

UNIVERZITA KARLOVA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI



ANATOMIE JATER PRASETE DOMÁCÍHO JAKO MODELOVÉHO  
ORGÁNU V BIOMEDICÍNĚ

PORCINE LIVER ANATOMY APPLIED IN BIOMEDICINE

Dizertační práce

Mgr. Bc. Patrik Mik

Školitel: MUDr. Lada Eberlová, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D.



Plzeň 2021

## **Bibliografické informace**

**Autor:** Mgr. Bc. Patrik Mik

**Název práce:** Anatomie jater prasete domácího jako modelového orgánu v biomedicině

**Jazyk práce:** český

**Typ práce:** Dizertační práce k získání akademického titulu Ph.D.

**Univerzita:** Univerzita Karlova

**Fakulta:** Lékařská fakulta v Plzni

**Ústav:** Ústav anatomie

**Specializace:** Anatomie, histologie, embryologie

**Forma studia:** prezenční

**Školitel:** MUDr. Lada Eberlová, Ph.D.

**Konzultant:** prof. MUDr. Mgr. Zbyněk Tonar, Ph.D.

**Datum odevzdání:**

**Počet stran:**

**Klíčová slova:** prase, játra, hepatocyt, vazivo, kolagen, volumetrie, Couinaud, segment, stereologie

**Název práce v angličtině:** Porcine liver anatomy applied in biomedicine

**Klíčová slova v angličtině:** pig, liver, hepatocyte, connective tissue, collagen, volumetry, Couinaud, segment, stereology

## Abstrakt

**Úvod:** Předkládaná práce vychází ze sedmi publikací, jejichž cílem bylo jednak shrnutí využití jater prasete domácího v biomedicinském výzkumu a jednak popis základních kvantitativních parametrů pro plánování chirurgických experimentů s následnou regenerací jater. V úvodních kapitolách popisujeme základní anatomické poznatky o játrech člověka s klinickým dopadem. U anatomického popisu jater prasete domácího se pak zaměřujeme na analogické morfologické poznatky, které byly doposud popsány. Z potřeb experimentální chirurgie a jaterní regenerace, která je studována na prasečích modelech, vyplývá mimo jiné potřeba znalosti základních kvantitativních parametrů jater – oblasti zásobení větvemi portální žíly, množství a velikost jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů a množství a distribuce jaterního vaziva.

**Metody:** Pro popis větvení v. portae jsme využili mikro CT snímků korozivních preparátů jater, morfometrické parametry hepatocytů a jaterního vaziva jsme hodnotili na systematických, neustranných, náhodných parafinových řezech ze tří oblastí (ROI) jaterního parenchymu (periferní, parakavální a paraportální) za využití stereologických metod. Jaterní cévy jsme vyplnili pryskyřicí Biodur E20®, s následným odleptáním v hydroxidu draselném, pro kvantifikaci parametrů hepatocytů jsme řezy obarvili PAS reakcí, pro kvantifikaci vaziva jsme použili barvení anilinovou modří.

**Výsledky:** Játra přeštického černostrakatého prasete mají pět až šest laloků – lobus quadratus je plně vyvinut v 35 % případů. V. portae hepatis vstupuje do jater v jejich kraniální části na úrovni hranice pravého mediálního a pravého laterálního laloku. Před vstupem do jater se v. portae dělí ostře vlevo a vpravo do dvou větví, v jednom případě jsme pozorovali trifurkaci – tato kaudální větev zásobovala pravý mediální lalok. Celkem zásobuje pravá větev v. portae hepatis 19–40 % jaterního parenchymu, levá větev vyživuje 60–81 % jaterního parenchymu. Zásobení jaterních laloků v levé části jater probíhá větvemi v. portae hepatis různých generací, v pravé části jater může být lobus dexter medialis zásoben samostatnou větví v. portae hepatis v případě její trifurkace. Játra přeštického černostrakatého prasete bylo možno rozdělit do osmi segmentů.

Průměrný objem jednojaderných hepatocytů po korekci smrštění byl ve všech zkoumaných vzorcích  $3670 \pm 805 \mu\text{m}^3$ . Průměrný objem dvoujaderných hepatocytů byl  $7050 \pm 2550 \mu\text{m}^3$ . Podíl dvoujaderných hepatocytů tvořil  $4 \pm 2$  %. Počet všech hepatocytů činil  $146997 \pm 15738$  na  $\text{mm}^3$  jaterního parenchymu. Průměrně nejobjemnější jednojaderné hepatocyty se nacházely na periférii jaterních laloků (periferní ROI), kde bylo rovněž nalezeno nejmenší objemové množství hepatocytů. Mezi jednotlivými prasaty jsme však detekovali signifikantní interindividuální rozdíly ve všech zkoumaných morfometrických parametrech hepatocytů.

V případě jaterního vaziva jsme pozorovali značnou variabilitu na všech úrovních vzorkování: mezi pohlavími, mezi jedinci, mezi jaterními laloky i mezi jednotlivými ROI. Průměrný objemový podíl interlobulárního vaziva byl signifikantně větší u samců v porovnání se samicemi. V samčích játrech byl průměrný podíl interlobulárního vaziva  $4,7 \pm 2,4$  % v rozsahu 0 až 11,4 %, zatímco v samicích játrech  $3,6 \pm 2,2$  % v rozsahu 0 až 12,3 %. Průměrný podíl intralobulárního vaziva (tj. vaziva perisinusoidální i pericentrálního dohromady) činil  $< 0,2$  % obou pohlaví.

**Závěr:** Poměr objemu jaterního parenchymu zásobeného levou a pravou větví v. portae je u přeštického černostrakatého prasete v porovnání s člověkem opačný. Vzhledem k pozorovaným rozdílům ve velikosti a počtu hepatocytů v závislosti na jejich poloze

v jaterním řečišti může být morfometrie hepatocytů poměrně snadno zkeslena, když budeme provádět kvantitativní histologii na vzorcích odebraných z blízkosti velkých jaterních cév a z periferie jaterních laloků. Z naší další analýzy jaterního vaziva jednoznačně vyplývá důležitost znalosti pozice bločku v játrech (lalok a ROI) a jejího respektování při následné histologické analýze. V případě, že bude vzorkovací schéma reflektovat rozdíly v množství vaziva mezi jednotlivými laloky a ROI, k detekování stejného nárůstu v množství vaziva bude zapotřebí menšího počtu vzorků a vzorkování se tak stane efektivnější a šetrnější v porovnání s nahodilým vzorkováním bez udání anatomického původu vzorku.

## Abstract

**Introduction:** This dissertation summarizes our research published in seven articles where we described both the ways of utilization of porcine liver in biomedical research and the basic morphometric parameters of hepatocytes and liver connective tissue useful in experimental surgery followed by liver regeneration experiments. We set off with the description of anatomical concepts of human liver applied to clinical investigation followed by summary of porcine liver morphology with special stress on its potential clinical utilization. The studies in experimental surgery followed by liver regeneration where the porcine liver model proved its utility, reveals that the distribution of portal blood to the liver parenchyma, the number and the volume of mononuclear and binuclear hepatocytes, and the amount and the distribution of liver connective tissue being among the most useful ones.

**Methods:** For the mapping of portal vein branching we used  $\mu$ CT scans of porcine liver corrosion casts, and both the quantitative parameters of the hepatocytes and of the connective tissue were evaluated on systematic uniform random paraffin-embedded samples that were harvested from three different regions of interest (ROI) of liver parenchyma (peripheral, paracaval and paraportal). For the quantification, we followed standard stereological protocols. For the casting, we filled the vessel of liver with Biodur E20® resin, followed by corroding in potassium hydroxide. The quantification was performed on PAS- and aniline blue-stained histological sections.

**Results:** The liver of Prestice Black Pied pigs comprises of five to six hepatic lobes (quadrate lobe is fully developed in 35 % of cases only). Hepatic portal vein enters the liver in its cranial part on the level of the border between the right medial and right lateral lobes. Just before its entrance to the liver parenchyma the hepatic portal vein bifurcates into left and right branch, in one instance we observed a trifurcation – this caudal branch then supplied the right medial lobe. In total, the right branch of the portal vein supplies 19–40 % of the liver and the left branch 60–81 % of the liver in Prestice Black Pied pigs. Hepatic portal vein branches of the third generation are not exclusive suppliers of the respective liver lobes both in the left half of the porcine liver and both for the right medial lobe that, in the case of the hepatic portal vein trifurcation, can be fed by a direct portal branch. Nevertheless, it was possible to compartmentalize the porcine liver into eight segments according to Couinaud.

After the correction for tissue shrinkage, the mean number-weighted volume of porcine mononuclear hepatocytes was  $3670 \pm 805 \mu\text{m}^3$  and the mean number-weighted volume of binuclear hepatocytes was  $7050 \pm 2550 \mu\text{m}^3$  with the fraction of binuclear hepatocytes being  $4 \pm 2\%$ . The numerical density of all hepatocytes was  $146997 \pm 15738 \text{ cells mm}^{-3}$ . Peripheral regions of hepatic lobes contained the largest mononuclear hepatocytes with the smallest numerical density. However, the hepatocyte size and density, as well as the fraction of binuclear hepatocytes exhibited considerable interindividual differences even in healthy young animals.

There was also considerable variability in the fraction of connective tissue at all sampling levels: between sexes, among individual animals, liver lobes and ROIs. The mean fraction of connective tissue was greater in males than in females. In males, the mean fraction of interlobular connective tissue was  $4.7 \pm 2.4\%$  and ranged from 0% to 11.4%. In females, the mean fraction of interlobular connective tissue was  $3.6 \pm 2.2\%$  and ranged from 0% to 12.3%. The mean fraction of intralobular connective tissue (perisinusoidal summed with pericentral) was  $< 0.2$  both in males and in females.

**Conclusion:** The volume ratio of the vascular territories of the left and right branches of the hepatic portal vein in our sample of porcine livers was reversed when compared to human liver. The morphometry of hepatocytes can be easily biased when the differences resulting from different position in ROI are not accounted for, especially, when tissue probes are harvested from the vicinity of large liver vessels and from the periphery of the liver lobes. According to the analysis of the liver connective tissue, it is important to know the exact position of the tissue block within the liver – both the lobe and the ROI for the subsequent histological analysis. When the sampling scheme of experiments using the porcine liver reflects the differences between the lobes and the ROIs, the same quantitative information may result from a smaller number of samples and therefore provide a more efficient comparison to the situation in which the tissue blocks are harvested in a purely random manner.

## **Předmluva a prohlášení**

Tato práce byla vypracována na Ústavu anatomie a na Ústavu histologie a embryologie Lékařské fakulty v Plzni Univerzity Karlovy, pod vedením školitelů MUDr. Lady Eberlové, Ph.D. a prof. MUDr. Mgr. Zbyňka Tonara, Ph.D. Práce je založena na sedmi publikacích, z nichž jsem u jedné prvním autorem (Mik et al. 2018) a u šesti spoluautorem (Eberlova et al. 2017; Junatas et al. 2017; Pálek et al. 2018; Malečková et al. 2019; Eberlova et al. 2020; Malečková et al. 2021). V práci Mik et al. (2018) jsem se podílel na sběru a analýze dat, na sepsání publikace a na odpovědi recenzentům. V pracích Eberlova et al. (2017), Pálek et al. (2018), Malečková et al. (2019) a Eberlova et al. (2020) jsem se podílel na jejich sepsání. V práci Junatas et al. (2017) jsem se podílel na odpovědi recenzentům. V práci Malečková et al. (2021) jsem se podílel na sběru dat a na sepsání publikace.

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu. V textové části byly použity části předchozích článků autora, jejichž kompletní znění je k dispozici v přílohové části práce.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

Souhlasím se zapůjčováním práce. Práci je možné nalézt na Oddělení pro vědu a výzkum děkanátu Lékařské fakulty UK v Plzni.

V Plzni dne: .....

Jméno a příjmení: .....

Podpis: .....

## Poděkování

Na prvním místě bych chtěl poděkovat svým školitelům MUDr. Ladě Eberlové, Ph.D. a prof. MUDr. Mgr. Zbyňku Tonarovi, Ph.D. za jejich čas, pomoc a rady, které mi během celého studia věnovali. Bohužel nejsem natolik obratný prozaik, abych dokázal inkoustem postihnout veškeré úsilí, které oba k mému prospěchu vynaložili. Alespoň tedy děkuji za přijetí do lékařského prostředí, za přizvání k zavedenému výzkumnému týmu, za sehnání prostředků k provedení dílčích experimentů, za odborné vedení, za veškeré konzultace, kde jsem mnohdy odbíhal od tématu, za to, že jste to se mnou dotáhli až k dopsání poslední tečky této dizertační práce, děkuji za vše, čemu jsem se mohl přiučít, děkuji Vám!

Děkuji také operačnímu týmu experimentální chirurgie pod vedením prof. MUDr. Václava Lišky, Ph.D., chtěl bych na tomto místě také jmenovat MUDr. Richarda Pálka, Ph.D. a MUDr. Jáchyma Rosendorfa, Ph.D., bez nichž bychom neměli výzkumný materiál. MUDr. Richadru Pálkovi, Ph.D. děkuji i za revizi mých literárních exkurzů do hájemství chirurgie, prof. MUDr. Václavu Liškovi, Ph.D. navíc děkuji za vloženou důvěru, za přijetí do Biomedicínského centra a probíhajících výzkumů. Děkuji MUDr. Anně Malečkové a Ing. Petře Kochové, Ph.D. s nimiž jsem trávil dlouhé hodiny při provádění experimentů a následném vzorkování prasečích jater. Za poskytnutí dalších histologických vzorků prasečích jater děkuji Priv.-Doz. Dr. med. vet. Kirtsii Witter, Ph.D. Své školitelce děkuji za poskytnutí korozivních preparátů prasečích jater k jejich naskenování na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň, skenování pak prováděl doc. MUDr. Hynek Mírka, Ph.D., jemuž tímto také děkuji. Děkuji také Ing. Miroslavu Jiříkovi, Ph.D. za pomoc při následné segmentaci skenů v programu LISA. Samozřejmě nechci opomenout našeho přednostu, přednostu Anatomického ústavu Lékařské fakulty v Plzni doc. RNDr. Pavla Fialu, CSc., který mi vytvořil podmínky jednak pro získání obživy a jednak pro studium a můj další rozvoj, děkuji!

