

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32



УДК 616.995.122.21:616.36-089.87

14.03.02 – патологическая анатомия

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2021

Неоангиогенез в экониче *Opisthorchis felineus* после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза

С. Д. Лазарев^{1*}, В. Г. Бычков¹, Л. В. Вихарева¹, С. А. Орлов¹,
Р. М. Урузбаев^{1, 2}, Н. В. Жарков³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России», Тюмень, Россия

²ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», Тюмень, Россия

³ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Цель исследования – выявление механизмов формирования сосудов печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза.

Материал и методы. Исследование проводилось на сирийских хомяках, массой 98.0–110.0 г, половозрелых особях обоего пола. Выделены III группы животных. I группа (n=168) – модель суперинвазионного описторхоза (СО). II группа (n=40) – частичная резекция печени у здоровых животных. III группа (n=86) – частичная гепатэктомия (ЧГЭ) на фоне СО. Препараты окрашивали гематоксилином Майера и эозином, по Ван Гизону, Слинченко, В.В. Куприянову. Иммуногистохимические реакции проводили с использованием первичных антител к CD31, CD34, CD117, Oct4 и α -фетопротину. Результаты подверглись статистической обработке, различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У животных I группы при СО наблюдалась пролиферация прогениторных клеток (CD31⁺, CD34⁺, CD117⁺, Oct4⁺) в портальных трактах, периваскулярном пространстве с формированием сосудистых образований, холангиоцеллюлярного и гепатоцеллюлярного дифференциров. Регенерация печени у здоровых хомяков в 1-е – 3-и сут. заключалась в активной реакции митотического и amitotического деления гепатоцитов с формированием аваскулярных островков. В последующие сроки (7-е сут.) размножались клетки предсуществующих сосудистых структур (синусоидов, капилляров). После ЧГЭ на фоне СО (III группа) наблюдалась интенсивная пролиферация стволовых и прогениторных клеток с дифференцировкой в эндотелиоциты, элементы холангио- и гепатоцеллюлярного дифференциров; размножались эндотелиоциты, перициты капилляров.

Выводы. Неоангиогенез при регенерации после ЧГЭ у здоровых животных осуществляется по пути ангиогенеза; при частичной резекции печени на фоне СО сопровождается формированием сосудов преимущественно из прогениторных клеток (васкулогенез), опережая развитие элементов холангио- и гепатоцеллюлярного дифференциров.

Ключевые слова: частичная гепатэктомия, описторхоз, неоангиогенез.

Neoangiogenesis in the Econiche of *Opisthorchis Felineus* After Partial Hepatectomy Accompanied by Superinvasive Opisthorchiasis

© S.D. Lazarev^{*}, V.G. Bychkov¹, L.V. Vikhareva¹, S.A. Orlov¹, R.M. Uruzbaev^{1, 2}, N.V. Zharkov³, 2021

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Multidiscipline Clinical Medical Center «Medical city», Tyumen, Russia

³City Clinical Hospital No. 40 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Research goal: revealing the liver vessels formation mechanisms after partial hepatectomy accompanied by superinvasive opisthorchiasis (SO).

Material and methods. The study was carried out on Syrian hamsters, weighing 98.0–110.0 g, mature animals of both genders. The animals were divided into three groups. Group I (n=168): a model of SO. Group II (n=40): partial liver resection in healthy animals. Group III (n=86): partial hepatectomy accompanied by SO. The histological specimens were stained with Mayer's hematoxylin and eosin by the methods of Van Gieson, Slinchenko, V.V. Kupriyanov. Immunohistochemical reactions were performed using primary antibodies to CD31, CD34, CD117, Oct4, and α -fetoprotein. The results were statistically processed, the differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. In animals of group I accompanied by SO, proliferation of progenitor cells (CD31⁺, CD34⁺, CD117⁺, Oct4⁺) was observed in the portal tracts and perivascular space with the development of vascular formations, cholangiocellular and hepatocellular differentiations. Liver regeneration in healthy hamsters during 1–3 days consisted in an active reaction of mitotic and amitotic division of hepatocytes with the development of avascular islets. In the subsequent periods (the 7th day), the cells of preexisting vascular structures (sinusoids, capillaries) multiplied. After partial hepatectomy accompanied by SO (group III), there was an intensive prolifera-

tion of stem and progenitor cells with differentiation into endothelial cells, elements of cholangio- and hepatocellular differentiations; endotheliocytes and capillary pericytes multiplied.

