

На правах рукописи



Сариева Мария Спартаковна

ПОСТНАТАЛЬНЫЙ МОРФОГЕНЕЗ ПЕЧЕНИ У КРЫС

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология
и токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Ставрополь – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования
«Ставропольский государственный аграрный университет»
(ФГБОУ ВО Ставропольский ГАУ)

Научный руководитель Дилекова Ольга Владимировна
доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты: Дроздова Людмила Ивановна,
доктор ветеринарных наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
аграрный университет», заведующий
кафедрой морфологии и экспертизы

Вишневская Татьяна Яковлевна,
доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ
ВО «Оренбургский государственный
аграрный университет», заведующий
кафедрой морфологии, физиологии и
патологии

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московская государственная
академия ветеринарной медицины и
биотехнологии – МВА имени Скрыбина»

Защита состоится 27 ноября 2026 г. в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 35.2.036.02 на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» и на сайте <https://www.stgau.ru>.

Автореферат разослан «____» _____ 2026 г. и размещен на сайтах: ВАК Министерства науки и высшего образования РФ <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru> «____» _____ 2026 г.; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» <https://stgau.ru> «____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Шулунова Ангелина Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследований и степень ее разработанности

Печень представляет собой объект обширного исследования, поскольку является ключевым элементом, обеспечивающим здоровье и благополучие всего организма. Существует классическое представление о печени как о пищеварительном агенте организма – в частности, за счет выработки желчи, необходимой для эмульгирования жиров и нормального протекания процессов пищеварения в кишечнике. Однако если рассматривать данную железу в качестве «химического завода», то можно прийти к выводу о том, что благодаря своему сложному клеточному составу орган играет ключевую роль во многих биохимических и физиологических процессах, далеко выходящих за рамки пищеварения. Помимо участия в метаболизме липидов печень активно вовлечена в углеводный и белковый обмен, регуляцию уровня глюкозы в крови, депонирование гликогена, синтез и метаболизм гормонов, витаминов и микроэлементов (Сухова Т. И., 1978; Милюков Е. В. и соавт., 2017; Trefts E. et al., 2017; Лебедева Е. И., 2023; Zhang W. et al., 2023).

Гепатоциты содержат большое количество рибосом, активно синтезирующих разнообразные белки, необходимые как для внутренних нужд органа, так и для поддержания гомеостаза всего организма. Благодаря рибосомальной РНК (рРНК) происходит формирование каркаса рибосом, в которых локализуются белки и осуществляется трансляция матричной РНК (мРНК). Кровоснабжение печени тесно связано с метаболической активностью органа. Данный процесс снабжает печень компонентами, необходимыми для выполнения важных функций, таких как глюконеогенез, синтез белков, детоксикация (Сухова Т. И., 1978; Trefts E. et al., 2017; Zhang W. et al., 2023).

Для проведения исследований различного характера необходимы соответствующие модели животных, позволяющие воспроизводить биологические процессы, близкие к человеческим, и тестировать новые терапевтические подходы в контролируемых условиях. Крысы являются одними из самых востребованных лабораторных животных, поскольку их генетический аппарат схож с таковым человека. Кроме того, крысы обладают рядом преимуществ с точки зрения финансовой, практической и особенно этической доступности (Гамбарян П. П. и соавт., 1955; Беляков В. И. и соавт., 2021).

Крысы относятся к роду грызунов (*Rattus*), семейству мышинные (*Muridae*) и произошли от грызунов подотряда белкообразных. Эволюционная история этих животных насчитывает миллионы лет, и за это время они продемонстрировали высокую адаптивность к разнообразным условиям среды, что отразилось на их физиологических и поведенческих характеристиках. В мире регистрируется около 70 видов крыс, различающихся по ареалу обитания, размерам, особенностям питания и поведения, однако в России встречаются только две: серая, или пасюк (*Rattus norvegicus* Berk), и черная (*Rattus rattus* L.). Для лабораторных исследований в качестве животных моделей также используют альбиносов данных видов грызунов (Гамбарян П. П. и соавт., 1955; Беляков В. И. и соавт., 2021).

Данные грызуны очень чувствительны и довольно устойчивы к различным заболеваниям, что делает их особенно ценными для биомедицинских исследований. У них быстротечный жизненный цикл, они экономически выгодны, не агрессивны, из-за небольших размеров удобны в проведении различных манипуляций, дают большой приплод, также более легкий доступ к молекулярным и генетическим инструментам. Крысы очень удобны в моделировании опухолей различной этиологии, установлении степени токсичности лекарственных препаратов, изучении гормональных и витаминных препаратов, когнитивных процессов (Jaramillo S. et al., 2014; Vdovíaková K. et al., 2016; Бердникова А. А. и соавт., 2017; Гайдай Е. А. и соавт., 2019).

Синтез рРНК и белков осуществляется в важнейшем компартменте клетки – ядре, которое выполняет не только функцию хранения генетической информации, но и служит

центральным узлом биосинтетических процессов. Изменение архитектоники ядра позволяет дать оценку белково-синтетической функции клетки и является индикатором скорости пролиферативной активности гепатоцитов. При высокой функциональной нагрузке или в условиях регенерации печени морфология ядра трансформируется. Аргирофильные белки, а именно нуклеолин/NCL и нуклеофозмин/NPM1/B23, идентифицируют как ключевые регуляторы скорости фаз прохождения клеточного цикла. Эти высококонсервативные ядрышковые белки участвуют во множестве процессов: от биогенеза рибосом и стабилизации рРНК до контроля клеточного цикла и ответа на стресс. Оба белка динамически перераспределяются между ядрышком, нуклеоплазмой и цитоплазмой в зависимости от фазы клеточного цикла. Архитектоника ядра и динамика аргирофильных белков служат не просто морфологическими маркерами, а функциональными индикаторами состояния клетки: они интегрируют сигналы о метаболической нагрузке, готовности к делению и стрессовых воздействиях, позволяя точно оценить белково-синтетическую активность и пролиферативный статус гепатоцитов в норме и при патологии (Боташева В. С. и соавт., 2014; Данников С. П. и соавт., 2019; Sekhar K. R. et al., 2023; Xue X. et al., 2024).

Цель исследования.

Определить закономерности роста, дифференцировки и регенерации печени крыс в постнатальном онтогенезе.

Задачи исследования:

1. Выявить закономерности морфологической и морфометрической организации печени у крыс в онтогенезе.
2. Описать пролиферативную и белково-синтетическую функцию клеток печени у крыс в возрастном аспекте.
3. Определить стволовой компартмент гемопоэтического и мезенхимального генеза в печени у животных в возрастном аспекте.

Объект исследований.

Физиологически здоровые самцы черных (*Rattus rattus* L.) и серых крыс (*Rattus norvegicus* Berk).

Предмет исследований.

Морфологический, морфометрический и стволовой профиль печени крыс в постнатальном онтогенезе.

Научная новизна исследований.

Впервые проведен морфометрический анализ печени самцов крыс в постнатальном онтогенезе.

У крыс в возрастном аспекте представлены сведения о нуклеолярных белках (нуклеолин/NCL, нуклеофозмин/B23, фибрилларин/FBL) и маркере пролиферативной активности (ki-67).

Установлено, что в печени в постнатальном онтогенезе присутствует постоянный пул прогениторных стволовых c-kit (CD117).

Впервые установлено, что в печени крыс на протяжении постнатального онтогенеза визуализируется α -SMA в гепатоцитах, что является признаком движения гепатоцитов.

Представлены сведения о физиологической регенерации печени, заключающейся в трансдифференцировке гепатоцитов.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Результаты проведенного исследования расширяют и дополняют научно-теоретическую базу, описывающую онкологический процесс молочных желез собак и кошек в количественном морфометрическом аспекте. Также раскрывают новые данные о корреляционных отношениях морфометрических критериев, тканевых, клеточных и субклеточных компонентов микроскопической картины опухолевой ткани и вносят вклад в

дополнительную дифференциальную оценку гистологических типов карцином. Полученные результаты могут быть использованы для прочтения лекций, проведения практических занятий в учебных заведениях биологического профиля, а также для составления учебных пособий, справочных руководств по ветеринарной онкологии.

Практическая значимость заключается в разработке чек-листов для предварительной оценки исхода злокачественных новообразований молочных желез собак и кошек, которые могут быть применены в рутинной клинико-лабораторной оценке малигнизированных образований, а также в перспективной разработке классификации TNM в ветеринарной онкологии. Сформированные регрессионные модели характера обнаружения числа фигур митоза, клеточных и ядерных эксцентриситетов, а также полученные данные, свидетельствующие об их связи с метастатическим потенциалом, могут представлять прогностическую значимость в лабораторной диагностике. Разработка дополнительных критериальных показателей для дифференциального анализа тубулярных и солидных карцином имеет прогностическую значимость в патоморфологических, гистологических исследованиях опухолевой ткани.

По теме диссертационного исследования были изданы методические рекомендации «Морфологическая и иммуногистохимическая оценка печени лабораторных животных в постнатальном онтогенезе» (Иваниди М. С. и соавт., 2025).

Методология и методы исследования.