Děkuji také mé manželce Ing. Alžbětě Mikové, děkuji jednak za jazykovou revizi této práce, ale především za podporu, oporu a teplo domova, za důvěru, že se dostanu až na konec studia, děkuji svým dcerám Klárce, Dorotce a Anežce, děkuji, že je Vám jedno, jsem-li pán či kmán, děkuji za rozjasnění sychravých dní!

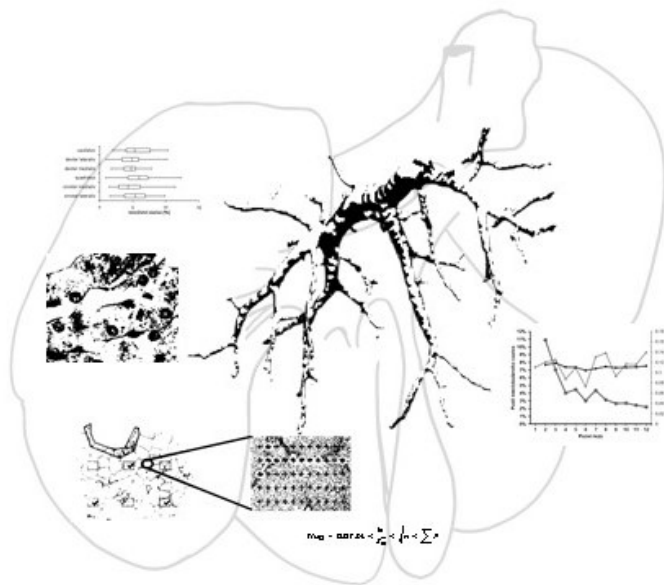
Zaplat' Pánbůh!



## Obsah

1	Využití prasečích jater v biomedicínském výzkumu .....	13
1.1	Játra prasete domácího v biomedicínském výzkumu.....	13
1.1.1	Využití prasečích jater pro jaterní transplantace .....	15
1.1.2	Využití prasečích jater pro jaterní resekce a small-for-size syndrom .....	16
1.1.3	Využití prasečích jater pro nácvik jaterních ablací .....	16
1.1.4	Nezbytnost využití prasečích jater pro studium jaterní regenerace .....	16
1.2	Co se rozumí anatomickým popisem? .....	20
1.3	Makroskopický popis lidských jater .....	20
1.3.1	Anatomie jater člověka .....	20
1.3.2	Duální cévní strom jater člověka .....	21
1.3.3	Žlučová drenáž lidských jater .....	22
1.3.4	Žilní drenáž lidských jater .....	22
1.3.5	Mízní drenáž lidských jater .....	22
1.3.6	Inervace lidských jater .....	23
1.3.7	Rozdělení lidských jater do segmentů .....	23
1.4	Mikroskopický popis jater člověka .....	25
1.4.1	System jaterní mikrocirkulace, jaterní acinus a primární jaterní lalůček .....	26
1.5	Morfometrické parametry jaterního parenchymu v hodnocení jaterního onemocnění .....	29
1.5.1	Kvantifikace jaterního vaziva .....	31
1.5.2	Kvantifikace morfometrických parametrů hepatocytů .....	32
1.6	Makroskopický popis jater prasete domácího.....	34
1.6.1	Anatomie jater prasete domácího .....	34
1.6.2	Duální cévní zásobení jater prasete domácího .....	35
1.6.3	Žlučová drenáž jater prasete domácího .....	36
1.6.4	Žilní drenáž jater prasete domácího.....	37
1.6.5	Mízní drenáž jater prasete domácího .....	38
1.6.6	Inervace jater prasete domácího .....	38
1.6.7	Rozdělení prasečích jater do segmentů .....	38
1.7	Mikroskopický popis jater prasete domácího .....	38
2	Cíle našeho výzkumu .....	41
2.1	Východiska .....	41
2.2	Objektivní kvantifikace podobnosti.....	41
3	Materiál a metody .....	43

3.1	Charakteristika zkoumaných prasat a popis vyjmutí jater .....	43
3.1.1	Hepatektomie.....	43
3.2	Příprava korozivních preparátů.....	44
3.3	Odběr tkáňových bločků.....	44
3.4	Histologické zpracování tkáňových bločků.....	45
3.4.1	Korekce smrštění jaterní tkáně vlivem histologického zpracování.....	45
3.5	Mikroskopické vzorkování a kvantifikace morfometrických parametrů jaterních buněk a jaterního vaziva .....	46
3.5.1	Morfometrické parametry hepatocytů .....	46
3.5.2	Kvantifikace jaterního vaziva.....	49
3.6	Segmentace jater .....	50
3.7	Statistická analýza dat.....	51
4	Výsledky .....	52
4.1	Makroskopické charakteristiky jater přeštického černostrakatého prasete.....	52
4.2	Variabilita velikosti hepatocytů, podílu dvoujaderných hepatocytů a počtu hepatocytů mezi jedinci, mezi jaterními laloky a mezi jednotlivými oblastmi jaterního parenchymu.....	53
4.3	Variabilita v objemovém podílu jaterního vaziva vzhledem k pohlaví, mezi jedinci, mezi jaterními laloky a mezi jednotlivými oblastmi jaterního parenchymu.....	57
4.4	Výpočet koeficientu chyby .....	60
4.5	Výpočet minimálního počtu vzorků v porovnávaných skupinách.....	60
4.6	Histologické poznatky kvalitativního charakteru .....	63
5	Diskuze.....	65
5.1	Anatomická podobnost .....	65
5.2	Morfometrické parametry jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů .....	66
5.3	Kvantifikace interlobulárního a intralobulárního vaziva jater .....	68
5.4	Smrštění jaterní tkáně vlivem histologického zpracování .....	71
5.5	Omezení .....	72
5.6	Důsledky našich poznatků a další směřování výzkumu .....	73
6	Závěr .....	77
7	Použitá literatura .....	79
8	Seznam obrázků .....	129
9	Seznam tabulek .....	131
10	Publikace autora .....	132
11	Seznam příloh.....	133



## **Prasečí játra v biomedicínském výzkumu**

## 1 Využití prasečích jater v biomedicínském výzkumu

V úvodní kapitole této práce 1. shrneme způsoby využití prasečích jater v biomedicínském výzkumu, 2. zdůrazníme nejprve nejdůležitější anatomické a histologické poznatky o lidských játrech s ohledem na jejich klinickou aplikovatelnost, 3. popíšeme anatomické a histologické poznatky o játrech prasete domácího s ohledem na jejich potenciální klinickou aplikovatelnost.

### 1.1 Játra prasete domácího v biomedicínském výzkumu

Velké zvířecí modely jsou nezbytné pro přenos experimentální práce do humánní medicíny. Vedle v menší míře používaných ovčích jater (Ghodsizad et al. 2012) jsou prasečí játra v současnosti nejčastějším velkým zvířecím modelem (Avritscher et al. 2011; Kawamura et al. 2014; Bruha et al. 2015; Nygård et al. 2015; Wang et al. 2015b) pro výzkum invazivních i neinvazivních metod managementu jaterních onemocnění (Croome et al. 2015; Gnutzmann et al. 2015) a pro následnou interpretaci a přenos výsledků experimentů na zvířecích modelech do humánní medicíny (Arkadopoulos et al. 2011; Watson et al. 2016; Budai et al. 2017). Přehled současného nejčastějšího využití prasečích jater v biomedicíně uvádíme v tabulce 1, ve zbývajících odstavcích této kapitoly pak jednotlivé výzkumné kategorie popisujeme podrobněji a propojujeme je s klinickou praxí. Obecně lze na všechny studie využívající prasečí játra pohlížet optikou jaterních funkcí a jaterní regenerace, konkrétní práce se pak liší pouze v přístupu k popisu jater a ke zkoumání jaterních funkcí, k modelování jaterního infarktu s následnou jaterní regenerací a k snaze o dosažení nekompensovaného fungování jater. Protože jsou tato výzkumná témata úzce provázána, nelze mnohdy konkrétní studii zařadit k jednomu výzkumnému tématu.

Prasečí játra jsou v současnosti nejvhodnějším modelem velkého zvířete pro játra lidská ve smyslu velikosti orgánu, údajné anatomické a histologické podobnosti i fyziologické kompatibility (Court et al. 2003; Arkadopoulos et al. 2011; Lossi et al. 2016; Ribitsch et al. 2020). Játra prasete domácího mohou být napojena na mimotělní oběh (Hubert et al. 2003), mohou sloužit k nácvičce chirurgických technik (Liška 2016), navíc může docházet i k opakovaným odběrům krve a to již od brzkého věku (Hu et al. 1993). Proto jsou prasečí játra hojně využívána v experimentální chirurgii (Swindle a Smith 2015; Liška 2016), k ustavení nových chirurgických metod (Bedoya et al. 2014; Okada et al. 2015) – (ortotopické) (xeno)transplantace (Copca et al. 2013; Cooper et al. 2016; Navarro-Alvarez et al. 2018, s.; Zhang et al. 2019) a transplantace jaterních štěpů (Vogel et al. 2017), v případě xenotransplantací byly zkoumány možnosti jejich využití jako překlenovacího orgánu v humánní medicíně (Cooper et al. 2017), hepatektomie a resekce (Kahn et al. 1988; Budai et al. 2017), různé typy ablace (Weber et al. 1998; Ng et al. 2004; Hernández et al. 2015), a s nimi související embolizace (Huisman et al. 2014) či ligace portální žíly (Bartas et al. 2018) a tzv. small-for-size syndrom (Mohkam et al. 2016; Huisman et al. 2017; Masuda et al. 2020). Také jsou využívána ke studiu možností prodloužení viability jater, jednak u jater pacienta, jednak po jejich vyjmutí z těla dárce (Monbaliu a Brassil 2010; Liu et al. 2016; Bian et al. 2018), k výzkumu reperfučního poranění jater (de Rougemont et al. 2010; Zhai et al. 2013), případně pro vývoj bioarteficiálních jater (He et al. 2019), je na nich sledována jaterní fibróza (Gaba et al. 2018) a modelováno akutní jaterní selhání (ALF) (Newsome et al. 2000; Chang et al. 2003), sledují se jejich metabolické funkce a jejich regenerační schopnosti (Ladurner et al. 2009). Prasečí játra však neslouží pouze pro potřeby testování chirurgických technik, ale také jako poslední krok preklinického výzkumu jsou používány i

**Tab. 1 Nejčastější využití prasečích jater v biomedicínském výzkumu (přehledová sdělení).**

Výzkumné téma	Citace přehledového sdělení
Ablace	Golberg a Yarmush 2013; Hernández et al. 2015; Rehman et al. 2003; Vogel et al. 2016; Wadsworth et al. 2013
Akutní jaterní selhání	Malečková et al. 2019; Ryska 2013; van de Kerkhove et al. 2004
Bioarteficiální játra, bioreaktor	Barshes et al. 2005; Bornemann et al. 1996; Boudjema et al. 2002; Butler a Friend 1997; Cao et al. 1998; De Bartolo a Bader 2001; Dowling a Mutimer 1999; Gerlach 1996; He et al. 2019; Hughes a Williams 1996; Jauregui 1997; Kobayashi et al. 2003; Naruse 2005; Naruse et al. 2007; Pan a Li 2012; Pascher et al. 2002; Riordan a Williams 1999; Rosenthal 2000; Rozga 2006; Sen a Williams 2003; Sheil 2002; Shimahara et al. 2001; Stockmann a IJzermans 2002; Stockmann et al. 2000; van de Kerkhove et al. 2004
Decelularizace, skafoldy	Hosseini et al. 2019; Liška et al. 2019; Massaro et al. 2021; Wang et al. 2017; Zhou et al. 2015
Embolizace/ligace jaterních cév	Huisman et al. 2014; Pouponneau et al. 2014
Metabolismus, detoxifikace	Elke et al. 2016; Puccinelli et al. 2011; Radziuk 1991; Sawant-Basak a Obach 2018; Schelstraete et al. 2020; Simmen et al. 1998; Zuber et al. 2002
Reperfuční poranění	de Rougemont et al. 2010; Kumar et al. 2017; Maione et al. 2018; Zhai et al. 2013
Resekce, hepatektomie	Budai et al. 2017
Small for size syndrom	Masuda et al. 2020; Mohkam et al. 2016
(Xeno)transplantace, štěpy, imunokompatibilita	Calne 1968; Cimeno et al. 2018; Cooper et al. 2016; 2014; Cowan a Robson 2015; Cowan et al. 2011; Ekser et al. 2012a; 2012b; 2009a; 2011a; 2011b; 2015; 2009b; Esmailzadeh et al. 2012; Fung et al. 1997; Galili 2001; Hammer 1998; Hara et al. 2008; Harland a Platt 1996; Ibrahim et al. 2006; Kemter et al. 2018; Lambrigts et al. 1998; Li et al. 2018; Lu et al. 1994; 2020; Meier et al. 2015; Patel et al. 2017; Poncelet et al. 2009; Rosales a Colvin 2019; Samy et al. 2017; Sandrin a McKenzie 1994; Schmelzle et al. 2011; 2010; Schuurman a Pierson 2008; Sim et al. 1999; Wang a Yang 2012; Wang et al. 2018; 2019; Wolf et al. 1997; Zhang et al. 2019; Zhou et al. 2015
Viabilita	Bian et al. 2018; Boudjema et al. 2002; Jayant et al. 2018; Jia et al. 2020; Jiang et al. 2018; Kumar et al. 2017; Liu et al. 2016; Marecki et al. 2017; Mikaeloff a Calne 1969; Monbaliu a Brassil 2010; Soo et al. 2020; Vekemans et al. 2008; Wolf et al. 1997
Jaterní regenerace (rok 2020–2021)	Abu Rmilah et al. 2020; Ali et al. 2020; Bangru a Kalsotra 2020; Dwyer et al. 2021; Edgar et al. 2020; Eom et al. 2020; Gadd et al. 2020; Gao a Peng 2021; Greenbaum et al. 2020; Heydari et al. 2020; Hu et al. 2021; Kim et al. 2020; Kisseleva a Brenner 2021; Kitto a Henderson 2020; Kojima et al. 2020; Lafoz et al. 2020; Li et al. 2020; Luz et al. 2020; Macchi a Sadler 2020; Mak a Shin nedatováno; Michalopoulos a Bhushan 2021; Ozaki 2020; Saito et al. 2021; Shi a Line 2020; So et al. 2020; Yagi et al. 2020

ve farmakologickém výzkumu (Martínez-Montemayor et al. 2008; Roth et al. 2013; Gasthuys et al. 2016), výzkumu jaterních vylučovacích, detoxifikačních a syntetických funkcí (Tang a Mayersohn 2018), které hrají důležitou roli při jaterní regeneraci po jaterních resekcích (Liska et al. 2012; Bruha et al. 2015) a k výzkumu jaterního regeneračního potenciálu (Mortensen a Revhaug 2011; Avritscher et al. 2013), jsou používány pro zkoumání diagnostických postupů (Gonzalo et al. 2012) i ke zkoumání patogeneze jaterních onemocnění (Halbur et al. 2001). Játra prasete domácího byla rovněž využita v souvislosti s výzkumem hepatitidy E (Pisano et al. 2018; Aslan a Balaban 2020), diabetu (Renner et al. 2020), cystické fibrózy (Fiorotto et al. 2019), s modelováním jaterního traumatu (Malečková et al. 2021). Játra prasete domácího se stala důležitou součástí výzkumu také v oblasti pediatrické gastroenterologie a výživy (Mahan et al. 2004; Burrin et al. 2020).

