

УДК 616-091:616-005

О.С. Годік<sup>1,2</sup>, А.Ф. Левицький<sup>1,2</sup>, Д.С. Дегтярьова<sup>1,2</sup>, І.М. Бензар<sup>1,2</sup>, А.В. Корсак<sup>1,2</sup>,  
В.В. Ліходієвський<sup>1</sup>

## Часткова перев'язка ворітної вени печінки: морфологічна оцінка результатів моделювання допечінкової форми портальної гіпертензії

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2023.1(78):59-65; doi 10.15574/PS.2023.78.59

**For citation:** Godik OS, Levytskii AF, Diehtiarova DS, Benzar IM, Korsak AV, Likhodiievskiy VV. (2023). Partial hepatic portal vein ligation: morphological assessment of prehepatic portal hypertension modelling. Paediatric Surgery (Ukraine). 1(78): 59-65. doi: 10.15574/PS.2023.78.59.

Портальна гіпертензія – це підвищення тиску в системі ворітної вени печінки. Найпоширенішою моделлю допечінкової портальної гіпертензії на тваринах, що використовується зараз, є часткова перев'язка ворітної вени печінки в щурів, але наявні дослідження фокусуються на визначенні короткотермінових наслідків часткової перев'язки ворітної вени печінки.

**Мета** – оцінити модель допечінкової портальної гіпертензії шляхом гістологічного дослідження впливу часткової перев'язки ворітної вени на стан печінки.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено щурів-самців лінії Вістар (n=45), віком 6 тижнів і масою тіла 150±15 г. Тварин поділено на три групи: I група – проведено часткову перев'язку ворітної вени печінки (формування стенозу; n=15), II – виконано перев'язку ворітної вени печінки без її обструкції (псевдооперовані; n=15), III – контрольна група (інтактні тварини; n=15). За 6 місяців після операції щурів виведено з експерименту. Для гістологічного дослідження взято фрагменти печінки, після стандартної підготовки препаратів сфотографовано на світловому мікроскопі «OLYMPUS BX51» та досліджено на електронному мікроскопі «ПЕМ-125к». Отримані мікрофотографії оброблено, проаналізовано за допомогою програми обробки біомедичних зображень «ImageJ v.1.50» (National Institutes of Health, США).

Цифрові дані проаналізовано в статистичному пакеті «Graphpad Prizm v. 8.3» (Graphpad, США).

**Результати.** У щурів I групи спостерігалася крупнокраплинна і тотальна жирова дистрофія гепатоцитів у центрі часточок. Відмічався розвиток сполучної тканини із формуванням центрально-центральної і порто-центральної септ. Пролонгований у часі ефект часткової перев'язки ворітної вени найбільше відповідав картині зональної жирової паренхіматозної дистрофії печінки та балонної дегенерації гепатоцитів із подальшим фіброзом. У тварин I групи розподіл питомої кількості ядер гепатоцитів відрізнявся від нормального (p=0,0124), виявлено відмінність цього показника між тваринами трьох груп (p<0,005). За результатами гістологічного дослідження печінки, у щурів II групи спостерігалася збереження гістологічної структури органа, з помірними змінами. У щурів III групи виявлялася звичайна гістоархітектура органа.

**Висновки.** Однорідність змін у печінці та їхня відтворюваність свідчить про стабільність розробленої моделі та її придатність до використання в подальших розробках методів лікування.

Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами дотримано всіх біоетичних норм і рекомендацій.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** портальна гіпертензія, печінка, гепатоцити, мікроскопія, просвічувальна електронна мікроскопія.

## Оригінальні дослідження. Абдомінальна хірургія

**Partial hepatic portal vein ligation: morphological assessment of prehepatic portal hypertension modelling****O.S. Godik<sup>1,2</sup>, A.F. Levytskii<sup>1,2</sup>, D.S. Diehtiarova<sup>1,2</sup>, I.M. Benzar<sup>1,2</sup>, A.V. Korsak<sup>1,2</sup>, V.V. Likhodiievskyi<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*<sup>2</sup>*National Specialized Children's Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine*

Portal hypertension is an increase in pressure in the hepatic portal vein system. The most common animal model of prehepatic portal hypertension in use today is partial ligation of the hepatic portal vein in rats but existing studies focus on determining the short-term effects of partial ligation of the hepatic portal vein.

