

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.36–004:[616–091.8]  
doi:10.18499/2225-7357-2022-11-3-32-38  
1.5.22 – клеточная биология  
3.3.2 – патологическая анатомия



## Морфометрические показатели синусоидных капилляров, междольковых вен и междольковых артерий на разных стадиях экспериментального фиброза печени

Е. И. Лебедева✉

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

**Аннотация.** Цель исследования – провести морфометрический анализ синусоидных капилляров, междольковых вен и междольковых артерий печени на разных стадиях экспериментального фиброза для изучения взаимосвязи фиброгенеза с ангиогенезом и выявления новых терапевтических мишеней.

**Материал и методы.** В эксперименте использовали крыс-самцов Wistar. Фиброз печени с трансформацией в цирроз индуцировали раствором тиоацетамида, который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в неделю. Крыс опытных групп выводили из эксперимента через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 недель, а интактных – по окончании эксперимента. Для выявления соединительной ткани срезы печени окрашивали по методу Маллори. Иммуногистохимическое исследование осуществляли на парафиновых срезах с использованием моноклонального мышиного антитела к CD31. Количество синусоидных капилляров, междольковых артерий и междольковых вен подсчитывали в трех непересекающихся полях зрения каждого гистологического среза на базе микроскопа OLYMPUS BX51 при увеличении объектива 40×.

**Результаты.** Результаты настоящего исследования установили статистически значимое уменьшение количества синусоидных капилляров ( $p=0,0000$ ) и увеличение количества междольковых вен ( $p=0,0000$ ) по сравнению с контрольной группой. Различий в количестве междольковых артерий не выявлено ( $p=0,9999$ ). Выраженный ангиогенез в портальных зонах и соединительнотканых септах связан с увеличением соединительной ткани при фиброгенезе печени.

**Заключение.** В будущем модуляция ангиогенеза должна быть дифференцированной и направленной на антифибротическую, противовоспалительную или аутоиммунную терапию при хронических заболеваниях печени.

**Ключевые слова:** крысы Wistar, фиброгенез, печень, синусоидные капилляры, междольковые вены, междольковые артерии, морфометрия

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (рег. № 20190107).

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Лебедева Е.И. Морфометрические показатели синусоидных капилляров, междольковых вен и междольковых артерий на разных стадиях экспериментального фиброза печени // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №3. С. 32–38. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-32-38>

## ORIGINAL ARTICLES

Original article

### Morphometric parameters of sinusoidal capillaries, interlobular veins and interlobular arteries at different stages of experimental liver fibrosis

Е. И. Lebedeva✉

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

**Abstract.** The aim of the study was to conduct a morphometric analysis of sinusoidal capillaries, interlobular veins and interlobular arteries of the liver at different stages of experimental fibrosis in order to investigate relationship between fibrogenesis and angiogenesis and identify new therapeutic targets.

**Material and methods.** The study included male Wistar rats. Liver fibrosis with transformation into cirrhosis was induced with a solution of thioacetamide, which was injected into the stomach, dosage 200 mg/kg of animal body weight, using a probe 2 times a week. The rats of the experimental groups were withdrawn from the experiment in 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, and 17 weeks, and the intact ones - at the end of the experiment. To identify

connective tissue, liver sections were stained according to the Mallory method. Immunohistochemical examination was performed on paraffin sections using a monoclonal mouse antibody to CD31. The number of sinusoidal capillaries, interlobular arteries, and interlobular veins was counted in three non-overlapping fields of view of each histological section using an OLYMPUS BX51 microscope at a 40× objective magnification.

**Results.** The results obtained supported a statistically significant decreased number of sinusoidal capillaries ( $p=0,0000$ ) and an increased number of interlobular veins ( $p=0,0000$ ) in animals of the experimental group compared with the control group. There were no differences in the number of interlobular arteries ( $p=0,9999$ ). Pronounced angiogenesis in the portal zones and connective tissue septa was associated with an increased amount of the connective tissue during liver fibrogenesis.

**Conclusion.** In the future, angiogenesis modulation should be differentiated and directed towards antifibrotic, anti-inflammatory or autoimmune therapy in chronic liver diseases.

**Key words:** Wistar rats, liver fibrogenesis, sinusoidal capillaries, interlobular veins, interlobular arteries, morphometry

**Funding:** the work is carried out within the framework of the state research program "Fundamental and applied sciences - medicine" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus (reg. No. 20190107).