Z výše uvedených potřeb je zkoumána i jejich anatomická a fyziologická podobnost (Schrem et al. 2006; Nykonenko et al. 2017) a imunokompatibilita (Lu et al. 2020) s játry lidskými a v tomto kontextu byl učiněn významný pokrok v přípravě decelularizované jaterní matrix a její následné rekolonizace lidskými jaterními buňkami (Wu et al. 2015; Coronado et al. 2017; Wang et al. 2017; Liška et al. 2019; Rossi et al. 2019). Současně se experimentuje i s možnostmi buněčné xenoterapie (Bartas et al. 2018). Prase domácí se navíc může dožít až deseti let, a tak umožnit dlouhodobější experimenty a delší sledování. Pro různé typy výzkumu se využívá prasete domácího vyšlechtěného do různých velikostí: standardní prase, miniprase a mikrominiprase (Kaneko et al. 2011; Swindle a Smith 2015).

### *1.1.1 Využití prasečích jater pro jaterní transplantace*

Transplantace jater je obvykle indikována jako život zachraňující výkon při selhávání jater v důsledku akutního nebo chronického jaterního onemocnění a při stavech, při nichž vlastní játra představují riziko pro svého nositele (některé primární a sekundární nádory jater, metabolické poruchy jater ohrožující funkci jiných orgánů), převyšeli-li riziko úmrtí při konzervativní léčbě riziko transplantace (Hůlek a Urbánek 2018). Při neustálém nedostatku vhodných jater pro příjemce jsou studie xenotransplantací logickým vyústěním biomedicínského výzkumu kompatibility prasečích jater s játry lidskými. Od prvních pokusů v 70. letech 20. století a vývoje prvního bioarteficiálního jaterního zařízení v roce 1993 (Rozga et al. 1993) se za posledních 20 let tento výzkum posunul od úspěchu v použití prasečích jater jako dočasné náhrady poškozených jater pacienta čekajícího na jaterní transplantaci (Borie et al. 2001), přes úspěšnou decelularizaci prasečích jaterních štěpů (Mirmalek-Sani et al. 2013), až k přípravě trojrozměrného skafoldu vhodného k rekolonizaci (Yagi et al. 2013; Moulisová et al. 2020) a k jeho následné transplantaci (Ko et al. 2015). Přes intenzivní výzkum je transplantace prasečích jater do těla člověka stále omezena nedostatečnou znalostí kompatibility prasečích jater a imunitního systému humánního příjemce (Sykes a Sachs 2019). Prasečí játra se však ukázala jako vhodný modelový orgán pro testování kryoprezervačních a perfúzních metod uchování jater z nežijících dárců. Recentní studie na prasečích modelech navíc vyzdvihují klinický potenciál normotermických perfúzních metod a v současné době se čeká na potvrzení aplikovatelnosti výsledků v klinických randomizovaných studiích (Jiang et al. 2018). První dostupná metaanalýza recentních klinických aplikací potřebu potvrzení aplikovatelnosti výsledků pouze znovu opakuje (Muller et al. 2020).

### *1.1.2 Využití prasečích jater pro jaterní resekce a small-for-size syndrom*

Ideální technika jaterní resekce má být jednoduše proveditelná, má se pojit s relativně nízkými krevními ztrátami a má umožnit efektivní a bezpečnou transekcí, bez nutnosti okluze přívodních cév, která se snoubí s rizikem pooperační jaterní dysfunkce (Athanasidou et al. 2017). V tomto kontextu byla prasečí játra shledána velice vhodným modelovým orgánem pro svou podobnost ve velikosti s játry lidskými a bylo již publikováno několik chirurgických technik rozsáhlých hepatektomií (Court et al. 2004; Bucur et al. 2017) včetně laparoskopického přístupu (Ellebrecht et al. 2018). Hlavní komplikací rozsáhlé hepatektomie je jaterní selhání z důvodu nedostatečného zbytkového objemu jater (Golriz et al. 2017), nebo obecněji tzv. syndromu small-for-size (Kelly et al. 2009; Hessheimer et al. 2014; Golriz et al. 2016). U prasete domácího se ukazuje, že pravděpodobnost rozvinutí jaterní insuficience při resekci jater o více než 2,3 % celkové hmotnosti prasete je 65 %, a proto je prasečí model významným indikátorem pro modelování jaterního selhání po hepatektomii (Pagano et al. 2012). Navíc, v kombinaci se zavedením ligace/embolizace portální žíly na prasečím modelu, mohl být ustaven preklinický model údajně náhodně použité procedury ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) (Schlitt et al. 2017) a tedy chirurgické terapie do té doby neresekabilních pacientů (Zhang et al. 2014; Croome et al. 2015). Tato procedura spočívá v současném podvázání v. portae a protnutí jaterního parenchymu. Zásadním přínosem této techniky je zabránění tvorby arterio-portální a proto-portálních zkratů při podvazu větve v. portae, což má za následek urychlení regenerace zbytkového parenchymu, omezení lokálního růstu nádoru a šíření jeho metastáz (Zhang et al. 2014). Na základě prasečího modelu pak byla ustanovena tato procedura i v klinické praxi (Suliman et al. 2019).

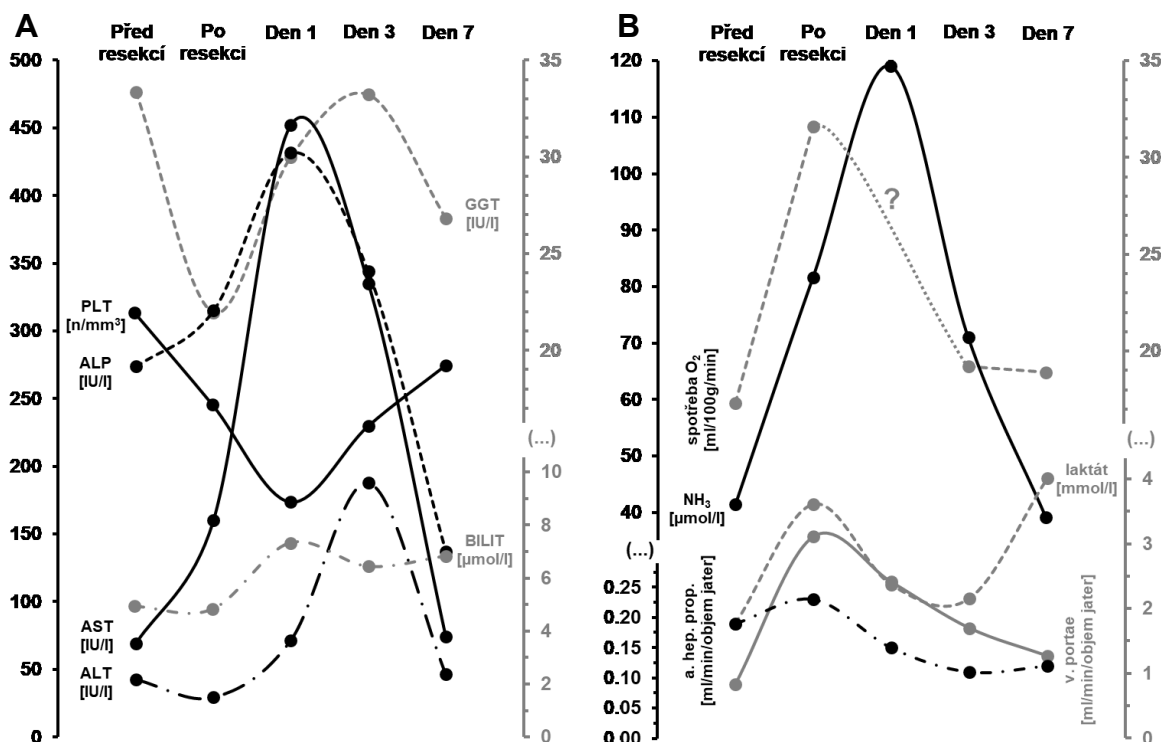
### *1.1.3 Využití prasečích jater pro nácvik jaterních ablací*

Jaterní ablace je minimálně invazivní postup, při němž je odstraněna patologická část jaterního parenchymu perkutánně, intra-arteriálně, nebo je zcela neinvazivní. V praxi bylo zavedeno několik ablačních technik: mikrovlnná ablace, perkutánní etanolová injekce, transkatetrální arteriální chemoembolizace (TACE) (Kudo 2018), radiofrekvenční ablace, ireverzibilní elektroporace, intersticiální laserová fotokoagulace, kryoablace, elektrolytická ablace a zcela neinvazivní ablace fokusovaným ultrazvukem vysoké intenzity. Všechny tyto ablační metody byly testovány, optimalizovány a vyhodnocovány na prasečích modelech (Gilbert et al. 1986; Huang et al. 1991; Tapani et al. 1994; Vaughan et al. 1994; Tapani et al. 1996; Shinmoto et al. 1997; Shibata et al. 2000; Wemyss-Holden et al. 2000; Lippert et al. 2003; Seifert et al. 2003; Rubinsky et al. 2007; Parmentier et al. 2009; Lin et al. 2011; Dreher et al. 2012; Kawamura et al. 2012; Klein et al. 2019; Zheng et al. 2019; Izzo et al. 2020). Zásadním přínosem byl pokrok v zobrazovacích metodách, což umožnilo nejen zavedení těchto metod, ale také jejich následné zpřesnění. Detailní zobrazení poškozené oblasti v kontextu cévních stromů vede k optimalizaci rozsahu zákroku, minimalizaci krevních ztrát a asociovaných následků. Především pak pro transarteriální postupy je znalost anatomie konkrétního cévního řečiště jater nezbytná.

### *1.1.4 Nezbytnost využití prasečích jater pro studium jaterní regenerace*

Regenerační schopnost jater je známa již od starověku a oproti jiným regenerujícím tkáním není závislá na specifické skupině progenitorových či kmenových buněk (Michalopoulos a DeFrances 1997). Ztráta jaterního parenchymu může být způsobena podáním hepatotoxických látek, nejčastěji však vzniká chirurgickým odstraněním části parenchymu





**Obr. 1** Změny parametrů asociovaných s regenerací jater prasete domácího po 75% jaterní resekci. V grafu A jsou zobrazeny hodnoty jaterních testů odebraných prasatům domácím (Large White) ve stáří tři měsíce a o průměrné hmotnosti 32,9 kg ( $\pm 5,3$  kg). V grafu B jsou zobrazeny další parametry asociované s jaterní regenerací po jaterní resekci. Černě zobrazeným hodnotám odpovídá černá osa y, tmavě šedě zobrazeným křivkám odpovídá tmavě šedá rozdělená osa y. Např. v grafu A lze hodnoty GGT odečíst z horní poloviny pravé (tmavě šedé) osy y, hodnoty BILIT z dolní poloviny této osy. Jednotky jsou uvedeny u příslušných parametrů v grafu. Zdroj dat: Bekheti et al. 2019.

(Mortensen a Revhaug 2011). Po jaterní resekci regeneruje zbytkový parenchym proliferací všech zralých jaterních buněčných populací (Michalopoulos 2007). Na rozdíl od morfometrických parametrů jaterní regenerace prasečích jater jsou funkční parametry jaterních funkcí prasete domácího dobře známy (obrázek 1), ovšem publikované údaje nejsou vždy shodné (Ekser et al. 2012).

Je třeba uvést, že nejčastěji je jaterní regenerace zkoumána na myších modelech (Michalopoulos 2017) a právě na myším modelu byly nahrazeny starší hypotézy indukovaní jaterní regenerace (Mortensen a Revhaug 2011) hypotézou, že jaterní regenerace je určována především signalizací žlučových kyselin – zvýšená hladina žlučových kyselin indukuje replikaci DNA hepatocytů (Huang et al. 2006). Nově byl však zaveden model trvalého jaterního poškození s potlačením jaterní regenerace na prasečím modelu kombinací chirurgických metod a podáním hepatotoxických látek (Inomata et al. 2018).

