

О.Б. Динник, В.Я. Березовський, Н.М. Кобиляк, І.Г. Літовка, Р.В. Янко, Л.М. Плотнікова

Вікові зміни жорсткості тканин печінки щурів за допомогою методу ультразвукової еластографії

Методом ультразвукової еластографії на основі хвиль зсуву (ЕХЗ) досліджено жорсткість тканин печінки (ЖТП) на трьох групах білих щурів різного віку. Вимірювання здійснювали за допомогою УЗ-апарата «Ultima PA» («Радмир», Харків, Україна) лінійним датчиком 10–5 МГц. Для оцінки функціонального стану печінки. Водночас досліджували вікові біохімічні та морфологічні відмінності препаратів органа. Показано, що діагностична доступність методу ЕХЗ сягає 96,6%. Встановлено, що у білих щурів із віком збільшується ЖТП, але її значення в кожній групі не перевищують норми. Обговорюється можливий зв'язок зазначених змін ЖТП зі станом її сполучнотканинних елементів, функціональною активністю, ступенем гідратації тощо. Зроблено висновок, що ультразвукова ЕХЗ може бути новим об'єктивним біофізичним методом отримання інформації про стан ЖТП. Ключові слова: жорсткість печінки щурів, ультразвукова еластографія на основі хвиль зсуву, сполучна тканина, вікові зміни.

ВСТУП

В інструментальних дослідженнях тканини важливу роль відіграє її жорсткість, тобто спроможність структури деформуватися без руйнування або ушкодження. У кардіології найчастіше вимірюють жорсткість стінок аорти або магістральних артерій [18, 20], для чого використовують показники швидкості розповсюдження пульсової хвилі [8].

Для паренхіматозних органів нещодавно розроблено новий спосіб оцінки стану тканин за допомогою ультразвукового дослідження, а саме метод еластографії [2, 4, 16]. Жорсткість тканин печінки (ЖТП) головним чином залежить від співвідношення маси колагенових та еластинових мікрОВОЛОКОН сполучної тканини. Одним із варіантів цього методу є визначення жорсткості на основі хвиль зсуву, зокрема, що може бути показником ступеня розвитку фіброзу та цирозу печінки [5, 13].

До появи ультразвукової еластографії на основі хвиль зсуву (ЕХЗ) не існувало інструментальних засобів для визначення

ЖТП, особливо в експерименті на дрібних лабораторних тваринах [4].

Мета нашого дослідження – визначити вікові зміни ЖТП білих щурів методом ультразвукової ЕХЗ.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 30 щурах обох статей, які були поділені на 3 групи по 10 тварин у кожній. До I групи увійшли щури віком 3 міс, до II – 12 міс, до III – 20 міс. Тварини отримували стандартний корм і дехлоровану водопровідну воду. За добу до початку експерименту щурів позбавляли їжі, але вони мали вільний доступ до води.

Перед гострим дослідом тварин наркотизували уретаном внутрішньоочеревиною в дозі 1 г/кг маси тіла. У кожній тварини здійснювали 4 серії вимірів ЖТП на УЗ-апараті «Ultima PA» («Радмир», Харків, Україна) лінійним датчиком 10–5 МГц у правій і лівій частках печінки щурів. Датчик був ізольований спеціальним акустично прозорим покриттям.

© О.Б. Динник, В.Я. Березовський, Н.М. Кобиляк, І.Г. Літовка, Р.В. Янко, Л.М.Плотнікова

Першу серію проводили транскутанно зі збереженим кровообігом *in vivo*. Після лапаротомії здійснювали другу серію вимірів контактно зі збереженим кровообігом. Для чого УЗ-датчик розташовували безпосередньо на поверхні печінки, з мінімальною компресією тканини органа для забезпечення щільного контакту. Третю серію здійснювали контактно, але після декапітації та повної зупинки кровопостачання, яке контролювали методом ультразвукової доплерографії черевного відділу аорти, ворітної вени та власної артерії печінки. Четверту серію проводили *in vitro* після вилучення печінки з тіла та розміщення її в спеціальному акустичному фантомі. Цей пристрій для дослідження печінки щурів *in vitro* являє собою ванну, що заповнена імерсійною рідиною – фізіологічним розчином. Ванна має дно, що вкрите шаром матеріалу, який забезпечує відсутність відлуння УЗ-хвиль. Розмір ванни фантома 5×5 см, висота – 15 см. Зріз тканин печінки щура на спеціальній акустично прозорій площадці занурювали в імерсійну рідину на глибину 5 см від поверхні, що запобігало компресії.