Conclusion. Neoangiogenesis during regeneration after partial hepatectomy in healthy animals is implemented like angiogenesis; in case of partial liver resection accompanied by SO, it is followed by the vessels formation mainly from progenitor cells (vasculogenesis), advancing the development of elements of cholangio- and hepatocellular differentiations.

Key words: partial hepatectomy, opisthorchiasis, neoangiogenesis

*Автор для переписки:

Лазарев Семен Дмитриевич
Тюменский государственный медицинский университет,
ул. Одесская, 54, Тюмень, 625023, Российская Федерация
*Corresponding author:
Semen Lazarev
Tyumen State Medical University, ul. Odesskaya, 54, Tyumen,
625023, Russian Federation
E-mail: raproerk@mail.ru

Материал и методы исследования

Инвазионный материал – метацеркарии *O. felineus* выделяли посредством искусственного желудочного сока (0.25% пепсин + 1.5% соляная кислота + вода) по методам Г.А. Глазкова [9] и S. Pracobwong et al. [27]. Личинки (50) вводили в желудок; повторные инвазии проводили через 6, 16, 30 сут. после первичного заражения. Животных умерщвляли на 1-, 3-, 7-, 16-, 23-, 32-, 38-, 60-, 120- и 240-е сут. после начала эксперимента. Интенсивность инвазии определяли при неполном гельминтологическом вскрытии по К.И. Скрябину.

В I группе модель СО создавали у половозрелых сирийских хомяков обоего пола (n=168) массой 98.0–110.0 г. Во II группа (n=40) здоровым животным проводили ЧГЭ. В III группе ЧГЭ у хомяков на фоне СО (n=86) проводили путем удаления срединной доли печени, составляющей 17.3–17.7% массы органа, по методу G.M. Higgins, K.M. Andersson [23].

Эксперименты на животных проводились в соответствии с принципами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (Страсбург, 1986), приказу Министерства здравоохранения РФ от 1.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», после получения разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Фрагменты печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после стандартной парафиновой проводки изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином, по Ван Гизону, по Слинченко. Пленчатые препараты импрегнировали серебром по методу В.В. Куприянова. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования проводили на депарафинированных срезах толщиной 4–5 мкм. Депарафинирование, демаскировку антигеном и ИГХ-реакции проводили с использованием автостейнера Leica Bond Max. В качестве первичных антител использовали мышинные моноклональные антитела к CD31 (клон – JC70, Cell Marque, разведение 1:100), CD34 (клон – QVEnd/10, Cell Marque, фирмы Novokastr, разведение 1:100), Oct-4 (клон – MRQ-10, Cell Marque, фирмы Lab Vision Corporation, разведение 1:200),

Введение

Описторхоз – паразитарное заболевание, вызываемое трематодой *Opisthorchis felineus* (Rivolta, 1884). Заболевание распространено практически на всей территории РФ и за рубежом [11, 13, 20].

При суперинвазионной форме болезни (СО) наблюдаются значительные преобразования печени, что нередко является причиной ятрогений и ятрогенной патологии [6–12, 19]. При хирургических вмешательствах на печени, особенно при частичной резекции, возникает необходимость применять ряд особых технологий по профилактике послеоперационных осложнений: кровотечение, желчный перитонит и др. [7, 11].