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

**For citation:** Lebedeva E.I. Morphometric parameters of sinusoidal capillaries, interlobular veins and interlobular arteries at different stages of experimental liver fibrosis. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2022. V. 11, №3. P. 32–38. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-3-32-38>

## Введение

Ежегодно во всем мире от вирусных гепатитов умирает более миллиона человек и примерно столько же от осложнений цирроза печени [19]. Фиброз является ключевым патологическим процессом в развитии практически всех хронических заболеваний печени. В настоящее время произошел существенный прогресс в понимании молекулярного патогенеза фиброза печени, но, тем не менее, его механизмы до сих пор полностью не выяснены [8, 13, 14].

Патологический ангиогенез является отличительной чертой ишемических, воспалительных и онкологических заболеваний, при которых гипоксия и воспаление значительно стимулируют ангиогенез и ремоделирование сосудов [2, 7, 11, 14, 17]. Гипоксию и воспаление также относят к наиболее важным процессам, приводящим к фиброзу печени. Следовательно, ангиогенез – это еще один патогенетический фактор, выполняющий важную роль в прогрессировании фиброза печени в цирроз. Однако в настоящее время отсутствуют четкие морфометрические данные, свидетельствующие о различных типах сосудов органа (междольковых артерий и вен, вокругдольковых сосудов, синусоидных капилляров) и их роли в фиброгенезе [2, 9, 10, 17]. Предполагается, что изучение взаимосвязи между ангиогенезом и фиброгенезом печени откроет новую перспективу для выявления новых терапевтических мишеней [15, 16].

На основании анализа литературных данных была выдвинута гипотеза о том, что ангиогенез происходит в отдельных типах печеночных сосудов, таких как синусоидные капилляры и междольковые вены, и тесно связан с увеличением соединительной ткани при фиброгенезе печени.

В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – провести морфометрический анализ синусоидных капилляров, междольковых вен и междольковых

артерий печени на разных стадиях экспериментального фиброза для изучения взаимосвязи фиброгенеза с ангиогенезом и выявления новых терапевтических мишеней.

## Материал и методы исследования

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). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986, Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 и рекомендациям FELASA Working Group Report (1994–1996).

В эксперименте использовали 117 половозрелых крыс-самцов Wistar весом 190–210 г. Фиброз и цирроз печени у животных индуцировали свежеприготовленным раствором тиацетамида, который вводили в желудок с помощью зонда в дозе 200 мг/кг массы тела животного 2 раза в нед в течение 17 нед. Животные были случайным образом разделены на 9 групп по 12 особей в каждой. Подопытных крыс выводили из эксперимента через 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17 нед, а интактных – по окончании эксперимента. В ходе эксперимента погибло 9 животных. У лабораторных животных тиацетамид вызывает поражение печени с морфологическими характеристиками, аналогичными таковым у людей с фиброзом и циррозом печени [12].

После гуманного умерщвления животных декапитацией с применением гильотины в состоянии кратковременного эфирного наркоза из большой левой доли печени крыс забирали образцы диаметром 5–10 мм. Для проведения гистологического исследования материал помещали в 10% раствор

нейтрального формалина на фосфатном буфере и фиксировали в течение 24 ч. Затем проводили обработку фиксированного материала с последующей заливкой в парафин с использованием автомата для гистологической обработки ткани (STP-120, тип карусель, Thermo Fisher Scientific, Германия) и станции для заливки ткани парафином (ЕС350, Thermo Fisher Scientific, Германия). С помощью ротационного микротом (HM340E, MICROM, Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали в среднем по 3–4 среза толщиной 4 мкм и помещали их на предметные стекла. Для получения обзорных гистологических препаратов срезы печени окрашивали гематоксилином и эозином, а для выявления соединительной ткани – по методу Маллори в автоматическом программируемом приборе для цитологических и гистологических исследований (HMS70, Thermo Fisher Scientific, Германия).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли на парафиновых срезах с использованием моноклонального мышиного антитела к CD31 (номер в каталоге E-AB-70173, Wuman Elabscience Biotechnology Incorporated Company, Китай, разведение 1:500) в соответствии с инструкцией производителя. Применяли следующие реагенты: набор 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System/with DAB Solution; Retrieve-All Antigen (Unmasking System Basic, США); буфер для разведения антител (BioLegend Inc, США); Tween 20 (Glenthams Life Sciences, Великобритания); PBS (Melford, Великобритания).

