

УДК 616.36-091.8:616.24-008.64]-085.36-092.9  
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.34

**О. С. Редько, А. І. Довгалюк**

*Кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. З. М. Небесна) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль*

## **УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗІ ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ У РАННІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТУ**

**Резюме.** Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є життєво небезпечним станом, часто асоційованим з екстрапульмональними ускладненнями. Ураження печінки є одним з частих ускладнень ГРДС. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є перспективним засобом для лікування різних захворювань, включаючи ураження печінки. Їхні регенеративні та імуномодулюючі властивості роблять їх привабливими кандидатами для досліджень у контексті ушкодження печінки, пов'язаного з ГРДС.

**Мета:** Дослідити ультраструктурні зміни в печінці щурів із змодельованим ГРДС та ефекти подальшого впливу МСК на початкових етапах експерименту.

**Матеріал і методи.** 32 дорослих щурів-самців було рандомно розподілено на чотири експериментальні групи: 1) контроль; 2) 24 год ГРДС; 3) 3 дні ГРДС; 4) 24 години ГРДС + 2 дні МСК.

**Результати.** У групах 24 год ГРДС та 3 дні ГРДС спостерігався розвиток ранньої стадії гострого ураження печінки, яка характеризувалася кровонаповненням та стазами в кровоносних судинах, нейтрофільною інфільтрацією паренхіми, активацією макрофагів та пошкодженням ультраструктури гепатоцитів. На протипагу цьому, група 24 години ГРДС + 2 дні МСК виявила значне зниження рівнів запалення та набряку. Більше того, її гепатоцити мали збережену ультраструктуру.

**Висновки.** Введення МСК має захисний ефект на субмікроскопічну структуру гепатоцитів, знижувало запалення та набряк паренхіми. Ці результати свідчать про регенеративні та протизапальні механізми МСК та вказують на їхній потенціал у лікуванні печінкових уражень, пов'язаних з ГРДС.

**Ключові слова:** електронна мікроскопія, ураження печінки, мезенхімальні стовбурові клітини, щурі, гепатоцити, клітини Купфера, клітини Іто.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є тяжким патологічним станом, що характеризується запаленням легень, різким порушенням газообміну та тканинного дихання, що в багатьох випадках призводить до розвитку множинної органної недостатності. Одним з найчастіших ускладнень ГРДС є гіпоксичне й токсичне ураження печінки. Подібна патологія становить серйозний виклик для клінічної медицини через свою складну патофізіологію і високий рівень смертності [1-5].

У низці доклінічних досліджень показано терапевтичний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у відновленні пошкодженої структури печінки при різноманітних патологіях. Зокрема, Wang et al. виявили зменшення площі ураження печінки у мишей гострою печінковою недостатністю під впливом людських і мишачих

жирових МСК [6]. Позитивний вплив МСК на регенерацію структури печінки пояснюється тим, що МСК здатні до диференціації у гепатоцитоподібні клітини [7-9]. Також є дані про те, що трансплантовані алогенні та навіть ксеногенні стовбурові клітини здатні відновлювати уражену печінку шляхом злиття з гепатоцитами [10]. МСК мають здатність продукувати екзосоми та виділяти секрети, що мають антифібротичний ефект [11, 12]. МСК секретують трофічні молекули, такі як фактор росту гепатоцитів та фактор росту ендотелію судин, що активують процес відновлення уражених тканин паракринним шляхом, стимулюючи проліферацію і репарацію [13, 14].

У наших попередніх дослідженнях доведено, що МСК пуповини людини проявляють регенеративні, протизапальні та антифібротичні ефекти,

зменшуючи ступінь гепатоцелюлярного некрозу, пошкодження часточкової структури печінки, вакуоляцію гепатоцитів, запалення, фіброзу та дисемінованого згортання крові, а також знижуючи рівні печінкових маркерів у крові щурів із ЛПС-індукованим ураженням печінки [15]. Однак вплив МСК на ультраструктуру ураженої печінки при ГРДС вивчено ще не було.

Електронна мікроскопія надасть можливість докладно розглянути субмікроскопічні зміни в клітинах печінки щурів під час розвитку ГРДС та оцінити, як лікування МСК впливає на ці процеси.

**Мета дослідження:** дослідити ультраструктурні зміни в печінці щурів на ранніх термінах ГРДС та при його корекції за допомогою МСК.