Ремоделирование паренхимы печени и билиарного тракта при СО изучено достаточно полно [5, 6], но состояние сосудистой системы в эконизах паразита описано в единичных сообщениях [9]. Данных о неоангиогенезе в органах вегетирования паразитов в литературе не приводится, нет сведений о динамике формирования сосудистой системы печени после частичной гепатэктомии (ЧГЭ) на фоне СО.

Ангиогенез – образование и рост новых кровеносных сосудов из предсуществующих элементов – эндотелия и перицитов [2, 3, 4, 21]. Другим трендом неоангиогенеза является васкулогенез – формирование сосудистых образований из региональных прогениторных клеток; оба механизма регулируются множеством (более 20) факторов роста и механизмов, контролирующих образование сосудов в норме и патологических условиях, в т.ч. при регенерации. Основным путем регуляции формирования сосудов является фактор роста эндотелия (VEGF). Следует добавить, что сосудистая сеть сохраняется только тогда, когда она заполнена элементами крови [1, 17, 18, 22–28].

Целью исследования являлось выявление механизмов формирования сосудов после частичной гепатэктомии на фоне СО.

Динамика формирования микроциркуляторного русла и гепатоцеллюлярных островков после ЧГЭ

Стадия	Время (сут.)	Механизмы регенерации после частичной гепатэктомии	
		Здоровые животные	Животные с суперинвазионным описторхозом
I	1–3	Митотическое и амитотическое деление гепатоцитов, формирование аваскулярных островков	Пролиферация региональных стволовых и прогениторных клеток печени. Митотическое и амитотическое деление гепатоцитов
II	7	Размножение эндотелиальных клеток синусоидов, пролиферация эндотелиальных клеток капилляров и перицитов	Васкулогенез. Дифференцировка стволовых клеток в элементы холангиоцеллюлярного и гепатоцеллюлярного дифферонов. Размножение эндотелиоцитов, перицитов капилляров и синусоидов
III	16	Размножение эндотелиальных клеток и перицитов. Процессы ангиогенеза в печени завершены	Процессы васкуло- и ангиогенеза завершены. Морфогенез холангиоцитарных структур, гепатоцитарных островков

кроличьи моноклональные антитела к CD117 (клон – YR145, Cell Marque, фирмы Lab Vision Corporation, разведение 1:500) и альфа-фетопротеину (RTU, фирм Agilent/Dako). После проведения ИГХ-реакции ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Оценку ИГХ-реакции проводили с использованием полуколичественных и количественных методов. Оценивали интенсивность реакции по шкале от 0 до 3 баллов (0 – реакция отсутствует, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – выраженная реакция) и количество позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения (ув. 400). Подсчет числа позитивно окрашенных клеток проводили в 10 полях зрения (ув. 400) и рассчитывали среднее арифметическое. Для определения достоверности различий средних величин использовали параметрические статистические критерии (Стьюдента); различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что регенерация печени после ЧГЭ на фоне СО у сирийских хомяков происходит с преобладанием различных дифферонов в зависимости от локализации [14–16]. Выделены 3 зоны регенерации: зона А – культя печени (рис. 1, 2); зона В – ткань, прилегающая к линии резекции (рис. 3, 4, 5); зона С – отдаленная часть органа (рис. 6).

Формирование микроциркуляторного русла при регенерации печени у здоровых животных и на фоне СО происходило поэтапно, в 3 стадии (табл. 1).

В строме печени при СО наблюдалась пролиферация 98.98 ± 5.15 , CD34-позитивных клеток в поле зрения ($M=100.75$), 90.4 ± 5.47 CD117-позитивных клеток (ув. 400). Кроме того, в процессе формирования системы хозяин-паразит (16-е сут.) наблюдалась пролиферация CD31-позитивных клеток: в строме пе-

чени 98.03 ± 5.31 в поле зрения (ув. 400), в периваскулярном пространстве – 12.8 ± 0.45 .

