



И. Н. Мамонтов

Харьковская медицинская
академия последипломного
образования

© Мамонтов И. Н.

ОБЩИЙ ОБЪЕМ ГЕПАТОЦИТОВ КАК ФАКТОР ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Резюме. Цель исследования — изучение изменений микроскопических и некоторых морфометрических показателей печени и связанной с ними летальностью при экспериментальной полной и частичной обструкции внепеченочных желчных протоков (ПОВЖП и ЧОВЖП).

Материалы и методы. В эксперимент включены 83 крысы, которых выводили на 3, 7, 14, 21, 28 и 35 сутки; ПОВЖП моделировали перевязкой и пересечением холедоха, ЧОВЖП — перевязкой холедоха вместе с иглой заданного диаметра. Проводилось гистологическое исследование препаратов печени с учетом морфометрических показателей.

Результаты. Смерть крыс при экспериментальном холестаза возникает в первые 3 суток эксперимента и после 14 суток, с преобладанием смертности на 14–35 сутки по сравнению с периодом до 14 суток ($p < 0,05$). Смерть после 14 суток эксперимента возникает в модели полного холестаза. Из исследованных морфометрических показателей объемной плотности гепатоцитов (ОПГ), объема печени (ОП), общего объема гепатоцитов (ООГ) — последний наиболее точно отражает компенсаторные возможности печени в условиях полного и частичного холестаза и может служить критерием прогноза летального исхода.

Вывод. Морфометрический показатель ООГ наиболее точно отражает компенсаторные возможности печени в условиях экспериментальной ПОВЖП и ЧОВЖП и может служить критерием прогноза летального исхода.

Ключевые слова: экспериментальный холестаз, морфология печени, морфометрия, общий объем гепатоцитов

Введение

Обструкция внепеченочных желчных протоков является частым проявлением таких заболеваний как: опухоли холедоха, холедохолитиаз, рак головки поджелудочной железы, хронический панкреатит, лимфопрлиферативные заболевания, метастазы области ворот печени и головки поджелудочной железы. Обструктивный холестаз может приводить к развитию вторичного билиарного цирроза, печеночной недостаточности, острому либо хроническому рецидивирующему холангиту [1, 2]. Гистологические проявления выраженности холестаза в печени имеют клиническое и прогностическое значение [2]. Обструкция внепеченочных желчных путей ведет к пролиферации эпителия желчных протоков и перипортальному фиброзу, что в эксперименте на крысах сопровождается увеличением массы и объема печени [3]. Представляет интерес поиск морфологических критериев холестаза в условиях полной и

частичной обструкции внепеченочных желчных протоков, определяющих тяжесть патологического процесса и компенсаторных возможностей печени и организма в целом.

Цель исследования

Изучение изменений микроскопических и некоторых морфометрических показателей печени при экспериментальной полной обструкции внепеченочных желчных протоков (ПОВЖП) и частичной обструкции внепеченочных желчных протоков (ЧОВЖП), в зависимости от длительности обструкции и связанной с ней летальностью.

Материалы и методы исследований

В эксперимент были включены 83 половозрелых самца лабораторных крыс массой 270–310 г, которые пребывали в стандартных лабораторных условиях, из них 13 составили группу контроля, 59 — крысы, которые были выведены из

эксперимента на 3, 7, 14, 21, 28 и 35 сутки, 11 — умершие животные в различные сроки эксперимента.

Полный холестаз изучали на модели ПОВЖП у 37 животных. Операцию выполняли в условиях антисептики, под общим обезболиванием. После лапаротомии осуществляли перевязку и пересечение холедоха между двумя лигатурами [4]. Холестаз при ЧОВЖП изучали на 33 крысах на модели, предложенной G. Sekas [5]: общий желчный проток перевязывали вместе с иглой заданного диаметра. В качестве инструмента использовали стандартные медицинские иглы с наружным диаметром 0,7 — 1,1 мм. После затягивания лигатуры (капрон 4/0) иглу извлекали. Таким образом диаметр лигатурного кольца был ограничен диаметром иглы.

При выведении крыс из эксперимента, производили забор крови с последующим определением уровня билирубина сыворотки. Определяли объем печени (ОП, см³) по объему вытесняемой воды при ее погружении в лабораторную колбу с градуированной шкалой объема.