**Матеріал і методи.** Експериментальні тварини: 32 дорослих щурів-самців Wistar були залучені до цього дослідження. Вони були рандомно розподілені на 4 окремі групи, кожна з яких виконувала конкретну функцію в експериментальному дизайні: 1) Група контролю: інтактні щурі; 2) 24 год ГРДС; 3) 3 дні ГРДС; 4) 24 години ГРДС + 2 дні МСК.

Індукція ГРДС: ГРДС було індуковано інтраназальним введенням ліпополісахариду (ЛПС) *E. coli* (Sigma-Aldrich, США) в дозі 5 мг/кг. Цю модель було обрано через її можливість найкраще імітувати запальні аспекти ГРДС [15, 17]. Під час введення ЛПС тварини були знечулені кетаміном (50 мг/кг).

Введення МСК: МСК, отримані з пуповини людини, були введені інтраперитонеально в дозі  $10^6$  клітин/кг маси тіла. Цей спосіб введення було обрано через його ефективність у досягненні системного терапевтичного ефекту [15]. Термінальна анестезія була проведена шляхом інтраперитоніального введення летальної дози тіопенталу натрію (150 мг/кг).

Всі експерименти на тваринах проводилися відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних цілей (Страсбург, 1986; Осло, 2018), а також Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006). Дослідження отримало етичне схвалення від Біоетичної комісії Тернопільського національного медичного університету (в протоколі № 60 від 01.09.2020 року).

Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень проводили згідно загальноприйнятих правил. Маленькі шматочки лівої частки печінки фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду (SPI supplies, USA) з рН середовища 7,2-7,4, виготовленому на фосфатному буфері Міллоніга протягом 50-60 хвилин. Фіксований матеріал переносили в буферний розчин і промивали протягом 30 хвилин.

Постфіксацію матеріалу здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в етилових спиртах зростаючої концентрації і пропіленоксиді, та заливали сумішшю епоксидних смол з аралдитом згідно загальноприйнятої методики. Ультратонкі зрізи (0,1-0,2 мкм), виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Bromma, Швеція), вилувлювали на мідні опорні сіточки, контрастували 1 % водним розчином ураніацетату, додатково контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К (Суми, Україна).

Дослідження проводилось у рамках держбюджетної науково-дослідної роботи «Дослідження регенеративного потенціалу засобів клітинної терапії при гострому респіраторному дистрес-синдромі» (2021-2023 рр., номер державної реєстрації 0121U100159).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Електронно-мікроскопічні дослідження печінки інтактних щурів розкрили низку характерних особливостей її структури та організації на рівні клітин, їхніх ядер та цитоплазматичних органел. Гепатоцити великі, полігональні, щільно розташовані клітини, утворюють печінкові білки, відділені синусоїдними капілярами. Ядра великі, кругло-овальної форми, еухроматинові. Більшість клітин одноядерна, але є невелика кількість двоядерних гепатоцитів. Ядра містять по одному ядерцю, але деякі містять 2-3 ядерця. У гепатоцитах чітко виражені такі органели як мітохондрії, гранулярна (ГЕС) та агранулярна ендоплазматична сітка (АЕС), комплекс Гольджі, лізосоми, пероксисоми а також помітні включення глікогену (рис. 1). Іноді у цитоплазмі гепатоцитів добре видно краплі жиру у вигляді білих мутних плям. Жовчні капіляри візуалізуються як дрібні світлі каналці з хвилястими стінками, утвореними плазмолемою прилеглих гепатоцитів. Просвіт жовчних капілярів герметизований за допомогою десмосомних контактів гепатоцитів. Клітини синусоїдного ендотелію плоскі, неправильної форми, пористі. Органел мало, ядра овально-видовжені, еухроматинові. Базальна мембрана відсутня. Клітини Купфера (спеціалізовані макрофаги печінки) неправильної видовженої форми, знаходяться переважно у просвітах синусоїдних капілярів, прикріплені до їх ендотелію. У цитоплазмі видно численні електроннощільні, неоднорідні за вмістом лізосоми та фагосоми. Плазмолема формує численні мікроворсинки та псевдоподії. Ядро подовгасте, містить ділянки еу- та гетерохроматину. Простір Діссе (перисинусоїдний простір) відділяє гепато-

цити від ендотеліальних клітин синусоїдних капілярів. Містить компоненти екстрацелюлярного матриксу, представленого волокнами колагену. Клітини Іто (зірчасті клітини печінки) розташовані в просторі Діссе. Мають довгі цитоплазматичні

відростки, що простягаються вздовж гемокапілярів та контактують з гепатоцитами і синусоїдним ендотелієм. Містять численні краплі жиру в цитоплазмі, а також ГЕС, АЕС, проміжні філаменти та скоротливі білки.