В период с 3-х сут. после ЧГЭ у здоровых хомяков наблюдалась пролиферация эндотелиальных клеток и перицитов, формирование сосудов завершалось к 7–16-м сут. От артериол преимущественно отходили прекапилляры, которые делились дихотомически или трихотомически, образуя капилляры (рис. 1). Аналогичным образом формировалась сосудистая сеть в зоне А при резекции печени на фоне СО. К 16-м сут. у здоровых хомяков с ЧГЭ процесс морфогенеза микроциркуляторного русла завершался полностью: появлялась хорошо сформированная сеть микроциркуляторного русла и более крупных сосудов в капсуле печени и интерстициальной ткани (рис. 2).

У хомяков I и III групп начиная с 7-х сут. отмечалась активная пролиферация эндотелиоцитов и перицитов с формированием капиллярной сети. Вместе с тем наблюдалось увеличение пролиферативной активности CD31-, CD34- и CD118-позитивных клеток с интенсивной реакцией (2.73 ± 0.14 балла). Преимущественно в портальных трактах выявлялось анастомозирование новообразованных сосудов, содержащих в просвете форменные элементы крови (рис. 3).

На 16–23-е сут. эксперимента в печени III группы индекс площади пролиферации прогениторных клеток (отношение площади пролифератов в $\mu\text{м}^2$ к площади среза) достигал 0.22 ± 0.07 – максимальный показатель на протяжении эксперимента. Сформированы новообразованные островки из гепатоцитов с положительной реакцией на α -фетопротеин и микроциркуляторное русло. Площадь аваскулярных островков в II группе была существенно меньше ($p < 0.01$) по сравнению с аналогичным показателем в группе ЧГЭ+СО. Васкулогенез из транзиторных клеток опережал в развитии формирование клеток холангиоцел-

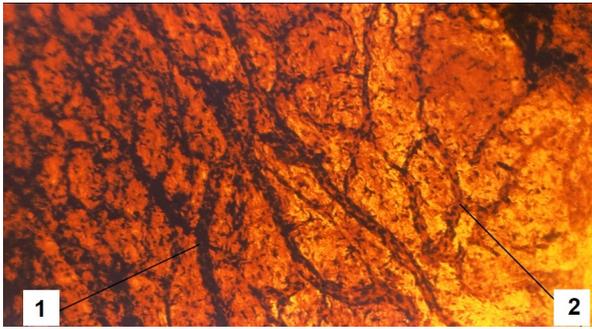


Рис. 1. Зона А. Частичная гепатэктомия на фоне СО (16-е сут.). Богатая сосудистая сеть: артериолы (1), венулы (2). Пленчатый препарат. Окраска по В.В. Куприянову. Ув. 30.

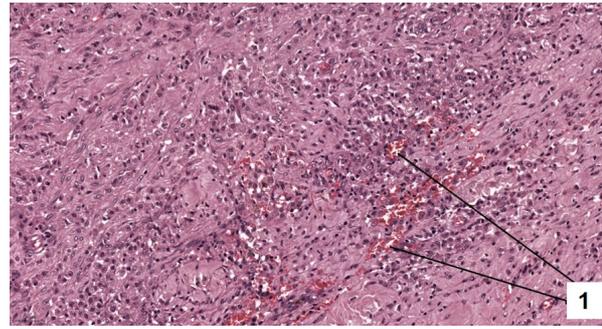


Рис. 2. Частичная гепатэктомия на фоне СО (16-е сут.). Зона А. Формирование многочисленных сосудов микроциркуляторного русла (1). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

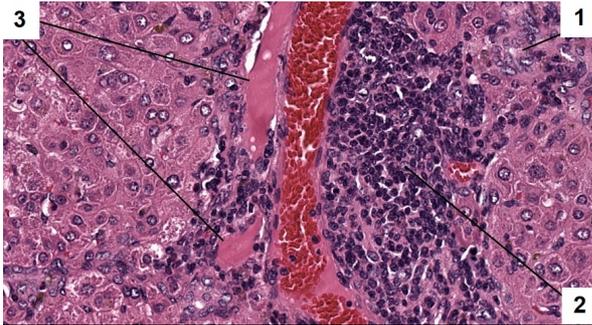


Рис. 3. Зона В. Частичная гепатэктомия на фоне СО (23-е сут.). Активная пролиферация клеток ГЦД (1), коммитированные клетки (2) и новообразованные сосуды (3). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