**Purpose** – to evaluate the model of prehepatic portal hypertension by means of a histological study of partial portal vein ligation influence on liver tissue.

**Materials and methods.** Male Wistar rats (n=45), aged 6 weeks and weighing 150±15 grams, were included in the study. The animals were divided into 3 groups: the Group 1 – partial ligation of the portal vein of the liver was performed (formation of stenosis; n=15), the Group 2 – ligation of the portal vein of the liver without its obstruction was performed (pseudo-operated; n=15), the Group 3 – a control group (intact animals, n=15). The rats were withdrawn from the experiment six months after the operation. For histological examination, liver fragments were taken, after standard preparation of the preparations, photographed with an OLYMPUS BX51 light microscope and examined with a PEM-125k electron microscope. The obtained microphotographs were processed and analyzed using the biomedical image processing software ImageJ v.1.50 (National Institutes of Health, USA).

Digital data were analyzed in Graphpad Prism v. 8.3 (Graphpad, USA) statistical package.

**Results.** In rats of the Group 1 the presence of large droplet and total fatty dystrophy of hepatocytes in the center of the lobules was established. The development of connective tissue with the formation of centro-central and porto-central septa was observed. The prolonged effect of partial ligation of the portal vein most closely corresponded to the picture of zonal fatty parenchymal dystrophy of the liver and balloon degeneration of hepatocytes with subsequent fibrosis development. In animals of the Group 1, the distribution of the specific number of hepatocyte nuclei differed from the normal one ( $p=0.0124$ ), the presence of differences in this indicator between the animals of the three groups was established ( $p<0.005$ ). Histological examination of the liver of the Group 2 rats revealed preservation of the histological structure of the organ, with moderate changes. Rats of the Group 3 showed normal histoarchitectonics of the organ.

**Conclusions.** The homogeneity of changes in the liver and their reproducibility indicate the stability of the developed model and its suitability for further development of treatment methods.

The experiments with laboratory animals were provided in accordance with all bioethical norms and guidelines.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** portal hypertension, liver, hepatocytes, microscopy, transmission electron microscopy.

**Вступ**

Портальна гіпертензія – це підвищення тиску в системі ворітної вени печінки, що визначається як збільшення градієнта портального тиску (різниця між тиском у ворітній вені печінки і тиском у нижній порожнистій вені або в печінковій вені). Градієнт тиску зазвичай становить  $\leq 5$  мм рт. ст. Значення цього показника  $\geq 6$  мм рт. ст. у більшості випадків свідчить про наявність портальної гіпертензії; значення  $\geq 10$  мм рт. ст. вказує на те, що симптоми портальної гіпертензії стають клінічно значущими [14].

Щодо печінки розрізняють допечінкову, печінкову і післяпечінкову форми портальної гіпертензії. Найчастішою причиною розвитку синдрому портальної гіпертензії (печінкова форма) у дорослих є перешкода плину крові на рівні печінки у вигляді цирозу. Серед найчастіших причин післяпечінкової форми портальної гіпертензії зустрічаються тромбоз печінкових вен (синдром Бада–Кіарі) і констриктивний перикардит [7,12].

Звуження просвіту ворітної вени печінки внаслідок тромбозу ворітної вени або вроджених аномалій

її розвитку є провідною причиною розвитку синдрому портальної гіпертензії в дітей.

Моделі на тваринах дають змогу детально вивчити зміни гемодинаміки, характерні для портальної гіпертензії, пов'язані з порушеннями вісцерального та системного кровообігу. Дослідження *in vivo* з частковою перев'язкою ворітної вени печінки є високоактуальними не лише для вивчення патофізіології гіпердинамічного кровотоку, але й для визначення морфологічних, структурних змін внутрішніх органів.

Найпоширенішою моделлю допечінкової портальної гіпертензії на тваринах є часткова перев'язка ворітної вени печінки в щурів. Щури мають менші фізичні розміри і розвивають портальну гіпертензію передбачувано з низьким рівнем летальності, що підтверджено дослідженнями Z. Wen та співавт. [15] і D.A. Rodrigues та співавт. [10]. Ця модель широко застосовується в дослідженні портальної гіпертензії, оскільки не потребує стерильних умов і спеціального післяопераційного догляду. Існуючі дослідження фокусуються на визначенні короткотермінових наслідків часткової перев'язки ворітної вени печінки [16].