Морфометрический анализ гистологических препаратов проводили с использованием компьютерных программ анализа изображений ImageScope Color и cellSens Standard. На гистологических препаратах измеряли площадь соединительной ткани в процентах к общей площади среза [6]. Количество синусоидных капилляров, междольковых артерий и междольковых вен подсчитывали в 3 непересекающихся полях зрения каждого гистологического среза на базе микроскопа OLYMPUS BX51 (Olympus, Japan) при увеличении объектива 40 $\times$ . Всего было исследовано 324 препарата. Степень фиброза (F) определяли согласно полуколичественной шкале Ishak K.G. [4].

Статистический анализ выполняли с использованием программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft, IBM SPSS Statistics 23.0, Microsoft Office Excel. Для каждой выборки определяли нормальность частотного распределения каждого признака по критерию Лиллиефорса. Получали описательные статистики и описывали количественные экспериментальные данные в виде медианы и значения 15-го – 85-го перцентилей (Me (15%;85%)). Об уровне статистической значимости различий

изучаемых признаков судили по U-критерию Манна–Уитни.

## Результаты и их обсуждение

Морфологический анализ печени крыс контрольной группы соответствовал критериям нормы (рис. 1). В портальных зонах визуализировалось небольшое количество междольковых артерий – 2,50 (1,00; 5,00) и междольковых вен – 2,91 (1,00; 5,00). Синусоидные капилляры густо пронизывали паренхиму печени и их количество составляло 34,80 (29,00; 43,00). Площадь соединительной ткани к общей площади гистологического среза была равна 1,50% (1,00; 3,00), а степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F0.

На раннем сроке эксперимента (3 нед) в печени крыс наблюдали вакуольную дистрофию гепатоцитов, очаги некробиоза, портальный фиброз, в отдельных участках – центролобулярный (рис. 2) и увеличение площади соединительной ткани до 3,00 (2,00; 5,00)% . Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F1. В данной группе животных достоверных различий по количеству синусоидных капилляров ( $p=0,8522$ ), междольковых вен ( $p=0,9998$ ) и междольковых артерий ( $p=0,9999$ ) по сравнению с контрольной группой не выявлено.

Через 5 нед опыта отмечали прогрессирование токсического поражения органа животных. Площадь соединительной ткани была равной 4,00 (2,00;6,50)%, степень фиброза соответствовала F2/F3 (рис. 3). Количество синусоидных капилляров снизилось в 1,4 раза ( $p=0,0000$ ), а число междольковых вен увеличилось в 2,8 раза ( $p=0,0038$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом количество междольковых артерий сохранилось практически на прежнем уровне ( $p=0,9924$ ).

По истечении 7 нед эксперимента выявлялись обширные участки из гепатоцитов в состоянии вакуольной дистрофии, очаги некробиоза, нарастание отека паренхимы. Увеличивалось количество соединительной ткани вокруг портальных зон, формировались полные мостовидные соединительнотканые септы, индуцирующие их сближение (рис. 4). Площадь соединительной ткани составляла 5,00 (2,00; 8,00)%, степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F3/F4. Количество синусоидных капилляров снизилось в 1,5 раза ( $p=0,0000$ ), а междольковых вен увеличилось в 3,7 раза ( $p=0,0000$ ) по сравнению с контрольной группой. Однако количество междольковых артерий не изменялось ( $p=0,8632$ ) по сравнению с контролем.

На фоне дальнейшей интоксикации животных (9 нед) площадь соединительной ткани расширилась до 7,00 (4,00; 10,00)%. В большинстве полей зрения гистологических препаратов выявлялись очаги некроза гепатоцитов, признаки портального и мостовид-

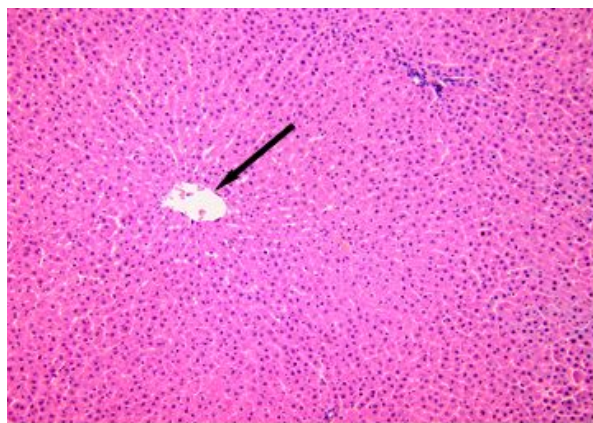


Рис. 1. Гистологический препарат печени крысы из контрольной группы. От центральной вены (отмечено стрелкой) радиально отходят пластинки гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. об. 20; ок. 10.