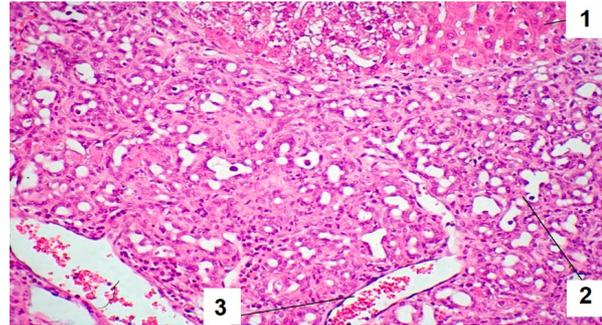


Рис. 4. Зона В. Частичная гепатэктомия на фоне СО (60-е сут.). 3 компонента регенерации: формирование гепатоцитов (1), новообразованных желчных трубочек (2) и сосудов (3). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

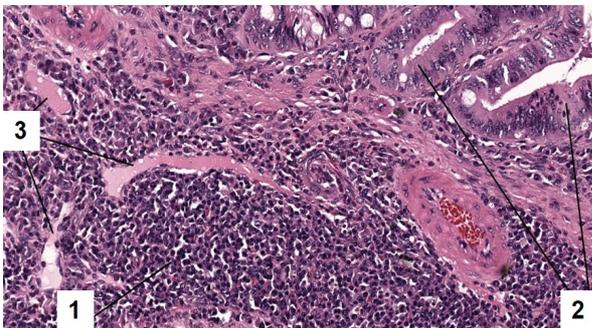


Рис. 5. Зона В. Частичная гепатэктомия на фоне СО (60-е сут.). Активная пролиферация коммитированных клеток (1) и железистого эпителия протоков (2). Васкулогенез (3). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 250.

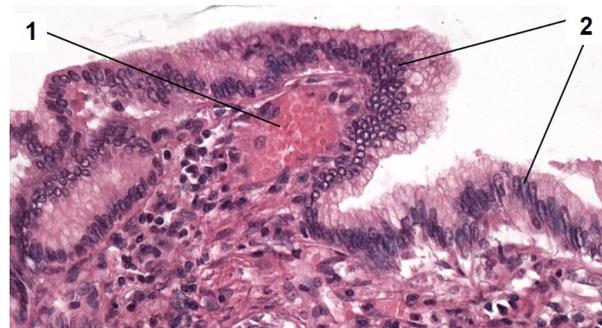


Рис. 6. Зона С. Частичная гепатэктомия на фоне СО (60-е сут.). Формирование новообразованных сосочков с сосудом (1). Активная пролиферация эпителиального покрова (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

люлярного, гепатоцеллюлярного дифферонов и продолжался вплоть до 60-х суток эксперимента (рис. 4). Ангиогенез в печени (группа СО+ЧГЭ) выступал на второй план, однако в препаратах наблюдалась активная пролиферация эпителия слизистой с формированием густой сети артериол, прекапилляров и капилляров, формировались истинные и ложные сосочки с сосудистыми структурами (рис. 6). При вскрытии животных в более поздние сроки инвазии (120–240 сут.) установлено формирование богатой сосудистой сети в печени, продолжение пролиферативной активности прогениторных клеток, эпи-

телиа слизистой желчных протоков и отсутствие формирования опухолевого роста.

При СО в ранней фазе запускается пролиферативный процесс стволовых клеток и васкулогенез из транзитных элементов. Малая частичная резекция печени на фоне СО индуцирует регенераторный процесс, повторяя тренды восстановления органа у здоровых животных и пролиферативные реакции при СО. В нормальных условиях репаративный цитогенез печени носит черты эмбрионального развития: дивергентная дифференцировка по линии гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного дифферонов [18, 24]. Регене-

рация после ЧГЭ при СО характеризуется вовлечением в процесс стволовых клеток и формированием васкулогенеза.