Přestože výzkum na myších a potkaních játrech pokročil k zásadnímu humanizování těchto modelů, nejsou především kvůli své velikosti pro studium chirurgické regenerace vhodné (Mortensen a Revhaug 2011), potkaním játrům navíc chybí žlučník. Oproti tomu jsou prasečí játra svou velikostí podobná játrům lidským, jejich metabolické funkce odrážejí lidské enzymatické vzorce, dokonce byla zjištěna překvapivá fyziologická a biochemická podobnost jater prasete domácího a člověka s potenciálním využitím pro výzkum farmakodynamiky (Tang a Mayersohn 2018), kdy byly prasečí hepatocyty navrženy pro výzkum nových humánních léčiv (Langsch et al. 2009). Lidské hepatocyty byly navíc

úspěšně aplikovány v bioarteficiálním jaterním prasečím modelu (Shi et al. 2016) a další výzkum ukazuje na potenciální klinickou aplikaci těchto poznátků (Selden et al. 2017). Prase domácí vykazuje i behaviorální shody s člověkem v cirkadiálním rytmu a typu a rytmu stravování (Renner et al. 2016). Další přednosti byly uvedeny výše. Základní přehledové studie, které se zabývají jaterní regenerací, uvádíme výše v kapitole 1.1 v tabulce 1, kvantitativní parametry pro výzkum jaterní regenerace popisujeme v kapitole 1.5.

## **Základní anatomické poznatky o játrech člověka**

### 1.2 Co se rozumí anatomickým popisem?

Anatomií se obvykle rozumí studium stavby živočišného těla jeho rozřezáváním (rozbořem při pitvě, disekci), v užším slova smyslu pak studium stavby těla lidského (Čihák et al. 2011; Standring 2020). Anatomie se zabývá jednak makroskopickým popisem (pohled prostým okem) a jednak mikroskopickým popisem stavby organismu (mikroskopická anatomie – histologie a cytologie), anatomický popis bývá často doplněn embryologickým a v menší míře i fyziologickým kontextem popisovaných struktur (Čihák et al. 2011; Standring 2020). V souvislosti s rozvojem experimentálního zkoumání zákonitostí stavby organismů pak hovoříme o morfologii (Čihák et al. 2011).

Ač existovala i paralelní a starší tradice magická – vědská a dynamická – čínská, v této práci se budeme držet morfologického aspektu anatomie, který můžeme sledovat ke staroegyptským kořenům doloženým v Ebersově papyru, v papyru Edwina Smithe a v Kahúnských papyrech (1900–1100 př. n. l.) (Magner 2005). Anatomické znalosti zde byly využívány při zvířecích i lidských mumifikacích, haruspiciích a terapeutických zákrocích, ovšem i přes tento široký záběr nebyly staroegyptské anatomické koncepty propracované (Magner 2005). Přes drobné technické neshody mezi historiky medicíny na tom, jaký zásah do těla již lze za anatomickou disekci považovat (Celesia 2012), pravděpodobně první doloženou systematickou disekci lidského těla provedl Herophilus v 3. stol. př. n. l. v Alexandrii a byl rovněž prvním, o němž víme, že ke zjištění průběhu onemocnění prováděl pitvy (Bay a Bay 2010).

Anatomický popis však není pouze popisem pro popis samotný, v rámci medicínského kurikula by měl jít ruku v ruce s pochopením kontextu a klinické significance popisovaných struktur (Lachman a Pawlina 2006). Vzhledem k relativně primitivním anatomickým znalostem jsou v tomto kontextu překvapivé poměrně brzké doklady „medicínského“ popisu jater a to v souvislosti s haruspiciemi: především babylónská, asyrská a staroegyptská hepatoskopie, vedla k relativně brzkým medicínským popisům jater, z nichž nejstarší se nám dochoval ve zmiňovaném Ebersově papyru (kol. 1550 př. n. l.). Od tohoto prvního tzv. mytologicko spekulativního medicínského období jsme v hepatologii za tři a půl tisíce let sice pokročili k biomolekulárním mechanismům jaterních onemocnění a jejich terapie (Kuntz a Kuntz 2008), ovšem anatomická znalost struktur, v nichž se tyto biomolekulární mechanismy uplatňují, je stále nezbytná (viz níže).

### 1.3 Makroskopický popis lidských jater

#### 1.3.1 Anatomie jater člověka

Játra leží v pravé brániční klenbě v břišní dutině. V této pozici jsou fixována zejména srůstem s bránicí v oblasti area nuda, závěsem přes vv. hepaticae a v. cava inferior, podporou břišních orgánů a nitrobřišním tlakem. Četné peritoneální závěsy mají pro fixaci jater minimální význam (Flament et al. 1982). Area nuda je ohraničena pomocí lig. coronarium dextrum et sinistrum, peritoneem přebíhajícím z facies diaphragmatica hepatis na bránici. Ligamentum coronarium se oboustranně sbíhá do peritoneálních duplikatur tvořících lig. triangulare dextrum et sinistrum. Ventrálně pokračuje lig. coronarium jako peritoneální duplikatura lig. falciforme hepatis, v jehož volném dolním okraji běží od pupku obliterovaná v. umbilicalis tvořící lig. teres hepatis. Široká duplikatura peritonea zvaná lig. falciforme hepatis rozděluje játra na dva anatomické laloky: lobus hepatis dexter et sinister.

Přes tenkou vrstvu řídkého vaziva, tela subserosa, je viscerální peritoneum připojeno k pevnému vazivovému obalu, tunica fibrosa (capsula Glissoni), která souvisí s tunica adventitia cév, vstupujících do jater, a perivaskulárně pokračuje až do interlobulárního vaziva.

Na játrech popisujeme facies diaphragmatica et visceralis, které do sebe kaudálně přecházejí přes hmatnou hranu – margo inferior hepatis. Na viscerální ploše jater jsou tři vklesliny ve tvaru písmene H oddělující čtyři jaterní laloky. Levou vkleslinu tvoří zářezy pro vazy: zepředu incisura ligamenti teretis přecházející ve fissura ligamenti teretis a dále do fissura ligamenti venosi; pravou vkleslinu tvoří jáma pro žlučník – fossa vesicae biliaris, a žlábek pro dolní dutou žílu – sulcus venae cavae. Uprostřed leží jaterní branka – porta hepatis, do níž běží zesílený okraj omentum minus zvaný lig. hepatoduodenale, obsahující cévy, žlučovody a nervové pleteně. Jaterní laloky pak popisujeme jako levý a pravý – lobus hepatis sinister et dexter, které jsou ventrálně na diafragmatické ploše odděleny sagitálně postaveným lig. falciforme hepatis, na viscerální ploše jsou pak mezi levým a pravým lalokem patrný kaudálně a vpředu ležící lobus quadratus a kraniálně a vzadu ležící lobus caudatus.

Jaterní řečiště dělíme na funkční a nutritivní. Funkční zásobení zajišťuje v. portae hepatis (dále jen v. portae), nutritivní a. hepatica propria. Žilní odtok je zajištěn obvykle třemi vv. hepaticae do v. cava inferior, míza odtéká podél žlučovodů přes lig. hepatoduodenale. U všech typů řečišť byla pozorována klinicky významná variabilita, ovšem varianty jednotlivých řečišť spolu nekorelují (Deshpande et al. 2002; Macdonald et al. 2005; Mlakar et al. 2005). Schéma větvení obou žilních řečišť se u člověka ustavuje již v šestém týdnu embryonálního vývoje (Hikspoors et al. 2017).

### 1.3.2 Duální cévní strom jater člověka

Játra mají duální zásobení krví prostřednictvím v. portae a a. hepatica propria, které se před vstupem do jater společně větví až do úrovně venul a arteriol. Tepenná a žilní krev se slévá buď před vstupem portálních venul do sinusoid, nebo arterioly ústí do sinusoid samostatně. Zdá se, že přísun tepenné krve bohaté na kyslík je pro správnou funkci jater nezbytný: okluze a. hepatica propria trombem má za následek ischemii jaterního parenchymu s nekrotickými ložisky a nekrózu žlučových cest (Pareja et al. 2010), které jsou opřádány větvemi této tepny (Eberlova et al. 2017). Portální žíla přivádí 75–80 % celkového množství krve, ovšem jaterní tepna přivádí přibližně 50 % potřebného objemu kyslíku. Tyto údaje se však liší v závislosti na aktuálním průtoku krve játry (Greenway a Stark 1971) a je třeba zohlednit reciproční regulační vztah mezi portálním řečištěm (přísun živin a kyslíku) a řečištěm a. hepatica propria (přísun kyslíku a zajištění jeho tlakového gradientu) v játrech (Rappaport 1980). Reciproční odpověď, tzv. HABR – hepatic arterial buffer response (Eipel et al. 2010), je umožněna díky přítomnosti arterio-portálních zkratů před vstupem portálních venul do jaterních sinusoid a díky regulaci vtoku arteriol do jaterních sinusoid (Richter et al. 2001; Eberlova et al. 2017).

Pro podrobnější popis větvení jaterních cév je důležitá alespoň základní znalost rozdělení jater do čtyř sektorů a osmi segmentů (Couinaud 1954). Játra jsou průběhem tří jaterních žil rozdělena do čtyř sektorů a s pomocí horizontální roviny procházející bifurkací v. portae na osm segmentů značených římskými číslicemi (blíže viz kapitola 1.3.7 a obr. 2). Vena portae se před vstupem do jater nejčastěji rozdělí v ramus dexter et sinister (94 % případů), ojediněle můžeme pozorovat trifurkaci (Varotti et al. 2004). Na převažující bifurkaci v. portae je založeno i základní funkční (vaskulární) dělení jaterní tkáně na pars hepatis dextra

et sinistra (dále jen „hemiliver“), které má odpovídat tzv. Rexově-Cantlieho linii (Rex 1888; Cantlie 1898). Rexova-Cantlieho linie je myšlená rovina spojující levý okraj subhepatického úseku dolní duté žíly a žlučník a má odpovídat vertikální rovině procházející ústím vena hepatica media do dolní duté žíly (van Gulik a van den Esschert 2010). Ko a kol. (2004) však ukázal, že průběh vena hepatica media odpovídá vaskulárnímu rozvodí v necelých 37 % případů, a že nejčastěji prochází hranice hemiliver VIII. jaterním segmentem. Důležitější se tak jeví rozdělení větví v. portae na tři sektorové kmene (trunci) a popis typu odstupu a typu bifurkace tzv. kmene anteriorního sektoru (anterior sectoral trunk) portální žíly (v přibližně 83 % případů vychází z ramus dexter v. portae), ze kterého vychází zásobení pravého paramediálního sektoru (Yu et al. 2011).

Arteriální zásobení jater zajišťuje a. hepatica propria, která se při vstupu jater rozdělí v levou a pravou větev pro příslušné partes hepatis (hemiliver). Tento obecný typ větvení a. hepatica propria je popisován u 52 až 80 % populace, aberantní jaterní tepny jsou popisovány v 31,4 % (Kishi et al. 2010) až 45 % případů (Sahni et al. 2016).

### 1.3.3 Žlučová drenáž lidských jater

Větvení obou výše uvedených řečišť sleduje také větvení žlučových cest. Intrahepatálně je žluč odváděna ze žlučových kanálků mezi jaterními buňkami přes ductuli biliferi (Heringovy kanálky), interlobulární, septální, oblastní (area), subsegmentové, segmentové do lobárních žlučových cest, které jsou oddílem extrahepatálních žlučových cest, začínajících v jaterní brance jako ductus hepaticus dexter (vzniká spojením dvou sektorových žlučovodů) et sinister (Kanno et al. 2000; Standing 2020). Výstup ductus hepaticus dexter z jater a jeho krátký předchozí průběh je na úrovni žlábků v lobus caudatus zvaném v anglickojazyčné literatuře Rouviere's sulcus (nemá oficiální latinský ani český termín), který je tak důležitým orientačním bodem při laparoskopické cholecystektomii (Singh a Prasad 2017).

### 1.3.4 Žilní drenáž lidských jater

Dle anatomických učebnic mají zajišťovat drenáž jater tři jaterní žíly (v. hepatica dextra, media a sinistra), které se u člověka vlévají do v. cava inferior, u prasete pak do jejího analogu – v. cava caudalis. Klinické studie však ukazují na poměrně velkou variabilitu typů napojení jaterních žil na dolní dutou žílu (Spratt 2016), navíc častějším případem je vytvoření společného kmene buď levé a střední, nebo pravé a střední jaterní žíly před jejich vyústěním do dolní duté žíly (Ming et al. 2012).

### 1.3.5 Mízní drenáž lidských jater

Játra produkují 25 až 50 % mízy procházející cestou ductus thoracicus. Míza je filtrována do prostoru mezi hepatocyty a fenestrovanými endotelovými buňkami jaterních sinusoid (spatium perisinusoideum, Disseho prostoru). Větší část mízy odtéká z jaterních lalůček centrifugálně do periportálního (Mallova) prostoru (obr. 3), menší část pak centripetálně do prostoru kolem v. centralis, případně z jaterních lalůček ležících povrchově difunduje subkapsulárně (Ohtani a Ohtani 2008; Tanaka a Iwakiri 2018). Míza je z jater odváděna povrchovým a hlubokým systémem do přilehlých uzlin. Protože a přestože hraje mízní systém důležitou roli v imunitní odpovědi organismu (transport antigenů a dendritických buněk do lymfatických uzlin), bývá plocha mízních cév zvětšena při jaterní fibróze a cirhóze a v blízkosti ložisek jaterního karcinomu a jaterních metastáz, a poskytuje také cestu pro metastazování karcinomů (Ohtani a Ohtani 2008; Stachura et al. 2016; Zhang et al. 2020).