Гистологические препараты печени, изготовленные по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизон. Выполняли морфометрический анализ. Программой для морфометрических исследований послужила ImageJ. Учитывался микроморфометрический показатель объемной плотности гепатоцитов (ОПГ, см³/см³) — отношение объема гепатоцитов к общему объему тканей печени [6]. Кроме того, рассчитывался разработанный нами показатель, учитывающий данные микро- и макроморфометрии — общий объем гепатоцитов (ООГ, см³), по формуле: ОПГЧОП.

Эксперимент выполнен согласно требованиям и положениям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», 1986 г.

Результаты исследований и их обсуждение

Из экспериментальных 70 животных погибло 12, из них 11 — из группы ПОВЖП и 1 — из

группы ЧОВЖП. Таким образом, смертность в группе ПОВЖП составила 30% (11/36), в группе ЧОВЖП — 2,9% (1/34), различия достоверны (p<0,01).

В группе ЧОВЖП единственный случай смерти был на 2-е сутки эксперимента. В группе ПОВЖП из 11 умерших животных 2 случая смерти были на 2 и 3 сутки, два случая — в сроке между 14 и 21 сутками, 5 случаев — в сроке от 21 до 28 суток, 2 случая - в сроке от 28 до 35 суток. Как видно, смертность животных нарастала после 2-ой недели эксперимента, получено достоверно значимое различие между смертностью до 14 суток и после 14 суток эксперимента (табл. 1). Пик смертности отмечался в период от 21 до 28 суток.

Таблица 1

Смертность крыс в группе ПОВЖП

Животные	Срок эксперимента				Достоверность
	До 14 суток		14-35 суток		
	абс.	относ., %	абс.	относ., %	
Умершие	2	13,4	9	42,8	p<0,05
Не умершие	13	86,6	12	57,2	

В первые сутки эксперимента как в группе ПОВЖП, так и при ЧОВЖП показатель уровня билирубина крови свидетельствовал о выраженном холестазе (табл.2). В последующем билирубинемия снижалась и к 35 суткам в группе ПОВЖП составила (124±16) мкмоль/л, в группе ЧОВЖП — (29,8±52) мкмоль/л.

Холестаз протекал с выраженными изменениями микроструктуры печени. В группе ПОВЖП на протяжении первых 14 суток нарастала пролиферация желчных протоков со значительным расширением портальных зон и явлениями портобазального фиброза, что сопровождалось вытеснением функционально активной паренхимы печени и, соответственно, снижением показателя ОПГ. Снижение ОПГ на 14 сутки по сравнению с 7-ми достоверно (p<0,03). По мере снижения ОПГ, за счет разрастания желчных протоков и стромы портальных зон, а также гиперплазии гепатоцитов, увеличивался ОП. Так в группе контроля ОП составил (8,4±1,4) см³ и в дальнейшем на 3, 7 и 14 сутки достоверно значимо возрастал по сравнению с соответствующим предшествующим

Таблица 2

Уровень билирубина крови крыс в группах исследования на различных временных этапах эксперимента

Группы исследования	ОБ, мкмоль/л					
	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	28 сутки	35 сутки
ПОВЖП, n=36	247 ± 20	185 ± 10	189 ± 7	122 ± 16	102 ± 17	124 ± 16
ЧОВЖП, все случаи, n=34	154 ± 83	94 ± 95	29 ± 22	5,4 ± 3,2	38 ± 51	29,8 ± 52
ЧОВЖП, Повышенное содержание билирубина, n=16	183 ± 47	131 ± 90	39,5 ± 19	—	97	108



сроком эксперимента, составив $(11,4 \pm 0,2)$ см³ на 3 сутки, $(10,8 \pm 1,2)$ см³ на 7 сутки и $(14,1 \pm 1,1)$ см³ на 14 сутки.

Показатель ООГ, зависящий от показателей ОПГ и ОП, на 3 сутки значительно возрастал по сравнению с группой контроля $(9,7 \pm 0,36)$ и $(7,9 \pm 1,6)$ см³ соответственно, $p < 0,05$) и в последующем на 7 и 14 сутки оставался примерно на том же уровне (табл. 3).