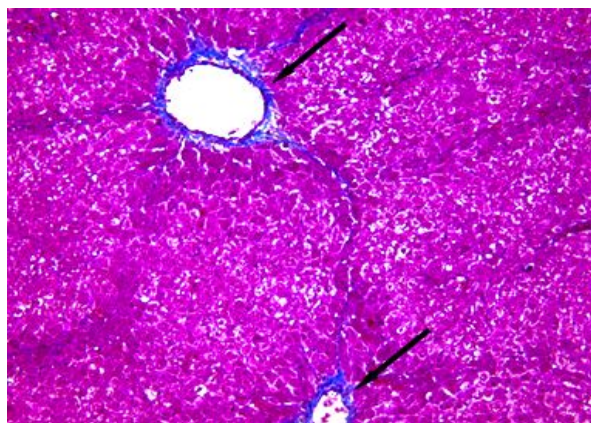


Рис. 2. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 3 нед после начала эксперимента. Стрелками отмечен фиброз стенки центральных вен. Окраска по методу Маллори. Увел. об. 20; ок. 10.

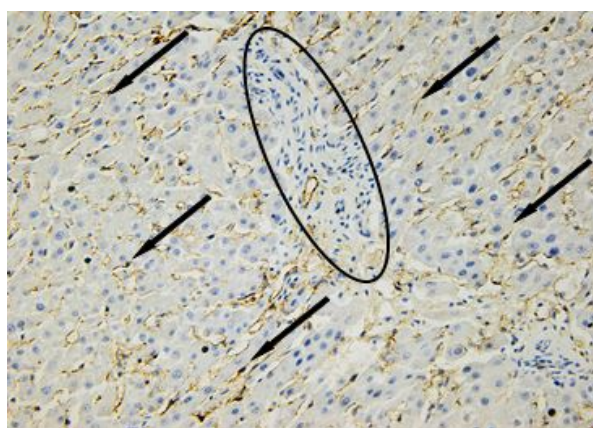


Рис. 3. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 5 нед после начала эксперимента. Рамкой отмечена соединительнотканная септа, стрелками отмечены CD31+ в синусоидных капиллярах. Иммуногистохимическое окрашивание на CD31. Докрашивание гематоксилином Майера. Увел. об. 40; ок. 10.

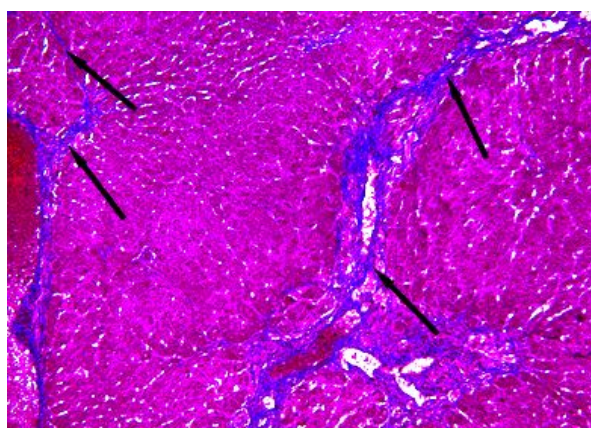


Рис. 4. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 7 нед после начала эксперимента. Стрелками отмечены соединительнотканые септы между портальными зонами. Окраска по методу Маллори. Увел. об. 20; ок. 10.

ного фиброза (F4/F5); происходило формирование единичных ложных печеночных долек вблизи портальных зон (рис. 5).

Таким образом, на текущем сроке регистрировался процесс трансформации фиброза в цирроз. Количество синусоидных капилляров было снижено в 1,6 раза ( $p=0,0000$ ), а междольковых вен увеличилось в 4,8 раза ( $p=0,0000$ ) по сравнению с контрольной группой. В портальных зонах и соединительнотканых септах наблюдали выраженный ангиогенез венозной системы. Вместе с тем следует отметить, что количество междольковых артерий не изменялось ( $p=0,9997$ ) по сравнению с контролем.