Водночас морфологічні дослідження з визначення структурних і ультраструктурних змін у печінці залишаються «золотим» стандартом діагностики хронічних хвороб печінки, у тому числі неалкогольної жирової хвороби печінки, змін при вірусних гепатитах, аутоімунних ураженнях печінки, хворобах обміну.

Такі морфологічні зміни в печінці, які визначаються за результатами мікроскопічного дослідження біопсій, оцінюються з використанням різних оціночних систем (Batts–Lodwig, METAVIR, Ishak) незалежно від патологічного процесу, що їх викликав. Такі оціночні системи стосуються визначення інтенсивності та поширеності двох процесів – запалення (змін у гепатоцитах і навколо них) та фіброзу (розвиток сполучної тканини) [2].

**Мета** дослідження – оцінити модель допечінкової порталльної гіпертензії шляхом гістологічного дослідження впливу часткової перев'язки ворітної вени на стан печінки.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено експериментальне контрольоване дослідження серед щурів-самців лінії Вістар (n=45), віком 6 тижнів і масою тіла  $150 \pm 15$  г. Щурі утримувалися за умов природнього світлового дня, отримували стандартне брикетоване харчування, мали вільний доступ до води та їжі.

Утримання, догляд за тваринами, маркування та всі маніпуляції проведено відповідно до Директиви 2010/63/EU Ради Європи та Європейського парламенту «Щодо захисту лабораторних тварин, що використовуються з науковою метою» та наказу Міністерства освіти і науки України від 01.03.2012 № 249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

Тварин поділено на три групи: щурам I групи проведено часткову перев'язку ворітної вени печінки (формування стенозу; n=15), тваринам II групи виконано перев'язку ворітної вени печінки без її обструкції (псевдооперовані; n=15), III – контрольна група (інтактні тварини; n=15).

Під загальним знеболюванням (кетамін 50 мкг/кг, інтраперитонеально) щурам I групи проводили часткову перев'язку ворітної вени шляхом накладання лігатури на її стовбур. У стерильних умовах після обробки операційного поля розчином повідон-йоду виконували серединну лапаротомію, ретракцію печінки догори і латерально проводили візуалізацію спленомезентеріального конфлюенса, селезінкової вени та верхньобрижової вени. Мобілізацію ворітної вени проводили по колу в середній третині, під нею

підводили поліпропіленову монофіламентну нитку розміром 4/0, розташовували паралельно до вени периферійний венозний катетер діаметром 22G (0,9 мм), затягували та зав'язували лігатуру, видаляли катетер, таким чином формували зону стенозу. Пошарове закриття рани проводили ниткою поліестер 4/0. Після видалення катетера часткову обструкцію оцінювали як таку, що відбулася, якщо відмічалось збільшення діаметра селезінкової та верхньобрижової вени, венозної гіперемії кишки. У щурів II групи використання катетера та затягування нитки не проводили, вузол вільно розташовувався на судині, інші етапи – за аналогічною методикою. III групу становили інтактні тварини.

За 6 місяців після операції щурів виводили з експерименту. Для гістологічного дослідження забирали фрагменти печінки, фіксували в розчині 10% забуференого формаліну (PBS, Sigma–Aldrich, США Ph 7,2). Зневоднювали в ізопропіловому спирті, заливали в парапласт (Paraplast+, McCormic, США) за стандартною методикою [11]. Виготовляли зрізи 5  $\mu$ m на мікромомі «Accu–Cut SRM-200» (Sakura Finetec, США), забарвлювали гематоксилін-еозином, фотографували на світловому мікроскопі «OLYMPUS BX51» (Olympus, Японія).