У кожній серії кількість успішних вимірювань повинна була становити не менше 10 (2 ряди по 5 вимірювань). Після чого визначали медіану, яка характеризувала ЖТП в кілопаскалях, розраховували показник інтерквартильного розмаху (IQR), що характеризує однорідність одержуваних даних і є інтервалом з центром в точці медіани, в який вкладаються результати 50 % вимірів (від 25 до 75 квартильного значення). При цьому однорідним результат вимірювання вважався в тому разі, якщо співвідношення IQR/медіана становило менше ніж 30 %.

Для аналізу внутрішньодослідницької узгодженості порівнювали результатів першого та другого ряду з 5 вимірювань, отриманих в однакових умовах, із розрахунком коефіцієнта внутрішньокласової кореляції (КВК). Значення КВК можуть варіювати від «-1» (повна неузгодженість) до «+1» (повна узгодженість результатів). Узгодженість

розцінювали як слабку при значеннях від 0 до 0,2; як задовільну – від 0,21 до 0,4; як хорошу – в діапазоні значень від 0,4 до 0,75; як відмінну – при значеннях КВК від 0,76 до 1,0 [17].

Кров для біохімічного дослідження забирали у тварин після декапітації. Для морфологічного та морфометричного аналізу відбирали зразки тканини з правої та лівої частки печінки розміром 5×5 мм. Для оцінки вихідного функціонального стану печінки вимірювали концентрацію сироваткових ферментів: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаргатамінотрансферази (АСТ), загального, непрямого та прямого білірубину, визначали співвідношення АСТ/АЛТ. Вміст АЛТ та АСТ у сироватці крові визначали уніфікованим методом Райтмана–Френкеля відповідно до рекомендацій виробника («ERBA Lachema», Чехія). Для дослідження пігментного обміну використовували метод Йендрашика, Клеггорна і Гроффа, який дає можливість фракційного визначення вмісту білірубину.

Екстракцію ліпідів із зразків тканини печінки проводили за методом Фолча [6]. Після чого вимірювали концентрацію тригліцеридів із загального пулу ліпідів за допомогою реактивів фірми «ERBA Lachema» (Чехія).

Гістологічні препарати виготовляли за стандартною методикою. Препарати фарбували гематоксиліном Бемера і еозином та 2%-м кислим пікрофуксином у поєднанні з залізним гематоксиліном Вейгерта (модифікований метод забарвлення сполучної тканини за Ван-Гізеном) [7]. З використанням цифрової фотокамери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Olympus» (Японія). На цифрових зображеннях мікропрепаратів здійснювали морфометрію за допомогою комп'ютерної програми «IMAGE J». На зрізах печінки підраховували кількість гепатоцитів (у полі зору мікроскопа), ядерець (на 100 ядер), визначали площу гепатоцитів, їх ядер і цитоплазми, вимірювали відстань між суміжними ядрами клітин. Кількість гепатоцитів

підраховували в 10 полях зору мікроскопа, а вимірювання площі здійснювали для кожної клітини з підрахунком середнього значення відносно 100 клітин. Морфометричні виміри гепатоцитів проводили при збільшенні мікроскопа у 400 разів.