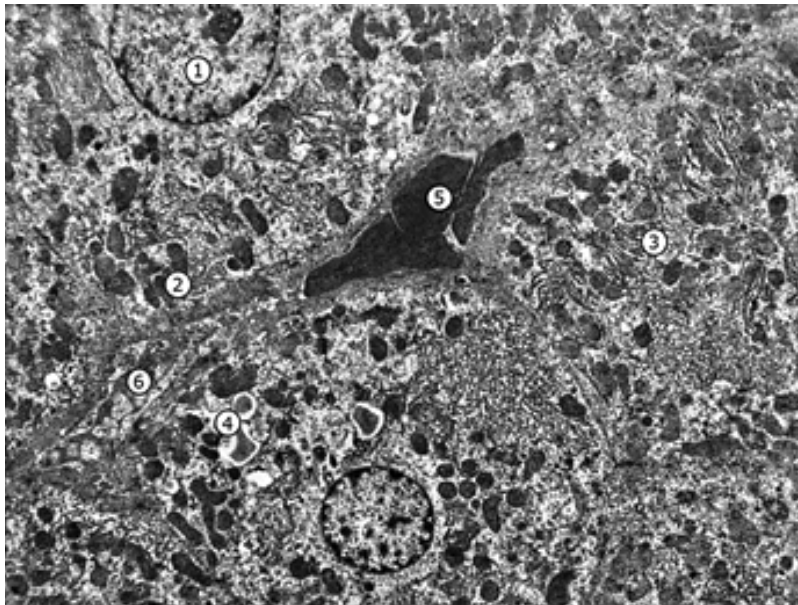


Рис. 1. Ультраструктура печінки інтактного щура: 1 – ядро гепатоцита; 2 – мітохондрії; 3 – гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – ліпідні включення; 5 – еритроцити в просвіті синусоїдного капіляра; 6 – фрагмент клітини Купфера у просвіті гемокапіляра. Збільшення  $\times 6000$

Через добу після моделювання ГРДС у печінці тварин спостерігалися розширені кровонаповнені синусоїдні капіляри, подекуди виявлені стази та гемоліз еритроцитів (рис. 2А). Окремі гепатоцити були пошкоджені (гепатоцелюлярний некроз). Біля центральної вени паренхіма має ознаки гіпоксії. Цитоплазма гепатоцитів набрякла, що є ознакою клітинного стресу. Ендоплазматична сітка розширена. Збільшується

кількість мітохондрій, більшість із них набряклі, деякі мають фрагментовані кристи. Ядра відносно інтактні, але з'являються ознаки конденсації хроматину. У клітинах Іто патологічні зміни не спостерігалися. Клітини Купфера активовані. Простір Діссе інфільтрований імунними клітинами, зокрема нейтрофілами, що є ознакою ранньої запальної відповіді (рис. 2Б). Також наявна екстравазація еритроцитів.