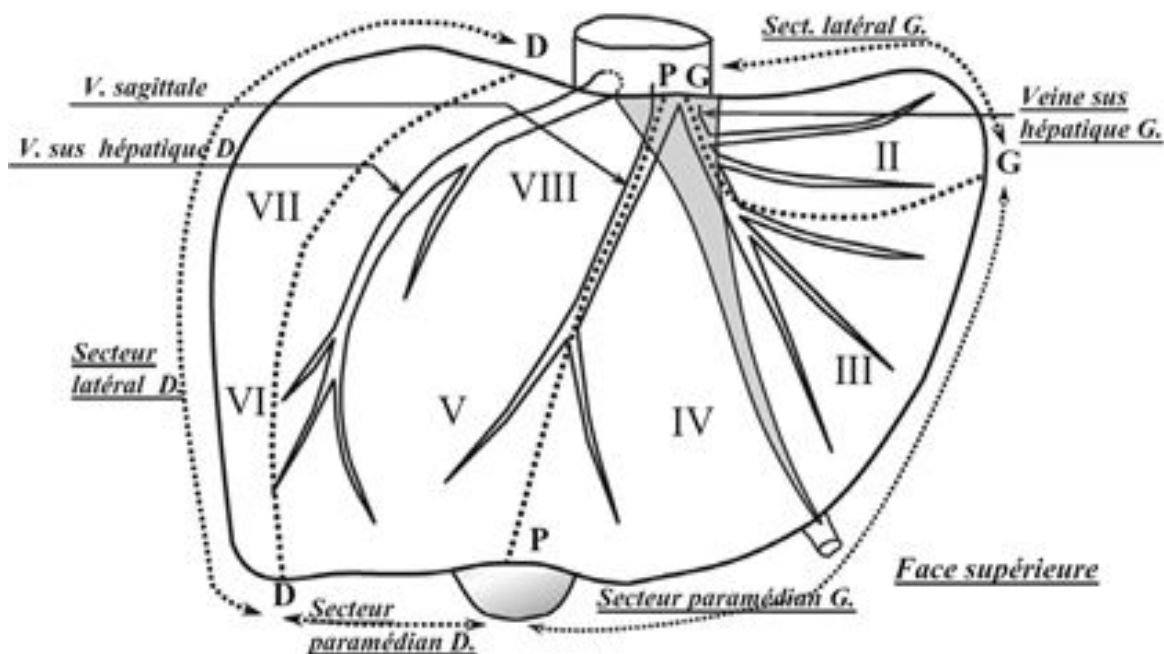
Lymfatické řečiště je tak úzce spjato např. s metastazováním kolorektálního karcinomu do jater (Zhang et al. 2020). Doposud neobjasněný je význam novotvorby jaterních lymfatických cév např. při virové hepatitidě a primární biliární cholangitidě (Tanaka a Iwakiri 2018).

### 1.3.6 Inervace lidských jater

Inervace jaterní tkáně je zajištěna sympatickými vlákny z nn. splanchnici thoracici sympatiku, parasympatickými vlákny z n. vagus a senzitivními vlákny z n. phrenicus. Vlákna sympatická vystupují z nucleus intermediolateralis segmentů T7 až T12, přicházejí cestou nn. splanchnici thoracici do ganglia coeliaca či do plexus mesentericus superior (Jensen et al. 2013). Parasympatická inervace přichází cestou nervus vagus (v gangliích se nepřepojuje). Oba typy vláken vycházejí společně z plexus coeliacus a do jater přicházejí perivaskulárně jako plexus hepaticus, jímž se dostávají až do nitra jaterních lalůček. Většina intrasinusoidálních vláken je sympatických (Mizuno a Ueno 2017). Plexus hepaticus obsahuje i viscerosenzitivní aferentní vlákna a pravděpodobně i aferentní nervová vlákna z nervus phrenicus (Tiniakos et al. 1996; Lutt 2009). Autonomní vlákna se podílejí na chemoreceptorové, osmoreceptorové a vazoreceptorové regulaci včetně jaterní regenerace (Tiniakos et al. 1996). Sympatická vlákna pravděpodobně ovlivňují i funkci hepatocytů, sinusoidálních endotelových buněk a jaterních hvězdčovitých buněk (Itoovy buňky) (Roskams et al. 2004). Za zvýšené koncentrace  $\text{Na}^+$  v portální krvi zprostředkovává sympatikus hepatorenální reflex, který se projevuje zvýšenou diurézou (Morita a Abe 2011). Autonomní nervový systém také hraje důležitou roli v regulaci metabolismu glukózy a udržování energetické rovnováhy (Jensen et al. 2013), ovšem o jeho nezbytnosti v této regulaci nepanuje shoda (Yi et al. 2010). Na zvířecích modelech bylo navíc prokázáno, že n. vagus zodpovídá za zpětnovazebný mechanismus detekce lipidů v játrech potkanů (Cox et al. 2004; Warne et al. 2007) a výsledky klinických studií naznačují, že by tomu tak mohlo být i u člověka (Kral 1978; 1979; Vijgen et al. 2013). Projekční bolest z jater je nespecifická, lokalizovaná bývá do epigastria. Naopak jaterní vazivový obal je inervován dolními mezižeberními nervy, dráždění vazivového obalu je vnímáno jako ostrá bolest a v případě postižení diafragmatické plochy se bolest promítá do pravého ramene jako tzv. frenikový příznak (odpovídá dermatomům C3–C5) (Standring 2020).

### 1.3.7 Rozdělení lidských jater do segmentů

Na základě praxe jaterních chirurgů vyvstala potřeba zmapovat úseky jaterní tkáně, které jsou vzhledem k cévnímu zásobení na sobě nezávislé a tvoří povodí, tzv. segmenty (dílce). Tyto části by pak bylo možno resekovat. Ač bylo členění jater do hypoteticky nezávislých částí známo z kreseb Francise Glissona (1597–1677) a Jean-Baptiste Marc Bourgerého (1797–1849), byl to až francouzský chirurg Claude Couinaud (Couinaud 1954), který navrhl systém funkčního dělení jater do čtyř sektorů a osmi segmentů na základě průběhů tří jaterních žil (obr. 2) – v. hepatica dextra, media et sinistra – a bifurkace v. portae a vyslovil hypotézu o jejich nezávislosti (Bonnichon 2007). Játra jsou členěna do osmi segmentů, které jsou značeny římskými číslicemi I až VIII, i když bylo také doporučováno značení arabskými číslicemi (Strasberg 2005). Játra jsou tzv. Rexovou–Cantlieho linií (viz výše v kapitole 1.3.2) rozdělena na dvě povodí (hemiliver), která jsou dále členěna na sektory a segmenty. Roviny procházející třemi jaterními žilami oddělují čtyři úseky jaterní tkáně – tzv. sektory. Pravá polovina jater je rozdělena rovinou procházející pravou jaterní žilou na přední a zadní sektor. Levá polovina jater rozdělena rovinou procházející levou jaterní žilou na levý paramediální sektor a laterální sektor. Tyto sektory jsou dále rozděleny transverzální



**Obr. 2** Rozdělení lidských jater do čtyř sektorů a osmi segmentů dle Couinaud 1954.

Jaterní sektory jsou odděleny tečkovanými čarami. Jaterní segmenty jsou označeny římskými číslicemi.

Zdroj: <https://oncohemakey.com/liver-anatomy-physiology-and-preoperative-evaluation/>, cit. 7.5.2021.

rovinou, která prochází bifurkací v. portae. Takto popisujeme segmenty II až VIII. Segment I odpovídá anatomicky lobus caudatus. Dle Couinauda (1957) odpovídají hemiliver, sektorům a segmentům první, druhá a třetí generace větví v. portae. Játra jsou tak členěna do osmi hypoteticky nezávislých segmentů. Klinický dosah této hypotézy je nesmírný, protože při případném nevratném poškození jaterního parenchymu by bylo možné poškozenou část parenchymu odstranit, a vzhledem k regenerační schopnosti jater by byl možný i návrat k normální jaterní funkci. Rozdělení jater do segmentů však neodpovídá anatomickému členění jater do laloků.

Přestože se s jaterním segmentem operuje v několika lékařských specializacích, je zarážející, že: 1. definice jaterního segmentu v mnoha anatomických učebnicích či atlasech chybí (Graaff 2002; Scanlon a Sanders 2015; Marieb et al. 2016; Tortora a Derrickson 2016; Marieb a Keller 2017; Netter 2017), v medicínských slovnících buď definice jaterního segmentu také chybí, případně je uvedena pouze definice segmentu obecně (Martin 2003; Melloni et al. 2003; Collin 2005; Dorland 2011; Venes 2017) a 2. v případě, že definice jaterního segmentu uvedena je, neexistuje definice jednotná a to jednak v medicínských slovnících (Dorland 2011; Mosby 2016), jednak v učebnicích anatomie (Sinnatamby 2011; Blumgart a Hann 2012; Čihák a Grim 2013; Grim et al. 2016; Agur a Dalley 2018; Ellis a Mahadevan 2018; Hudák a Kachlík 2018; Paulsen a Waschke 2018; Standring 2020) či gastroenterologie/hepatologie – v takto specializovaných učebnicích je obvykle zdůrazněna velká variabilita větvení jaterních cév (Saxena et al. 1999; Fasel et al. 2008; Kuntz a Kuntz 2008; Grisham 2009; Crawford et al. 2018; Hůlek a Urbánek 2018). V české hepatologii (Hůlek a Urbánek 2018) je sice kladen důraz na klinickou aplikaci a tak játra člení do segmentů v Couinaudových intencích aktualizovaných Bismuthem (1982), ovšem Bismuth (2014) své abstrahované stanovisko mezitím přehodnotil podle výsledků Majno et al. (Majno et al. 2014) směrem k „evidence based“ tzv. jaterním teritoriím na míru (tailored territorial liver resections).



Většina výše citovaných zdrojů vnímá společné větvení portální trias jako vzájemnou kopii jednotlivých řečišť, v klinických studiích však bylo přesvědčivě ukázáno, že jednotlivé typy větvení řečišť spolu nekorelují (Deshpande et al. 2002; Macdonald et al. 2005; Mlakar et al. 2005). Navíc učebnicový popis variability zásobení jaterního segmentu ve většině případů zohledňuje resekční praxi a tak popisuje pouze větvení v. portae a segment je pak popisován na základě svého zásobení konkrétní generací větve v. portae.

Vyřešení terminologických nejasností v oblasti anatomie jater a jaterních resekcí si dala za cíl Mezinárodní hepato-pankreato-biliární asociace a pomineme-li termíny pro různé typy jaterních resekcí, (znovu) zavedla termíny segment a sektor (Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association 2000). Definice segmentu a sektoru však zůstává i po této iniciativě problematická, a to ze tří důvodů: 1. ohraničení těchto jaterních částí tvoří roviny, ovšem prakticky jsou hranice jednotlivých povodí zvlněné a tvoří interdigitace (Fasel 2008), 2. předpokládá korelaci povodí jednotlivých řečišť, ovšem větvení jednotlivých řečišť spolu nekorelují (Deshpande et al. 2002; Macdonald et al. 2005; Mlakar et al. 2005), 3. dalším doposud nepojmenovaným problémem je definování segmentových cév jednotlivých řečišť kruhem: cévu jsme schopni označit jako segmentovou až když máme zmapováno celé jaterní řečiště a játra rozdělena v segmenty – jinými slovy je segmentová céva taková céva, která zásobuje segment. V důsledku je tak kruhová i definice jaterního segmentu pomocí cévního zásobení a drenáže.

### ***1.4 Mikroskopický popis jater člověka***

Větvení cév na makroskopické úrovni pokračuje až do mikroskopické úrovně, kdy můžeme sledovat vstup krve z arteriol do venul před vstupem do jaterního lalůčku, nebo se tepenná krev může vlévat i přímo do sinusoid jaterního lalůčku. Hrubá morfologie jaterního lalůčku je známá již od druhé poloviny 17. století (Hildebrand 1980). Do širšího povědomí se však stavba jaterního lalůčku dostala až objevitelskou prací původem irského anatoma a lékaře Francise Kiernana (Kiernan 1833). Jaterní lalůček, „lobulus venae centralis“ (lobulus hepaticus classicus, lobulus hepaticus polygonalis), je základní morfologickou jednotkou jaterního parenchymu (obr. 3). Je to polygonální (nejčastěji se uvádí tvar šestiúhelníku) prostorový útvar složený z jaterních buněk – hepatocytů, organizovaných do trámců, které se paprscitě sbíhají k centrální žíle – v. centralis, která odvádí krev z jaterního lalůčku do sublobulárních žil. Mezi trámci jaterních buněk jsou fenestrované endotelové buňky, které oddělují průsvit jaterních sinusoid od spatium perisinusoideum (Disseův prostor). Na stavbě sinusoid se podílí i hvězdicovité (Kupfferovy) buňky, které jsou součástí monocytů makrofágového systému. V sinusoidách se nacházejí specifické jaterní NK buňky („pit cells“). V Disseově prostoru se nacházejí perisinusoideální buňky (též Itoovy buňky, jaterní hvězdicovité buňky), které ve svých tukových kapénkách skladují ve formě retinylových esterů vitamín A. Do Disseova prostoru vybíhají cytoplazmatické výběžky (mikroklky) bazálního pólu hepatocytů, které zvětšují jejich absorpční povrch. Na žlučovém pólu hepatocytů dochází k tvorbě žluče a jejího vylučování do drobných žlučových kanálků, jejichž stěnu tvoří cytoplazmatická membrána sousedních hepatocytů. Mezi jaterní lalůčky zabíhá vazivo, které je pokračováním povrchového vazivového pouzdra jater. V tomto vazivu probíhají cirkumlobulární krevní, žlučové i lymfatické cévy a nervy. Mezi jaterním lalůčkem a portálním prostorem (obkružuje jaterní lalůček) popisujeme periportální prostor – tzv. Mallův prostor, kudy je odváděna část mízy.

### 1.4.1 *Systém jaterní mikrocirkulace, jaterní acinus a primární jaterní lalůček*

Jak bylo popsáno výše, játra mají duální krevní zásobení, které je pro správnou funkci jater nezbytné. Vzhledem k pozorovaným morfologickým projevům jaterních patologií byly navrženy dva koncepty funkčního rozdělení jaterního parenchymu: jaterní acinus (Rappaport a Wilson 1958) a primární jaterní lalůček (Matsumoto a Kawakami 1982).

