

© Коллектив авторов, 2019

УДК 615.356.065+616.36-02

Демяшкин Г.А.¹, Цибулевский А.Ю.², Балыка М.А.³, Иванов А.Н.¹, Маммаев Р.У.¹

К вопросу о механизме патогенеза пелиоза печени

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119434, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8;

²Московский медицинский университет «РЕАВИЗ» («РЕАбилитация, Врач И Здоровье»), 107076, г. Москва, Россия ул. Краснобогатырская, д. 2, корп. 2;

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Академика Лебедева, д. 6

Цель исследования – иммуногистохимическая характеристика пелиоза печени. **Методика.** Образцы опухолей печени ($n=4$) изучали с использованием гистологического, гистохимического (импрегнация $AgNO_3$) и иммуногистохимического методов. В качестве первичных антител использовали антитела к Collagen III, Collagen IV, α -SMA, Ki67, CD31, CD34, β -catenin, CD10 и pCEA (Novocastra, UK). Вторичные антитела – универсальные (HiDef Detection™ HRP Polymer system, «Cell Marque», США). Интенсивность иммуногистохимической окраски оценивали в баллах: «1+» – 1–(10% клеток), «2+» – (11–50% клеток), «3+» – ($\geq 51\%$ клеток). Результаты представляли в процентах от общего числа иммунопозитивных клеток. **Результаты.** Гистологическое исследование показало, что стенка кисты представлена склерозированной волокнистой тканью с выраженной мононуклеарной инфильтрацией. В перипортальных трактах отчетливо выражены скопления гемосидерина и обширные зоны ступенчатого некроза. В прилежащей печеночной паренхиме определялись мультифокальные, синусоидальные эктазии с кровяным и/или плазменным содержимым, охватывающие все 3 зоны печеночной дольки. При гистохимическом исследовании в этих образованиях выявлялись ретикулярные волокна без признаков деструкции. При иммуногистохимическом исследовании вдоль синусоидов и выстилки полостей было обнаружено увеличение экспрессии Collagen III, Collagen IV (96.6 \pm 0.2% и 97.2 \pm 0.3% соответственно) и α -SMA (94% \pm 0,5). Степень экспрессии на CD31 (87.3 \pm 0.6%) и CD34 (86.3 \pm 0.2%) в эндотелии уменьшалась в направлении от триад к центральной вене. Индекс экспрессии Ki-67 был увеличен в макрофагах (28.3 \pm 0.2%) и лимфоцитах (12.3 \pm 0.7%) синусоидов. Иммунонегативные реакции на β -catenin, CD10 и pCEA исключали опухолевый рост при пелиозе печени. **Заключение.** Активный синтез белков экстрацеллюлярного матрикса и пролиферация иммунокомпетентных клеток являются ключевыми процессами в патогенезе пелиоза печени на фоне разрушения эндотелиальных коммуникаций. Используемые методы могут быть полезны в дифференциальной диагностике пелиоза и опухолевых процессов в печени.

Ключевые слова: пелиоз печени; клинический случай; иммуногистохимическое исследование.

Для цитирования: Демяшкин Г.А., Цибулевский А.Ю., Балыка М.А., Иванов А.Н., Маммаев Р.У. К вопросу о механизме патогенеза пелиоза печени. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(2): 116-122.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.116-122

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович, канд. мед. наук, гистолог-эмбриолог, врач-патологоанатом; доцент каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: dr.dga@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.06.2018

Demyashkin G.A.¹, Tsubulevskiy A.Yu.², Balyka M.A.³, Ivanov A.N.¹, Mammaev R.U.¹

ABOUT THE PATHOGENESIS OF PELIOSIS HEPATIS

¹ Department of Pathology, I.M. Sechenov First State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Moscow 119048, Russia;

² Department of Morphology and Pathology, Moscow Medical University REAVIZ, Krasnobogatyrskaya Str. 2, Bld. 2, Moscow 107076, Russia.

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Akademika Lebedeva Str. 6, St.-Petersburg, 194044, Russia

Aim. Characterization of peliosis hepatitis using immunohistochemical methods.