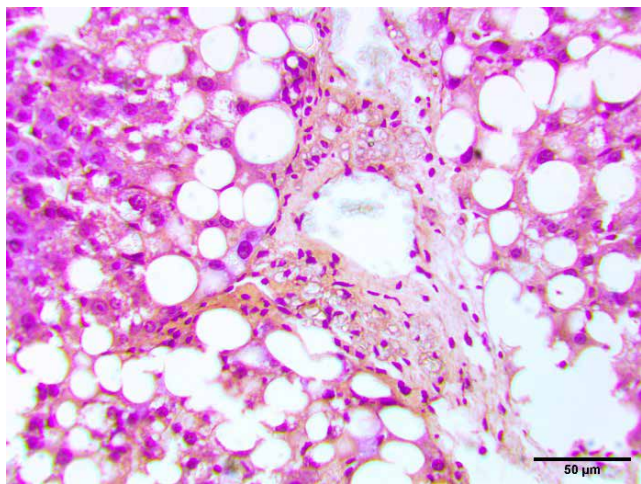
Для електронно-мікроскопічного дослідження фрагменти печінки фіксували чотириокисним осмієм (Sigma–Aldrich, США) методом Колфільда, зневоднювали, заливали в епон-аралдит. Напівтонкі та ультратонкі зрізи виготовляли на мікромомі LKB (LKB, Швеція), контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю методом Рейнолдса, досліджували на електронному мікроскопі «ПЕМ-125к» (SELMI, Україна) [11].

Дослідження схвалено етичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі дослідження виконано відповідно до впроваджених рекомендацій (Протокол засідання етичної комісії № 141 від 27.01.2021) з урахуванням GCP-ICH і Гельсінської декларації.

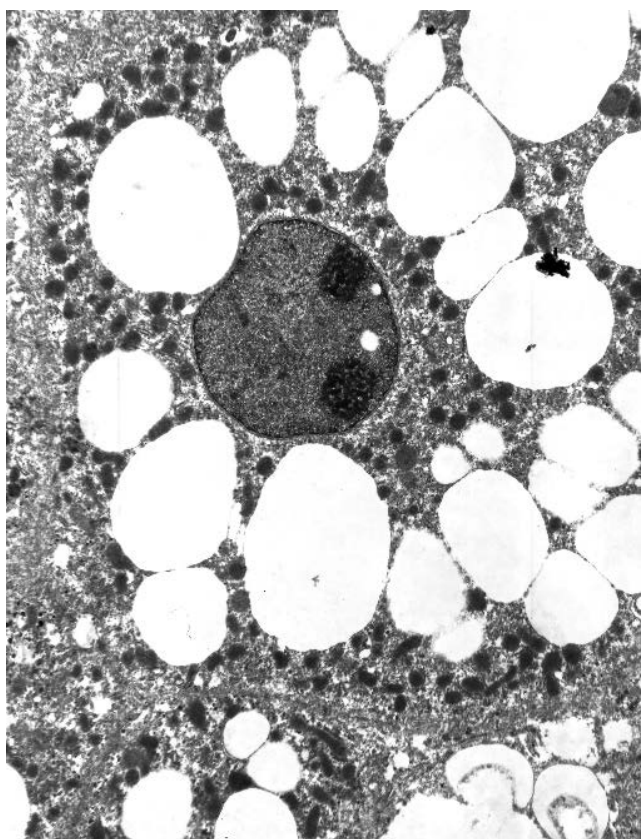
Наведені результати є частиною науково-дослідної роботи №0122U001363 «Експериментальне обґрунтування вибору методу хірургічного лікування порталльної гіпертензії у дітей в залежності від молекулярних та морфофункціональних змін печінки», що фінансується МОЗ України з державного бюджету.

Отримані мікрофотографії оброблено, проаналізовано за допомогою програми обробки біомедичних зображень «ImageJ v.1.50» (National Institutes of Health, США).

На отриманих мікрофотографіях визначено питому кількість ядер клітин у полі зору, обчислено кількість клітин на 1  $\text{мм}^2$  площі зрізу. Отримані



**Рис. 1.** Печінка тварин I групи. Гепатоцити в центрі часточки з ознаками жирової дистрофії. Сполучна тканина навколо центральної вени. Забарвлення гематоксилін-еозином



**Рис. 2.** Печінка щурів I групи. Електронно-мікроскопічне фото. Збільшення  $\times 5600$

цифрові дані проаналізовано в статистичному пакеті «Graphpad Prizm v. 8.3» (Graphpad, США) методами описової статистики. Для перевірки розподілу на нормальність застосовано критерій Шапіро–Уїлка. Для міжгрупового порівняння значень показника використано непараметричні критерії Краскала–Уолліса з подальшим тестом Данна для множинних попарних порівнянь. Відмінності прийнято достовірними за  $p < 0,05$  [9].