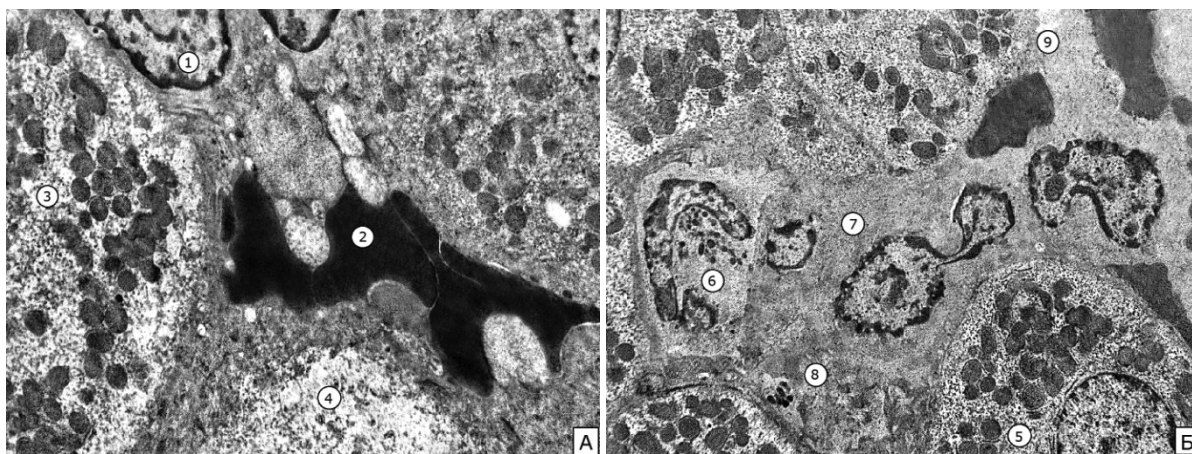


Рис. 2. Електронограма печінки щура на 24 год після введення ЛПС. А: 1 – ядро клітини Іто в просторі Діссе; 2 – еритроцити в просвіті капіляра; 3 – збільшена кількість мітохондрій у цитоплазмі гепатоцита; 4 – гепатоцелюлярний некроз. Збільшення  $\times 7000$ . Б: 5 – гепатоцит з підвищеною кількістю мітохондрій; 6 – нейтрофіл; 7 – активований макрофаг; 8 – фагоцитовані рештки відмерлого гепатоцита; 9 – порушення ендотеліального бар'єру; набряк простору Діссе. Збільшення  $\times 6000$

Гепатоцити щурів групи 3 дні ГРДС виявляли патологічні зміни. Цитоплазма була світлою, більш електроннопрозорою, містила залишки зруйнованих органел (рис. 3А). Спостерігалися набрякші гепатоцити, що є наслідком клітинного стресу у результаті системного запалення. Клітинна архітектура порушена, є ознаки вакуолізації цитоплазми та порушення структури клітинної мембрани. Мітохондрії набрякші, структура крист порушена, що свідчить про оксидативний стрес та порушення продукції енергії. ГЕС дегенерована, спостерігаються відкріплені рибосоми, що свідчить про порушення синтезу і секреції білків. У синусоїдних просторах видно значну кількість клітин Купфера, які виконують свою імунну функцію, взаємодіють з гепатоцитами та фагоцитують дебриси. Їх цитоплазма багата на лізосоми та фагоцитозні мі-

хурці. Клітини ендотелію проявляють ознаки активації, а саме підвищений вміст везикул та вакуоль у відповідь на системний запальний процес. В ендотелії зростає кількість проміжків, що веде до підвищення проникності. Це дозволяє надходження імунних клітин та білків. Простір Діссе є розширеним порівняно з контролем унаслідок підвищення вмісту рідини та надходження білків із синусоїдних капілярів як наслідок запалення. Це свідчить про зростання проникності судин та формування набряку печінки. Клітини Іто активуються, що проявляється зменшенням кількості і розміру жирових крапель у їхній цитоплазмі. Також зростає вміст ГЕС, що свідчить про зсув їх фенотипу у міофібробластний бік та початок продукції колагенових волокон екстрацелюлярного матриксу. Цей процес асоційований з фіброгенезом печінки.