В последующем исследовании (11 нед эксперимента) показали, что количество синусоидных капилляров снизилось в 1,8 раза ( $p=0,0000$ ), а междольковых вен увеличилось в 6,0 раз ( $p=0,0000$ ) по сравнению с контрольной группой. Наряду со значительным прогрессированием процессов организации, проявляющихся обширным разрастанием соединительной ткани (9,00 (6,00;11,00)%),

формированием толстых септ по периферии ложных печеночных долек с одновременным уменьшением площади паренхимы (рис. 6). Вместе с этим количество междольковых артерий не изменялось ( $p=0,8938$ ) по сравнению с контролем. Степень фиброза по шкале Ishak K.G. соответствовала F5 (неполному циррозу).

Морфологическое исследование печени крыс через 13 нед выявило тотальное поражение паренхимы – достоверный цирроз, F6. Площадь соединительной ткани была равной 11,00 (7,50;14,50)%, (рис. 7). Количество синусоидных капилляров снизилось в 2,2 раза ( $p=0,0000$ ), междольковых вен увеличилось в 8,0 раз ( $p=0,0000$ ), однако количество междольковых артерий не изменилось ( $p=1,0000$ ) по сравнению с контрольной группой.

К концу эксперимента (15 нед) отмечали образование ложных печеночных долек разного диаметра и формы, выраженное диффузное разрастание соединительнотканых септ; площадь соединительной ткани расширилась до 16,00 (9,00; 21,50)%. Вместе с тем,



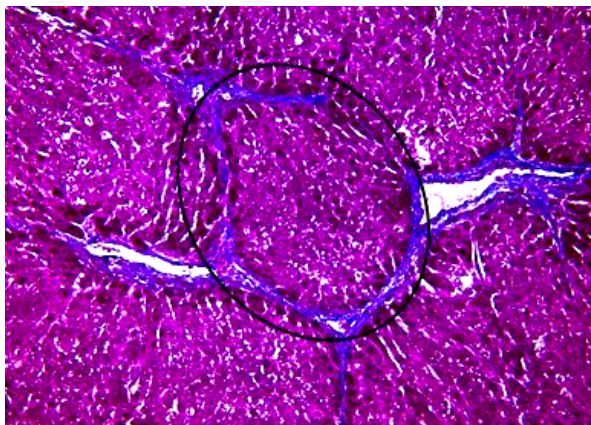


Рис. 5. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 9 нед после начала эксперимента. Сформированная ложная печеночная доля отмечена рамкой овальной формы. Окраска по методу Маллори. Увел. об. 20; ок. 10.

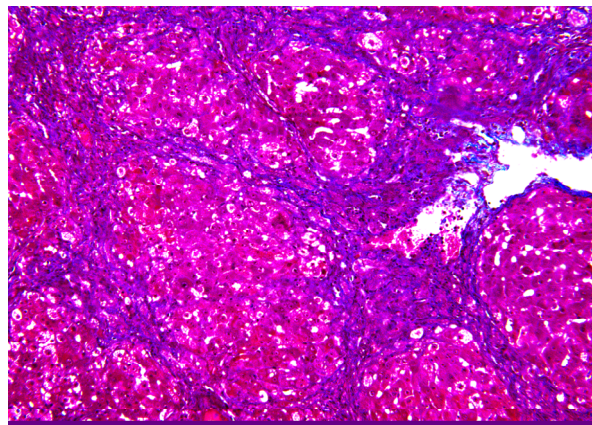


Рис. 6. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 11 нед после начала эксперимента. Участок среза с тотальным разрастанием соединительной ткани. Окраска по методу Маллори. Увел. об. 20; ок. 10.