## Результати дослідження

За результатами гістологічного дослідження печінки щурів I групи виявлено часткове збереження гістологічної структури печінки: будова класичних часточок печінки простежується з триадами в кутах і центральними венами в центрі.

Чітка структура трабекул збережена частково, здебільшого навколо триад на периферії класичних часточок. Поліморфізм гістологічної картини: навколо деяких триад наявні гепатоцити з добре профарбованою базофільною цитоплазмою, але є і гепатоцити з чіткими межами та просвітленою цитоплазмою.

У центральній частині часточок і на великій відстані від триад пластинчаста структура балок не простежується. Гепатоцити в цих ділянках виглядають «порожніми» і мають велику краплину жиру в центрі з вузьким еозинофільним обідком цитоплазми на периферії. Багато клітин не мають ядер і повністю заміщені на краплю жиру (рис. 1).

Наявний розвиток сполучної тканини з формуванням центрально-центральних і порто-центральних септ.

Дані електронно-мікроскопічного дослідження печінки тварин I групи підтверджують результати, виявлені на світлооптичному рівні: гепатоцити на периферії класичних часточок (ближче до триад) зберігають багатокутну форму та мають округле ядро з чітким контуром. Зустрічається багато двоядерних гепатоцитів, що мають темну цитоплазму, мітохондрії з електроннощільним матриксом, розвинений ендоплазматичний ретикулум і дрібні ліпідні включення.

Гепатоцити в середній частині часточок зберігають полігональну форму, серединне розташування деформованих ядер, переважно округлої форми з чітким контуром та одним або двома ядерцями й еухроматином. Цитоплазма таких гепатоцитів виглядає вакуолізованою, містить великі краплі жиру, що займають більшість її об'єму. Мітохондрії з електроннощільним матриксом зберігають свою конфігурацію. Ендоплазматичний ретикулум розвинений слабо, комплекс Гольджі не простежується. Зустрічається велика кількість вакуолізованих гепатоцитів.

Гепатоцити в центральній частині часточок зберігають свою полігональну форму. Ядра часто розміщені ексцентрично, містять еухроматин та одне або два ядерця, відзначаються численні дрібні інвагінації каріолеми. Цитоплазма гепатоцитів містить велику кількість крапель жиру, що займає більшість її об'єму (рис. 2).

Кількість органел мала. Мітохондрії зберігають свою форму, мають просвітлений матрикс, трапля-

**Таблиця**

Результати статистичного дослідження

Показник	Група		
	I (дослідні)	II (псевдооперовані)	III (інтактні)
Питома кількість ядер 1/mm <sup>2</sup> (M±m)	1043±69,10	2245±40,25	2339±72,95

ються деформовані збільшені в розмірах підковоподібні мітохондрії та мітохондрії з інвагінаціями зовнішньої мембрани. Простежуються розширені каналці ендоплазматичної сітки.

Наявна нерівномірно розподілена сполучна тканина з хаотичним розташуванням новоутворених колагенових волокон, фібробластів. Також трапляються зморщені клітини з вкрай малим об'ємом цитоплазми та фрагментованим ядром, що, найімовірніше, є залишками гепатоцитів.

За результатами гістологічного дослідження печінки щурів II групи, гістологічна структура органа збережена, представлена класичними печінковими часточками шестикутної або полігональної форми з триадами в кутах і центральними венами в центрі. Гепатоцити формують трабекули, між якими розташовані гемокапіляри та жовчні капіляри. Більшість гепатоцитів одноядерні. Гепатоцити мають округлі ядра з чіткими ядерцями та добре профарбовану еозинофільну цитоплазму. Трапляються ділянки часточок, що складаються з гепатоцитів із базофільною цитоплазмою. Сполучна тканина в ділянці триад практично відсутня.

За даними електронно-мікроскопічного дослідження в печінці щурів цієї групи виявлені гепатоцити полігональної форми з округлим або овальним ядром, що містить еухроматин і чітко видиме ядерце. Набряку або розширення перинуклеарного простору не відзначається. Цитоплазма гепатоцитів містить велику кількість мітохондрій звичайної форми з електроннощільним матриксом, розвинений ендоплазматичний ретикулум. Перисинусоїдальний простір і жовчні капіляри не розширені.