Methods. The study was performed on archive autopsy samples from patients ($n=4$) with peliosis hepatitis using histological, histochemical ($AgNO_3$ impregnation), and immunohistochemical methods. Murine monoclonal antibodies, anticollagen type III, anticollagen type IV, anti- α -smooth muscle actin, anti-CD31, anti-CD34, and anti-Ki-67 (Novocastra, UK), were used as primary antibodies, and all-purpose antibodies (HiDef Detection™ HRP Polymer system, Cell Marque, USA) were used as secondary antibodies. Intensity of immunohistochemical staining was expressed as scores: 1+ = 1-10% of cells, 2+ = 11-50% of cells, and 3+ = $\geq 51\%$ of cells.

Results. The cyst wall consisted of sclerotic fibrous tissue with pronounced mononuclear infiltration, accumulation of hemosiderin in periportal tracts, and zones of piecemeal necrosis. Multifocal, sinusoidal ectasias filled with blood and/or plasma components encompassing all three zones of the hepatic lobe were observed in the adjacent hepatic parenchyma. Histochemical study

revealed reticular fibers without signs of destruction in these formations. Immunohistochemical analysis found increased expression of collagen III (96.6±0.2%), collagen IV (97.2±0.3%), and α -SMA (94%±0.5) along sinusoids and cavity lining. The endothelial expression of CD31 (87.3±0.6%) and CD34 (86.3±0.2%) decreased on going from the hepatic triad to the central vein. The expression index, Ki-67, was increased in sinusoid macrophages (28.3±0.2%) and lymphocytes (12.3±0.7%). Reactions to β -catenin, CD10 and pCEA were immune-negative, which excluded tumor growth.

Conclusion. The study suggested that the active synthesis of extracellular matrix proteins and the immune cell proliferation are key processes in the pathogenesis of peliosis hepatis during destruction of endothelial communications in hepatic lobes.

Keywords: peliosis hepatis; clinical case; immunohistochemical study.

For citation: Demyashkin G.A., Tsibulevskiy A.Yu., Balyka M.A., Ivanov A.N., Mammaev R.U. About the pathogenesis of peliosis hepatis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(2): 116-122. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02.116-122

For correspondence: **Grigory Demyashkin**, PhD, histologist-embryologist, pathologist; ass. professor of the Department of Pathology of the Sechenov University (Moscow, Russia), E-mail: doc.dga76@gmail.com

Information about authors:

Grigory Demyashkin, <https://orcid.org/0000-0001-8447-2600>

Alexander Tsibulevsky, <https://orcid.org/0000-0003-4449-7859>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Recieved 29.06.2018

Введение

Пелиоз печени (ПП; пурпурный гепатит, пелиозный гепатит) редкое наследственное заболевание характеризующееся образованием в печеночных дольках множественных локальных каверн синусоидных капилляров, заполненных кровью. Отличительным морфологическим признаком собственно ПП является разрушение ретикулярных волокон стенки синусоидов. ПП – редкое сосудистое заболевание, за более чем полвековую историю, которого было зафиксировано всего несколько сотен случаев. Данные по эпидемиологии пелиоза весьма приблизительны, так как заболевание трудно диагностируется с помощью современных методов прижизненной визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография и др.). Единственным методом, позволяющим верифицировать диагноз ПП, является морфологический анализ биоптатов печени [1]. Как правило, ПП развивается у лиц, ранее принимавших лекарственные препараты из групп анаболических стероидов, оральных контрацептивов, селективных ингибиторов эстрогеновых рецепторов или других веществ с выраженной гепатотоксичностью, а также при воздействии гамма-излучения [2]. Кроме того, описана особая форма ПП – бацилярный пелиозный (пурпурный) гепатит барселонской этиологии у больных ВИЧ-инфекцией, а также при других вариантах иммунодефицита, при болезни «кошачьих царапин». В 25–50% случаев этиология ПП остается не известной (идиопатический вариант) [1, 3].