Выводы

1. Неоангиогенез при регенерации печени после частичной гепатэктомии у здоровых сирийских хомяков осуществляется по пути ангиогенеза: формирование сосудов из эндотелия и перицитов предсуществующих сосудистых образований.

2. Регенераторные процессы в печени при частичной резекции на фоне суперинвазионного описторхоза сопровождаются формированием сосудов из транзиторных (прогениторных) клеток, т.е. новообразование сосудистой сети происходит путем васкулогенеза.

3. Васкулогенез в регенерирующей печени после частичной резекции на фоне суперинвазионного описторхоза опережает развитие элементов холангиоцеллюлярного и гепатоцеллюлярного дифферонов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *Абдул-Оглы Л.В., Демьяненко И.А.* Процессы васкулогенеза и ангиогенеза в кардиогенезе человека. Вісник Луганського Національного Університету Імені Тараса Шевченка. 2011;229(18):6–13 [Abdul-Ogly LV, Dem'yanenko IA. Protsessy vaskulogeneza i angiogeneza v kardiogeneze cheloveka. Visnik Lugans'kogo Natsional'nogo Universitetu Imeni Tarasa Shevchenka. 2011;229(18):6–13]. (in Russian)
2. *Арутюнян Г.А.* Мобилизация перицитов при репаративном ангиогенезе. Морфология. 2018;3:23–4 [Arutyunian GA. Pericyte Mobilization during Reparative Angiogenesis. Morphology. 2018;3:23–4] (in Russian).
3. *Базарный В.В., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Петрунина Е.М.* К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2019;16(3):357–64 [Bazarniy VV, Maklakova IYu, Grebnev DYu, Yusupova VCh, Petrunina EM. About Cellular Regulation of Liver Regeneration. Journal of Ural Medical Academic Science. 2019;16(3):357–64] (in Russian). doi: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-357-364
4. *Банин В.В., Арутюнян Г.А.* Перициты как полипотентный источник стволовых клеток взрослого. Морфология. 2019; 155(2): 32–3 [Banin VV, Arutyunyan GA. Pericytes as a Polypotent Source of the Adult Stem Cells. Morphology. 2019; 155(2): 32–3] (in Russian).
5. *Бычков В.Г., Иванова Л.А., Куликова С.В., Хадиева Е.Д.* Стратегия паразита – сохранить и продолжить вид, некоторые тренды достижения цели. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2012;1:4–7 [Bychkov VG, Ivanova LA, Kulikova SV, Khadieva ED. Strategiya parazita – sokhranit' i prodolzhit' vid, nekotorye trendy dostizheniya tseli. Medical Parasitology and Parasitic Diseases. 2012;1:4–7] (in Russian).