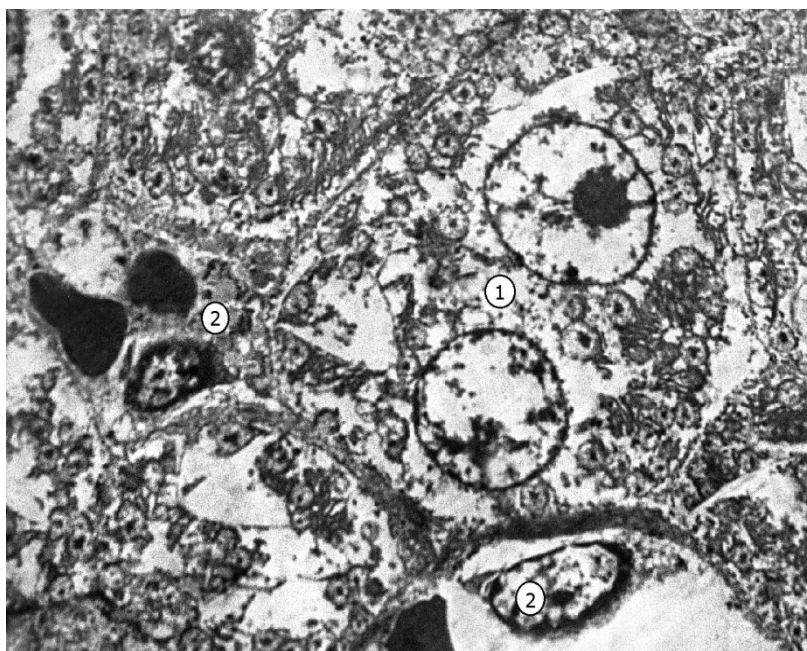


Рис. 3. Електроннограма печінки тварин на 3 добу після введення ЛПС: 1 – двоядерний гепатоцит з ознаками гідролічної дегенерації та деструкцією мітохондрій, гранулярної ендоплазматичної сітки, відсутністю гранул лікогену; 2 – клітини Купфера у просвіті синусоїдних капілярів. Збільшення  $\times 6000$

Порівняно з групою 3 дні ГРДС гепатоцити щурів групи 24 год ГРДС + 2 дні МСК виглядають більш збереженими (рис. 4). Клітинна архітектура, цілісність клітинних мембран та органел є відносно інтактною. Мітохондрії мають менше ознак ураження, зберігають свою нормальну структуру та добре видимі кристи, що свідчить про зменшений оксидативний стрес та збереження продукції енергії. ГЕС менш розширений, є менша кількість відкріплених рибосом порівняно з нелікованою групою, що свідчить про покращення синтезу та секреції білків.

Клітини Іто менш активовані, що свідчить про зменшення рівня запалення. Простір Діссе менш розширений, що свідчить про менший рівень набряку печінки та судинної проникності, унаслідок збереження цілісності ендотеліального бар'єру. Клітини Купфера менш активовані, з меншою кількістю фагоцитозних пухирців, що свідчить про протизапальний вплив МСК. В ендотеліальних клітинах печінки інтактна клітинна мембрана, зменшена кількість внутрішньоклітинних везикул. Ендотеліальний бар'єр збережений.

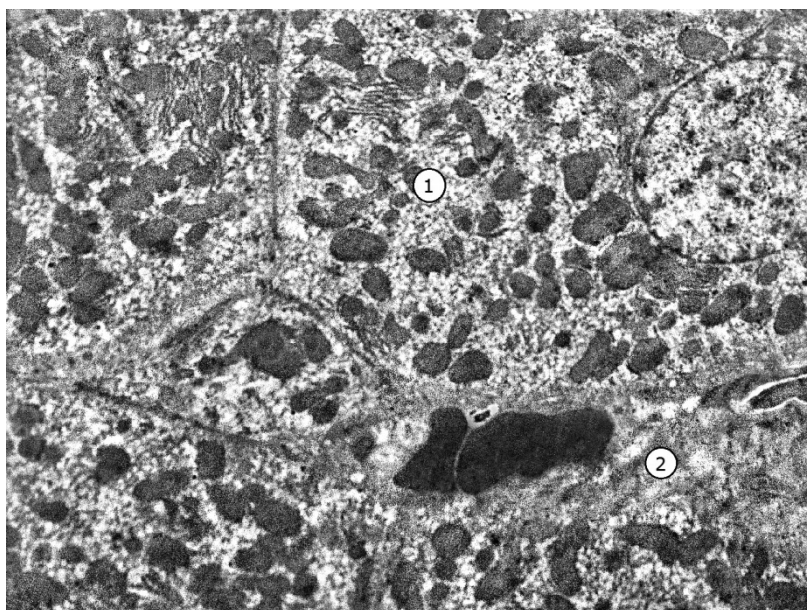


Рис. 4. Електронограма печінки щура групи 24 год ГРДС + 2 дні МСК: 1 – гепатоцит зі збереженою ультраструктурою; 2 – просвіт синусоїдного гемокapіляра. Збільшення  $\times 7000$

У роботах інших науковців також досліджено субмікроскопічні зміни печінки при різноманітних патологіях. Xu et al. вивчали ураження печінки при ЛПС-зумовленому сепсисі на свинячій моделі. При цьому спостерігалось набрякання мітохондрій, розширення ендоплазматичної сітки, деформація ядер, порушення цілісності ядерної мембрани з витоком хроматину [17]. Xie et al. описали щурачу модель розвитку гострої печінкової недостатності на тлі хронічної. При цьому ядерний хроматин піддослідних тварин був фрагментований, а ГЕС не спостерігалася. У мітохондріях зникли кристи, проте формувалися численні вакуолі [18]. Yang et al. у своєму описі щурачої моделі розвитку гострої печінкової недостатності на фоні хронічної спостерігали на ранній стадії деформацію ядер, конденсацію хроматину, спорожніння цитоплазми та набряклі вакуолізовані мітохондрії гантелеподібної форми в гепатоцитах [19]. Huang et al. описали мишачу модель гострого ураження печінки, звернувши увагу на зменшений вміст глікогену в печінці піддослідних мишей, а також на зменшення розмі-

рів мітохондрій та підвищення щільності мембран, що є головною ознакою фероптозу [20].