Діагностичну доступність методу ЕХЗ визначали на основі відношення числа тварин, у яких вдалося провести дослідження з виконанням 10 вимірювань із значенням співвідношення IQR/медіана $\leq 30\%$ до загальної кількості тварин.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни наведено у вигляді середнього значення та стандартного відхилення середнього значення ($M \pm SD$). ЖТП представлено графічно за допомогою коробчастої діаграми. Верхньому та нижньому рівню діаграми відповідають 25-й та 75-й квартилі, а лінія, що проходить через середину квадрата – значенню медіани (Me). Для оцінки відмінності двох кількісних змінних використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок, для 3 та більше однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест Крускала–Уолліса. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені експерименти показали, що діагностична доступність методу ЕХЗ у лабораторних щурів становить 96,6 %, тобто задовольняє існуючі вимоги. При аналізі відтворюваності методу ЕХЗ нами констатовано відмінну внутрішньодослідницьку узгодженість результатів, оскільки КВК становив 0,889 (95%-й довірчий інтервал (ДІ) 0,778-0,946).

Аналіз результатів проведених вимірювань показав, що медіана, 25-й та 75-й квартилі величин ЖТП у різних вікових групах були такими: у I групі – 4,3 [4,0–5,0] кПа, в

II – 4,8 [4,4–5,6] кПа та в III – 5,3 [4,9–5,7] кПа (рис.1). При використанні критерію t Стьюдента виявлена статистично вірогідна різниця для значення ЖТП між I та III групою тварин ($P=0,010$).

Отже, у білих щурів з віком збільшується ЖТП, але її значення в кожній групі не перевищують норми. Односпрямовану направленість цих величин можна розглядати як вікові зміни стану тканин печінки, особливо її сполучнотканинних елементів, маса яких значно перевищує масу паренхіматозних елементів. Іншою можливою причиною збільшення ЖТП може бути накопичення в паренхімі органа з віком загальних ліпідів або певних їх підкласів.

Такий біофізичний показник як жорсткість або еластичні властивості тканин печінки в нормі та патології зумовлений багатьма чинниками. ЖТП за даними авторів методу ЕХЗ та наших власних досліджень її варто розглядати як інтегральний показник, який змінюється при розвитку хронічних дифузних захворювань печінки [1, 2, 14, 15]. На ЖТП можуть впливати також ступінь гідратації тканини, внутрішньосудинний тиск крові, співвідношення насичених і поліненасичених ліпідів у тканині.

Порівняння результатів дослідження у різних серіях показує, що ЖТП залежать від

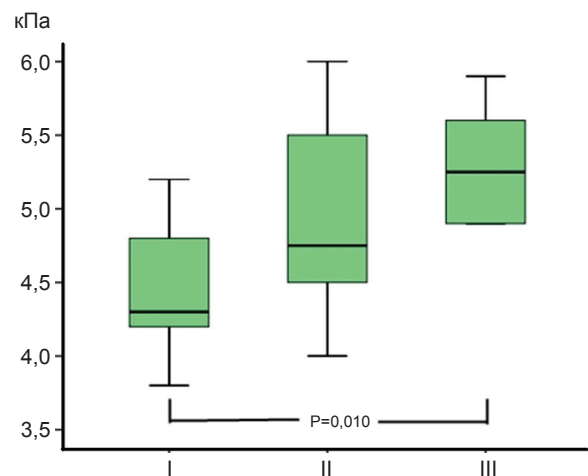


Рис. 1. Жорсткість тканин печінки в лабораторних тварин різного віку

контакту УЗ-датчика з печінкою та наявності або відсутності кровообігу. Медіана, 25-й та 75-й квартиль для ЖТП: *in vivo* транскутанно (серія №1) – 4,9 [4,35 – 5,5] кПа; *in vivo* контактено зі збереженим кровообігом (серія №2) – 5,6 [5,0–6,0] кПа; *in vivo* контактено без кровообігу (серія №3) – 5,8 [5,5–6,3] кПа; *in vitro* безконтактено (серія №4) – 5,0 [4,4–5,6] кПа. Встановлено статистично вірогідну різницю між результатами, одержаними в умовах вимірювання ЖТП контактено, незалежно від наявності кровообігу порівняно із вимірами транскутанно *in vivo* та *in vitro* (рис.2). Статистично вірогідної різниці між контактними вимірами ЖТП залежно від наявності кровообігу не виявлено ($P=0,292$).