За результатами гістологічного дослідження щурів III групи виявлена звичайна гістоархітекtonіка органа: печінка складається з класичних печінкових часточок, здебільшого шестикутної форми з розміщенням триад на верхівках уявних багатокутників і центральної вени, розташованої в центрі часточок. Більшість гепатоцитів одноядерні. Кількість сполучної тканини в ділянці триад мала. Трабекули, що складаються з одного ряду гепатоцитів, мають радіальну орієнтацію. Гепатоцити полігональної форми у складі трабекул мають добре профарбовану цито-

плазму та ядра з чітким контуром і добре видимим ядерцем. Наявні відмінності в інтенсивності забарвлення цитоплазми і, відповідно, ультраструктурі гепатоцитів у складі трабекул залежно від відстані розміщення стосовно триад добре описані в класичній літературі.

За даними електронно-мікроскопічного дослідження печінки щурів цієї групи виявлені гепатоцити з округлим ядром із рівним контуром, що містить багато еухроматину та чітко видиме електроннощільне ядерце. Набряку або розширення перинуклеарного простору не відзначається. У цитоплазмі гепатоцитів наявні органели загального призначення – мітохондрії з електроннощільним матриксом, цистерни комплексу Гольджі, каналці ендоплазматичної сітки не розширені. Наявні поодинокі цитоплазматичні включення ліпідів.

За результатами статистичного дослідження встановлено, що у тварин II і III груп розподіл значення показника питомої кількості ядер гепатоцитів не відрізняється від нормального – 2245±40,25 і 2339±72,95 відповідно ( $p=0,5601$  і  $p=0,7237$  відповідно); водночас у тварин I групи розподіл значення цього показника відрізняється від нормального – 1043±69,10 ( $p=0,0124$ ). Значення показника питомої кількості ядер гепатоцитів наведено в таблиці.

Під час міжгрупового порівняння непараметричним критерієм Краскела–Уолліса встановлено відмінності цього показника між тваринами трьох груп ( $p<0,005$ ).

За результатами проведених попарних порівнянь критерієм Данна для множинних порівнянь (рис. 3) не виявлено відмінностей значення цього показника між тваринами II і III груп ( $p>0,9999$ ). Встановлено, що у тварин I групи показник питомої кількості ядер гепатоцитів суттєво достовірно нижчий за аналогічний показник у тварин псевдооперованої групи ( $p=0,0003$ ).

**Обговорення**

Результати морфологічного та ультраструктурного дослідження печінки щурів контрольної групи узгоджуються з даними класичних джерел [6].

Виявлений поліморфізм ультраструктурної картини цитоплазми гепатоцитів, відмінності в струк-

