

## **ФИБРОБЛАСТЫ ПОРТАЛЬНЫХ ЗОН СПОСОБСТВУЮТ ОБРАЗОВАНИЮ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Лебедева Е.И.*

*Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет,  
Беларусь, Витебск*

*В настоящее время во всем мире единственным эффективным методом лечения цирроза остается трансплантация печени. Цель работы – исследовать роль фибробластов портальных зон в фиброгенезе печени при токсическом поражении органа в эксперименте.*

*Результаты исследования свидетельствуют, что в печени контрольных крыс FAP+ клетки отсутствовали, а через 3 недели эксперимента их количество составила 5,41 (4,81;6,02). К концу эксперимента (17 недель) количество увеличилось в 5,4 раза ( $p=0,000$ ).*

*Заключение. Фибробласты портальных зон способствуют образованию соединительнотканых септ из портальных зон и могут быть использованы как мишень для антифибротической терапии.*

*Ключевые слова: крысы; цирроз печени; портальные фибробласты.*

## **FIBROBLASTS OF THE PORTAL ZONES CONTRIBUTE TO THE FORMATION OF CONNECTIVE TISSUE IN THE OF TOXIC LIVER DAMAGE IN THE EXPERIMENT**

*Lebedeva E.I.*

*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,  
Belarus, Vitebsk*

*At present, liver transplantation remains the only effective treatment for cirrhosis worldwide. The aim of the work is to investigate the role of portal zone fibroblasts in liver fibrogenesis in the of toxic damage to the organ in the experiment.*

*The results of the study established that there were no cells in the liver of control FAP+ rats, and after 3 weeks of the experiment their number was 5,41 (4,81; 6,02). By the end of the experiment (17 weeks), the number increased by 5,4 times ( $p=0,000$ ).*

*Conclusion. Portal zone fibroblasts contribute to the formation of connective tissue septa from portal zones and can be used as a target for antifibrotic therapy.*

*Key words: rats; liver cirrhosis; portal fibroblasts.*

**Актуальность.** Поиск клеточных популяций, способствующих накоплению соединительной ткани в печени, имеет ключевое значение для разработки антифибротической терапии. Процесс образования внеклеточного матрикса обусловлен гетерогенной популяцией миофибробластов и связан с этиологией фиброза. Миофибробласты печени происходят в основном из резидентных клеток (звездчатые клетки, порталные фибробласты (ПФ) и внепеченочных предшественников. Вклад ПФ в фиброгенную популяцию до конца не изучен и остается спорным. Показано, что при холестатических поражениях печени в первую очередь ПФ подвергаются миофибробластической дифференцировке [1-3].

Цель работы – исследовать роль фибробластов порталных зон в фиброгенезе печени при токсическом поражении органа в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** В эксперименте использовали 117 крыс-самцов Wistar весом от 190-210 г. Протокол 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). Экспериментальное, гистологическое и иммуногистохимическое исследования описаны в статье Лебедевой Е.И., 2021 [4]. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с применением поликлонального кроличьего антитела FAP (номер в каталоге E-AB-32870, Wuman Elabscience Biotechnology Incorporated Company, Китай, разведение 1:100) в соответствии с инструкцией производителя.

Количество FAP-позитивных клеток (FAP+) подсчитывали в 3-х полях зрения каждого гистологического среза на базе микроскопа OLYMPUS BX51 при увеличении объектива 40×. Статистический анализ выполняли с использованием программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft, IBM SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel.

**Результаты.** Морфология паренхимы печени крыс контрольной группы соответствовала критериям нормы. В настоящей работе для выявления фибробластов порталных зон и определения их роли в фиброгенезе печени при токсическом поражении органа использовали антитело FAP – белок активации фибробластов альфа (FAP-alpha, пролилэндопептидаза FAP). В печени контрольных крыс FAP+ клетки отсутствовали.

Гистологический анализ органа опытных животных выявил развитие фиброза в динамике с трансформацией в цирроз. Через 3 нед. эксперимента отмечены минимальные фиброзные расширения части порталных зон (портальный фиброз) без соединительнотканых септ. В фиброзных расширениях порталных зон наблюдали FAP+ клетки. Их количество составила 5,41 (4,81;6,02). На последующих сроках (5-9 нед) установили прогрессирование токсического поражения органа с формированием

полных порто-портальных соединительнотканых септ (мостовидный фиброз) разной толщины с преобладанием толстых. Через 9 нед эксперимента количество FAP+ клеток увеличилось в 2,7 раза ( $p=0,000$ ) по сравнению с 3 нед. FAP+ клетки выявлялись не только в портальных зонах, но и в соединительнотканых септах.