Выделяют следующие формы пелиоза: паренхиматозную и флектоктическую. Флектоктическая форма характеризуется наличием полостей, выстланных эндотелием, при паренхиматозной – отсутствует эндотелиальная выстилка полостей, обнаруживаются очаги некроза паренхимы печени [4, 5]

Механизмы формирования пелиозных каверн мало изучены. Принято считать, что они образуются вследствие разрушения ретикулярных структур перисинусоидальных пространств или эндотелия, а также при нарушении функционирования сливной части кавернальных трактов [2, 4].

В последние десятилетия, использование иммуногистохимических методов позволило выявить причинно-следственную связь между синусоидальной дилатацией и увеличением продукции экстрацеллюлярного матрикса с трансформацией клеток фибробластического ряда в миофибробласты [6].

Сложность диагностики ПП связана с тенденцией маскировки заболевания более часто выявляемыми инструментальными методами исследования патологические состояниями – гепатоцеллюлярной карциномой, аденомой, метастазами в печени или абсцессом. Таким образом, для точной дифференциальной диагностики предложено применять иммуногистохимический анализ различных новообразований печени [3, 7].

Цель исследования – изучение иммуногистохимическими методами клеточных и молекулярных механизмов пелиоза печени.

Для реализации обозначенной цели поставлены следующие задачи: с помощью комплекса гистологических и иммуногистохимических методов оценить состояние компонентов межклеточного матрикса (коллагены III и IV типов, гладкомышечный актин), уровень клеточной пролиферации (Ki-67) и функциональный статус эндотелия (CD31, CD34); кроме того, с использованием реакций на антитела к CD10, p-CEA и к β -catenin оценить возможность развития в тканях печени опухолевых процессов, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы и/или β -catenin-ассоциированной формы гепатоцеллюлярной аденомы.

Методика

Клинико-морфологическое исследование операционного биопсийного материала пациентов (n=4) с диагнозом «Пелиоз печени» проводили с помощью гистологических, гистохимических и иммуногистохимических методов.

Физикальные, клинико-лабораторные и инструментальные данные (по материалам историй болезни пациентов). Пациенты (n=4): 3 женщины (42, 45 и 54 лет), 1 мужчина (60 лет) находились на лечении в хирургическом отделении (с 2011 по 2017 гг.) с жалобами на выраженную общую слабость, недомогание, тупые боли в правом подреберье тянущего характера в течение нескольких месяцев. Семейный и наследственный анамнезы не отягощены. Границы печени по Курлову (по срединно-ключичной, срединной линиям и

левой реберной дуге): 1-й пациент – 13, 10, 8 см; 2-й пациент – 12, 12, 8 см; 3-й пациент – 15, 13, 9 см; 4-й пациент – 12, 10, 6 см.

Биохимический анализ крови. Исследование печени выявило повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ): на УЗИ выявлялись множественные кисты печени различных объемов (от 15 до 60 мл, у одной из пациентов – 180); жировой гепатоз; множественные гематомы с участками отека в разных сегментах печени (**рис. 1**).

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии совпадают с данными УЗИ (**рис. 2**).

Оперативное вмешательство. Под эндотрахеальным наркозом пациентам была выполнена диагностическая лапароскопия с биопсией новообразований печени.

Морфологическое исследование. Фрагменты печени фиксировали в 10% нейтральном формалине, забуференным по Лилли (при pH 7,2 – 7,4), заливали в парафин по стандартной методике. Парафиновые срезы, толщиной \approx 5 мкм монтировали на обычные, а для иммуногистохимического исследования – на специальные адгезивные предметные стёкла. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином после депарафинизации и (H&E) для гистологического исследования. В качестве контроля использовали аутопсийный материал печени (n=5).

Ретикулярные волокна выявляли методом импрегнции депарафинированных срезов азотнокислым се-



Рис. 1. Пациент К., 60 лет. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (печени) обнаружена киста диаметром до 2,53 см в проекции V – VI сегментов.



Рис. 2. Пациентка Р., 42 года. При МКТ брюшной обнаружены множественные кисты в печени разных диаметров.

ребром по методу Вейгерта (по одному препарату от каждого случая).

Иммуногистохимический метод (ИГХ). После депарафинизации и регидратации парафиновых срезов проводили ИГХ-исследование по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max («Leica», Германия).