6. *Бычков В.Г., Лазарев С.Д., Хадиева Е.Д., Золотухин В.М., Прокопов Д.В., Безусова И.В.* Морфологические изменения билиарной системы при суперинвазионном описторхозе. Клиническая и экспериментальная морфология. 2018;1(25):19–24 [Bychkov VG, Lazarev SD, Khadieva ED, Zolothukhin VM, Prokopov DV, Bezusova IV. Morphological Changes of the Biliary System in Superinvasive Opisthorchiasis. Clinical and Experimental Morphology. 2018;1(25):19–24] (in Russian).
7. *Глазков Г.А.* К методике выделения метацеркариев Сибирской двуустки из мышечной ткани пораженной рыбы. Проблема описторхоза в Западной Сибири. Л.; 1977:53–4 [Glazkov GA. K metodike vydeleniya metatserkariyev Sibirskoi dvuustki iz myshechnoi tkani porazhennoi ryby. Problema opistorkhoza v Zapadnoi Sibiri. L.; 1977:53–4] (in Russian).
8. *Зубов Н.А., Кауфман О.Я.* Перестройка сосудов печени при описторхозном холангите. Всесоюзный съезд патологоанатомов: Труды. М.: Медицина, 1967:304–6 [Zubov NA, Kaufman OYa. Perestroika sosudov pecheni pri opistorkhoznom kholangite. Vsesoyuznyi s"ezd patologoanatomov: Trudy. Moscow: Meditsina, 1967:304–6] (in Russian).
9. *Карбышева Н.В.* Комплексный подход к диагностике хронического описторхоза. Бюллетень медицинской науки. 2017;5(1):75–8 [Karbysheva NV. Complex Approach to the Diagnostics of Chronic Opisthorchiasis. Bulletin of Medical Science. 2017;5(1):75–8] (in Russian). doi: 10.31684/2541-8475.2017.1(5).75-78
10. *Кислицин Д.П., Хрячков В.В., Колмаческий Н.А., Добровольский А.А.* Осложнения при резекции печени в эндемическом очаге описторхоза. Материалы XIX Международного конгресса хирургов–гепатологов России и стран СНГ. Иркутск; 2012:51–2 [Kislitsin DP, Khryachkov VV, Kolmacheskii NA, Dobrovolskii AA. Oslozhneniya pri rezektsii pecheni v endemicheskom ochage opistorkhoza. Materialy XIX Mezhdunarodnogo kongressa khirurgov–gepatologov Rossii i stran SNG. Irkutsk; 2012:51–2] (in Russian).
11. *Киселева Е.А., Цветикова Л.Н., Андреев А.А.* Пострезекционная регенерация печени. Вестник Воронежского института высоких технологий. 2016;2(17):8–12 [Kiseleva EA, Tsvetikova LN, Andreev AA. Post-Resection Liver Regeneration. Vestnik Voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologii. 2016;2(17):8–12] (in Russian).
12. *Козлова И.И., Остапенко Н.А., Сисин Е.И., Ежова О.А., Гузеева Т.М.* К вопросу о проблеме описторхоза в гиперэндемичном очаге. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2017;3:14–9 [Kozlova II, Ostapenko NA, Sisin EI, Ezhova OA, Guzeeva TM. On the Problem of Opisthorchiasis in a Hyperendemic Focus. Medical Parasitology and Parasitic Diseases. 2017;3:14–9] (in Russian).
13. *Лазарев С.Д., Опарина Е.Е., Бычков В.Г.* Цито-генез восстановления печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Регенераторная зона А. Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее рас-