Встановлена статистично достовірна відмінність в ЖТП між серіями вимірів може бути пов'язана зі впливом компресії УЗ-датчика на печінку, що призвело до артефактного зростання показників жорсткості тканини. Для фізіологічної інтерпретації одержаних результатів проведено додаткові дослідження з використанням класичних біохімічних і морфометричних методів. Функціональний стан тканин печінки оцінювали за активністю відповідних біохімічних показників. Насамперед це АСТ. За нашими результатами, активність АСТ була найбільш високою у I групі щурів і становила $0,393 \pm 0,039$ мккат/л (табл.1). З віком активність трансамінази статистично достовірно знижувалася. У II групі на 27,5 % ($P<0,001$), а у III на 36,1 %

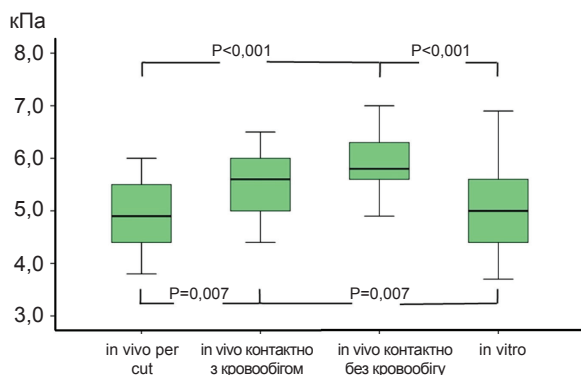


Рис. 2. Жорсткість тканин печінки залежно від способу її вимірювання

($P<0,001$) відповідно порівняно з тваринами I групи. Зниження цього показника у щурів II групи по відношенню до III було статистично недостовірним ($P=0,075$).

Для виявлення хронічних уражень печінки особливу увагу потрібно звертати на співвідношення АСТ/АЛТ, відоме як коефіцієнт де Рітиса. Його зростання може свідчити про фіброз печінки або токсичне (медикаментозного або алкогольного генезу) ураження печінки.

Активність АЛТ у щурів не змінювалася з віком ($P=0,094$). Найбільш виражена різниця між АСТ і АЛТ була у щурів I групи, а коефіцієнт де Рітиса склав 1,63. З віком цей коефіцієнт знижувався і становив у II віковій групі – 1,4 та у III – 1,2 відповідно.

Вважають, що підвищення вмісту білірубину в крові (гіпербілірубінемія) за рахунок прямої фракції (більше ніж 80 % загального білірубину припадає на прямий білірубін) має печінкове походження. Така ситуація характерна для хронічного вірусного гепатиту. Це також може бути пов'язано з порушенням виведення прямого білірубину внаслідок цитолізу гепатоцитів. Зростання концентрації за рахунок вільного білірубину в крові може говорити про холестази чи об'ємні ураження паренхіми печінки.

За нашими результатами концентрація загального ($P=0,599$), а також прямого ($P=0,141$) і непрямого білірубину ($P=0,166$) з віком у досліджуваних щурів статистично достовірно не змінювалася.

Концентрація загальних ліпідів у печінці щурів зростала з віком. Якщо у II групі тварин спостерігали лише тенденцію до її підвищення ($P=0,344$), то у III вона вірогідно збільшувалася на 20,5 % ($P=0,047$). Вміст тригліцеридів у печінці, навпаки, з віком вірогідно знижувалася у II віковій групі на 15,7 % ($P=0,003$), а у III на 27,3 % ($P<0,001$) порівняно з I групою. Знижувалася з віком у щурів і кількість тригліцеридів у загальному пулі ліпідів. Так, для I групи тварин вона була 38,1 %, а для II та III 28,4 і 23,0 % відповідно.

Таблиця 1. Показники функціонального стану печінки та кількість ліпідів в паренхімі печінки у лабораторних тварин різного віку (n=10).