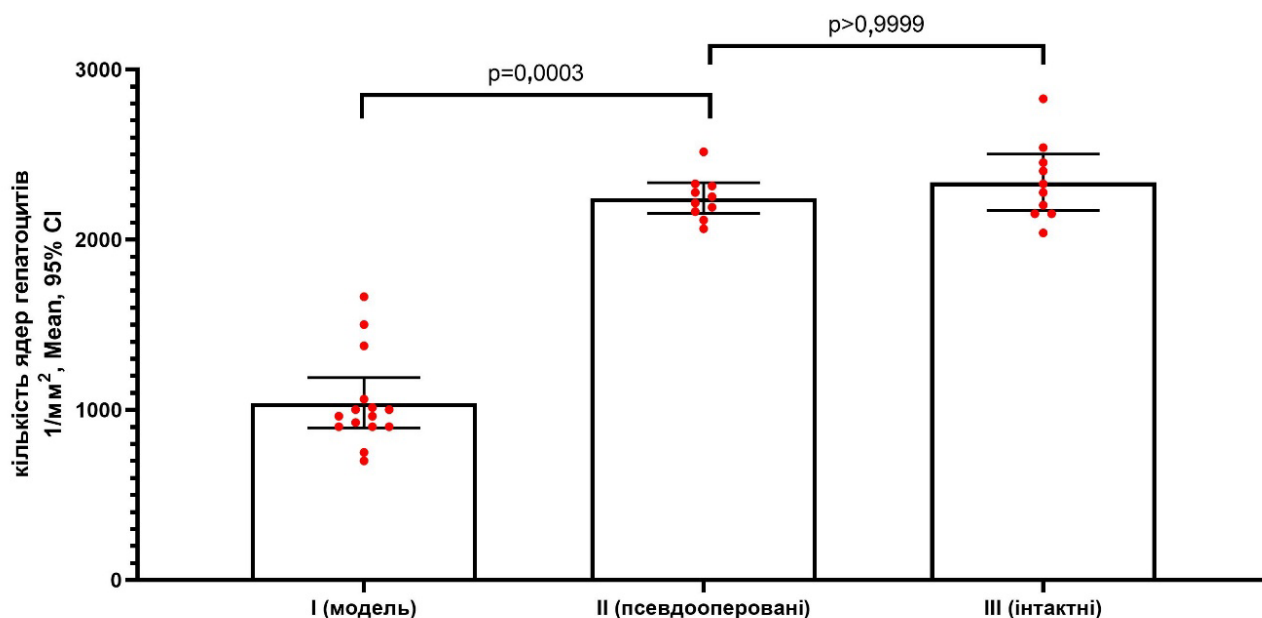


Рис. 3. Результати морфометричного дослідження

турі та функції гепатоцитів різних зон часточки також описаний у літературі і відповідає відмінностям у будові гепатоцитів із різних відділів трабекули залежно від розташування відносно триади і центральної вени [4].

Дані морфологічного та ультраструктурного дослідження печінки псевдооперованих тварин у вигляді базofilії цитоплазми деяких гепатоцитів і підвищення електронної щільності цитоплазми гепатоцитів свідчать про напруження синтетичного та енергетичного апаратів клітин [3]. Такі тонкі реактивні зміни, що реєструються здебільшого на ультраструктурному рівні, імовірно, мають компенсаторно-приспосувальний характер і можуть бути розцінені як реакція гепатоцитів на оперативне втручання в цілому, а також і на маніпуляції в ділянці печінки зокрема [3].

Дані морфологічного та ультраструктурного дослідження печінки тварин основної експериментальної групи (рис. 3) відповідають картині зональної дрібно- та крупнокрапельної жирової паренхіматозної дистрофії з формуванням жирових кіст і фіброзних септ у поєднанні з гідропічною дегенерацією гепатоцитів [1,13].

Виявлений характер змін у печінці є подібним до змін у випадку неалкогольного стеатогепатозу в комбінації з гідропічною «балонною» дегенерацією гепатоцитів [3].

Декомпозиція балок гепатоцитів, наявність сполучнотканинних містків (порто-центральных і порто-портальных) за відсутності ознак регенерації у вигляді формування несправжніх часточок

свідчить про розвиток фіброзу [5]. Імовірним механізмом розвитку жирової дистрофії гепатоцитів є декомпозиція клітинних мембран і загибель гепатоцитів, що в сукупності з розвитком сполучної тканини відповідає наслідкам хронічної ішемізації органа в разі обмеження портального кровотоку [5,8].

Дані морфометричного та статистичного дослідження з порівнянням питомої кількості ядер гепатоцитів ( $1/\text{mm}^2$ ) підтверджують результати світлооптичного та електронно-мікроскопічного дослідження і свідчать про зменшення кількості гепатоцитів у печінці внаслідок їхньої імовірної загибелі шляхом апоптозу.

## Висновки

Досліджувана модель допечінкової портальної гіпертензії шляхом часткової перев'язки ворітної вени є стабільною, оскільки тварини I групи мали односпрямовані зміни однорідного ступеня вираженості, що підтверджується даними світлооптичного, електронно-мікроскопічного і морфометричного дослідження.

Встановлено, що пролонгований ефект часткової перев'язки ворітної вени найбільше відповідає картині розвитку зональної жирової паренхіматозної дистрофії печінки та балонної дегенерації гепатоцитів із подальшим розвитком фіброзу, що в перспективі може бути використане для тестування методів лікування такого стану.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**References/Література**