В качестве первичные использовали мышинные антитела (в готовом разведении) к Collagen IV (clone PHM-12, Novocastra™, Великобритания), Collagen III (clone FH-7A, Abcam™, США), α -SMA (clone α sm-1, Novocastra™, Великобритания), CD34 (clone QVEnd/10, Novocastra™, Великобритания), CD31 (clone JC70A, Novocastra™, Великобритания), Ki67 (clone MM1, Novocastra™, Великобритания), CD10 (clone 56C6, abcam™, США), β -catenin (clone 17C2, Novocastra™, Великобритания), pCEA (Abcam™, США). Вторичные антитела – универсальные (HiDef Detection™ HRP Polymer system, «Cell Marque», США), позволяющие выявлять мышинные и кроличьи первичные антитела, конъюгированные с ферментным комплексом на основе пероксидазы хрена. Для каждого маркера выполнялись контрольные исследования с целью исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера; срезы промывали под проточной водой; дегидратировали и заключали в балзам.

Визуализацию биопсийного материала выполняли на светооптическом микроскопе Carl Zeiss Lab.A1 («Carl Zeiss», Германия), совмещенном с видеокамерой AxioCam ERc5s («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия) и программным обеспечением ZEN Lite.

Согласно рекомендациям (Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. 4th ed., 2014) проводили подсчет общего количества иммунопозитивных клеток, качество и интенсивность окраски оценивали в баллах «–» – отсутствие, «+» – слабая (1–10% клеток), «++» – умеренная (11–50% клеток), «+++» – выраженная ($\geq 51\%$ клеток).

Результаты представляли в % клеточных структур с разной интенсивностью реакций.

Компьютерную морфометрию осуществляли при помощи компьютерной системы анализа изображений с открытым кодом ImageJ 1.51 для оценки интенсивности иммуногистохимической реакции и определения площади позитивно окрашенных объектов в поле зрения. Для этого проводили микрофото съемку 10 случайно отобранных полей зрения при увеличении $\times 200$ на микропрепаратах с выполненной ИГХ реакцией с соответствующими первичными антителами. Далее полученное изображение автоматически нормализовали и переводили из ре-

жима цветной 24-битной (RGB) в режим 256 градаций серого, после чего проводили бинаризацию объектов с заданным уровнем чувствительности. При обработке микрофотографий с помощью системы анализа изображений исключали бинарные объекты с уровнем яркости > 150 и определяли суммарную площадь позитивно окрашенных объектов от общей площади микрофотографий.

Статистический анализ. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программного пакета SPSS 7.5 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США), рассчитывали средние арифметические величины с ее предельными отклонениями и среднеквадратичную ошибку. Соответствие данных нормальному распределению подтверждали с применением критерия Колмогорова – Смирнова. При статистической обработке для оценки статистической значимости различий средних значений между группами использовались следующие непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни, H-критерий Краскала–Уоллеса. При отсутствии нормального распределения данных использовали непараметрический критерий F. Wilcoxon (Statistical methods for research workers) с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование. При микроскопическом исследовании образцов печени обнаруживались расширенные синусоиды и каверны, заполненные кровью, выстланные эндотелием или гепатоцитами, которые местами были сильно деформированы (рис. 3). На срезах, импрегнированных нитратом серебра, выявили частично сохранные печеночные дольки с множественными, диффузно расположенными внутридольевыми полостями (рис. 4).

Иммуногистохимическое исследование. Во всех образцах вдоль расширенных синусоидов и субэндотелиально в выстилке патологических полостей ($96.6 \pm 0.2\%$) выявлялась положительная реакция на коллаген III типа (рис. 5, а). Выраженное маркирование (коллаген IV типа) обнаружено вокруг синусоидов и в выстилке каверн ($97.2 \pm 0.3\%$) (рис. 5, б). Окрашивание на α -SMA, которое в норме выявляется в гладкомышечных клетках (ГМК) стенки кровеносных сосудов, перипитах, единичных желчных протоках, наблюдалось в стенке расширенных синусоидов, вокруг каверн ($94.2 \pm 0.5\%$) и в перисинусоидальных зонах (рис. 5, в). Положительная реакция на антитела к Ki-67 была выявлена в макрофагах ($18.4 \pm 0.2\%$) и лимфоцитах ($8.1 \pm 0.7\%$), расположенных перисинусоидально вблизи очагов кровоизлияний (рис. 5, г). Для CD31- и