Na základě variability v rychlosti průniku kontrastní látky skrz jaterní lalůček bylo navrženo funkční dělení parenchymu do zón v podobě jaterního acinu (Rappaport a Wilson 1958) (obr. 3). Toto dělení bylo potvrzeno dalšími studiemi zkoumajícími portocentrální metabolický gradient, rozdílnou genovou expresi a enzymatickou výbavu nebo rozdílnou funkci hepatocytů a je široce přijímáno nejen pro hepatocyty, ale i pro ostatní jaterní buňky (Lamers et al. 1997; Malarkey et al. 2005; Gebhardt a Matz-Soja 2014; Kietzmann 2017). Metabolické zóny byly také potvrzeny i na prasečím modelu (Wagenaar et al. 1994). Z hlediska popisu jaterní mikrocirkulace se však jako nejužitečnější jeví rozdělení portálního řečiště na část rozvodnou (poslední generací jsou interlobulární větve) a na část parenchymovou, ze které vycházejí tzv. inlet venules zásobující jaterní sinusoidy (Matsumoto a Kawakami 1982). Za použití kyselé fosfatázy zpřesnil metabolickou stavbu primárního lalůčku Teutsch (2005) (viz obr. 4). Pro pochopení těchto konceptů je důležité uvědomit si trojrozměrné uspořádání jaterního parenchymu a jaterních cév. Parenchymová část řečiště má striktní třígenerační schéma větvení, přičemž cirkumlobulární větve interlobulární venuly (v konceptech označena jako septální) obkružuje část klastického jaterního lalůčku a dává tzv. inlet venules, které dávají vznik mnoha sinusoidám. Odvodné řečiště ústí do v. centralis, která začíná jako drenážní pól ústí sinusoid a sbírá krev z přibližně šest cirkumlobulárních větví. Tato drenážní jednotka pak tvoří primární jaterní lalůček. Lobulus venae centralis je pak tvořen šesti až osmi primárními jaterními lalůčky. Podstatné na konceptu primárního jaterního lalůčku je to, že umožňuje vysvětlení pozorovaných vzorců gradientů metabolické aktivity a enzymatického histochemického barvení, které mají vzhledem ke klasickému jaternímu lalůčku spíše srpovitý tvar s vrcholem u portální trias než větvenovitý tvar, který bychom očekávali u acinárního konceptu (Matsumoto a Kawakami 1982; Teutsch 2005). Např. perivenulární hepatocyty jsou v porovnání s periportálními hepatocyty zapojeny více do metabolismu xenobiotik a jsou aktivnější v antioxidačních funkcích a v tomto kontextu v. centralis může pravděpodobně vytvářet anatomickou niku perivenózních kmenových buněk, které poskytují podporu při obnově hepatocytů při jaterní fibróze (Mak a Png 2020).

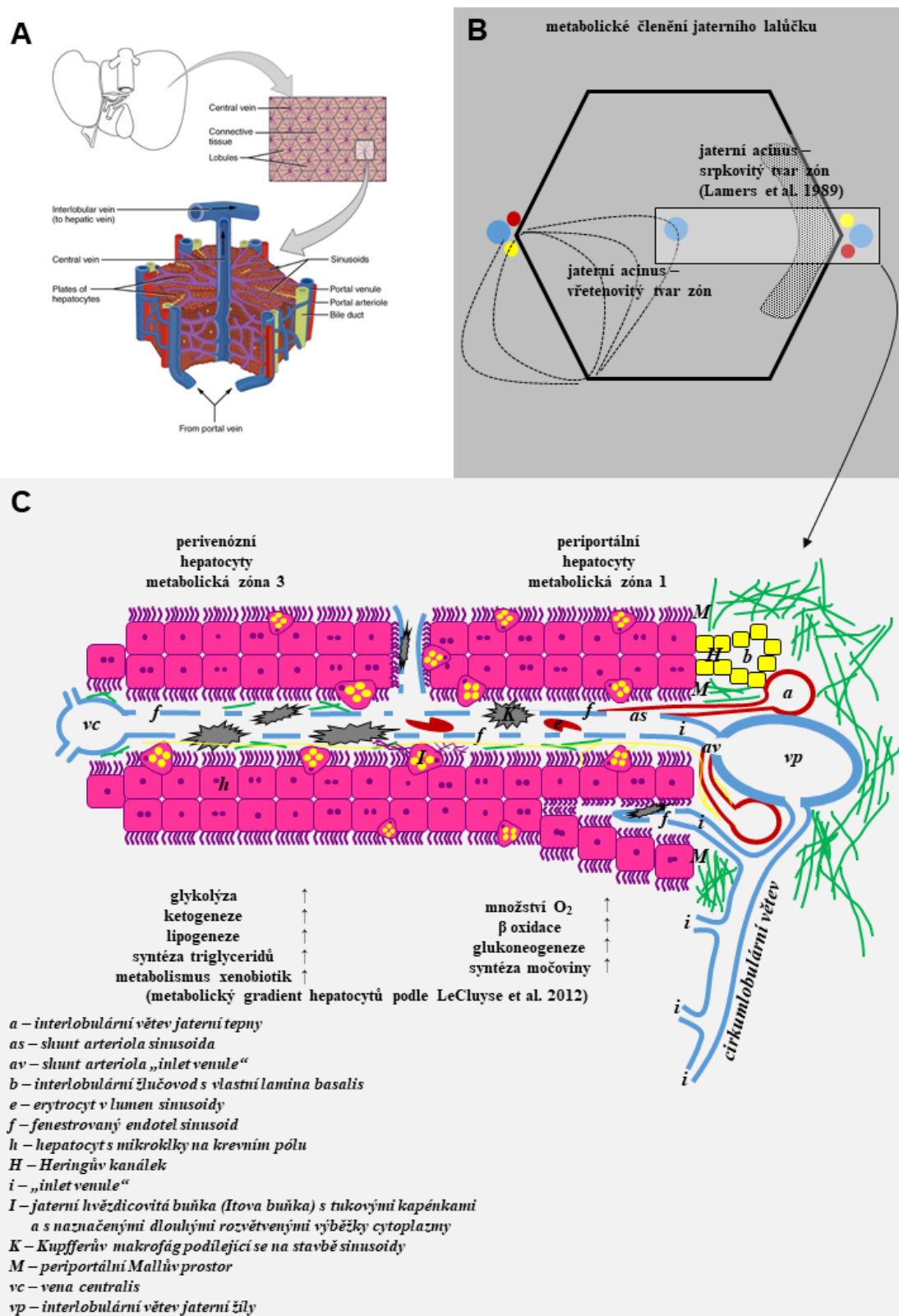
Regulace průtoku krve v rámci mikrocirkulace se na úrovni sinusoid odehrává za pomoci endotelových a Itoových buněk, které odpovídají za velikost průsvitu sinusoid. Výzkum přítomnosti sfinkterového mechanismu mikrocirkulace shrnul McCuskey (2008): endotelové buňky mohou zmenšit průsvit sinusoid buď zvětšením svého objemu, nebo se mohou smrštit v odpovědi na vasoaktivní látky. Míra zapojení Kupfferových buněk není známa, ovšem předpokládá se i jejich zapojení. U Itoových buněk byly prokázány jejich kontraktilní schopnosti jednak in vivo, jednak na perfúzním modelu. Evidence přítomnosti sfinkterů na inlet venulách i na odtoku sinusoid do v. centralis není průkazná – u zdravých živočichů nebyla v těchto místech prokázána přítomnost hladkosvalových vláken či jiných kontraktilních buněk (srov. Burkel 1970), stejně tak je přítomnost těchto sfinkterů kontroverzní u člověka (McCuskey 2008).

Játry neprobíhá pouze funkční krevní řečiště, stěny větších jaterních cév mají i nutritivní zásobení, které zajišťuje a. hepatica propria. Zkraty mezi tepenným a portálním řečištěm jsou zkoumány především v kontextu jaterních patologií (Wang et al. 2019), ovšem drobné

## Úvod

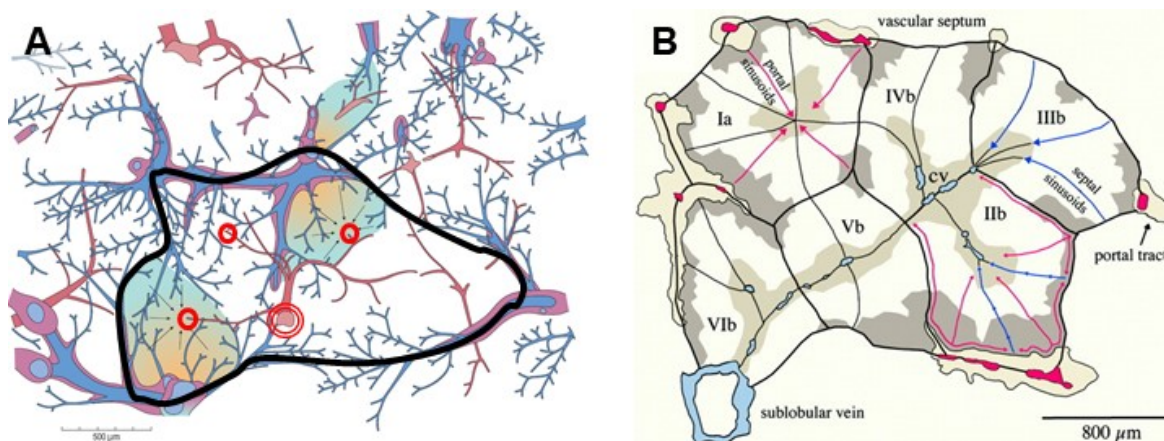
zkraty lze u zdravých lidí pozorovat jako vlévání periportální kapilární pleteně do portální venuly, jako vlévání peribiliární kapilární pleteně do periportálních sinusoid, nebo jako vylití arterioly do sinusoidy (Ahn et al. 2010).

# Úvod



**Obr. 3 Stavba jaterního lalůčku.**

Na rozdíl od popisu klasického (polygonálního, morfologického) jaterního lalůčku (A) je z hlediska pozorovaných metabolických a histochemických gradientů vhodnější koncept jaterního acinu (B). Na mikroskopické úrovni (C) je důležité zdůraznit přítomnost periportálního Mallovoho prostoru (M), do nějž je filtrována míza, a dvou typů zkratů mezi portálním a tepenným jaterním řečištěm (*as*, *av*). Aminergní, cholinergní a peptinergní nervová vlákna (žlutě) se dostávají do jaterního lalůčku k hepatocytům a hvězdicovitým buňkám z perivaskulárních pletení portálního prostoru Disseho prostorem. (A) Zdroj: <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, 19. června 2013. (B) a (C) vlastní kresba.



**Obr. 4 Funkční rozdělení jaterního parenchymu na primární mikrocirkulační jednotky.**

Na (A) je černě vyznačena hranice klasického jaterního lalůčku, jak by byla zachycena na histologickém řezu. Červenými soustřednými kružnicemi je pak označena vena centralis klasického jaterního lalůčku, jak je patrné, drenáž zajišťují cévy předchozí generace (červené kružnice), které se nacházejí pod rovinou řezu. Aplikace gradientu metabolismu kyselých fosfatázy na primární jaterní lalůček (ohraňčen černě) v kontextu klasického jaterního lalůčku (B). (A) převzato z Crawford a Alastair 2018, (B) převzato z Teutsch et al. 2005.

### 1.5 Morfometrické parametry jaterního parenchymu v hodnocení jaterního onemocnění

Výzkum jaterní regenerace má takřka stoletou tradici s přibližně 20000 publikovanými články (PubMed, „liver regeneration“, 24. 2. 2021) a více než deseti monografiemi (Apte 2015), proto se v této kapitole zaměříme pouze na morfometrické parametry jaterního onemocnění a následné regenerace související s naším výzkumem, což je jaterní vazivo a hepatocyty. V tabulce 1 výše (kapitola 1.1) uvádíme recentní přehledové práce, shrnující jednotlivé směry výzkumu jaterní regenerace.

Obecnou reakcí jater na inzult je aktivace časově a prostorově kontrolované zánětlivé odpovědi, zahrnující migraci buněk souvisejících se zánětem, depozici extracelulární matrix a nahrazení poškozených buněk (Cordero-Espinoza a Huch 2018). Regenerace jednotlivých jaterních buněk je charakterizována věrností buněčnému fenotypu s tím, že hepatocyty a cholangiocyty si mohou být vzájemně fakultativními kmenovými buňkami. Zdrojem jaterních sinusoidálních epiteliálních buněk a Kupfferových makrofágů mohou být buňky odvozené z kostní dřeně (Michalopoulos a Bhushan 2021). Studie zaměřené na patofyziologické mechanismy jaterního onemocnění, jaterní regenerace, na účinnost a toxicitu léků i na vyhodnocování chirurgických technik často vyžadují kvantifikaci. Kvantitativní parametry, které byly na játrech dosud vyhodnocovány, zahrnují celkový objem jater, objemovou hustotu především jaterního vaziva, průměrný objem hepatocytů a dalších jaterních buněk, celkové množství jaterních buněk a jejich objemová hustota (Jack et al. 1990; Karbalay-Doust a Noorafshan 2009; Marcos et al. 2016).

Optimální distribuce jaterního vaziva zajišťuje jednak kotevní strukturu pro ideální prostorové uspořádání hepatocytů, sinusoidálních endotelových buněk (DeLeve a Maretta-Mira 2017), Kupfferových buněk (Krenkel a Tacke 2017), Itoových buněk (Friedman 2008) a cholangiocytů (Yoo et al. 2016), jednak slouží k přenosu prostorově organizované buněčné signalizace (Hynes 2009). Nadměrná sekrece proteinů extracelulární matrix (ECM) ovšem mění jaterní architekturu, ztěžuje jaterní cirkulaci, a tím omezuje správné fungování hepatocytů. Excesivní zmnožení ECM tak v důsledku vede k jaterní insuficienci, která může vést přes jaterní fibrózu až k jaternímu selhání. Hlavními typy kolagenů jaterní ECM, které jsou hodnoceny na jaterních biopsiích, jsou kolageny typu I, III, IV, V a VI. Bylo

přesvědčivě ukázáno, že se jejich množství mění při jaterní fibróze v závislosti na její etiologii (Karsdal et al. 2015). Hlavními jaterními fibrogenetickými buňkami jsou jaterní hvězdicové buňky (Itoovy buňky), portální fibroblasty, fibrocyty, transdiferencované buňky odvozené z kostní dřene na myofibroblasty, a pravděpodobně hepatocyty a cholangiocyty, které se přeměňují na myofibroblasty (Forbes a Parola 2011; Zhao et al. 2016; Kisseleva 2017).