Результаты исследований получены с использованием гистологических, иммуногистохимических, морфометрических и статистических методов исследований. Особенностью работы является анализ возрастного аспекта, а также исследование экспрессии B23, NCL, FBL, ki-67, c-kit (CD117) и a-SMA-маркеров в постнатальном развитии печени крыс.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Динамика морфологической и морфометрической организации печени у крыс имеет волнообразный характер, что обусловлено физиологическими изменениями организма.
2. Биосинтетическая экспрессия маркерных белков пролиферации и синтетической функции зависит от структурно-функциональных изменений в печени животных.
3. В печени крыс в постнатальном онтогенезе имеется постоянный пул стволовых клеток предшественников гемопоэтического и мезенхимального происхождения, который обеспечивает физиологическую регенерацию органа.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность проведенных исследований основана на том, что все лабораторные, гистологические, морфометрические и иммуногистохимические исследования были проведены с использованием современных методов на сертифицированном оборудовании и в программных средах.

Основные результаты научных исследований вошли в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» за 2021–2026 годы. Основные положения диссертации были доложены, обсуждены и получили положительную оценку на грантовом конкурсе «Грант ФГБОУ ВО Ставропольского ГАУ в области науки и инноваций для молодых ученых» (Ставрополь, 2023), Международной научно-практической конференции «Развитие агропромышленного комплекса в науке и образовании Российской Федерации в период цифровизации» (Екатеринбург, 2024), Международной конференции «Сельское хозяйство 4.0: инновации, устойчивость, точность» (Ставрополь; Самарканд, 2025).

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе и в научных исследованиях в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Алтайский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Вятский

государственный агротехнологический университет», ФГБОУ ВО «Иркутский государственный аграрный университет имени А. А. Ежевского», ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П. А. Столыпина», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н. И. Вавилова», ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет», Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства – филиал ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», лаборатория ветеринарной медицины, также в ветеринарных клиниках города Ставрополя: ФГБОУ ВО СтГАУ НДиЛВЦ, ИП Заиченко И. В. «Ветеринарный центр им. Пирогова», ИП Лукашенко В. С. «Вет Семья», ИП Шаламова Е. В. «Колибри».

Личный вклад соискателя.

Постановка научной задачи, формулирование цели и задач, организация и проведение исследований выполнены лично автором. В ходе работы проведены морфометрические, статистические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования. Анализ опытных данных и описание полученных результатов. Доля участия соискателя при выполнении диссертации составляет 90 %.

Публикация.

По материалам диссертационной работы опубликованы 6 научных работ, из которых три научные статьи в журналах, включенных в перечень Российских рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ (Аграрный вестник Северного Кавказа «К2», Известия Оренбургского государственного аграрного университета «К2», Иппология и ветеринария «К3»), одна научная статья, опубликованная в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus (Lecture notes in networks and systems «Q4»), одна научная статья из сборника материалов к Международной научно-практической конференции «Развитие агропромышленного комплекса в науке и образовании Российской Федерации в период цифровизации» 18–21 сентября 2024 г., одни методические рекомендации, одобренные научно методическим советом ФУМО 36.00.00 Ветеринария и зоотехния ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина» (протокол № 77 от 10 июня 2025 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология (пп. 1, 2, 3, 4, 8).

Объем и структура работы.

Диссертационная работа включает в себя введение и такие главы, как обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, заключение и выводы, практические предложения, рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы.

Данная работа изложена на 102 страницах машинного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения и списка литературы. Работа иллюстрирована шестью таблицами и 29 рисунками. Список литературы содержит 121 источник, в том числе 45 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В данной главе представлена актуальные исследования возрастных и структурно-функциональных особенностей печени млекопитающих, включая механизмы

ее регенерации, клеточную динамику и экспрессию маркерных белков. Также представлены данные о комплексном анализе возрастных, структурных и функциональных особенностей печени млекопитающих с акцентом на механизмы регенерации, клеточную динамику и молекулярные маркеры. Особое внимание уделяется роли стволовых клеток, сигнальных путей и внеклеточного матрикса.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Научные исследования по диссертационной работе проведены на базе ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», института ветеринарии и биотехнологий, на кафедре паразитологии и ветсанэкспертизы, анатомии и патанатомии имени профессора С. Н. Никольского с 2021 по 2026 год.

Объектами при выполнении диссертационного исследования служили самцы крыс ($n = 160$) от 1 суток до 12-месячного возраста. При содержании грызунов соблюдали международные правила Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными и «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1997). Грызуны содержались в виварии в стандартных условиях, с поддержанием рекомендуемого рациона и режима кормления (по ГОСТ Р 50258–92). Убой грызунов проводили в соответствии с заключением локального независимого этического комитета «Донской государственный технический университет» № 3 от 20 июня 2024 г.».

Материалом для настоящей работы являлась печень, которую перфузировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (БиоВитрум, Россия), после чего с краниальной части центральной доли вырезали кусочки с захватом Глиссоновой капсулы размером 1 см³. Регидратацию проводили через спирты возрастающей концентрации (50°, 60°, 70°, 80° и 96°), депарафинизацию в ксилоле и заливали образцы в гистологическую среду «Гистомикс Экстра» (БиоВитрум, Россия). Все процессы подготовки материала проводили на гистологическом процессоре замкнутого типа Tissue-Tek VIP™ 5 Jr и станции парафиновой заливки Tissue-Tek® TEC™ 5 (Sakura, Япония). Из полученных блоков при помощи ротационного микротомы (Accu-Cut® SRM™ 200, Япония) делали срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином (Bio-Optica, Италия и БиоВитрум, Россия) на автоматическом мультитейпере Prisma™ (Sakura, Япония).

Для выявления антигенов в клетках проводили серию иммуногистохимических реакций с использованием антител. Для выявления нуклеолярных белков применяли поликлональные кроличьи антитела к Anti-Nucleolin antibody, Anti-Nucleophosmin antibody (SP236), Anti-Fibrillarin [28F2] antibody (Abcam plc, Великобритания). Для выявления маркера пролиферативной активности применяли моноклональные кроличьи антитела к Anti-Ki-67 antibody (Richard-Allan ScientificCo, США). Для выявления белков промежуточных филаментов мезенхимального происхождения применяли моноклональные мышинные антитела к Actin-Smooth Muscle (1A4). Для выявления рецептора стволовых клеток – моноклональные кроличьи антитела к c-kit (CD117) (SpringBioScience, США). Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (TermoSceintific, США).

Оценку интенсивности экспрессии иммунореактивного материала проводили визуально согласно методу, предложенному Л. Е. Гуревич (2003), с учетом процента активных клеток и суммы площади иммунопозитивных структур.

Все гистологические и иммуногистохимические исследования выполнены с помощью цифрового микроскопа OLYMPUS BX53 со встроенным фотоаппаратом С 300 (Япония). С каждого гистологического препарата выполняли по 10 цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$.

Оптическую плотность на 1 мм² высчитывали по формуле $N = n / (S / 1000)$, где N – оптическая плотность экспрессируемых клеток на 1 мм²; n – количество экспрессируемых гепатоцитов; S – площадь среза в мкм; $S / 1000$ – площадь среза, переведенная в мм.

Морфометрические исследования выполняли с помощью программного обеспечения QuPath (Великобритания) выпуск v0.5.1. для Windows 10.

Для определения функциональной активности железы проводили измерения площади долек.

С целью изучения функциональной активности гепатоцитов рассчитывали ЯЦО в клетках по формуле $ЯЦО = S_{\text{я}} / S_{\text{ц}}$, где $S_{\text{я}}$ – площадь ядра клетки; $S_{\text{ц}}$ – площадь цитоплазмы.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с применением однофакторного дисперсионного анализа и критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса в программе «Primer of Biostatistics 4.03» для Windows. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в научных статьях как самостоятельно, так и в соавторстве, они уточнены, расширены и содержат новые сведения.

Особенности гистологического строения печени крыс в постнатальном онтогенезе

В ходе микроскопического исследования гистологических препаратов печени крыс на разных этапах постнатального развития выявлена четкая динамика морфологических изменений, отражающая поэтапное созревание органа.

У 1-суточных самцов отмечается слабовыраженное дольчатое строение печени: печеночные эпителиоциты небольших размеров, полигональной формы, с крупными ядрами (что указывает на высокую транскрипционную активность, согласующуюся с данными А. В. Ельчанинова и Г. В. Большаковой, 2011) и скудной цитоплазмой с единичными жировыми каплями. Присутствуют очаги экстрамедуллярного гемопоэза (Рисунок 1), характерные для раннего постнатального периода. Синусоидные капилляры расширены, соединительная ткань развита слабо, печеночные триады распределены равномерно, междольковые желчные протоки слабо идентифицируются. Центральные вены имеют широкий просвет и часто содержат клетки крови, что связано с кроветворной функцией печени и неполной сформированностью сосудов (согласуется с результатами Н. И. Марковец, 2016) (Рисунок 2).