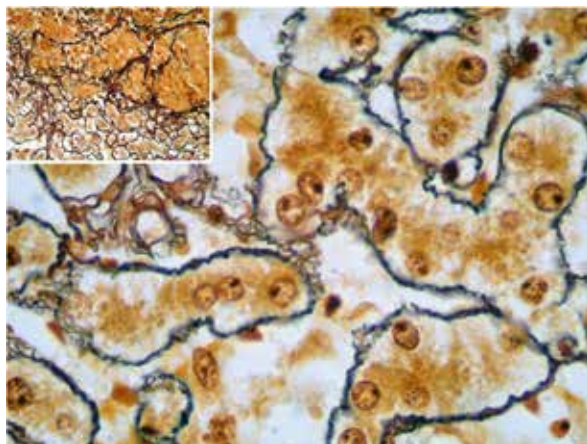
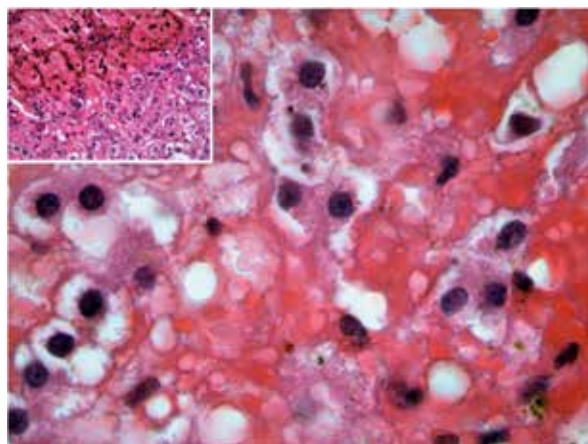


Рис. 3. Результаты морфологического исследования пелиоза печени. Окраска гематоксилином и эозином, увелич. $\times 100$, вставка $\times 40$. В центре – разрушенные гепатоциты, очаги кровоизлияния.

Рис. 4. Результаты морфологического исследования пелиоза печени. Импрегнация солями серебра, увелич. $\times 100$, вставка $\times 40$.