**Висновок.** Отримані результати свідчать про розвиток гострого ураження печінки на ранніх термінах ГРДС. Ступінь ураження паренхіми печінки в групі без корекції зростає із тривалістю експерименту. Корекція стовбуровими клітинами призводить до зменшення запального набряку, збереження ультраструктури клітин печінки. Порівняння ультраструктурних змін тканин печінки щурів без корекції та з корекцією МСК виявляє регенеративний та протизапальний потенціал МСК.

**Перспективи подальших досліджень.** Наступним етапом наших досліджень планується вивчення субмікроскопічних змін печінки на пізніх стадіях розвитку ГРДС та його корекції стовбуровими клітинами. Це сприятиме кращому розумінню морфологічних аспектів ГРДС і ефективності клітинної терапії з використанням МСК пуповини, що важливо для подальших кроків у розвитку регенеративної медицини та покращення результатів лікування пацієнтів із ГРДС.

#### Список використаної літератури

1. Dhayalan M. *An Epidemiological Update on COVID-19*. Bentham Science Publishers; 2022. 56 p.
2. Huppert L, Matthay M, Ware L. *Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Feb;40(01):031-9. doi: 10.1055/s-0039-1683996.
3. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. *Acute respiratory distress syndrome*. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Mar 14;5(1). doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
4. Herrero R, Sánchez G, Asensio I, López E, Ferruelo A, Vaquero J, et al. *Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome*. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2020 Dec 18;8(Suppl 1):48. doi: 10.1186/s40635-020-00337-9.

5. Kallet RH, Lipnick MS, Zhuo H, Pangilinan LP, Gomez A. Characteristics of Nonpulmonary Organ Dysfunction at Onset of ARDS Based on the Berlin Definition. *Respiratory Care*. 2019 May 1;64(5):493-501. doi: 10.4187/respcare.06165.
6. Wang CH, Chen CY, Wang KH, Kao AP, Chen YJ, Lin P, et al. Comparing the Therapeutic Mechanism and Immune Response of Human and Mouse Mesenchymal Stem Cells in Immunocompetent Mice With Acute Liver Failure. *Stem Cells Translational Medicine*. 2023 Jan 1;12(1):39-53. doi: 10.1093/stcltm/szac084.
7. Shi D, Xin J, Lu Y, Ding W, Jiang J, Zhou Q, et al. Transcriptome Profiling Reveals Distinct Phenotype of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-derived Hepatocyte-like cells. *International Journal of Medical Sciences*. 2020 Jan 1;17(2):263-73. doi: 10.7150/ijms.36255.
8. Coronado RE, Somaraki-Cormier M, Ong JL, Halff GA. Hepatocyte-like cells derived from human amniotic epithelial, bone marrow, and adipose stromal cells display enhanced functionality when cultured on decellularized liver substrate. *Stem Cell Research*. 2019 Jul;38:101471. doi: 10.1016/j.scr.2019.101471.
9. Redko O, Dovgalyuk A, Dovbush A, Nebesna Z, Yakubyshyna L, Krynytska I. Liver injury associated with acute respiratory distress syndrome and the prospects of mesenchymal stem cells therapy for liver failure. *Cell Organ Transpl*. 2021 Nov 30;9(2). doi: 10.22494/cot.v9i2.130.
10. Yang Y, Zhao Y, Zhang L, Zhang F, Li L. The Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Liver Diseases: Mechanism, Efficacy, and Safety Issues. *Frontiers in Medicine*. 2021 May 31;8. doi: 10.3389/fmed.2021.655268.
11. Hu C, Zhao L, Zhang L, Bao Q, Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020 Sep 3;11(1). doi: 10.1186/s13287-020-01895-1.
12. Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019 Mar 18;10(1). doi: 10.1186/s13287-019-1204-2.
13. Zhang S, Yang Y, Fan L, Zhang F, Li L. The clinical application of mesenchymal stem cells in liver disease: the current situation and potential future. *Annals of Translational Medicine*. 2020 Apr;8(8):565-75. doi: 10.21037/atm.2020.03.218.
14. Xie Q, Liu R, Jiang J, Peng J, Yang C, Zhang W, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Research & Therapy*. 2020 Dec;11(1). doi: 10.1186/s13287-020-02011-z
15. Redko O, Dovgalyuk A, Nebesna Z, Kramar S, Sverstyuk A, Korda M. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells mitigate lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. *Cell Organ Transpl*. 2023 May 31;11(1). doi: 10.22494/cot.v11i1.148.
16. Domscheit H, Hegeman MA, Carvalho N, Spieth PM. Molecular Dynamics of Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury in Rodents. *Frontiers in Physiology*. 2020 Feb 5;11. doi: 10.3389/fphys.2020.00036.
17. Xu Q, Guo J, Li X, Wang Y, Wang D, Xiao K, et al. Necroptosis Underlies Hepatic Damage in a Piglet Model of Lipopolysaccharide-Induced Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2021 Mar 12;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.633830.
18. Xie F, Dong J, Zhu Y, Wang K, Liu X, Chen D, et al. HIF1 $\alpha$  Inhibitor Rescues Acute-on-Chronic Liver Failure. *Annals of Hepatology*. 2019 Sep 1;18(5):757-64. doi: 10.1016/j.aohep.2019.03.007.
19. Yang W, Hao Y, Hou W, Fang X, Fang P, Jiang T, et al. Jieduan-Niwan Formula Reduces Liver Apoptosis in a Rat Model of Acute-on-Chronic Liver Failure by Regulating the E2F1-Mediated Intrinsic Apoptosis Pathway. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2019 Nov 11;2019:1-11. doi: 10.1155/2019/8108503.
20. Huang S, Wang Y, Xie S, Lai Y, Mo C, Zeng T, et al. Hepatic TGF $\beta$ 1 Deficiency Attenuates Lipopolysaccharide/D-Galactosamine-Induced Acute Liver Failure Through Inhibiting GSK3 $\beta$ -Nrf2-Mediated Hepatocyte Apoptosis and Ferroptosis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Jan 1;13(6):1649-72. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.02.009.

## ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER IN RATS WITH INDUCED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND SUBSEQUENT MESENCHYMAL STEM CELL INTERVENTION DURING THE INITIAL STAGES OF THE EXPERIMENT

**Abstract.** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a life-threatening condition often associated with extrapulmonary complications. Hepatic injury is one of the common sequelae of ARDS. Mesenchymal stem cells (MSCs) have recently emerged as a promising therapeutic option for various diseases, including liver injuries. Their regenerative and immunomodulatory properties make them an attractive candidate for research in the context of liver injury associated with ARDS.

**Purpose:** To investigate the ultrastructural changes in the liver of rats with induced ARDS and the effects of subsequent MSC intervention during the initial stages of the experiment.

**Material and Methods.** A total of 32 mature male Wistar rats were randomly allocated to one of four experimental groups: 1) control; 2) 24h ARDS; 3) 3d ARDS and 4) 24h ARDS + 2d MSC.

**Results.** In groups 24h ARDS and 3d ARDS, we observed the development of early-stage acute liver injury characterized by vascular congestion and blood stasis, neutrophil infiltration of the parenchyma, macrophage activation, and damage to hepatocyte ultrastructure. In contrast, the group 24h ARDS + 2d MSC showed a significant reduction in inflammation and edema. Most notably, hepatocytes displayed preserved ultrastructure.

**Conclusion.** The administration of MSCs has a protective effect on the submicroscopic structure of hepatocytes, reducing inflammation and parenchymal edema. These results indicate the regenerative and anti-inflammatory mechanisms of MSCs, suggesting their potential in the treatment of liver injuries associated with ARDS.

**Key words:** electron microscopy, liver injury, mesenchymal stem cells, rats, hepatocytes, Kupffer cells, Ito cells.

*Відомості про авторів:*

**Редько Олеся Сергіївна** – аспірант кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

**Довгалюк Аліна Іванівна** – кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

*Information about the authors:*

**Redko Olesya S.** – is a graduate student of the Department of Histology and Embryology of Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil;

**Dovhalyuk Alina I.** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil.

Надійшла 08.09.2023 р.

Рецензент – проф. О. В. Цигикало (Чернівці)