Рисунок 1 – Печень. ● Очаг экстрамедуллярного гемопоэза. Крыса. Самец 1 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

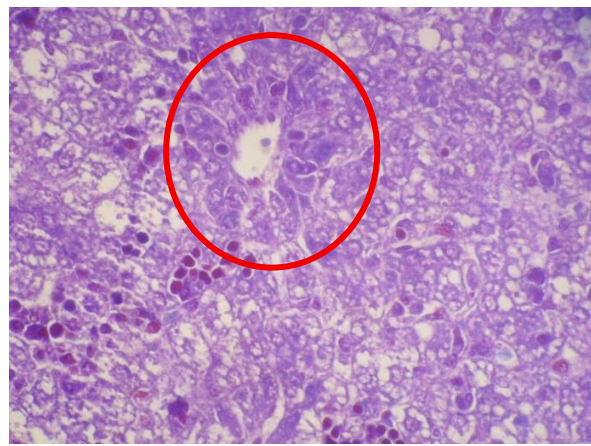


Рисунок 2 – Печень. ● Центральная вена. Крыса. Самец 1 сутки. Окраска по Малори. Ув. $\times 400$

К 1-й неделе дольковая структура становится более выраженной, но центральные вены и печеночные триады остаются не полностью упорядоченными, с тонкой трабекулярной структурой. Клетки увеличиваются в размерах, ядра сохраняют

относительную крупность. Очаги экстрамедуллярного кроветворения встречаются редко, синусоидные капилляры сужаются, соединительная ткань уплотняется, стенки центральных вен утолщаются, просветы желчных канальцев расширяются, желчные протоки начинают ветвиться (Рисунок 3).

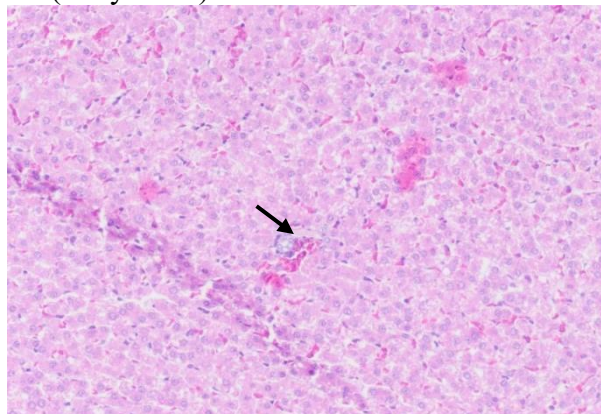


Рисунок 3 – Печень. ⬆ Желчный проток. Крыса. Самец 1 неделя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

В 2 недели наблюдается четко сформированная дольчатая архитектура с выраженными центральными венами и печеночными триадами по периферии долек. Упорядочиваются печеночные пластинки, паренхима становится компактнее. Гепатоциты увеличиваются, ядра уменьшаются относительно цитоплазмы, местами появляются липидные включения (адаптация к смешанному питанию) (Рисунок 4). Очаги экстрамедуллярного кроветворения практически исчезают, появляются зрелые формы клеток крови. Синусоидные капилляры сужены, соответствуют взрослому организму, содержат синусоидальные макрофаги печени (Рисунок 5). Печеночные триады полностью дифференцированы, желчные протоки окружены плотной соединительной тканью, активно ветвятся, просветы желчных канальцев регулярны и четко различимы.

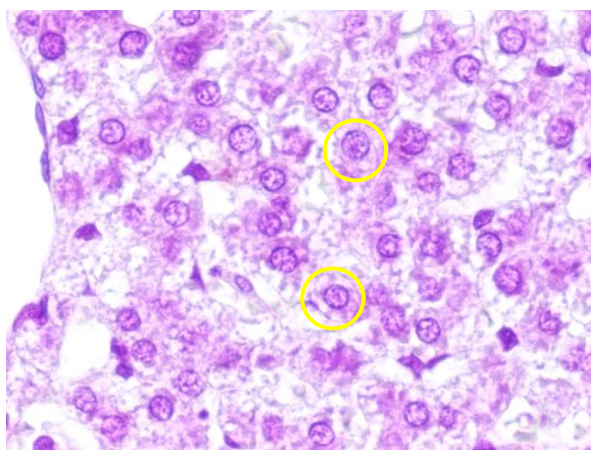


Рисунок 4 – Печень. ○ Гепатоциты. Крыса. Самец 2 недели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

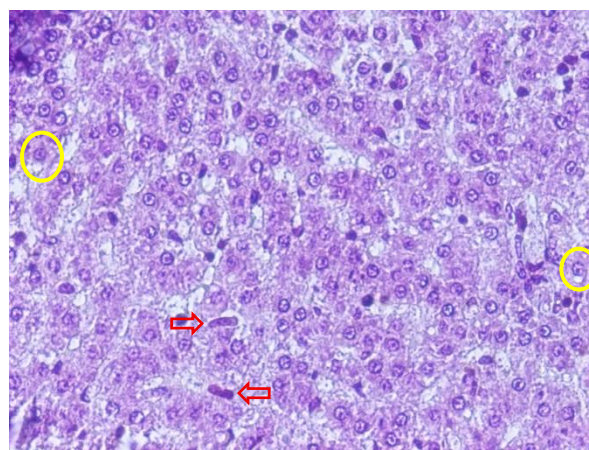


Рисунок 5 – Печень. ○ Липидные включения. ➡ Синусоидальные макрофаги печени. Крыса. Самец 2 недели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

В 3 недели у самцов крыс дольчатая архитектура полностью сформирована: печеночные пластинки состоят из 2–3 слоев гепатоцитов, клетки крупные, полигональные, ядра округлой формы, расположены в центре клетки. Наблюдаются единичные жировые капли (вероятно, энергетический запас, согласуется с данными М. В. Кондрашевской и соавт.). Синусоидные капилляры узкие, содержат зрелые клетки крови. Печеночные триады регулярны: воротные вены окружены тонкой мышечной стенкой, печеночные артерии

имеют выраженный мышечный слой, желчные протоки окружены плотной соединительной тканью (Рисунок 6).

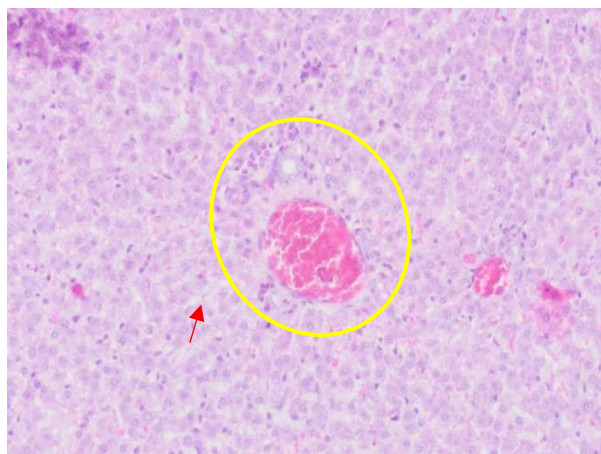


Рисунок 6 – Печень. ○ Портальная триада. ▲ Синусоидные капилляры. Крыса. Самец 3 недели. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200

К 1-му месяцу завершается постнатальное созревание (по данным е Л. И. Бугаевой и соавт., 2018): печень приобретает балочно-радиальную архитектуру. Центральные вены расположены в середине долек, печеночные триады – по периферии. Ядра округлые, центральные, с 1–3 ядрышками (Рисунок 7). Междольковая соединительная ткань представлена редкими волокнами. Печеночные эпителиоциты крупные, полигональные, с четкими границами, единичные жировые вакуоли (стабильный метаболизм). Синусоидные капилляры узкие.

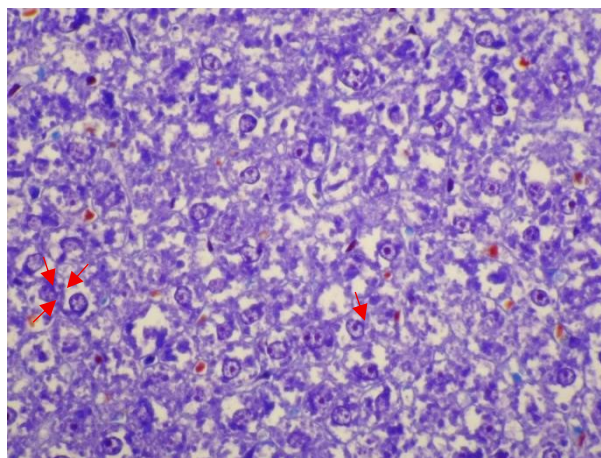


Рисунок 7 – Печень. ▲ Ядрышки. Крыса. Самец 1 месяц. Окраска по Малори. Ув. ×600

У 2–6-месячных грызунов дольковая структура полностью организована: печеночные пластинки из 2–3 слоев гепатоцитов формируют радиальную трабекулярную сеть. Гепатоциты крупные, полигональные, в центре – 1–3 округлых ядрышка. Отмечается полиплоидия (следствие активного роста организма и печени, высокая синтетическая функция), единичные жировые включения. Архитектоника печеночных триад типична, активно развивается соединительная ткань. Желчные протоки полностью дифференцированы. Синусоидные капилляры широкие (в 2–3 месяца) или узкие (в 4–6 месяцев), содержат зрелые клетки крови и синусоидальные макрофаги. Экстрамедуллярный гемопоэз отсутствует (рисунки 8, 9).

У крыс 7–12 месяцев печеночные дольки сохраняют шестигранную форму, центральные вены четко выражены, с широкими просветами. Соединительнотканый компонент активно разрастается. Печеночные триады располагаются по периферии,

содержат кровеносные, лимфатические сосуды и желчный проток. В синусоидных капиллярах уменьшается количество звездчатых макрофацитов (Рисунок 10).