Показник	Щури		
	3- місячні	12-місячні	20-місячні
Аланінамінотрансфераза, мккат/л	0,240±0,042	0,207±0,035	0,209±0,022
Аспартатамінотрансфераза, мккат/л	0,393±0,039	0,285±0,037*	0,251±0,036*
Загальні ліпіди, мг/г тканини печінки	16,92±2,49	19,11±3,68	20,39±2,34*
Тригліцериди, мг/г тканини печінки	6,44±0,45	5,43±0,74*	4,67±0,45*,**
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,6±2,36	12,7±2,31	13,6±2,54
Непрямий білірубін, мкмоль/л	7,9±1,96	9,1±2,33	9,7±1,94
Прямий білірубін, мкмоль/л	4,7±0,82	3,6±1,64	3,9±1,1

*P<0,05 – вірогідність порівняно з 3-місячними щурами,

**P<0,05 – з 12-місячними щурами.

При аналізі гістологічних препаратів тканин печінки, залежно від вікової групи щурів, виявлено певну розбіжність в отриманих морфометричних показниках (табл. 2). Так, з віком спостерігали тенденцію до зменшення середньої площі поперечного перерізу гепатоцитів, їхніх ядер та цитоплазми. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення у II та III групі щурів було меншим ніж у I на 13 %, що може свідчити про послаблення функ-

ціональної активності клітини, пригнічення її синтетичних процесів.

Зі збільшенням віку у щурів виявлено зниження кількості ядерців в ядрах гепатоцитів. Так, у II та III групах тварин кількість ядерців була вірогідно меншою від цього показника у I на 10 та 13 % відповідно (P<0,05). У III групі щурів спостерігали тенденцію до зменшення і ядерцево-ядерного співвідношення на 8 % порівняно з іншими

Таблиця 2. Морфометричні показники печінки щурів різного віку (n=10)

Показники	Щури		
	3-місячні	12-місячні	20-місячні
Площа, мкм ²			
Гепатоцита	354±17,8	343±8,9	341±12,3
ядра	48±2,4	43±1,0	42±1,7
цитоплазми	306±17,2	300±1,0	299±21
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	0,16±0,01	0,14±0,01	0,14±0,005
Кількість ядерців	173±2,8	155±3,8*	150±2,5*
Ядерцево-ядерне співвідношення	0,036	0,036	0,033
Відстань між суміжними ядрами, мкм	11,2±0,37	12,5±0,50	12±0,55
Кількість гепатоцитів			
Загальна	133±2,8	125±4,3	109±5*,**
однойдерних	130±2,9	120±4,7	107±5*
двойдерних	3±0,5	4±0,8*,***	2±0,3*,**

*P<0,05 – вірогідність порівняно з 3-місячними щурами,

**P<0,05 – з 12-місячними щурами,

***P<0,05 – з 20-місячними щурами.

досліджуваними групами.

Зниження кількості ядерець та ядерцево-ядерного співвідношення може вказувати на зменшення білоксинтетичної активності гепатоцитів [11].

Кількість гепатоцитів у полі зору мікроскопа з віком знижувалася (особливо це чітко видно у III групі тварин). Кількість двоядерних гепатоцитів в середньому становила: у I групі щурів – $3 \pm 0,5$, у II – $4 \pm 0,8$ та у III – $2 \pm 0,3$ відповідно ($P < 0,05$). Їх біологічний сенс довгий час залишався невідомим. У літературі наявні відомості про збільшення числа двоядерних гепатоцитів у результаті старіння клітини, незакінченого мітозу чи амітозу. Деякі дослідники вважають, що утворення двоядерних гепатоцитів з одноядерних є резервом поліплоїдизації [9]. Проте більшість авторів схиляються до думки, що збільшення кількості двоядерних гепатоцитів свідчить про посилення інтенсивності регенерації паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні [21]. Відмічено тенденцію до збільшення відстані між ядрами суміжних гепатоцитів у II та III групі щурів, що може бути пов'язане зі зменшенням розмірів ядра клітин та вказує на менш щільне розташування клітин між собою (можливо внаслідок збільшення кількості міжклітинної сполучної тканини) [13].