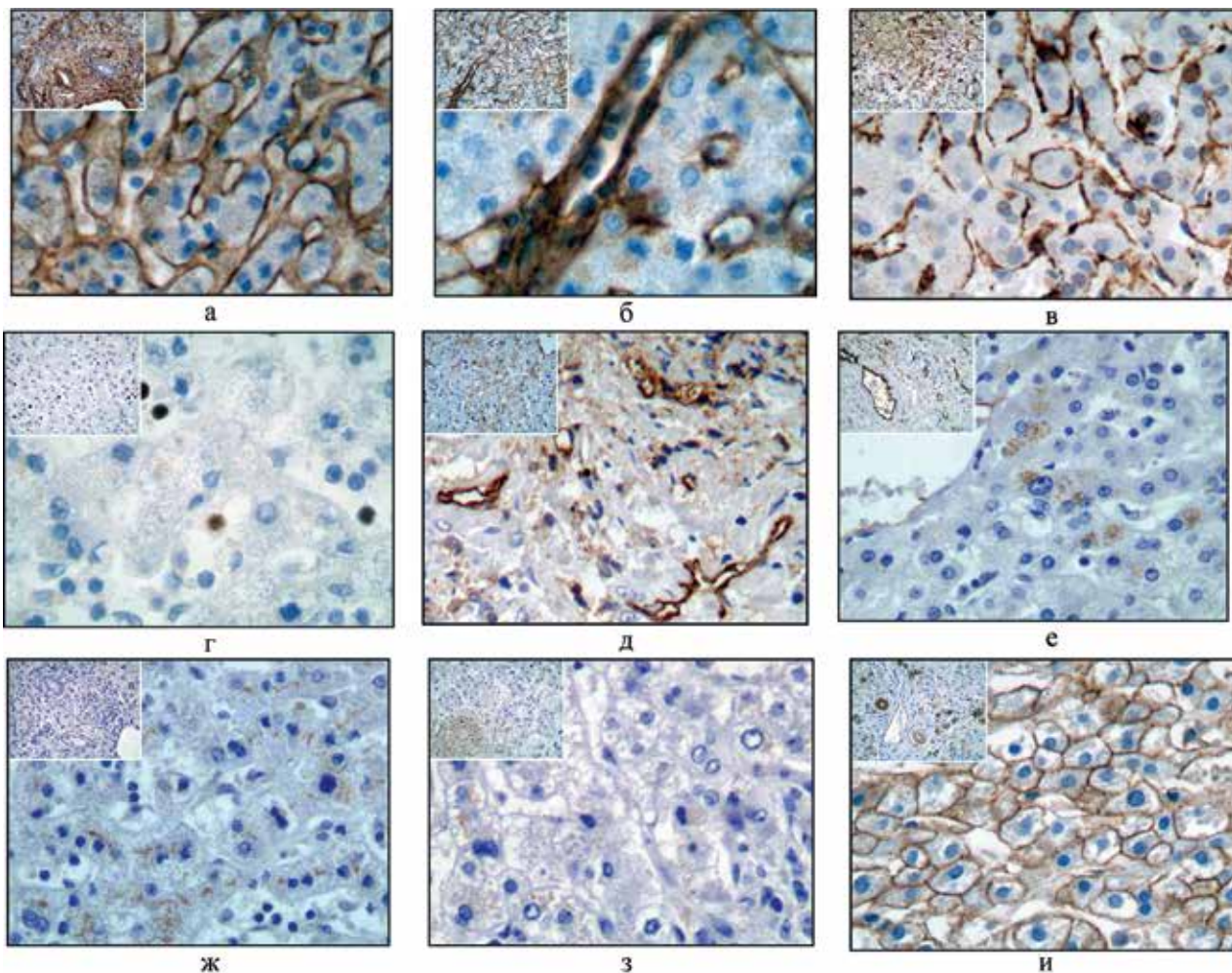


Рис. 5. Результаты иммуногистохимического исследования пелиоза печени; увелич. $\times 100$, вставка $\times 40$. Антитела к: а – Collagen type III, б – Collagen type IV, в – α -SMA, г – Ki-67, д – CD31; е – CD34, ж – CD10, з – pCEA, и – β -catenin.

CD34-позитивных клеток ($86.3 \pm 0.2\%$ и $86.3 \pm 0.2\%$ соответственно) характерна тенденция к уменьшению интенсивности их окрашивания в направлении от портальных трактов к центральной вене, то есть от области наилучшего кровоснабжения к худшему (зона I-зона III), а также выраженная положительная реакция в макрофагах и лимфоцитах (рис. 5, д, е).

ИГХ-реакции с антителами к CD10, p-CEA (polyclonal carcinoembryonic antigen) и β -catenin продемонстрировали отрицательные результаты во всех случаях (рис. 5 ж, з, и).

Исследован биопсийный материал 3 женщин и 1 мужчины в возрасте от 42 до 60 лет с пелиозом печени, обнаруженным по данным УЗИ и МСКТ и подтвержденным гистологическим исследованием.

Особое внимание в ходе данного исследования было уделено роли экстрацеллюлярного матрикса в патогенезе ПП, таких как: коллаген III и IV типов и гладкомышечному актину. Обнаруженное нами перисинусоидально и вдоль синусоидов увеличение количества коллагена III типа, известного как «молодой» коллаген [8], говорит о начальных этапах фиброобразования, а IV типа – компонента базальных мембран (Телегина и др., 2013) и в первую очередь кровеносных сосудов, о неоваскуляризации в виде синусоидальной капилляризации. Увеличение объема коллагенового матрикса возможно связано с активацией извращенного синтеза перисинусоидными клетками пространства Диссе, а также некоторыми эндотелиоцитами и отдельными гепатоцитами и может рассматриваться как проявление компенсаторного механизма или локальной субституции (формой репаративной регенерации). Следует отметить, что усиление интенсивности иммуногистохимической реакции на коллагены вокруг пролиферирующих желчных протоков и в зонах ступенчатого некроза совпадает с участками повышенной эпителиальной пролиферации.