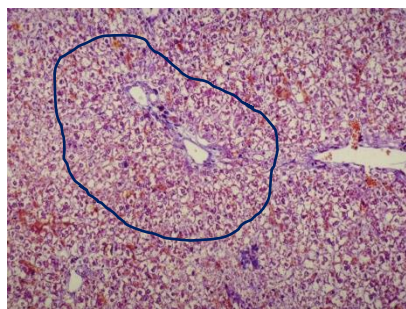


Рисунок 8 – Печень. Разрастание соединительной ткани. Крыса. Самец 2 месяца. Окраска по Малори. Ув. $\times 100$

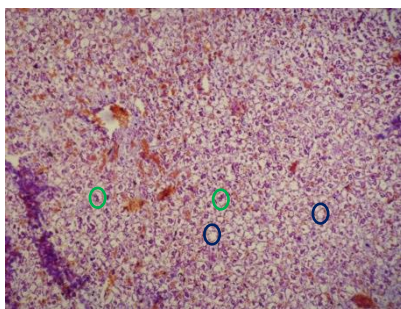


Рисунок 9 – Печень. Полиплоидия гепатоцитов. Широкие просветы синусоидных капилляров. Крыса. Самец 3 месяца. Окраска по Малори. Ув. $\times 100$

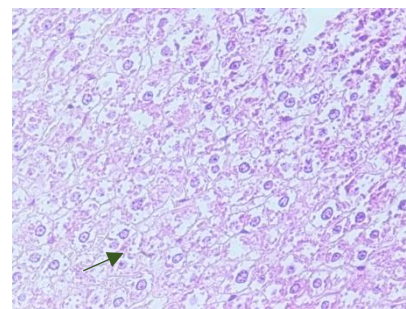


Рисунок 10 – Печень. Зрелые клетки крови в синусоидных капиллярах. Крыса. Самец 5 месяцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

Морфометрический анализ выявил волнообразный характер изменений площади долек: в 1-е сутки – $6,6 \pm 1,89 \text{ мкм}^2$, к 1-й неделе снижение на 20,91 % ($p \leq 0,05$), к 2-м неделям – на 73,95 % ($p \leq 0,05$) до $1,36 \pm 2,11 \text{ мкм}^2$, в 3 недели увеличение в 3,0 раза, в 1 месяц снижение на 67,85 % ($p \leq 0,05$). В 2 месяца – резкое увеличение в 5,0 раз, в 3 месяца снижение на 48,57 % ($p \leq 0,05$). В 4 месяца снижение на 9,72 % ($p \leq 0,05$), в 5 месяцев повышение на 84,62 % ($p \leq 0,05$), в 6 месяцев – незначительное повышение на 1 % ($p \leq 0,05$), до $6,06 \pm 2,64 \text{ мкм}^2$. В 7 месяцев увеличение на 23,1 % ($p \leq 0,05$), в 8 месяцев – на 28,69 % ($p \leq 0,05$); в 9 месяцев снижение на 22,6 % ($p \leq 0,05$), в 10 месяцев – повышение на 3,1 % ($p \leq 0,05$), в 11 месяцев – снижение на 50,39 % ($p \leq 0,05$), в 12 месяцев – повышение на 13,16 % ($p \leq 0,05$) (Рисунок 11).

Значения ЯЦО гепатоцитов в 1-е сутки составляют $0,2 \pm 0,07$, достоверно повышаются к 3-м неделям в 2,8 раза ($p \leq 0,05$) и остаются стабильно высокими на протяжении всего периода исследования, что указывает на сохранение высокой функциональной активности клеток печени. Динамика изменений связана с гормональной регуляцией (андрогены, тестостерон), метаболической адаптацией (смена типа питания) и возрастными процессами (Рисунок 12).

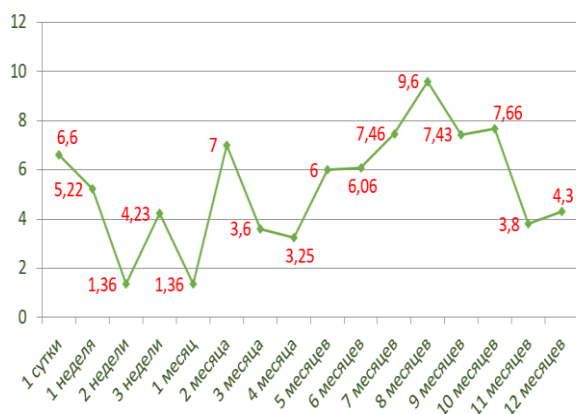


Рисунок 11 – Морфометрические показатели печеночных долек печени крыс ($n = 160$) в постнатальном онтогенезе

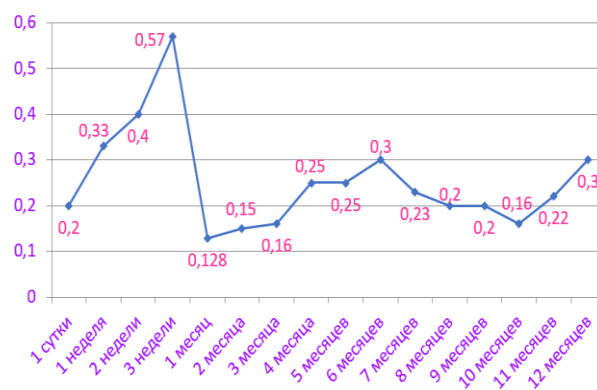


Рисунок 12 – Морфометрические показатели ядерно-цитоплазматического отношения печени крыс в постнатальном онтогенезе

Таким образом, гистологическая структура печени приобретает полностью сформированную дольковую архитектуру к 4-му месяцу жизни и сохраняется до 12-месячного возраста. Волнообразные изменения площади долек отражают динамические

процессы адаптации и ремоделирования ткани в постнатальном периоде, а стабильно высокие значения ЯЦО гепатоцитов свидетельствуют о сохранении их функциональной активности на всех этапах развития.

Экспрессия нуклеолярных белков и маркера пролиферативной активности в постнатальном развитии печени крыс

В ходе исследования морфофункциональных характеристик белков областей ядрышковых организаторов у крыс установлена вариабельность экспрессии маркера NCL – от умеренной (++) до интенсивной (+++), при этом его субклеточная локализация демонстрирует полиморфизм и представлена тремя основными типами: цитоплазматическим, ядерным и ядрышковым (рисунки 13, 14).

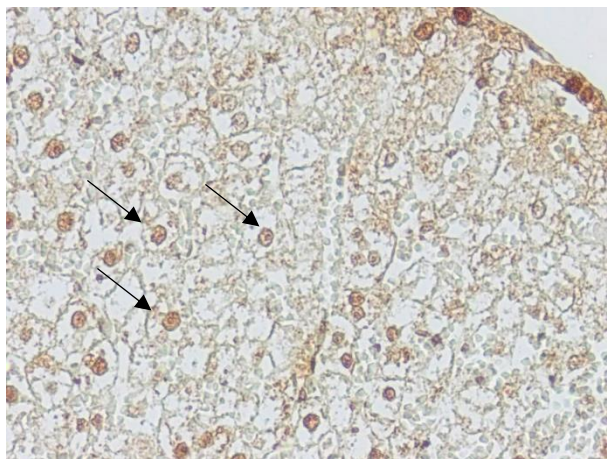


Рисунок 13 – NCL+ умеренная экспрессия (++) . Крыса. Самец 2 месяца. ИГХ-реакция на NCL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×200

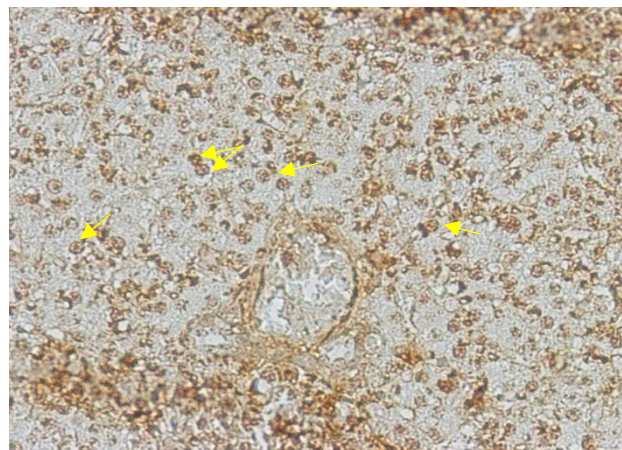


Рисунок 14 – NCL+ интенсивная экспрессия (+++). Крыса. Самец 2 недели. ИГХ-реакция на NCL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×200

Ядрышковая экспрессия NCL наиболее интенсивна в плотных фибриллярных и гранулярных компонентах ядрышка, что соответствует его ключевой роли в процессинге пре-рРНК и сборке прерибосомных частиц.

Ядерная локализация вне ядрышка указывает на дополнительные ядерные функции белка, а цитоплазматическая экспрессия может быть связана с транспортом зрелых рибосомных субъединиц, регуляцией трансляции или взаимодействием с сигнальными молекулами (рисунки 15, 16, 17).