После 14 суток в печени крыс группы ПОВЖП процессы пролиферации холангиоцитов продолжали нарастать, полностью утрачивалась правильная дольковая гистоструктура печени, а сохранившаяся паренхима была представлена островками ложных долек либо обособленными группами гепатоцитов, окруженных новообразованными холангиоцитами различной степени дифференцировки – от овальных клеток до зрелых. Показатель ОПГ на 21 сутки продолжал снижаться. Объем печени после 14 суток впервые стал снижаться: на 21 сутки – $(13,7 \pm 1)$ см³ ($p < 0,05$), в последующем снижение показателя было менее значительное: на 28 сутки – $(13,3 \pm 1,7)$ см³, на 35 сутки – $(11,3 \pm 3,3)$ см³. Соответственно, после 14 суток прослеживалось значительное снижение показателя ООГ с наименьшим его значением на 35 сутки – $(5,0 \pm 0,9)$ см³ (табл. 3).

В группе ЧОВЖП микроскопические изменения печени и исследованные морфометрические показатели демонстрировали другого рода тенденции. В группе ЧОВЖП из 34 случаев в 16-ти наблюдался повышенный уровень билирубина (табл. 2), в 13 – нормальный уровень билирубина при расширенном холедохе и в 3-х случаях – уровень билирубина был в пределах нормы с не расширенным холедохом.

Изменения печени крыс группы ЧОВЖП были более выраженными в случаях с повышенным содержанием билирубина. В этой под-

группе до 14 суток, подобно изменениям печени группы ПОВЖП, но в меньшей степени, нарастала площадь порталных зон за счет новообразованных желчных протоков с явлениями фиброзирования. Объемная плотность гепатоцитов несколько снижалась. К 14 суткам ее значение составило $(0,84 \pm 0,03)$ см³/см³, что достоверно больше по сравнению с группой ПОВЖП ($p < 0,03$). Объем печени возрастал к 3 суткам, составив $(11,2 \pm 1,9)$ см³ ($p < 0,03$) и к последующим 7 и 14 суткам изменялся слабо – $(11,9 \pm 2,1)$ и $(9,5 \pm 0,7)$ см³ соответственно. Показатель ООГ к 3 суткам возрастал по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) за счет увеличения ОП, на 7 сутки оставался на том же уровне, что связано с незначительным снижением ОПГ $(0,87 \pm 0,02)$ см³/см³ при незначительном увеличении объема печени и на 14 сутки значительно снижался, составив $(8,04 \pm 0,93)$ см³ ($p < 0,05$) за счет снижения объема печени $(9,5 \pm 0,7)$ см³ и слабого снижения ОПГ $(0,84 \pm 0,03)$ см³/см³, в целом свидетельствуя о компенсации функции печени (ООГ в группе контроля $(7,96 \pm 1,6)$ см³, $p > 0,05$).

После 14 суток микроскопические изменения печени крыс в подгруппе ЧОВЖП с повышенным билирубином оставались значительными. К 28 суткам фиброз порталных зон несколько нарастал, продолжала нарастать пролиферация желчных протоков. Соответственно, ОПГ по сравнению с 14 сутками несколько снижался, составив $0,82$ см³/см³, что, однако, превышает тот же показатель на 28 сутки в группе ПОВЖП $(0,47 \pm 0,07)$ см³/см³. Объем печени составил 14 см³, что превышает тот же показатель на 14 сутки $(8,5 \pm 0,7)$ см³ и на 28 сутки группы ПОВЖП $(13,3 \pm 1,7)$ см³. Значение показателя ООГ возрастало по сравнению с 14 сутками (составив $11,5$ см³), в то время как в группе ПОВЖП снижалось. Однако, малая выборка в

Таблица 3

Сравнение показатель ООГ между группами исследования на различных временных этапах эксперимента