Интенсивное окрашивание на α -SMA свидетельствует о возможной трансформации фибробластов в миофибробласты под действием повышенного давления внутри пелиозных полостей [9], направленной на обеспечение ретракции и снижение уровня синусоидальной дилатации, а также (совместно с адренергическими нервами-вазоконстрикторами) на модуляцию тонуса синусоидов. Существенно, что при этом отмечается увеличение количества маркеров клеточной адгезии и миграции (CD31 и CD34) в эндотелии и выход за его пределы макрофагов и Т-лимфоцитов, обладающих, как известно, васкулопротективным и неоваскуляризирующим действием [10].

Положительное внутриядерное окрашивание на Ki-67 (маркёра клеточной пролиферации) макрофагов (в том числе клеток Купффера), лимфоцитов в пери-

синусоидальных пространствах и между печеночными балками, по всей вероятности, свидетельствует о развитии иммунокомпетентного воспаления.

То обстоятельство, что иммуногистохимические реакции с антителами к CD10 и p-CEA и отсутствие иммуномечения на β -catenin дали отрицательные результаты, позволяет исключить гепатоцеллюлярную карциному и β -catenin -ассоциированную форму гепатоцеллюлярной аденомы соответственно.

На основании полученных данных можно высказать следующие суждения относительно патогенеза пелиоза печени. Под влиянием этиологических факторов происходит повреждение эндотелия, нарушение пространственных взаимоотношений между печеночными балками и синусоидными капиллярами, что приводит к замедлению тока крови, повышению давления в микроциркуляторном русле (в направлении от сосудов портального тракта к центральной вене) и в конечном итоге к синусоидальной дилатации и выходу эритроцитов в пространство Диссе. Затем развивается воспаление и ступенчатые некрозы в печеночных дольках, сопровождающиеся избыточным синтезом компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Активно мигрирующие в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки частично утилизируют некротизированные гепатоциты и избыточный коллаген, вследствие чего нарушается баланс между коллагенообразованием и иммунным ответом. Активный синтез коллагена, по всей видимости, можно рассматривать как один из ключевых компенсаторных механизмов, обеспечивающих образование ограниченного очага воспаления (по типу пролиферативного воспаления). Что касается макрофагов, утилизирующих коллаген, их роль в данном случае представляется нам отрицательной – разрушая коллаген, они повреждают сосуды, и тем самым, усугубляют синусоидальную дилатацию и кровоизлияния.

Заключение

Активный синтез белков экстрацеллюлярного матрикса и пролиферация иммунокомпетентных клеток на фоне нарушения эндотелиальных коммуникаций являются ключевыми звеньями патогенеза пелиоза печени.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончатель-

ная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Литература

1. Гейвандова Н.И., Касторная И.В., Ягода А.В., Аксененко В.А., Гаврилова Л.Б., Гудзовская Т.В., Корой П.В. Случай пелиоза печени в результате длительного приема препарата «Аевит». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2006; 16(3): 89-93.
2. DeLeve L.D. *Liver sinusoidal endothelial cells and liver injury. Drug-Induced Liver Disease*. Third Edit. Elsevier Inc. 2013; 135-46. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00008-X>
3. Iannaccone R., Federle M.P., Brancatelli G., Matsui O., Fishman E.K., Narra V.R., et al. 2006. Peliosis hepatis: Spectrum of imaging findings. *American Journal of Roentgenology*. 2006; 187(1): 43-52. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.4.1831075>.
4. Логинов А.С., Аруин А.И. *Клиническая морфология печени*. М.: Медицина; 1984.
5. Tsokos M, Erbersdobler A. Pathology of peliosis. *Forensic Science International*. 2005; 149(1): 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.05.010>
6. Gulubova M. Immunohistochemical localization of collagen Type III and Type IV, laminin, tenascin and α -smooth muscle actin (α SMA) in the human liver in peliosis. *Pathology-Research and Practice*. 2002; 198(12): 803-12. <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00339>.
7. Dai Y.N., Ren, Z.Z., Song, W.Y., Huang, H. J., Yang, D.H., Wang, M.S., Pan H.Y. Peliosis hepatis: 2 case reports of a rare liver disorder and its differential diagnosis. *Medicine*. 2017; 96(13): 3-6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006471>.
8. Телегина И.В., Нежданов И.Г., Павлов Р.В., Аксененко В.А., Демьяшкин Г.А. Особенности репарации раны на матке после операции кесарева сечения. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013; (2): 89-92.
9. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier C., Brown R.A. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002; 3(5): 349-63. <https://doi.org/10.1038/nrm809>.
10. Kushner E.J., Weil B.R., MacEaney O.J., Morgan R.G., Mestek M.L., Van Guilder G.P., et al. Human aging and CD31+ T-cell number, migration, apoptotic susceptibility, and telomere length. *Journal of applied physiology*. 2010; 109(6): 1756-61. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00601.2010>