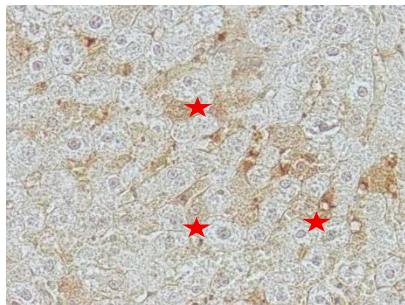


Рисунок 15 – NCL+ ★ цитоплазматическая реакция. Крыса. Самец 12 месяцев. ИГХ-реакция на NCL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×200

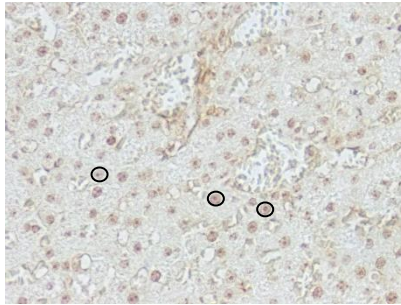


Рисунок 16 – NCL+ ○ ядерная реакция. Крыса. Самец 5 месяцев. ИГХ-реакция на NCL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×100

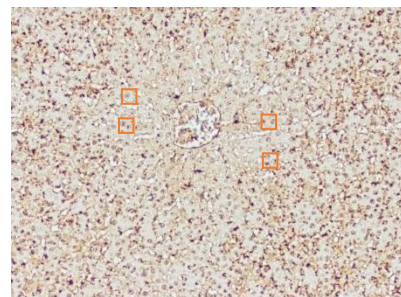


Рисунок 17 – NCL+ □ ядрышковая реакция. Крыса. Самец 2 недели. ИГХ реакция на NCL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×400

Иммунореактивный материал при этом визуализируется в цитоплазме в виде мелкозернистых гранул светло-коричневого цвета, в ядерной зоне – как пылевидные зернистые наложения с четкой визуализацией ядрышек, а в ядрышках – как интенсивно коричневые фрагменты (1–4 округлой формы), заполняющие ядерный компартмент (иммунопозитивные участки занимают $\leq 50\%$ площади материала).

Экспрессия биомаркера B23 характеризуется как слабая (+), с тотальным распределением в цитоплазме гепатоцитов: материал проявляется плотным мелкозернистым окрашиванием (от светло- до темно-коричневого), четко описывающим форму компартмента (иммунопозитивные участки $\geq 50\%$ площади) (рисунки 18, 19).

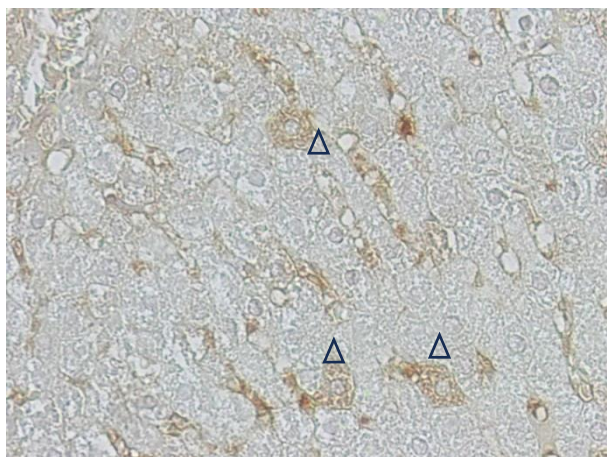


Рисунок 18 – B23+ цитоплазматическая Δ реакция. Крыса. Самец 12 месяцев. ИГХ-реакция на B23. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

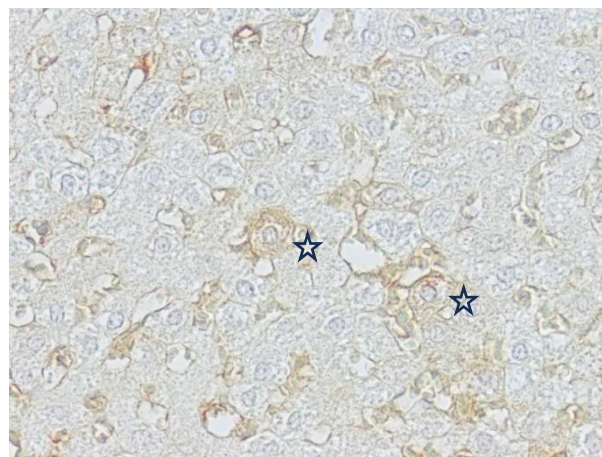


Рисунок 19 – B23+ цитоплазматическая $\star$ реакция. Крыса. Самец 11 месяцев. ИГХ-реакция на B23. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

Биомаркер FBL экспрессирует умеренно (++) , локализуясь цитоплазматически: иммунореактивный материал имеет вид мелко- или грубозернистых фрагментов (рисунок 20), хаотично или комплексно собранных, полностью заполняющих клетку и перинуклеарно расположенных относительно ядра (иммунопозитивные участки $\leq 50\%$ площади) (Рисунок 21).

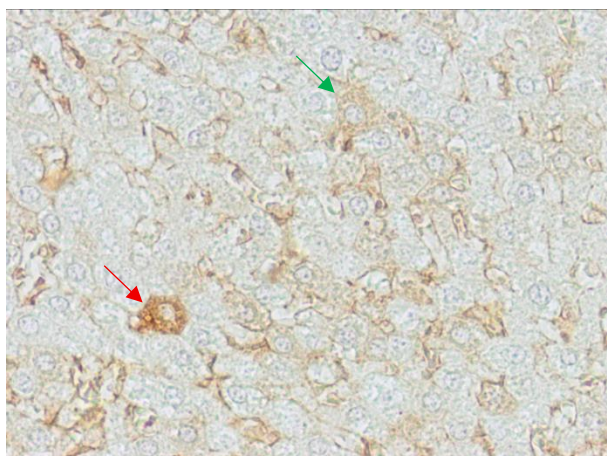


Рисунок 20 – FBL+ цитоплазматическая реакция, $\blacktriangledown$ грубозернистый материал; $\blacktriangledown$ мелкозернистый материал. Крыса. Самец 11 месяцев. ИГХ-реакция на FBL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

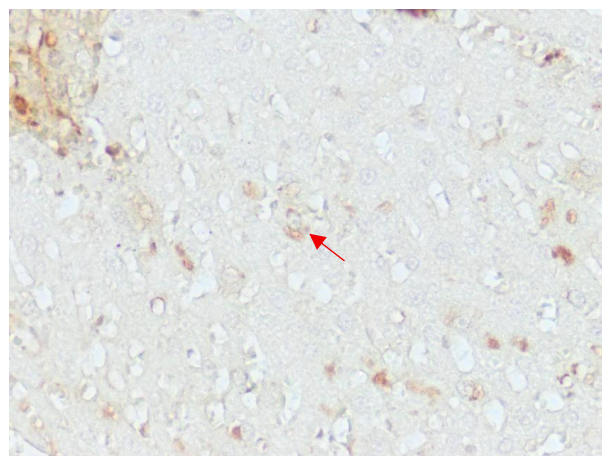


Рисунок 21 – FBL+ цитоплазматическая реакция, $\blacktriangledown$ перинуклеарное расположение к ядру. Крыса. Самец 5 месяцев. ИГХ-реакция на FBL. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

Экспрессия ki-67 оценивается как умеренная (++), с локализацией в цитоплазме в форме глыбчатого грубозернистого конгломерата; в отдельных клетках паттерн тотально заполняет цитоплазму либо формирует полумесяц с гладкими краями темно-коричневого оттенка вокруг ядра (иммунопозитивные участки $\leq 50\%$ площади) (рисунки 22, 23, 24).

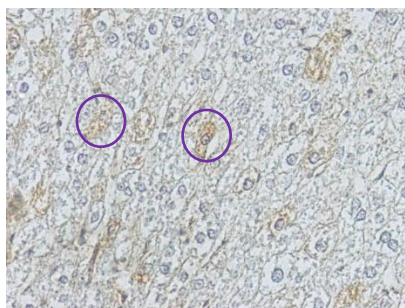


Рисунок 22 – ki-67+ цитоплазматическая реакция, ○ глыбчатый, грубозернистый конгломерат. Крыса. Самец 4 месяца. ИГХ-реакция на ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

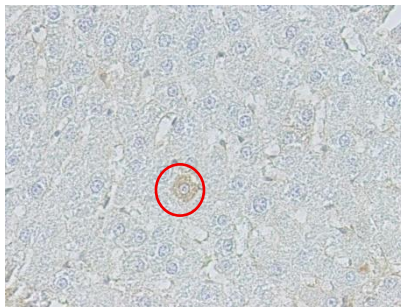


Рисунок 23 – ki-67+ цитоплазматическая реакция, ○ плотное, мелкозернистое окрашивание. Крыса. Самец 6 месяцев. ИГХ-реакция на ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

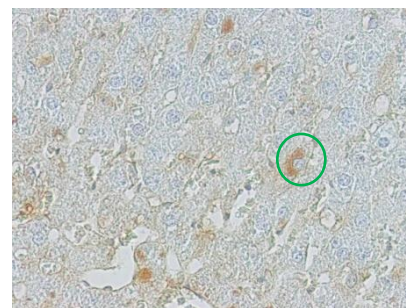


Рисунок 24 – ki-67+ цитоплазматическая реакция, ○ конгломерат в форме полумесяца. Крыса. Самец 8 месяцев. ИГХ-реакция на ki-67. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. $\times 200$

