fibrosis in Rats Depending on the Stages of Its Development* / E. I. Lebedeva, A. T. Shchastny, A. S. Babenka // *Sovremennye tehnologii v medicine.* – 2023. – Vol. 15, N 4. – P. 50–64. doi.org/10.17691/stm2023.15.4.05. 20. *Лебедева, Е. И. Модель токсического фиброза у крыс линии Wistar: морфологические и молекулярно-генетические параметры точки перехода в цирроз* / Е. И. Лебедева, А. Т. Щастный, А. С. Бабенко // *Гены и клетки.* – 2023. – Том 18, № 3. – С. 219–234. doi: 10.23868/gc546031.

Поступила в редакцию 09.10.2024.