Срок эксперимента, сутки	ООГ, см ³				
	ПОВЖП	ЧОВЖП			
		ЧОВЖП, все случаи	ЧОВЖП, Повышенное содержание билирубина	ЧОВЖП, Нормальное содержание билирубина	ЧОВЖП, Нерасширенный холедох
3	$9,7 \pm 0,36$	$10,02 \pm 1,6$	$10,02 \pm 1,8$	10,01	—
7	$9,0 \pm 0,8$	$9,6 \pm 2,1$	$10,4 \pm 1,9$	$7,75 \pm 0,75$	—
14	$9,5 \pm 1,15$	$8,18 \pm 0,7$	$8,04 \pm 0,93$	8,46	—
21	$8,2 \pm 1,2$	$9,2 \pm 0,6$	—	$9,47 \pm 0,2$	8,19
28	$6,3 \pm 0,58$	$10,3 \pm 1,1^*$	11,5	$8,7 \pm 0,7$	—
35	$5,0 \pm 0,9$	$9,1 \pm 3,2$	3,2	$10,7 \pm 2,2$	$9,71 \pm 0,57$

Примечание. * достоверно значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с группой ПОВЖП.

подгруппе ЧОВЖП с гипербилирубинемией не позволяет сделать достоверные выводы о изменениях печени на 21, 28 и 35 сутки.

В печени при ЧОВЖП с нормальным уровнем билирубина на протяжении всего эксперимента отмечалась слабая пролиферация желчных протоков с увеличением их числа. Показатель ОПГ на 3, 7, 14, 21, 28 и 35 сутки слабо изменялся и составил 0,91, $(0,93 \pm 0,04)$, 0,94, $(0,88 \pm 0,03)$, $(0,88 \pm 0,04)$ и $(0,89 \pm 0,01)$ см³/см³ соответственно, что несколько меньше по сравнению с группой контроля $(0,94 \pm 0,02)$ см³/см³. Объем печени также слабо изменялся в течении эксперимента, но несколько превышал тот же показатель группы контроля: на 3, 7, 14, 21, 28, 35 сутки составив соответственно 11, $(8,3 \pm 0,5)$, $(10,7 \pm 0,5)$, (11 ± 0) , $(12,3 \pm 2,5)$ см³, в группе контроля – $(8,4 \pm 1,4)$ см³. Соответственно, ООГ возрастал по сравнению с группой контроля (с $7,96 \pm 1,6$) до $(10,02 \pm 1,6)$ см³ на 3 сутки, $p < 0,05$) с последующим незначительным изменением показателя до 35 суток, что в целом отображает выраженные изменения печени, которые носят компенсаторный характер.

В подгруппе ЧОВЖП с нормальным уровнем билирубина и нерасширенным холедохом печень исследовалась на 21 и 35 сутки. Изменения характеризовались слабой стромальной реакцией некоторых портальных зон, расширением желчных протоков. Показатель ОПГ составил $0,91$ см³/см³ и $(0,92 \pm 0,01)$ см³/см³ соответственно, что не отличалось от нормы $(0,94 \pm 0,02)$ см³/см³. Показатель ООГ составил на 21 сутки $8,19$ см³, на 35-е – $(9,7 \pm 0,5)$ см³, что незначительно превышало тот же показатель группы контроля $(7,96 \pm 1,6)$ см³ за счет слабого увеличения объема печени – 9 см³ на 21 сутки и $(10,5 \pm 0,7)$ см³ (в группе контроля – $(8,4 \pm 1,4)$ см³).

Из 70 животных в первые 3 суток умерло 3 крысы. Их смерть следует связывать с острым холестазом или осложнениями оперативного вмешательства. При учете смертей на всех временных этапах эксперимента получено достоверно значимое различие между смертностью до 14 суток и после 14 суток, с пиком летальности на 24–28 сутки, что следует связывать с нарастанием патологических изменений в печени в условиях обструктивного холестаза. Проявлениями осложнений холестаза после 14 суток являются изменения морфологических и морфометрических показателей в печени.

Уровень билирубина крови не отражает тяжесть патологических процессов и не может быть критерием риска летального исхода. Так уровень билирубинемии достигал своего максимума на 3-е сутки эксперимента с последующим постепенным его снижением, в то время как число случаев летального исхода после 14 суток нарастало.