Наші результати свідчать про підвищення концентрації загальних ліпідів у печінці щурів із віком. Активність АСТ і вміст тригліцеридів у печінці, навпаки, з віком вірогідно знижувалися. Це можна розглядати як певне пригнічення функціональних властивостей паренхіми печінки з віком. Водночас показано певне зменшення площі ядра, кількості ядерець і двоядерних гепатоцитів, ядерно-цитоплазматичного та ядерцево-ядерного співвідношень. Ці зміни узгоджуються з літературними даними про вікову дегідратацію тканин печінки [10, 19].

Відомо також, що з віком відбувається зміна взаємин колагенових і еластинових компонентів міжклітинної грубої волокнис-

тої сполучної тканини з домінуванням перших [3]. Встановлено, що у молодих і тварин старшого віку змінюється співвідношення базальна міжклітинна речовина (матрикс) / волокниста речовина. Зменшення цього показника відбувається як внаслідок підвищення концентрації колагену, так і внаслідок зниження концентрації компонентів матриксу. Встановлено, що при старінні організму зменшується молекулярна розчинність колагенів та еластинів, збільшується кількість поперекових зв'язків у білках матриксу, зменшується вміст протеогліканів і глікозаміногліканів [12]. Все це істотно змінює еластичні властивості тканин, що наочно ілюструється різницею в стані шкіри дитини та осіб похилого віку. Всі ці процеси об'єднуються під терміном «вікова дегенерація». Припускаємо, що ультразвукова технологія визначення жорсткості на ЕХЗ може стати новим діагностичним підходом для оцінки вікової дегенерації тканин, визначення біологічного віку певної тканини або розвитку в ній патологічних процесів.

ВИСНОВКИ

Ультразвукова ЕХЗ є новим об'єктивним біофізичним методом отримання інформації про стан ЖТП лабораторних щурів у різних вікових групах і варіює від 4,0 до 5,7 кПа.

За даними ультразвукової ЕХЗ у білих щурів із віком відбувається зростання ЖТП, проте її значення не перевищує норми. Ми виявили статистично вірогідну різницю між 3- та 20-місячними тваринами ($P = 0,010$).

Збільшення концентрації загальних ліпідів, зниження активності АСТ та вмісту тригліцеридів, площі ядра гепатоцитів, кількості ядерець і двоядерних гепатоцитів, ядерно-цитоплазматичного та ядерцево-ядерного співвідношень, зростання відстані між ядрами суміжних гепатоцитів ми схильні розглядати як вікове пригнічення функціональних властивостей паренхіми печінки у здорових щурів.

**О.Б. Динник, В.А. Березовский, Н.Н. Кобыляк,
И.Г. Литовка, Р.В. Янко, Л.М.Плотникова**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕ- НИЙ ЖЕСТКОСТИ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ

Методом ультразвуковой эластографии на основе сдвиговых волн (ЭСВ) исследованы показатели жесткости тканей печени (ЖТП) на трех группах белых крыс разного возраста. Измерение показателей ЭСВ осуществляли с помощью аппарата «Ultima PA» («Радмир», Харьков, Украина) линейным датчиком 10–5 МГц. Для оценки функционального состояния печени одновременно исследовали возрастные биохимические и морфологические различия препаратов органа. Показано, что диагностическая доступность метода ЭСВ достигает 96,6 %. Установлено, что у белых крыс с возрастом происходит рост ЖТП, но ее значение в каждой возрастной группе не превышает нормы. Обсуждается возможная связь возрастных изменений ЖТП с состоянием ее соединительнотканых элементов, показателями функциональной активности, степени гидратации т.д. Сделан вывод, что ультразвуковая ЭСВ может быть новым объективным биофизическим методом получения информации о состоянии ЖТП.

Ключевые слова: жесткость печени крыс, ультразвуковая эластография на основе сдвиговых волн, соединительная ткань, возрастные изменения, фиброз печени.