Сведения об авторах:

Демьяшкин Григорий Александрович, канд. мед. наук, гистолог-эмбриолог, врач-патологоанатом; доцент каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: dr.dga@mail.ru;

Цибулевский Александр Юрьевич, доктор мед. наук, проф., каф. морфологии и патологии Московского медицинского университета «РЕАВИЗ» («РЕАбилитация, Врач И Здоровье»), e-mail: auts77@gmail.com;

Максим Анатольевич Балька, ординатор каф. патологической анатомии ВМА им. С. М. Кирова, e-mail: dr.balyka@gmail.com;

Иванов Антон Николаевич, студент лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: anton-ivanov96@yandex.ru;

Маммаев Рамазан Умаханович, студент лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), e-mail: ramazan.mammaev@outlook.com

References

1. Geyvandova N.I., Kastornaya I.V., Yagoda A.V., Aksyonenko V.A., Gavrilova L.B., Gudzovskaya T.V., Koroy P.V. Case of liver peliosis as a result of long-term intake of «Aevitum» preparation. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2006; 16(3): 89-93. (In Russian)
2. DeLeve L.D. *Liver sinusoidal endothelial cells and liver injury. Drug-Induced Liver Disease*. Third Edit. Elsevier Inc. 2013; 135-46. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00008-X>.
3. Iannaccone R., Federle M.P., Brancatelli G., Matsui O., Fishman E.K., Narra V.R., et al. 2006. Peliosis hepatis: Spectrum of imaging findings. *American Journal of Roentgenology*. 2006; 187(1): 43-52. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.4.1831075>.
4. Loginov A.S., Aruin A.I. *Clinical morphology of the liver [Klinicheskaya morfologiya pecheni]*. Moscow; Meditsina. 1984. (In Russian)
5. Tsokos M, Erbersdobler A. Pathology of peliosis. *Forensic Science International*. 2005; 149(1): 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2004.05.010>.
6. Gulubova M. Immunohistochemical localization of collagen Type III and Type IV, laminin, tenascin and α -smooth muscle actin (α SMA) in the human liver in peliosis. *Pathology-Research and Practice*. 2002; 198(12): 803-12. <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00339>.
7. Dai Y.N., Ren, Z.Z., Song, W.Y., Huang, H. J., Yang, D.H., Wang, M.S., Pan H.Y. Peliosis hepatis: 2 case reports of a rare liver disorder and its differential diagnosis. *Medicine*. 2017; 96(13): 3-6. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006471>.
8. Telegina I.V., Nezhdanov I.G., Pavlov R.V., Aksenenko V.A., Demmyashkin G.A. Features of wound repair on the uterus after cesarean section operation. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2013; (2): 89-92. (In Russian)
9. Tomasek J.J., Gabbiani G., Hinz B., Chaponnier C., Brown R.A. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002; 3(5): 349-63. <https://doi.org/10.1038/nrm809>.
10. Kushner E.J., Weil B.R., MacEaney O.J., Morgan R.G., Mestek M.L., Van Guilder G.P., et al. Human aging and CD31+ T-cell number, migration, apoptotic susceptibility, and telomere length. *Journal of applied physiology*. 2010; 109(6): 1756-61. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00601.2010>