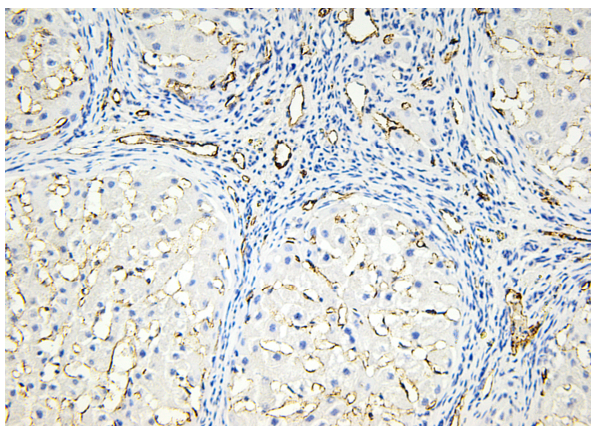


Рис. 7. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 13 нед после начала эксперимента. Иммуногистохимическое окрашивание на CD31. Докрашивание гематоксином Майера. Увел. об. 40; ок. 10.

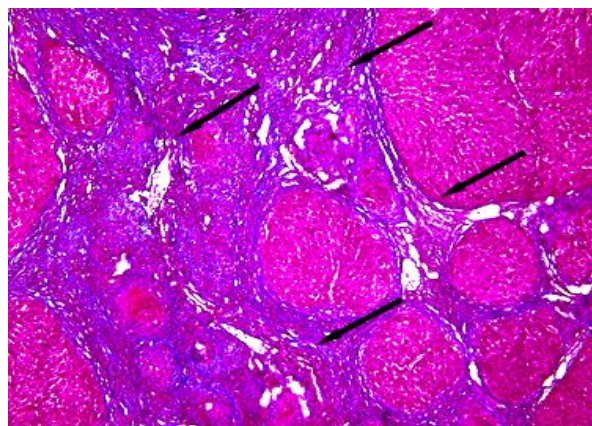


Рис. 8. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 15 нед после начала эксперимента. Выраженный ангиогенез в соединительнотканых септах и портальных зонах отмечен стрелками. Окраска по методу Маллори. Увел. об. 20; ок. 10.

количество междольковых артерий сохранилось практически на прежнем уровне ( $p=0,9994$ ). Количество синусоидных капилляров снизилось в 2,6 раза ( $p=0,0000$ ), а междольковых вен увеличилось в 9,5 раза ( $p=0,0000$ ) по сравнению с контрольной группой.

Следует обратить особое внимание на выраженный ангиогенез в портальных зонах и соединительнотканых септах. Он проявлялся формированием множества мелких кровеносных сосудов венозного типа: венул и мелких вен (рис. 8). В большинстве случаев на гистологических препаратах междольковые вены приобретали гигантский размер и неправильную форму с формированием множества лакун.

Ярко выраженные патологические изменения печени, вызванные тиаоацетамидом (17 нед), позволили установить, что количество синусоидных капилляров снизилось в 3,0 раза ( $p=0,0000$ ), междольковых вен увеличилось в 10,5 раза ( $p=0,0000$ ), а междольковых

артерий не изменилось ( $p=0,9976$ ) по сравнению с контрольной группой. Площадь соединительной ткани была равной 21,00 (13,00;29,00)%.

В результате проведенного дисперсионного анализа доказано, что стадия фиброза (неделя эксперимента) значительно влияет только на количество синусоидных капилляров и междольковых вен (рис. 10).

Следует обратить внимание на факт того, что при попарном сравнении недель эксперимента по количеству синусоидных капилляров между 5–7 ( $p=0,7621$ ), 5–9 ( $p=0,1582$ ), 7–9 ( $p=0,9921$ ), 7–11 ( $p=0,1847$ ), 9–11 ( $p=0,7985$ ), 11–13 ( $p=0,1941$ ), 13–15 ( $p=0,6235$ ), 13–17 ( $p=0,0573$ ), 15–17 ( $p=0,9800$ ) достоверных различий не было выявлено. По количеству междольковых вен так же не было установлено различий между 5–7 ( $p=0,6253$ ), 7–9 ( $p=0,3838$ ), 9–11 ( $p=0,3070$ ) и 15–17 ( $p=0,5390$ ) неделями. Предположительно на этих сроках срабатывают компенсаторно-приспособительные процессы органа по



Таблица 1

**Соотношения синусоидных капилляров, междольковых вен и междольковых артерий на разных стадиях экспериментального фиброза печени**

Недели эксперимента	Коэффициенты соотношения		
	синусоидных капилляров/междольковых вен	синусоидных капилляров/междольковых артерий	междольковых вен/междольковых артерий
0	12	14	1,2
3	8,9	12,3	1,4
5	3,1	8,8	2,8
7	2,1	7,4	3,5
9	1,5	7,9	5,1
11	1,1	6,3	5,7
13	0,7	6,6	9,6
15	0,5	5,9	12,3
17	0,4	5,4	14