- Ahishali E, Demir K, Ahishali B, Akyuz F, Pinarbasi B, Poturoglu S et al. (2010). Electron microscopic findings in non-alcoholic fatty liver disease: Is there a difference between hepatosteatosis and steatohepatitis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 25 (3): 619–626. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06142.x>.
- Chowdhury AB, Mehta KJ. (2022). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: A synopsis. *Clinical and Experimental Medicine*. Published online. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z>.
- Iancu TC, Manov I. (2011). Electron microscopy of liver biopsies. INTECH Open Access Publisher. doi: 10.5772/20385. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/18771>.
- LeCluyse EL, Witek RP, Andersen ME, Powers MJ. (2012). Organotypic liver culture models: Meeting current challenges in toxicology testing. *Critical Reviews in Toxicology*. 42 (6): 501–548. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.682115>.
- Lo RC, Kim H. (2017). Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clinical and Molecular Hepatology*. 23 (4): 302–307. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0078>.
- Lutsyk O, Chaikovskiy Y et al. (2018). *Gistologia. Tsytologia. Embryologiya. Pidruchnyk dlya studentiv vyschykh navchalnykh zakladiv MOZ Ukrainy: Vinnytsya, Ukraine: Nova Knyha: 1.*
- Nakhleh RE. (2017). The pathological differential diagnosis of portal hypertension. *Clinical Liver Disease*. 10 (3): 57–62. <https://doi.org/10.1002/cld.655>.
- Osadchuk YS, Chaikovskiy YB, Natrus LV, Bryuzgina TS. (2018). Features of changes in fatty acids composition of tissues in different models of experimental type 1 diabetes. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 14 (3–4): 13–22. [Осадчук ЮС, Чайковський ЮБ, Натрус ЛВ, Брюзгина ТС. (2018). Особливості зміни жирнокислотного складу тканин при різних моделях експериментального цукрового діабету 1 типу. *Медицина наука України (НМУ)*. 14 (3–4): 13–22.]. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2018.02>.
- Petrie A, Sabin C. (2019). *Medical Statistics at a Glance*. 4th ed. New York: Wiley.
- Rudrigues DA, Silva AR, Sergiolle LC, Fidalgo Rde, Favero SS, Leme PL. (2014). Constriction rate variation produced by partial ligation of the portal vein at pre-hepatic portal hypertension induced in rats. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 27 (4): 280–284. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202014000400012>.
- Sarkisov D, Perov Y. (1996). *Mikroskopicheskaya tehnika. Rukovodstvo dlya vrachei i laborantov*. 1st ed. Moscow: Medicine.
- Šembera Š, Hůlek P, Jirkovský V, Fejfar T, Krajina A, Dulíček P et al. (2016). Prehepatic Portal Hypertension. *Gastroenterologie a hepatologie*. 70 (5): 432–437. <https://doi.org/10.14735/amgh2016432>.
- Tsyrukunov V, Prokopchik N, Andreev V, Kravchuk R. (2017). *Klinicheskaya morfologiya pecheni: distrofii*. *Hepatology and Gastroenterology*. 2: 140–151.
- Wang H-Y, Song Q-K, Yue Z-D, Wang L, Fan Z-H, Wu Y-F et al. (2022). Correlation of pressure gradient in three hepatic veins with portal pressure gradient. *World Journal of Clinical Cases*. 10 (14): 4460–4469. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i14.4460>.
- Wen Z. (2009). Stability of a rat model of prehepatic portal hypertension caused by partial ligation of the portal vein. *World Journal of Gastroenterology*. 15 (32): 4049. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4049>.
- Zhao X, Dou J, Gao Q-J. (2016). Establishment of a reversible model of prehepatic portal hypertension in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 12 (2): 939–944. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3405>.

**Відомості про авторів:**

**Годік Олег Святославович** – к.мед.н., доц. каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-хірург дитячий відділення ургентної хірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-1084-9484>.

**Левицький Анатолій Феодосійович** – д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-4440-2090>.

**Дегтярєва Дар'я Сергіївна** – аспірант каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-хірург дитячий відділення ургентної хірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0002-2356-0874>.

**Бензар Ірина Миколаївна** – д.мед.н., проф. каф. дитячої хірургії НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-хірург дитячий відділення абдомінальної хірургії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0001-7637-7769>.

**Корсак Аліна Вадимівна** – к.мед.н., асистент каф. гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Перемоги, 34. <https://orcid.org/0000-0003-2723-2664>.

**Ліходієвський Володимир Володимирович** – д.філософії, асистент каф. гістології та ембріології НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Перемоги, 34. <https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>.

Стаття надійшла до редакції 10.12.2022 р., прийнята до друку 14.03.2023 р.