Анализ оптической плотности маркеров NCL, NPM1, FBL и ki-67 в разные возрастные периоды показал следующее:

– NCL экспрессирует в 2-недельном, 1-месячном, 2-месячном, 5-месячном, 11- и 12-месячном возрастах (Рисунок 25). Максимальная плотность (0,34) отмечена в 2 недели – период активного роста гепатоцитов и формирования долек, что связано с пролиферацией клеток и усилением биохимического аппарата печени. В 1 месяц плотность резко снижается до 0,004, что отражает завершение созревания гепатоцитов и переключение функций печени на синтез ферментов. В 2 месяца экспрессия указывает на завершение ювенильного периода: снижается пролиферация и синтез рибосом, NCL участвует в адаптации к смене питания и поддержании уровня плазменных белков. В 5 месяцев NCL может выполнять роль элемента врожденного иммунитета (по данным Wen-Xiu B. et al., 2019), а в 11–12 месяцев снижение экспрессии свидетельствует о достижении устойчивого гомеостаза;

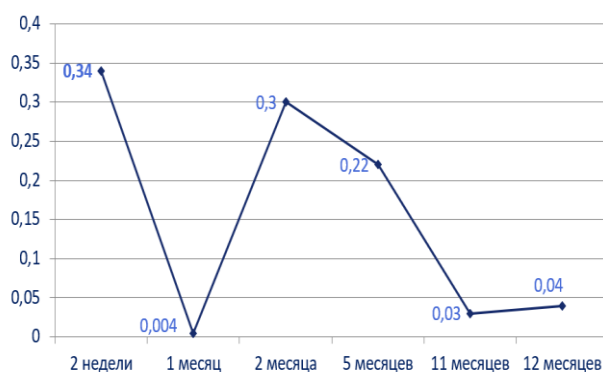


Рисунок 25 – Оптическая плотность NCL на 1 мм²

– NPM1 экспрессирует в 2-недельном, 1-месячном, 8-, 10-, 11- и 12-месячном возрастах (Рисунок 26). Пик плотности (0,15) приходится на 8 месяцев – этап возмужания, когда требуется активный рибосомный биогенез для синтеза белка, а также подавление провоспалительных сигналов и поддержание метаболического баланса;

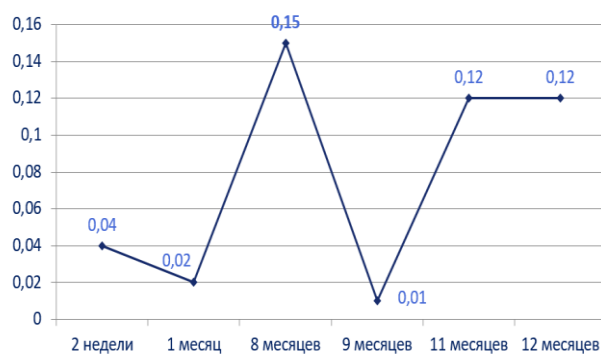


Рисунок 26 – Оптическая плотность NPM1 на 1 мм²

– FBL экспрессирует в 1-, 4-, 5-, 8-, 9-, 10- и 11-месячном возрасте (Рисунок 27). Наивысшая плотность (0,35) зафиксирована в 10 месяцев и связана с ферментативными процессами, обеспечиваемыми активной работой рибосом. В 1 месяц экспрессия обусловлена адаптацией к углеводам твердого корма (глюконеогенез), а также поддержанием высокого уровня трансляции белков для метаболизма;

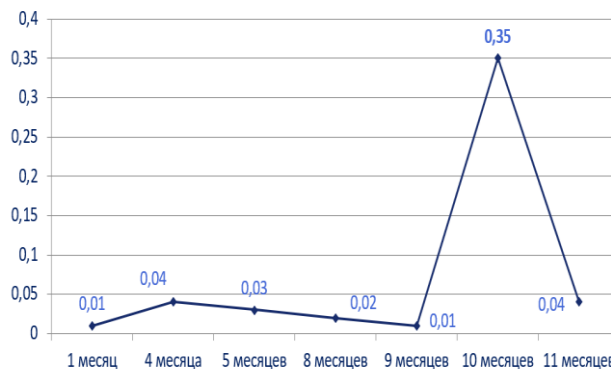


Рисунок 27 – Оптическая плотность FBL на 1 мм²

– Ki-67 экспрессирует почти во всех возрастных периодах с максимумом (0,08) в 9 месяцев (Рисунок 28). По данным Anisimova A. S. et al., (2020), это согласуется с активным биосинтезом белка, сопровождающим старение организма. В ранний постнатальный период высокая экспрессия отражает активный рост печени и нахождение гепатоцитов в клеточном цикле, а в пубертатном периоде умеренная пролиферативная активность может быть обусловлена гормональным фоном.

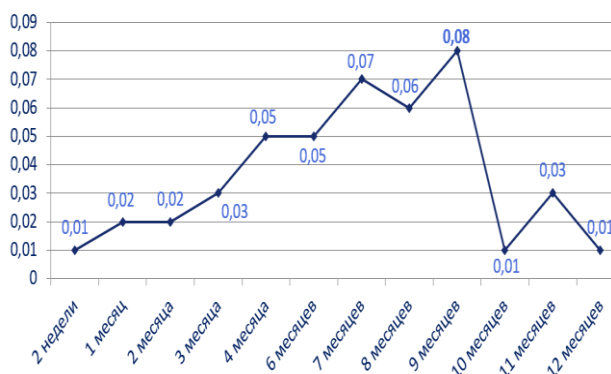


Рисунок 28 – Оптическая плотность Ki-67 на 1 мм²

Таким образом, динамика экспрессии нуклеолярных белков и маркера пролиферативной активности в постнатальном развитии печени крыс демонстрирует четкую связь с физиологическим регенеративным потенциалом органа. Максимальные

значения оптической плотности изучаемых паттернов приурочены к периодам активного роста, дифференцировки и метаболической адаптации гепатоцитов, а их снижение в зрелом возрасте отражает стабилизацию гомеостаза и функциональной активности печени.

Экспрессия стволовых клеток гемопоэтического и мезенхимального происхождения в постнатальном развитии печени крыс

В ходе исследования экспрессии маркеров постнатальных стволовых клеток у крыс установлено, что экспрессия c-kit (CD117) характеризуется умеренной интенсивностью (++) (Рисунок 29) и имеет цитоплазматический тип локализации (Рисунок 30). Иммунореактивный материал визуализируется в виде перинуклеарно расположенных конгломератов неправильной формы – плотных мелкозернистых гранул темно-коричневого цвета.

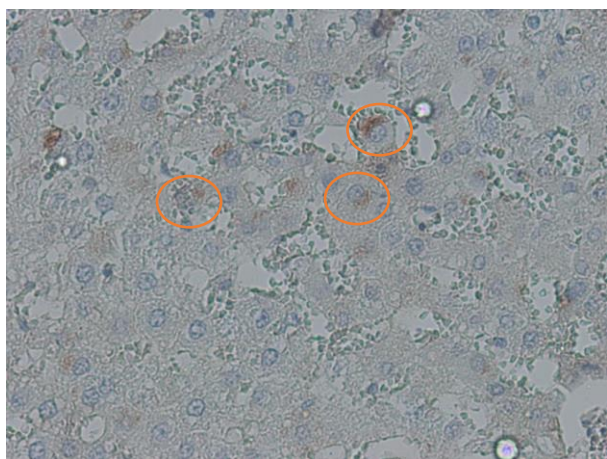


Рисунок 29 – c-kit (CD117) +○ умеренная экспрессия (++) . Крыса. Самец 5 месяцев. ИГХ-реакция на c-kit (CD117). Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×200

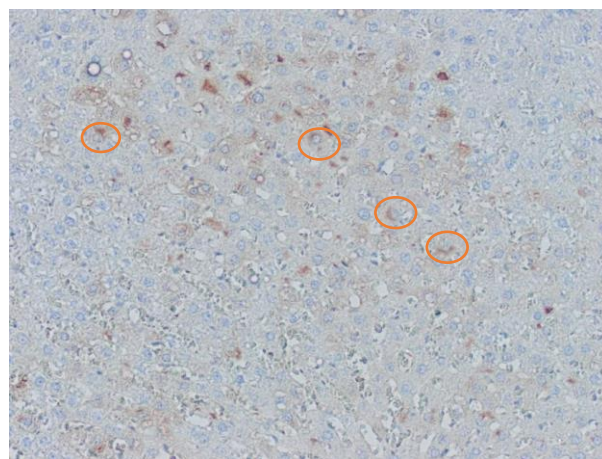


Рисунок 30 – c-kit (CD117) + ○ цитоплазматическая реакция. Крыса. Самец 11 месяцев. ИГХ-реакция на c-kit (CD117). Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×100

Экспрессия α -SMA, напротив, интенсивная (+++), с тотальным распределением в цитоплазме гепатоцитов и на мембране; DAB-позитивное окрашивание представлено крупными гранулами темно-коричневого цвета, иногда локализованными вблизи мембраны или хаотично у ядра (рисунки 31, 32, 33).