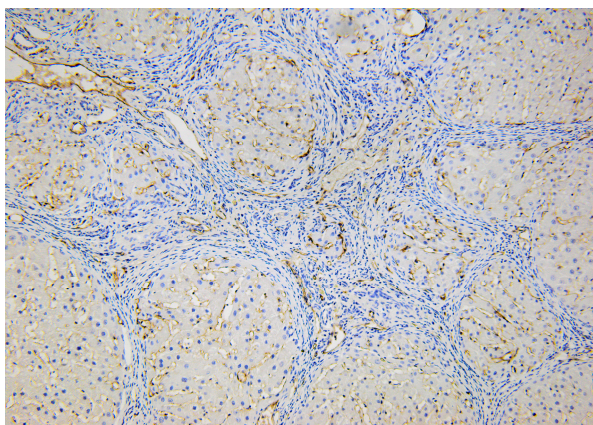


Рис. 9. Гистологический препарат печени крысы с индуцированным циррозом через 17 нед после начала эксперимента. Резко выраженная деструкция органа. Иммуногистохимическое окрашивание на CD31. Докрашивание гематоксилином Майера. Увел. об. 20; ок. 10.

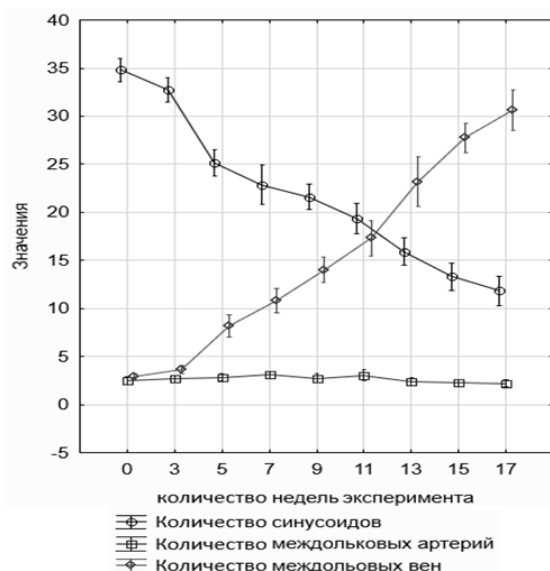


Рис. 10. Динамика изменений количества синусоидных капилляров, междольковых вен и междольковых артерий. Представлен график дисперсионного анализа.

повышению его резистентности к действующему химическому веществу. Нельзя исключить то, что, на отмеченных сроках задействованы также иные механизмы и процессы, которые еще предстоит изучить.

Расчет коэффициента соотношения показал тенденцию к его снижению между синусоидными капиллярами и междольковыми венами, синусоидными капиллярами и междольковыми артериями и одновременно к его росту между междольковыми венами и междольковыми артериями (табл. 1).

Полученные результаты подтверждают предположение, что ангиогенез в процессе фиброгенеза печени может быть активным участником в образовании соединительной ткани путем синтеза коллагена и фибронектина [1].

Следует подчеркнуть, что имеются некоторые расхождения с работами других исследователей. Так, выявлено увеличение микрососудов печени при прогрессировании гепатита и цирроза, что существенно отличается от результатов настоящего исследования [5]. Другие авторы сообщают лишь о подсчете всех типов сосудов [3, 18]. В данной работе выявлено статистически значимое снижение количества синусоидных капилляров. Уменьшение этого типа сосудов связано со снижением числа гепатоцитов (в участках, где располагаются синусоидные капилляры) и увеличением фиброзно-тканевого компонента в печени, что характерно для таких состояний как фиброз и цирроз [17, 18].

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что увеличение портального кровотока при хроническом поражении печени, который сопровождается фиброзом, связано не только с расширением внутренних сосудов, но и с расширением сосудистого русла органа, вызванного ангиогенезом [19]. В нашем исследовании в большинстве полей зрения на гистологических препаратах выявлены междольковые вены гигантского размера и неправильной формы с множеством лакун.

Увеличение количества междольковых вен (венозный ангиогенез) связано с ангиогенезом коллатеральных сосудов, которые являются «патологическими», поскольку они дополнительно увеличивают приток крови по воротной вене и повышают портальное давление.