**O.B. Dynnyk, V.A. Berezovsky, N.M. Kobyljak,
I.G. Litovka, R.V. Yanko¹, L.N. Plotnikova**

DETERMINATION OF AGE-RELATED LIVER STIFFNESS CHANGES IN RATS ACCORDING TO THE ULTRASONIC SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

We examined by ultrasound shear wave elastography (SWE) changes of liver stiffness (LS) in three groups rats of different ages. LS measurement by SWE was performed on «Ultima PA» equipment (“Radmir”, Kharkov, Ukraine) with a 10–5 MHz linear transducer. To assess the functional state of the liver at the same time we studied age-related biochemical and morphological differences in the liver. A valid LS determination (success rate of at least 60%) was observed in 96,6% animals of different age groups. We observed statistically significant increasing of LS between 3-month and 20-month rats ($p=0.010$), but its value in each group do not exceed normal or reference range. In article discussed possible connection between age-related changes of LS and state of connective tissue elements, functional activity, hydration, etc. It is concluded that shear wave elastography may be a new objective biophysical method for obtaining information about the state of the liver stiffness of the liver tissue.

Key words: liver stiffness in rats, ultrasonic shear wave elas-

tography, connective tissue, age-related changes, liver fibrosis.

*Institute of physiology of the Ukrainian National Academy
of Sciences of Bogomolets;*

National Bogomolets Medical University, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Цирроз печени и его осложнения. - К.: Здоровье Украины, 2011. – 576 с.
2. Баранник Е.А., Динник О.Б., Линская А.В., Марусенко А.И. Ультразвуковая эластография: вчера, сегодня, завтра // Пром. діагностика, пром. терапія. – 2012. – №1. – С.72–77.
3. Высоцкий Ю.А., Лепилов А.В. Деханд Е.П. Возрастные особенности организации соединительнотканного остова некоторых органов человека // Актуальные проблемы морфологии. – Красноярск, 2005. – С.46.
4. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев В.Е. Эластография: анатомия метода // Пром. діагностика, пром. терапія. – 2012. – №2–3. – С.107–113.
5. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2011. – 168 с.
6. Кейтс М. Техника липидологии. Выделение, анализ и идентификация липидов. – М.: Мир, 1975. – 322 с.
7. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
8. Оценка артериальной жесткости / Под ред. А.В. Линской, О.Б. Динника. – К.: Укр. доплер. клуб, 2012. – 80с.
9. Романова Л.П., Малышев И.И. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс // Вестн. Чуваш. ун-та. – 2011. – №3. – С.398–402.
10. Руководство по геронтологии и гериатрии / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.А. Мелентьева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003 - Т.4. Клиническая гериатрия. – 520 с.
11. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов – М.: Медицина, 1967. – 224 с.
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
13. Солопаев Б.П. О коррелятивных взаимоотношениях между интенсивностью регенерации паренхиматозных элементов и состоянием соединительной ткани. – Сб. тр. по исследованию обратимости острых и хронических изменений органов. – М., 1962. – С. 172–180.
14. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2011. – 542 с.
15. Эластография в клинической гепатологии (под ред. А.В. Барсукова). – Смоленск: Смолен. город. типография, 2011. – 276 с.
16. Derippe M., Delmas Y., Genisson J., Deminire C., Plasier S., Tanter M. Detection of intrarenal microstructural

- changes with supersonic shear wave elastography in rats// Eur Radiol. – 2012. – **22**, №1. – P.243–250.
17. Fleiss J.L. The design and analysis of clinical experiments. – New York: John Wiley and Sons, 1986. – P.7.
18. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. – 2006. – **27**, №5. – P.2588–2605.
19. Mueller S., Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease.// Hepatic Med.: Evid. and Res. – 2010. – №2. – P.49–67.
20. Pannier B., Avolio A.P., Hoeks A. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans // Amer. J. Hypertens. – 2002. – **15**, №2. – P.743–753.
21. Zimmermann A. Regulation of liver regeneration // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – 19. – P.6–10.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України;
Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця, Київ
E-mail: NazariiKobyliak@gmail.com*

*Матеріал надійшов
до редакції 18.12.2012*