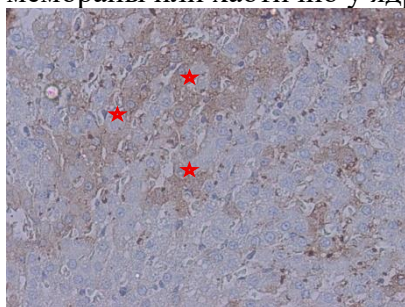


Рисунок 31 – α -SMA +★ интенсивная (+++) цитоплазматическая реакция. Крыса. Самец 2 недели. ИГХ-реакция на α -SMA. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×100

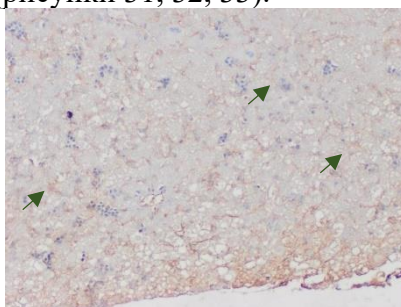


Рисунок 32 – α -SMA+↗ мембранная реакция. Крыса. Самец 1 сутки. ИГХ-реакция на α -SMA. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×100

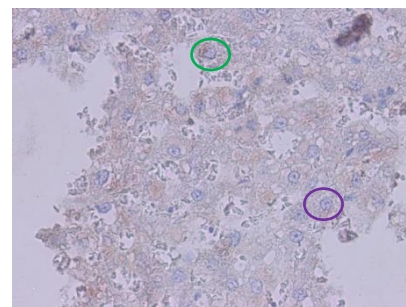


Рисунок 33 – α -SMA+○ осадок вблизи мембраны.○ осадок вблизи ядра. Крыса. Самец 8 месяцев. ИГХ-реакция на α -SMA. Продукт реакции коричневого цвета. Ув. ×100

Экспрессия c-kit (CD117) выявлена в 1-суточном, 2-месячном, 5-, 6-, 9- и 11-месячном возрастах, с пиком оптической плотности 0,15 в 5-месячном возрасте. Данная динамика, по нашему мнению, отражает зависимость экспрессии от процессов физиологической регенерации, сопровождающихся увеличением числа полиплоидных гепатоцитов. Клетки, экспрессирующие c-kit (CD117), характеризуются низкой степенью дифференцировки и высоким митотическим потенциалом. Полученные данные согласуются с результатами И. А. Казаковой (2014), свидетельствующими о синтезе гепатоцитами цитокина SCF в печени (Рисунок 34).

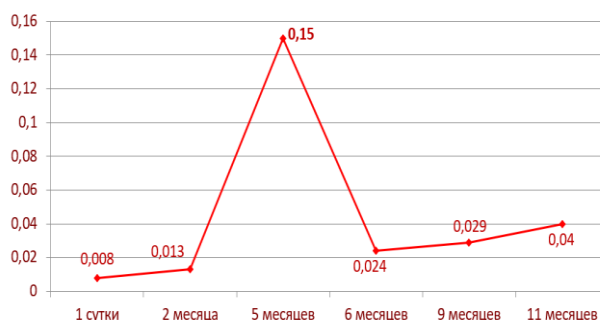


Рисунок 34 – Оптическая плотность c-kit (CD117) на 1 мм²

Экспрессия α -SMA зафиксирована в 1-суточном, 2-недельном, 6-, 8-, 9-, 11- и 12-месячном возрастах, с максимальной оптической плотностью 1,003 в 2-недельном возрасте. Повышенная экспрессия в ранний постнатальный период, вероятно, обусловлена функциональной незрелостью гепатоцитов и активной перестройкой клеточной архитектуры в процессе их дифференцировки (Рисунок 35).

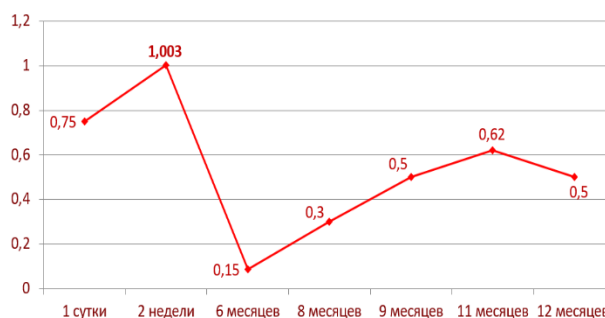


Рисунок 35 – Оптическая плотность α -SMA на 1 мм²

С использованием метода маркировки гепатоцитов в различных зонах печеночной доли (Wang B. et al., 2015) установлено, что наибольшие значения оптической плотности нуклеолярных белков (NCL, B23, FBL), маркера пролиферации (ki-67), а также маркеров гемопоэтического и мезенхимального происхождения (c-kit (CD117), α -SMA) локализованы во II зоне печеночных долек. Это подтверждает ключевую роль II зоны в поддержании регенераторного потенциала печени и способности клеток к трансдифференцировке в физиологических условиях. В зонах I и III аналогичные клетки выявляются единично, что подчеркивает функциональную специализацию компартментов печеночной доли (Таблица 1, Рисунок 36).

Таблица 1 – Возрастные особенности распределения клеточных популяций и биомаркеров по зонам печеночной доли крыс, включая показатели ЯЦО гепатоцитов

Воз- раст	Био- маркер	1-я зона. Дифференциро- ванные гепатоциты, осуществляющие физиологические функции печени	2-я зона Прогенетор- ные клетки и гепатоциты со свойством к трансдиф- ференцировке	3-я зона. Делящиеся гепатоциты, истинно стволовые клетки	ЯЦ О гепатоци- тов (M±m)
2 недели	α -SMA	11	20	32	0,4±0,12*
2 месяца	ki-67	1	6		0,15±0,056
5 месяцев	CD117	2	5	8	0,25±0,06
9 месяцев	α -SMA	8	10	12	0,2±0,041
11 месяцев	ki-67		1		0,22±0,05*
12 месяцев	CD117	3		10	0,3±0,06*
	ki-67	1	7	4	

Примечание: статистическая значимость различий (при $p \leq 0,05$) с более ранним возрастом обозначена *

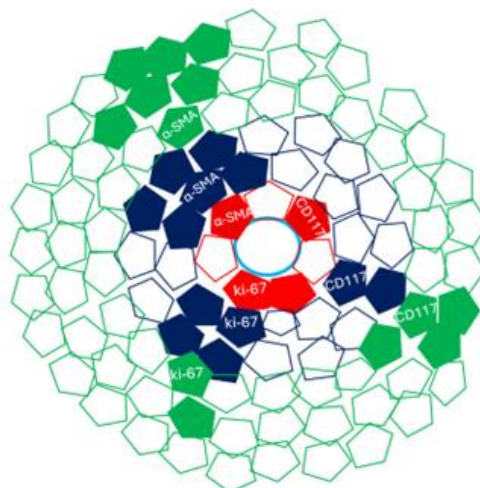


Рисунок 36 – Маркировка гепатоцитов, экспрессирующих белок пролиферации (ki-67), а также паттерны гемопоэтического и мезенхимального происхождения (c-kit (CD117); α -SMA), в различных зонах перипортальной области печеночной дольки

Таким образом, экспрессия маркеров стволовых клеток гемопоэтического и мезенхимального происхождения (c-kit, α -SMA) отражает их координированное участие в процессах мезотелиально-мезенхимального перехода и трансдифференцировки гепатоцитов. Выявленные закономерности распределения маркеров пролиферации и клеточного происхождения позволяют уточнить механизмы обновления печеночной ткани, реализуемые за счет взаимодействия прогенеторных клеток и трансдифференцированных гепатоцитов. Это формирует многоуровневую систему поддержания гомеостаза и регенераторного потенциала печени, адаптированную к физиологическим и патологическим условиям на протяжении всего постнатального развития

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате поэтапной интеграции различных методик изучения постнатального онтогенеза печени у крыс было получено целостное представление о динамике структурно-функциональных изменений органа на разных этапах развития. Комплексный подход позволил не только зафиксировать морфологические трансформации, но и выявить

молекулярные механизмы, лежащие в основе адаптации печени к меняющимся условиям функционирования в постнатальном периоде.

Анализ морфометрических показателей свидетельствует о том, что к 4-месячному возрасту гистологическая структура печени приобретает зрелую дольковую архитектуру, которая сохраняется на протяжении всего исследуемого периода.

В результате проведения статистического анализа было установлено, что для площади печеночных долек характерна волнообразная динамика, отражающая процессы адаптации и ремоделирования ткани в условиях постнатального онтогенеза. При этом ЯЦО гепатоцитов остается стабильно высоким на всех исследованных этапах, что свидетельствует о сохранении высокой функциональной активности клеточных элементов печени.

Исследованиями уточнены данные о распределении и экспрессии маркеров пролиферации (ki-67) и стволовых клеток (c-kit (CD117); α -SMA) в разных зонах печеночных долек. Максимальные значения оптической плотности вышеуказанных белков выявлены во II зоне печеночных долек.

В процессе выполнения диссертационной работы впервые изучена функциональная значимость выявленных особенностей экспрессии стволовых клеток (c-kit (CD117); α -SMA), которая определяется их участием в процессах мезотелиально-мезенхимального перехода и трансдифференцировки гепатоцитов, что обеспечивает поддержание тканевого гомеостаза и регенераторного потенциала печени в условиях постнатального онтогенеза.