Микроскопические изменения печени к 14 суткам в группе ПОВЖП характеризовались выраженным вытеснением паренхимы печени пролиферирующими холангиоцитами и новообразованной стромой портальных зон, что также сопровождалось гиперплазией гепатоцитов и в целом увеличением ОП. Максимальный ОП приходится на 14 сутки эксперимента, превышая значение в контрольной группе в 1,7 раза ($p < 0,001$). В целом увеличение ОП связано прежде всего с гиперплазией желчных протоков и реакцией стромы, в меньшей степени – гиперплазией гепатоцитов [6]. Соответственно, с учетом показателей ОПГ и ОП определялся ООГ, который к 14 суткам составил $9,5 \pm 1,15$ см³ и был несколько больше, чем на 7 сутки, что можно объяснить продолжающимися процессами пролиферации гепатоцитов с увеличением их количества и площади. Таким образом, до 14 суток при наблюдаемом снижении ОПГ (если в группе контроля 94 % объема печени приходится на гепатоциты, то на 14 сутки – 60 %) увеличение ООГ и показателя ОП отображают компенсаторные возможности печени и организма в целом.

Иная картина прослеживалась в группе ПОВЖП после 14 суток эксперимента – периодах, когда появляются случаи летального исхода (впервые на 18 сутки) с пиком летальности на 24–28 сутки (6 случаев). В этот период – с 14 по 35 сутки – отмечалось выраженное снижение ООГ с наиболее резким снижением показателя с 21 по 28 сутки (с $(8,2 \pm 1,2)$ до $(6,3 \pm 0,58)$ см³, различия достоверны, $p < 0,05$). Полученные результаты снижения ООГ позволяют говорить о срыве компенсаторных возможностей печени, что приводит к летальному исходу. Закономерны также изменения показателей ОП и ОПГ, которые после 14 суток снижались. Наименьший ОП был на 35 сутки – $(11,3 \pm 3,3)$ см³, который, однако, превышал тот же показатель группы контроля – $(8,4 \pm 1,4)$ см³. Следует отметить, что при значительно увеличенной печени, но с учетом снижения ОПГ, ООГ на 35 сутки был в 1,58 раза меньше, чем в группе контроля. Таким образом, после 14 суток эксперимента, морфометрические показатели отображают срыв компенсаторных возможностей печени.

Печень крыс с ЧОВЖП характеризовалась выраженными морфологическими изменениями, однако морфометрические показатели печени позволяют считать, что изменения носят компенсаторный характер, случаев летального исхода не наблюдалось. Между группами ЧОВЖП и ПОВЖП прослежено достоверно значимое различие в показателях ОПГ на 14 сутки $(0,86 \pm 0,03)$ и $(0,47 \pm 0,07)$, $p < 0,01$), 21 сутки $(0,88 \pm 0,01)$ и $(0,6 \pm 0,01)$, $p < 0,03$), 28 сутки $(0,87 \pm 0,03)$ и $(0,67 \pm 0,04)$, $p < 0,03$) и 35 сутки



($0,80 \pm 0,01$ и $0,44 \pm 0,01$, $p < 0,03$); ОП — на 14 суток ($9,3 \pm 0,3$ и $14,1 \pm 1,1$, $p < 0,01$), 21 сутки ($10,4 \pm 0,4$ и $13,6 \pm 1,1$, $p < 0,05$) с последующим уравниванием значения на 35 сутки ($11,3 \pm 0,8$ и $11,2 \pm 3,2$) за счет снижения ОП при ПОВЖП. В показателе ООГ достоверно значимые различия между группами ПОВЖП и ЧОВЖП отмечались на 28 сутки ($p < 0,05$), — периоде пика летальности в группе ПОВЖП, что обусловлено низким по-

казателем в группе ПОВЖП и высоким — в каждой из подгрупп группы ЧОВЖП.