Zvýšená produkce ECM vedoucí k jaterní fibróze či zjizvení jaterního parenchymu je významným ukazatelem stadia jaterních onemocnění jako hepatitida typu B, C a D (Batts a Ludwig 1995; Ishak et al. 1995; Bedossa a Poynard 1996; Zaitoun et al. 2001; Goodman 2007), alkoholem podmíněné poškození jater (Zaitoun et al. 1998; 2001; Sakhuja 2014; Lackner et al. 2017), nealkoholová tuková nemoc jater (NAFLD – nově bylo navrženo označení MAFLD (Fouad et al. 2020)), či nealkoholová steatohepatitida (NASH) (Zaitoun et al. 1998; Brunt et al. 1999; Kleiner et al. 2005; Takahashi a Fukusato 2014; Dulai et al. 2017), primární biliární cirhóza (Lindor et al. 2009; Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis 2014) a sklerotizující cholangitida (de Vries et al. 2015). Přes využívání sérových markerů (Cho et al. 2014; Chrostek a Panasiuk 2014; Li et al. 2014; Huang et al. 2017) nebo jaterní elastografie (Sandrin et al. 2003; Ferraioli 2019) k hodnocení stadia jaterního onemocnění, histologické hodnocení jaterní biopsie zůstává stále nezbytné (Lurie et al. 2015; Stasi a Milani 2016). Stále proto existují skórovací systémy, které na základě množství a lokalizace jaterního vaziva v kontextu jaterního lalůčku určují závažnost jaterního onemocnění a jeho prognózu (Scheuer 1991; Batts a Ludwig 1995; Ishak et al. 1995; Bedossa a Poynard 1996)

Vazivo bylo na základě polohy vůči klasickému jaternímu lalůčku a jeho strukturám kategorizováno jako portální či periportální – tyto bychom mohli zahrnout pod vazivo interlobulární, naopak vazivo pericelulární či perisinusoidální, pericentrální či perivenulární a periduktulární bychom mohli zahrnout pod vazivo intralobulární (Batts a Ludwig 1995; Brunt et al. 1999; Sakhuja 2014; Takahashi a Fukusato 2014). Na základě specifických oblastí a architektury množení jaterního vaziva pak bylo vyvinuto několik skórovacích systémů pro vyhodnocení množství a distribuce vaziva na rutinních jaterních biopsiích, přičemž nejpoužívanějšími jsou systémy Scheuer (1991), Ishak (Ishak et al. 1995) a Metavir (Bedossa a Poynard 1996): při chronické hepatitidě začíná fibrotizace v portálním prostoru a postupně tvoří hvězdicovité periportální jizvy a rozšiřuje portální prostor (Lefkowitz 2007). Steatofibróza při ALD začíná při v. centralis a šíří se perisinusoidálně (Zaitoun et al. 2001), což vede k tzv. bridgingu (centroportální a portoportální přemostění) a při přítomnosti regenerativních uzlíků může vyústit v jaterní cirhózu (Theise 2013). Podobné histopatologické charakteristiky byly sledovány u NAFLD/NASH s tou výjimkou, že chyběla počáteční pericentrální fibróza (Brunt et al. 1999; Kleiner et al. 2005; Takahashi a Fukusato 2014). Primární biliární cirhóza zahrnuje fibrózu malých intrahepatálních žlučovodů (Lindor et al. 2009; Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis 2014). Centrilobulární lokalizace vv. centrales je zachována, dokonce i při cirhóze. Sklerotizující cholangitida se projevuje vazivovým zjizvením žlučových cest, při konečném stádiu vede také k jaterní cirhóze (Hirschfield et al. 2013; de Vries et al. 2015).

Přes nesporné výhody malých zvířecích modelů (snadná genetická manipulovatelnost, krátký životní cyklus, cenová dostupnost, nízké nároky), jako jsou modely jaterní fibrózy u myši (George et al. 2003; Anstee a Goldin 2006; Machado et al. 2015) a potkanů (Yi et al. 2012; Nowatzky et al. 2013; Fakhoury-Sayegh et al. 2015), je využití malých animálních modelů s ohledem na velikostní, anatomické i fyziologické rozdíly značně omezené (Lossi

et al. 2016). Proto na nich není obvykle možné zkoumání portocentrální a portopotrální přemostující fibrózy (bridging fibrosis) a modelování mechaniky jaterního traumatu (další výzkumná témata shrnujeme v kapitole 1.2). Dle Arvtischer a kolegů (2011) mohou být k modelování humánní jaterní fibrózy a cirhózy využita prasečí játra. Fibróza byla na prasečích játrech prokazatelně indukována za pomoci CCl<sub>4</sub> (Zhang et al. 2009), alkoholu (Lee et al. 2017), vysoko tukové stravy či tzv. západní stravy (Panasevich et al. 2017) nebo za pomoci pentoxifylinu (Peterson a Neumeister 1996). Pro hodnocení stupně jaterní fibrózy prasat byl navržen systém stagingu jaterní fibrózy dle humánních standardů systému Metavir (Ishak et al. 1995; Zhou et al. 2014; Yin et al. 2017), ovšem s modifikacemi jednotlivých kvalitativních stádií (Huang et al. 2014a; 2017). Navíc Chen s kolegy (2013b) ukázali, že histologické vyhodnocení jaterní fibrózy u prasete koreluje s výsledky magnetické rezonance sleziny.

### 1.5.1 Kvantifikace jaterního vaziva

Morfologické (kvalitativní či semikvantitativní) hodnocení jaterní fibrózy je však zatíženo velkou intraobservační i interobservační chybou (Standish et al. 2006; Pavlides et al. 2017), což znemožňuje využití skórovacích dat v komparativních studiích nebo pro vyhodnocování neinvazivních metod pro hodnocení jaterní fibrózy. Lepší reprodukovatelnost je asociována s morfometrickou analýzou (kvantifikací) jaterního vaziva. Největší výhodou kvantifikace oproti semikvantitativním/morfologickým metodám odhadu množství vaziva v játrech je její výsledná hodnota kvantifikace na kontinuální, což nám umožňuje přesnější odhad množství vaziva na biopsii, a tím potenciálně i lepší predikci prognózy, přesnější odhad asociovaných komplikací při dané jaterní patologii a využití širší palety statistických nástrojů (Calvaruso et al. 2009; Huang et al. 2014b; Calvaruso et al. 2015). A protože se ukazuje, že množství jaterního vaziva pozitivně koreluje s histopatologickým stadiem jaterní fibrózy (Huang et al. 2014b), zavedením objektivního způsobu měření množství jaterního vaziva by mohlo navíc dojít ke zpřesnění neinvazivních metod určení závažnosti jaterní fibrózy – elastografie a sérové markery (Popper a Udenfriend 1970; Niemelä et al. 1990; Chen et al. 2013a; Ma et al. 2014; Ding et al. 2015; Nielsen et al. 2015; Yasui et al. 2019).

Při pokusech o kvantifikaci jaterního vaziva se obvykle využívá metod obrazové analýzy (Marcos et al. 2012). V případě obrazové analýzy však může dojít ke zkreslení výsledků při kvantifikaci z histologických řezů o různé intenzitě barvení nebo při jejich rozdílné tloušťce – tomu však lze předcházet do určité míry standardizací (Wright et al. 2003; Van Eycke et al. 2017). Zásadním problémem je pak tzv. prahování: nastavení prahové hodnoty jasů, pro odlišení vaziva od okolí, což může být zdrojem významného zkreslení výsledku (Drakesmith et al. 2015). Dalším zdrojem zkreslení bývá zvětšení a rozlišení analyzovaných snímků (Huang et al. 2013). Při využití stereologických metod (Mouton 2011) je sice potřeba počítat s větší časovou náročností vyhodnocování, na druhou stranu lze objektivně kvantifikovat i řezy o různé intenzitě barvení (např. Junatas et al. 2017; Mik et al. 2018). Analytické metody (např. Coronado et al. 2017) jsou sice nezávislé na pozorovateli, ovšem jsou jednak náročné na přístrojové vybavení, jednak jejich výsledek závisí na použité metodě přípravy vzorku (Klont et al. 2018). Nadějným se pak jeví použití tzv. second harmonic generation mikroskopie (Gailhouste et al. 2010), ovšem následná kvantifikace parametrů probíhá opět za pomoci obrazové analýzy.

### *1.5.2 Kvantifikace morfometrických parametrů hepatocytů*

Dalším z klíčových morfometrických parametrů jaterní regenerace jsou morfometrické parametry hepatocytů, především jejich množství a funkce. Hepatocyty tvoří přibližně 70–85 % objemových buněčné populace jater, zaujímají polygonální tvar s rozměry 20–30  $\mu\text{m}$  ve všech směrech. Hepatocyty hrají klíčovou roli v přirozené imunitě proti bakteriální infekci a jsou odpovědné za většinu jaterních funkcí (syntéza plazmatických bílkovin, mastných kyselin, lipoproteinů a žlučových kyselin; ukládání vitaminů a minerálních látek; metabolismus sacharidů; detoxifikace endogenních toxinů a xenobiotik; močovinový cyklus), a proto může být jakýkoli inzult, který má za následek dysfunkci hepatocytů, příčinou život ohrožujícího jaterního selhání (Zhou et al. 2016).

Pro kvantifikaci hepatocytů se obvykle užívá metod, které využívají zejména analýzu buněčné proliferace, obsahu DNA a koncentrace proteinů, případně obsahu cytochromu P450 ve zkoumaném jaterní homogenátu nebo jaterní buněčné suspenze (Carlile et al. 1997; Stegemann et al. 2000; Haga et al. 2005; Sohlenius-Sternbeck 2006; Deng et al. 2009; Miyaoka et al. 2012; Garrido et al. 2013; Best et al. 2015; Asaoka et al. 2016). Pro ověření výsledků těchto analýz je však zapotřebí nestranný odhad poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v játrech a jejich objemu, protože právě tyto parametry určují vlastnosti zkoumaného jaterního homogenátu či jaterní buněčné suspenze (Marcos et al. 2007). Je známo, že velikost hepatocytů a poměr jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů se liší mezidruhově i v závislosti na pohlaví (Rocha et al. 2001). Morfometrické parametry hepatocytů byly doposud za pomoci stereologických metod vyhodnocovány a publikovány pro myši, potkany i pro člověka (Altunkaynak a Özbek 2009; Karbalay-Doust a Noorafshan 2009; Odaci et al. 2009).



## **Základní anatomické poznatky o játrech prasete domácího**

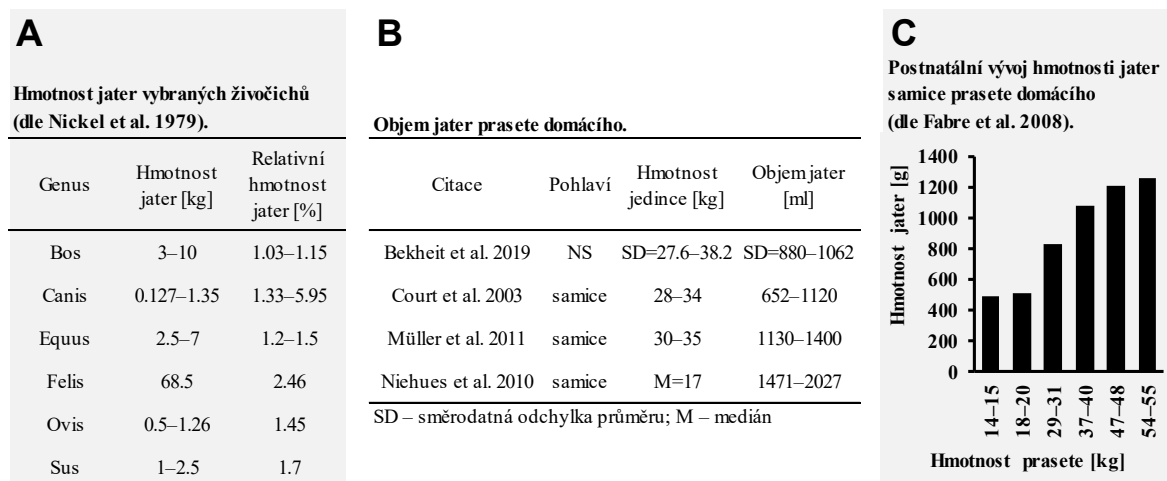
## **1.6 Makroskopický popis jater prasete domácího**

### *1.6.1 Anatomie jater prasete domácího*

Prase domácí (*Sus scrofa domesticus*) se pravděpodobně vyvinulo z divokého prasete jihovýchodní Asie před pěti miliony lety a jeho domestikace v Eurasii začala před 10000 lety (Bustad a McClellan 1966). V současné době není znám přesný počet plemen prasete domácího, přibližnou představu nám poskytnou informace na stránkách The Pig Site (<https://thepigsite.com/>), která spravuje údaje o více než 70 prasečích plemenech (Swindle a Smith 2015). Nehledě na plemeno, játra prasete domácího leží v pravém horním kvadrantu dutiny břišní v pravé brániční klenbě, přičemž nejkraniálnější bod jater se nachází na úrovni páteho mezižebního prostoru, kaudálně dosahují játra až k 14. žeburu (Nickel et al. 1979). Poloha jater je podobně jako u člověka podpořena peritoneálními závěsy lig. triangulare dextrum et sinistrum, které přechází do lig. coronarium. Lig. coronarium obíhá ventrální okraj v. cava caudalis. Další jaterní vaz, lig. falciforme hepatis, u starších jedinců tvoří jen úzký peritoneální pruh mezi diafragmatickou plochou jater a přední stěnou břišní (Nickel et al. 1979). Lig. falciforme hepatis začíná ve fissura umbilicalis neúplně oddělovací mediální laloky (či paramediální laloky, obr. 12, kapitola 4.1). Tato rýha současně označuje hranici mezi levou a pravou vaskulární polovinou jater (hemiliver) (Filipponi et al. 1995). Od jaterní branky odstupují dorzálním směrem lig. hepatoduodenale a lig. hepatogastricum, které společně vytvářejí omentum minus (Nickel et al. 1979).