Проведенные исследования позволяют существенно расширить современные представления о морфологических, статистических и иммуногистохимических особенностях печени крыс в возрастном аспекте. Полученные данные уточняют хронологию формирования зрелой структуры органа, выявляют ключевые зоны регенераторного резерва и раскрывают молекулярные механизмы поддержания функциональной активности гепатоцитов на разных этапах онтогенеза. Это создает научную основу для понимания закономерностей развития печени и ее способности к восстановлению после повреждения.

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы и представить рекомендации по их практическим предложениям и дальнейшим перспективам разработки темы.

Выводы:

1. К 4-месячному возрасту микроанатомическая структура печени крыс достигает завершенной организации, формируя стабильную дольковую архитектуру. В последующем, в период с 4 до 12 месяцев, существенных изменений в архитектонике органа не наблюдается, что свидетельствует о достижении функциональной зрелости печеночной ткани к указанному возрастному рубежу.

2. Морфометрический анализ площади печеночных долек у крыс в постнатальном периоде выявил ее волнообразную динамику. В 1-суточном возрасте показатель составляет $6,6 \pm 1,89$ мкм², к 1-недельному возрасту снижается на 20,91 % ($p \leq 0,05$), а к 2 неделям – на 73,95 % ($p \leq 0,05$), до $1,36 \pm 2,11$ мкм². В 3 недели его значение возрастает в 3,0 раза, но к 1-му месяцу вновь снижается на 67,85 % ($p \leq 0,05$). В 2 месяца фиксируется рост в 5,0 раз, а в 3 месяца снижение на 48,57 % ($p \leq 0,05$). К 4 месяцам площадь долек уменьшается на 9,72 % ($p \leq 0,05$), а затем к 5 месяцам возрастает на 84,62 % ($p \leq 0,05$). В 6 месяцев отмечается незначительное повышение на 1,0 % ($p \leq 0,05$) – до $6,06 \pm 2,64$ мкм². Далее, в 7 месяцев, площадь увеличивается на 23,1 % ($p \leq 0,05$), а в 8 месяцев – на 28,69 % ($p \leq 0,05$), в 9 месяцев снижается на 22,6 % ($p \leq 0,05$) и слегка растет на 3,1 % ($p \leq 0,05$). К 10 месяцам показатель падает на 50,39 % ($p \leq 0,05$), а в 12 месяцев фиксируется небольшое повышение на 13,16 % ($p \leq 0,05$).

3. Морфометрический анализ значений ЯЦО гепатоцитов выявил его динамичные изменения в постнатальном периоде. В 1-суточном возрасте показатель составляет $0,2 \pm 0,07$. До 3-недельного возраста наблюдается его рост в 2,8 раза ($p \leq 0,05$), после чего в

1 месяц фиксируется снижение на 77,5 % ($p \leq 0,05$). В последующие месяцы отмечается постепенная динамика: повышение на 17,9 % ($p \leq 0,05$) в 2 месяца и на 6,67 % ($p \leq 0,05$) в 3 месяца. В 4 месяца ЯЦО возрастает на 56,25 % ($p \leq 0,05$) и сохраняется на этом уровне до 5 месяцев, а к 6 месяцам увеличивается еще на 20,0 % ($p \leq 0,05$). С 7 месяцев начинается снижение: на 23,33 % ($p \leq 0,05$) в 7 месяцев и на 13,04 % ($p \leq 0,05$) в 8 месяцев, с сохранением значений до 9 месяцев. В 10 месяцев показатель уменьшается на 20,0 % ($p \leq 0,05$), а с 11 до 12 месяцев отмечается рост на 36,36 % ($p \leq 0,05$) – итоговое значение достигает $0,3 \pm 0,06$.

4. Наивысшие значения оптической плотности нуклеолина (NCL), нуклеофозмина (B23), фибрилларина (FBL) и маркера пролиферации (ki-67) у крыс наблюдаются в 2-недельном, 8-месячном, 10-месячном и 9-месячном возрастах соответственно. Так, экспрессия паттерна нуклеолина (NCL) в 2-недельном возрасте составляет 0,34.

5. Экспрессии маркеров области ядрышковых организаторов нуклеолина (NCL), нуклеофозмина (B23) и фибрилларина (FBL) у крыс наблюдались в иммунопозитивных участках, оцениваемых от слабого (1+) до сильного (3+) окрашивания, больше 10 % площади материала. Иммунопозитивные клетки обнаруживались в цитоплазме, ядре и ядрышке.

6. Экспрессии маркеров альфа-гладкомышечный актин (α -SMA) и c-kit (CD117) у крыс наблюдались в иммунопозитивных участках, оцениваемых от умеренного (2+) до интенсивного (3+) окрашивания, больше 10 % площади материала. Сильное окрашивание визуализировалось в виде темно-коричневых гранул, перинуклеарно расположенных по отношению к ядру и вблизи мембраны или хаотично расположенных у ядра.

7. Во II зоне печеночных долек регистрируются максимальные значения оптической плотности ki-67, c-kit (CD117), а также α -SMA. В зонах I и III аналогичные клетки определяются в единичных количествах. Экспрессия гемопоэтических (c-kit (CD117)) и мезенхимальных (α -SMA) стволовых клеток регулирует мезотелиально-мезенхимальный переход и трансдифференцировку гепатоцитов, поддерживая гомеостаз и регенерацию печени в ходе постнатального развития при различных физиологических и патологических состояниях.

Практические предложения

1. Представленные новые данные о постнатальном онтогенезе и динамичных морфометрических изменениях расширяют фундаментальные знания и могут служить референтной базой для исследований в области биологии, гепатологии, анатомии, гистологии, морфологии, физиологии, патоморфологии и патофизиологии, а также для понимания заболеваний печени у лабораторных животных.

2. Результаты исследований экспрессии нуклеолярных белков (NCL, B23, FBL), а также маркера пролиферативной активности (ki-67) могут служить основой для разработки инновационных методов диагностики и терапии, основанных на применении клеточных технологий.

3. Результаты исследований мезотелиально-мезенхимального перехода и трансдифференцировки можно использовать для понимания молекулярно-генетических основ в регенерации печени в физиологических и в патологических состояниях в области биологии и хирургии как ветеринарной, так и гуманной медицины.

4. Полученные результаты могут найти применение в научных исследованиях, а также в образовательном процессе вузов и колледжей биологического профиля. Кроме того, они могут быть использованы при подготовке монографий, учебных и справочных пособий, посвященных возрастной, видовой, морфофункциональной и молекулярной морфологии различных видов животных.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Результаты проведенных исследований позволили существенно дополнить современные представления о морфометрических характеристиках и

морфофункциональных параметрах печени, а также раскрыть отдельные аспекты ее регенеративного потенциала, включая механизмы трансдифференцировки гепатоцитов. Полученные данные расширяют понимание клеточных и тканевых процессов, обеспечивающих структурно-функциональную пластичность органа в физиологических условиях.

Перспективным направлением дальнейших научных изысканий представляется комплексное изучение физиологических закономерностей функционирования гепатобилиарной системы у различных видов животных. Это позволит выявить эволюционно консервативные и видоспецифичные механизмы регуляции регенераторных процессов, уточнить роль клеточной пластичности в поддержании тканевого гомеостаза и заложит основу для сравнительного анализа адаптивных возможностей печени в разных биологических моделях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. **Иваниди, М. С.** Морфометрические показатели печени крыс в постнатальном онтогенезе / М. С. Иваниди, О. В. Дилекова // Аграрный вестник Северного Кавказа. – 2024. – № 2 (54). – С. 8–12.
2. **Иваниди, М. С.** Морфофункциональная оценка α -SMA⁺ и c-kit⁺ печени крыс в постнатальном онтогенезе / М. С. Иваниди // Иппология и ветеринария. – 2025. – № 1(55). – С. 79–84.
3. **Иваниди, М. С.** Роль нуклеолярных белков и маркера пролиферативной активности в постнатальном развитии печени / М. С. Иваниди, О. В. Дилекова, В. В. Митенко // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2025. – № 1 (111). – С. 188–193.

Статьи в изданиях, индексируемых в базе научного цитирования Scopus

4. Age-dependent morphometric reactions in the liver of rats / **M. Ivanidi**, O. Dilekova, M. Shchipakin, I. Ziruk // Innovations in Sustainable Agricultural Systems, Agriculture 4.0 and Precision Agriculture. Volume 1. Conference Proceedings. – 2026. – P. 539–546.

Публикации в материалах других изданий

5. **Иваниди, М. С.** Возраст-зависимые изменения печени крыс в процессе постнатального развития / М. С. Иваниди, О. В. Дилекова // Развитие агропромышленного комплекса в науке и образовании в Российской Федерации в период цифровизации. – Екатеринбург: Издательство Уральского государственного аграрного университета, 2024. – С. 93–97.

Методические рекомендации

6. **Иваниди, М. С.** Морфологическая и иммуногистохимическая оценка печени лабораторных животных в постнатальном онтогенезе / М. С. Иваниди, О. В. Дилекова, В. С. Скрипкин. – Ставрополь, 2025. – 24 с.