Вывод

Морфометрический показатель ООГ наиболее точно отражает компенсаторные возможности печени в условиях экспериментальной ПОВЖП и ЧОВЖП и может служить критерием прогноза летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heinrich S, Georgiev P, Weber A, Vergopoulos A, Graf R, Clavien PA. Partial bile duct ligation in mice: a novel model of acute cholestasis. *Surgery*. 2011; 149: 445-451.
2. Lo R.C., Chan K.K., Chok K.S., Ng I.O. Liver allograft biopsies with histological cholestasis: a clinicopathological study of 254 cases from a single centre. *J Clin. Pathol*. 2018; 71(1):72-78.
3. Bahtiyar Ertor, Serdar Topaloglu, Adnan Calik et al. The Effects of Bile Duct Obstruction on Liver Volume: An Experimental Study / *ISRN Surg*. 2013. 2013: 156347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23840968>
4. Mamontov I.M., Ivakhno I.V., Tamm T.I. [et al.]. Morphological signs of hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. *Світ медицини та біології*. 2019; 1(67): 162-166.
5. Sekas G. A technique for creating partial obstruction of the common bile duct in the rat. *Lab Anim*. 1990; 24(3):284-7.
6. Matenaers C, Popper A., Rieger A. et al. Practicable methods for histological section thickness measurement in quantitative stereological analyses. *PLoS ONE*. 2018; 13 (2): 21.

ЗАГАЛЬНИЙ ОБСЯГ
ГЕПАТОЦИТІВ ЯК ФАКТОР
ВИЖИВАННЯ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ
ОБСТРУКЦІЇ
ПОЗАПЕЧІНКОВИХ
ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ

I. М. Мамонтов

Резюме. Метою дослідження є вивчення змін мікроскопічних і деяких морфометричних показників печінки і пов'язаної з ними летальністю при експериментальній повній та частковій обструкції позапечінкових жовчних протоків (ПОПЖП і ЧОПЖП).

Матеріали та методи. В експеримент були включені 83 щура, які виводилися на 3, 7, 14, 21, 28 і 35 добу; ПОПЖП моделювали перев'язкою і перетинанням холедоху, ЧОПЖП — перев'язкою холедоху разом з голкою заданого діаметра. Проводилось гістологічне дослідження препаратів печінки з урахуванням морфометричних показників.

Результати. Смерть щурів при експериментальному холестази виникає в перші 3 доби експерименту і після 14 діб, з переважанням смертності на 14-35 добу, порівнюючи з періодом до 14 діб ($p < 0,05$). Смерть після 14 діб експерименту виникає в моделі повного холестазу. З досліджених морфометричних показників об'ємної щільності гепатоцитів (ОЩГ), об'єму печінки (ОП), загального об'єму гепатоцитів (ЗОГ) — останній найбільш точно відображає компенсаторні можливості печінки в умовах повного та часткового холестазу і може слугувати критерієм прогнозу летального кінця.

Висновок. Морфометричний показник ЗОГ найбільш точно відображає компенсаторні можливості печінки в умовах експериментальної ПОПЖП і ЧОПЖП і може служити критерієм прогнозу летального результату.

Ключові слова: експериментальний холестаз, морфологія печінки, морфометрія, загальний об'єм гепатоцитів

TOTAL HEPATOCYTES
VOLUME AS THE
SURVIVAL FACTOR
IN EXPERIMENTAL
OBSTRUCTION OF THE
BILIARY PATHWAYS

I. M. Mamontov

Abstract. The aim of the research was to studying histological and some morphometric feathers of the liver and related with them lethality during experimental complete and partial obstruction of the extrahepatic bile ducts (COEHBD and POEHBD).

Materials and methods. The experiment was included 83 rats that were sacrificed on the 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th and 35th days. COEHBD was modeled by ligation and transaction of the common bile duct, POEHBD was modeled by ligation of the common bile duct with a needle of a given diameter. Histological analyses of the liver was performed together with morphometric study.

Results. The death of rats occurs during the first 3 days of the experiment and after 14 days, with a predominance of mortality on 14-35 days compared to the period up to 14 days ($p < 0.05$). Death after 14 days of the experiment occurs in the model of complete cholestasis. From the all investigated morphometric measures such as the hepatocytes volume density (HVD), liver volume (LV), total hepatocytes volume (THV), the last one is the most accurately reflects the compensatory capabilities of the liver in conditions of complete and partial cholestasis and can serve as a criteria for predicting of the fatal outcome.

Conclusion. The THV most accurately reflects the compensatory capabilities of the liver in experimental COEHBD and POEHBD and can serve as a criterion for predicting a fatal outcome.

Key words: experimental cholestasis, liver morphology, morphometry, common hepatocytes volume