## Заключение

Проведенное исследование установило статистически значимое уменьшение количества синусоидных капилляров, увеличение количества междольковых вен по сравнению с контрольной группой и преобладание венозного ангиогенеза. При этом различий в количестве междольковых артерий не выявлено. Полученные данные свидетельствуют, что в будущем модуляция ангиогенеза должна быть дифференцированной и направленной на антифибротическую, противовоспалительную или аутоиммунную терапию при хронических заболеваниях печени.

## Список источников / References

- Acharya P., Chouhan K., Weiskirchen S., Weiskirchen R. Cellular mechanisms of liver fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12: 671640. doi:10.3389/fphar.2021.671640.
- Chen L., Fu C., Zhang Q., et al. The role of CD44 in pathological angiogenesis. *FASEB J*. 2020;34(10):13125–13139. doi: 10.1096/fj.202000380RR.
- Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Experimental. Biology and Medicine*. 2020;245:96–108. doi:10.1177/1535370219898141.
- Everhart J.E., Wright E.C., Goodman Z.D., et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010;51:585. doi: 10.1002/hep.23315
- Gana J.C., Serrano C.A., Ling S.C. Angiogenesis and Portal-Systemic Collaterals in portal hypertension. *Annals of Hepatology*. 2016;15:303–13. doi:10.5604/16652681.1198799.
- Guerrier M., Attili F., Alpini G., Glaser S. Prolonged administration of secretin to normal rats increases biliary proliferation and secretin-induced ductal secretory activity. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2014;3:118. doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.04.04
- Jeong J.H., Ojha U., Lee Y.M. Pathological angiogenesis and inflammation in tissues. *Arch. Pharm. Res.* 2021;44(1):1–15. doi: 10.1007/s12272-020-01287-2.
- Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;18(3):151–166. doi: 10.1038/s41575-020-00372-7.
- Lafoz E., Ruat M., Anton A., et al. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration. *Cells*. 2020;9(4):929. doi: 10.3390/cells9040929.
- Lefere S., Devisscher L., Geerts A. Angiogenesis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2020;83(2):301–307.
- Li H. Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;15(3):217–233. doi: 10.1080/17474124.2021.1842732.
- Muthiah M.D., Huang D.Q., Zhou L., Jumaat N.H. et al. A murine model demonstrating reversal of structural and functional correlates of cirrhosis with progenitor cell transplantation. *Sci. Rep.* 2019;9: 15446. doi: 10.1038/s41598-019-51189-7.
- Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol. Aspects. Med.* 2019;65:37–55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
- Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020;9:875. doi:10.3390/cells9040875.
- Shi H., Dong L., Bai Y., et al. Chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2009;623:119–24. doi:10.1016/j.ejphar.2009.09.026.
- Srivastava A., Shukla V., Tiwari D., et al. Targeted therapy of chronic liver diseases with the inhibitors of angiogenesis *Biomed Pharmacother.* 2018;105:256–266. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.102.
- Tripathi D.M., Hassan M., Siddiqui H., et al. Cirrhotic endothelial progenitor cells enhance liver angiogenesis and fibrosis and aggravate portal hypertension in bile duct-ligated cirrhotic rats. *Frontiers in Physiology*. 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.00617.
- Zadorozhna M., Di Gioia S., Conese M., Mangieri D. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: Anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. *Molecular Biology Reports*. 2020;47:2279–88. doi:10.1007/s11033-020-05290-0.
- Zhai M., Long J., Liu S., et al. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: Results from the global burden of disease study 2017. *Aging*. 2021;13:279–300. doi:10.18632/aging.104127.

## Информация об авторах

✉ Лебедева Елена Ивановна – доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. Пр-т Фрунзе, 27, Витебск, 210009, Республика Беларусь; lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru  
https://orcid.org/0000-0003-1309-4248

## Information about the authors

✉ Elena I. Lebedeva – Assoc. Prof. of department of histology, cytology and embryology Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. Prospekt Frunze, 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus; lebedeva.ya-elenale2013@yandex.ru  
https://orcid.org/0000-0003-1309-4248

Статья поступила в редакцию 23.05.2022; одобрена после рецензирования 4.09.2022; принята к публикации 15.09.2022.  
The article was submitted 23.05.2022; approved after reviewing 4.09.2022; accepted for publication 15.09.2022.