- пространенных заболеваний внутренних органов: материалы IX Терапевтического Форума. Тюмень; 2017:72–3 [Lazarev S.D., Oparina E.E., Bychkov V.G. Tsitogenez vosstanovleniya pecheni posle chastichnoi gepatektomii na fone superinvazionnogo opistorkhoza. Regeneratornaya zona A. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya naibolee rasprostranennykh zabolevanii vnutrennikh organov: materialy IX Terapevticheskogo Foruma. Tyumen'; 2017:72–3] (in Russian).
14. Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Чернов И.А. Динамика регенераторных процессов в печени после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Регенераторная зона С. Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов: материалы X юбилейного терапевтического форума. Тюмень; 2018:49–50 [Lazarev SD, Bychkov VG, Chernov IA. Dinamika regeneratornykh protsessov v pecheni posle chastichnoi gepatektomii na fone superinvazionnogo opistorkhoza. Regeneratornaya zona S. Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya naibolee rasprostranennykh zabolevanii vnutrennikh organov: materialy X yubileinogo terapevticheskogo foruma. Tyumen'; 2018: 49–50] (in Russian).
 15. Лундуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е. Стволовые/прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010;12(2):100–7 [Lundup AV, Onishchenko NA, Shagidulin MY, Krashenninnikov ME. Liver and bone marrow stem/progenitor cells as regulators of reparative regeneration of damaged liver. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2010;12(2):100–7] (in Russian). doi: 10.15825/1995-1191-2010-2-100-107
 16. Урываева И.В. Стволовые клетки в регенерации печени. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под ред. М.А. Пальцева. Т. 2. М; 2009 [Uryaeva I.V. Stvolovye kletki v regeneratsii pecheni. Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Pod red. M.A. Pal'tseva. T. 2. M; 2009] (in Russian).
 17. Хрячков В.В., Кислицин Д.П., Добровольский А.А. Технические особенности резекций печени при описторхозном поражении с использованием современных технологий гемобилиостаза. Научный медицинский вестник Югры. 2014;1–2:216–9 [Khryachkov VV, Kislitsyn DP, Dobrovolsky AA. Technical characteristics of liver resection with opisthorchiasis injury using hemo - and biliostasis modern technologies. Scientific Medical Bulletin of Yugra. 2014;1–2:216–9] (in Russian).
 18. Apte UM. Liver Regeneration : Basic Mechanisms, Relevant Models and Clinical Applications. San Diego, Ca, Usa: Elsevier Science; 2015.
 19. Bychkov VG, Zolotukhin VM, Khadieva ED, Kulikova SV, Petrov IM, Berdinskih SG, et al. Hypereosinophilic Syndrome, Cardiomyopathies, and Sudden Cardiac Death in Superinvasive Opisthorchiasis. Cardiology Research and Practice. 2019 May 9;2019:1–5. doi: 10.1155/2019/4836948
 20. Eklund L, Kangas J, Saharinen P. Angiopoietin–Tie signalling in the cardiovascular and lymphatic systems. Clinical Science. 2016 Dec 9;131(1):87–103. doi: 10.1042/CS20160129.
 21. Higgins G, Anderson R. Experimental pathology of the liver in the white rat following partial surgical removal. Arch. Pathol. 1931;12:186–202.
 22. Huang J, Rudnick DA. Elucidating the Metabolic Regulation of Liver Regeneration. The American Journal of Pathology. 2014 Feb;184(2):309–21. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.04.034
 23. Lazarev SD, Alekberov RI. Features of liver regeneration after partial hepatectomy against the background of superinvasive opisthorchiasis. Regenerative zone B. Abstracts. 4th International Medical Congress. Baku; 2017:141–2.
 24. Leduc EH. Regeneration of the liver. The liver. Acad. Press; 1964.
 25. Michalopoulos GK. Principles of Liver Regeneration and Growth Homeostasis. Comprehensive Physiology. 2013 Jan;3:485–513. doi: 10.1002/cphy.c120014
 26. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis. Cell. 2011 Sep;146(6):873–87. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.039
 27. Prakobwong S, Pinlaor S, Yongvanit P, Sithithaworn P, Pairojkul C, Hiraku Y. Time profiles of the expression of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, cytokines and collagens in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* with special reference to peribiliary fibrosis and liver injury. International Journal for Parasitology. 2009 Jun;39(7):825–35. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.12.002
 28. Udan RS, Culver JC, Dickinson ME. Understanding vascular development. Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology. 2012 Oct 5;2(3):327–46. doi: 10.1002/wdev.91

Поступила в редакцию 17.12.2020
Принята в печать 25.02.2021

Received 17.12.2020
Accepted 25.02.2021

Для цитирования: Лазарев С.Д., Бычков В.Г., Вихарева Л.В., Орлов С.А., Урузбаев Р.М., Жарков Н.В. Неоангиогенез в экониче *Opisthorchis felinus* после частичной гепатэктомии на фоне суперинвазионного описторхоза. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(1): 27–32. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32
For citation: Lazarev S.D., Bychkov V.G., Vikhareva L.V., Orlov S.A., Uruzbaev R.M., Zharkov N.V. Neoangiogenesis in the Econiche of *Opisthorchis Felinus* After Partial Hepatectomy Accompanied by Superinvasive Opisthorchiasis. Journal of Anatomy and Histopathology. 2021; 10(1): 27–32. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-1-27-32