К концу эксперимента (17 нед) отмечали полную нодулярную перестройку паренхимы, тотальное образование ложных печеночных узелков разного диаметра, максимально выраженное разрастание соединительнотканых септ. Количество FAP+ клеток увеличилось в 5,4 раза ( $p=0,000$ ) по сравнению с 3 нед.

В результате проведенного дисперсионного анализа доказано, что нед эксперимента (стадия фиброза) значимо влияет на количество FAP+ клеток (рисунок 1).

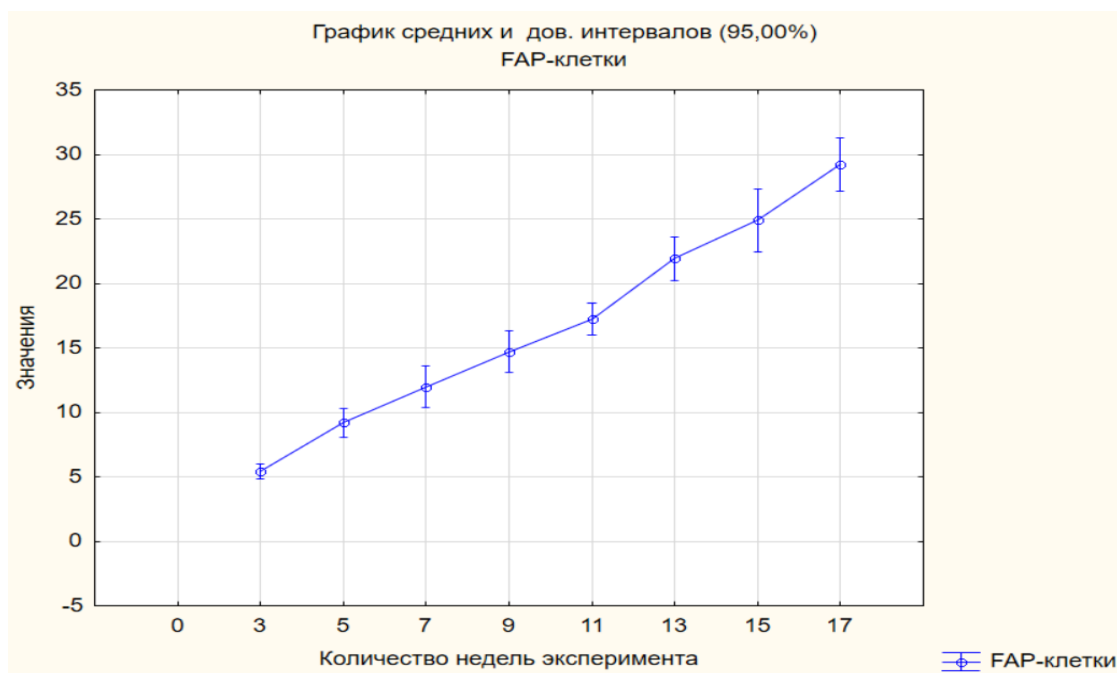


Рис.1. Динамика изменений количества FAP+ клеток. Представлен график однофакторного дисперсионного анализа

Фибробласты являются клетками соединительной ткани, синтезирующими белки внеклеточного матрикса. Так как в рамках данной работы разрастание соединительнотканых септ, т.е. фиброз начинается из портальных зон, то FAP+ следует рассматривать как одни из ключевых клеток фиброгенной популяции клеток при фиброгенезе печени.

Закключение. Фибробласты портальных зон способствуют образованию соединительнотканых септ из портальных зон и могут быть использованы как мишень для антифибротической терапии.

### **Список литературы**

1. Kisseleva, T. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression / T. Kisseleva, D. Brenner // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 18, № 3. – P. 151-166. <https://doi: 10.1038/s41575-020-00372-7>.

2. 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, № 3. – P. 573-585. <https://doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.012>.

3. Fibroblast activation protein in liver fibrosis / A.J. Lay [et al.] // *Front. Biosci (Landmark Ed).* – 2019. – Vol. 24, № 1. – P.1-17. <https://doi: 10.2741/4706>.

4. Lebedeva, E.I. The Role of CK19-Positive Portal Zone Cells in Thioacetamide-Induced Rat Liver Cirrhosis / E.I. Lebedeva // *Cell and Tissue Biology.* – 2021. – Vol. 15, № 6. – P.568-576.

4.