Hmotnost prasečích jater koreluje s hmotností, délkou a s obsahem povrchu těla (Martínez de la Maza et al. 2019). Játra běžného laboratorního prasete domácího o hmotnosti 25 kg pak váží přibližně 0,59 kg, což činí 2,94 % hmotnosti jedince (Upton 2008). Ovšem vzhledem k aktuálnímu množství tuků a cukrů v játrech navíc hmotnost konkrétních jater podléhá značné variabilitě, u dobře živých jedinců je hmotnost jater vyšší v porovnání s podvyživenými jedinci. Se stárnutím jedince hmotnost jater opět klesá vlivem jaterní atrofie (Singh 2017). Pro játra samců kříženců plemen prasete domácího Landrance-Large White o mediánové hmotnosti 29 kg byla zjištěna hmotnost jater v rozsahu prvního až třetího kvartilu 0,58 až 0,92 kg (Martínez de la Maza et al. 2019), tito jedinci však byli staří dva až čtyři měsíce. Pro samice stejného hybridního plemene o mediánové hmotnosti 17 kg byla zjištěna hmotnost jater v rozsahu 1,47 až 2,03 kg (Niehues et al. 2010). Obvykle se hmotnost jater pohybuje v rozsahu 1 až 2,5 kg (Nickel et al. 1979), ovšem byly publikovány práce, v nichž byla hmotnost jater nižší (Filipponi et al. 1995). U novorozených selat játra zaujímají značnou část břišní dutiny a s věkem se jejich velikost snižuje stejně jako jejich relativní hmotnost z 3 % tělesné hmotnosti po narození na 1,5 % při pohlavní zralosti (Swindle a Smith 2015). Objem jater prasete domácího se obvykle pohybuje v rozmezí 652–2027 ml (obr. 5), ovšem velkou roli na výsledném objemu má použitá metoda výpočtu objemu: výsledky měření CT jsou o 13 % větší v porovnání s metodou měření objemu vytlačené kapaliny (water displacement method) (Niehues et al. 2010).

Facies diaphragmatica jater je spíše vyklenutá, facies visceralis pak vydutá. Na rozdíl od jater člověka není u prasete domácího pravá ledvina v úrovni jater, pravá ledvina se u prasete nachází kraniálněji (König a Liebich 2002). Na prasečích játrech popisujeme okraje, především ostrý margo ventralis a oblý margo dorsalis. Velká plemenná variabilita pravděpodobně stojí za pozorovanými rozpory mezi publikovanými pracemi: učebnice veterinární anatomie (König a Liebich 2002) popisují 5 laloků (lobus sinister lateralis, lobus sinister medialis, lobus dexter lateralis, lobus dexter medialis, lobus quadratus) spolu s processus caudatus, ovšem byly publikovány práce, kde byly popsány pouze 3 hlavní laloky:

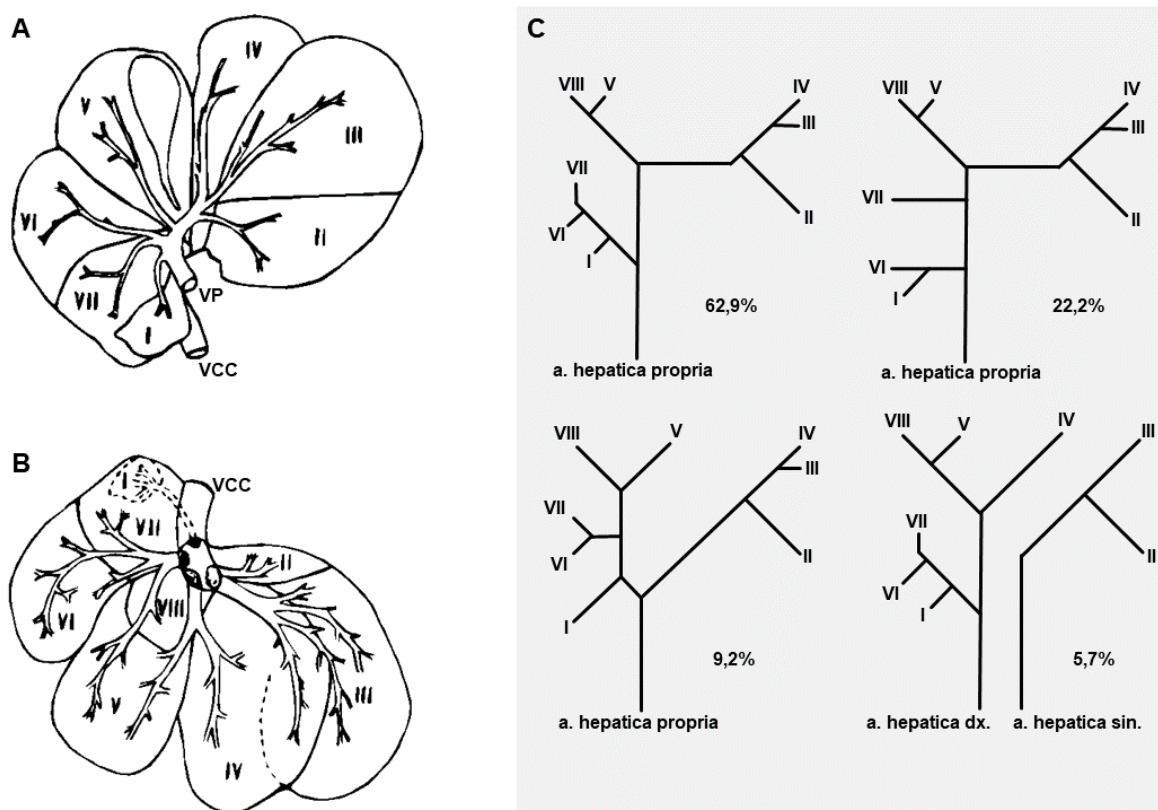


**Obr. 5 Hmotnost jater vybraných savců, objem jater prasete domácího a vývoj hmotnosti jater prasete domácího v ontogenezi.**

pravý, střední a levý (Camprodon et al. 1977; Filipponi et al. 1995). Court et al. (2003) zkoumal segmenty prasečích jater na korozivních preparátech 10 samic prasete domácího, kromě tří hlavních laloků vymezil laloků celkem 5 (lobus sinister lateralis, lobus sinister medialis, lobus dexter lateralis, lobus dexter medialis, lobus caudatus), lobus quadratus zde popsán nebyl. Laloky jsou odděleny hlubokými rýhami, které umožňují poměrně značnou pohyblivost jaterních laloků. Lobus sinister medialis et lateralis a často i lobus dexter medialis jsou v kontaktu s přední břišní stěnou v prostoru mezi oblouky žeber. Kvůli své velké pohyblivosti bývá lobus sinister lateralis vlivem tlaku žaludku vysunut výrazně vpravo (Nickel et al. 1979). Výzkum dále ukazuje na meziplemnou variabilitu ve velikosti jaterních laloků: Court et al. (2003) označil za nejobjemnější lobus sinister lateralis, kdežto Bekheit et al. (2017) lobus dexter medialis. Lobus quadratus, je-li přítomen, podobně jako u člověka nedosahuje na ventrální stranu jater, např. Court et al. (2003) lobus quadratus nepopisuje. Lobus caudatus buď bývá přítomen (Court et al. 2004), nebo se popisuje jako výběžek jaterního parenchymu zvaný processus caudatus (processus papillaris chybí). V. cava caudalis je obvykle zcela zavzata do jaterního parenchymu lobus/processus caudatus (Court et al. 2003). Protože Filipponi et al. (1995) nepopisuje u prasečích jater lobus/processus caudatus, považuje v. cava caudalis za zavzatou do lobus dexter medialis (resp. do pravého paramediálního laloku). Žlučník je zanořen do lobus dexter medialis a odděluje lobus quadratus – je-li přítomen (König a Liebich 2002).

### 1.6.2 Duální cévní zásobení jater prasete domácího

Jaterní branka se nachází na viscerální ploše jater, v. portae se obvykle dělí na levou a pravou větev několik centimetrů před vstupem do jaterního parenchymu před pravými laloky (Zanchet a Montero 2002; Court et al. 2003). Na doposud největším souboru 54 prasečích jater popsal Filipponi et al. (1995) nejčastější schémata větvení jaterních cév, která uvádíme na obr. 6. První větví v. portae je segmentová větev pro lobus caudatus – segment I, je relativně velká, odstupuje z dorzální části v. portae a bývá pro tento lalok jedinou segmentovou větví, v některých případech však může nejprve odstupovat společná větev s větvemi další generace postupně pro segmenty VI, I a VII (Bekheit et al. 2017). Další větev odstupuje do lobus dexter lateralis a zásobuje segmenty VII a VI, pak kmen v. portae zahýbá mediálně a obvykle dává větev/větvě pro segmenty VIII a V (lobus dexter medialis) (Filipponi et al. 1995; Court et al. 2004; Bekheit et al. 2017). Teprve pak se kmen v. portae



**Obr. 6** Cevní zásobení a drenáž jaterních segmentů prasete domácího.

Na (A) je zobrazeno zásobení jaterních segmentů v. portae (VP). Na (B) je znázorněna drenáž jaterních segmentů do jaterních žil a jejich ústí do v. cava caudalis (VCC). (C) ilustruje prevalenci typů větvení jaterní tepny pro jednotlivé jaterní segmenty. Zdroj: přepracováno dle Filipponi et al. 1995.

zanořuje do jaterního parenchymu, v němž se po horizontálním průběhu v délce přibližně 2,5 cm rozdělí do větve pro segment II (kraniální část lobus sinister lateralis), a pro společný kmen pro segmenty IV (lobus sinister medialis) a III (kaudální část lobus sinister lateralis) (Court et al. 2004; Bekheit et al. 2017). Od horizontální části v. portae dále nebyly pozorovány kolaterální větve v. portae, což umožňuje rozdělení jater prasete domácího na dvě vaskulární poloviny (hemiliver) (Filipponi et al. 1995). Pro obvyklé schéma větvení a. hepatica propria u prasete domácího (obr. 6) byly popsány dvě podobné varianty tak, že jedna popisuje její trifurkaci před vstupem do jaterního parenchymu (Bekheit et al. 2017) a druhá popisuje nejprve odstup větve pro segmenty I, VI a VII a pak bifurkaci, z níž vycházejí větve pro pravý mediální sektor (segment V a VIII) a pravý laterální sektor (segmenty II, III a IV) (Filipponi et al. 1995; Court et al. 2004). Je také potřeba počítat s velkou variabilitou méně prevalentních schémat větvení (Court et al. 2003).

### 1.6.3 Žlučová drenáž jater prasete domácího

Levá a pravá polovina prasečích jater má vlastní žlučovou drenáž, jejíž větvení sleduje větvení v. portae: levé hemiliver je drénováno levým jaterním žlučovodem většího kalibru, pravé hemiliver je drénováno dvěma menšími jaterními žlučovody (přední a zadní), které se obvykle slévají před spojením s levým žlučovodem (Filipponi et al. 1995; Court et al. 2003). Byly však popsány variace žlučové drenáže pravého hemiliver ve smyslu ústí pravého předního nebo zadního žlučovodu samostatně do ductus hepaticus communis (Court et al.

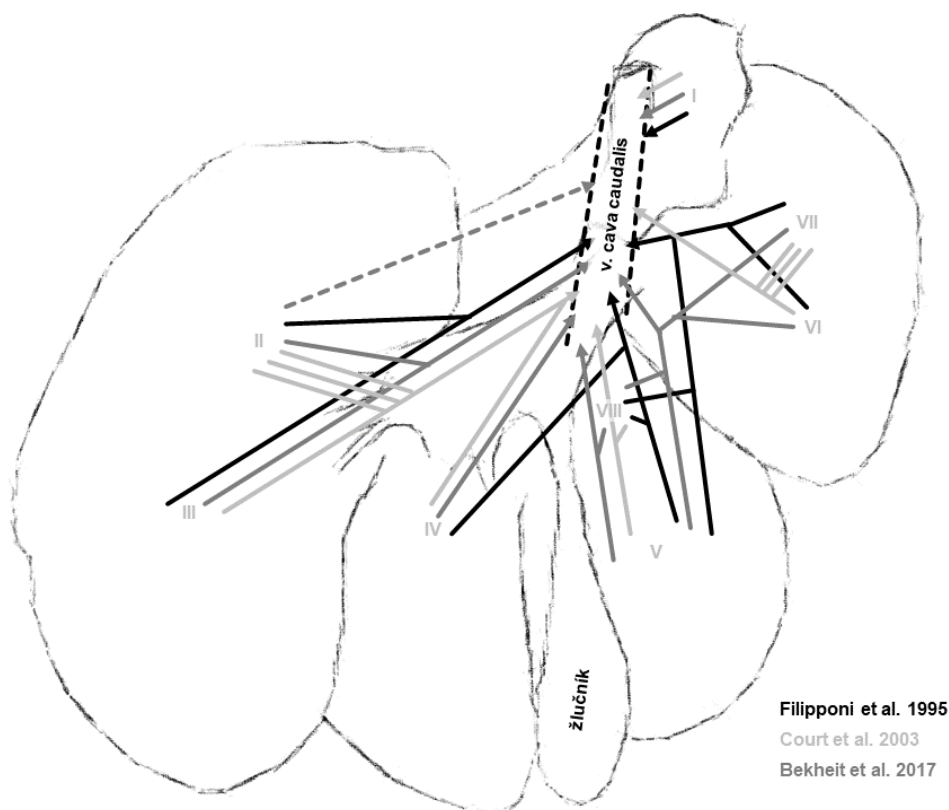
2003). Podrobnější informace o intrahepatálních žlučových cestách prasete domácího nám nejsou známy.

#### 1.6.4 Žilní drenáž jater prasete domácího

Autoři se shodují, že u prasete domácího jsou játra drénována čtyřmi jaterními žilami (Filipponi et al. (1995) je označuje jako suprahepatické, navíc nepanuje shoda v terminologii): pravou, střední (prostřední), levou a bezjemnnou žílou z perikaválního parenchymu lobus/processus caudatus (Filipponi et al. 1995; Court et al. 2003; Bekheit et al. 2017). Pro schéma předchozí generace větvení však nepanuje shoda (obr. 7).

Filipponi et al. (1995) popisuje v. suprahepatica sinistra, která drénuje segmenty II a III, v. suprahepatica mediana, která je krátkým kmenem, vznikajícím ze dvou přítoků z paramediálních segmentů (IV a V, VIII), v. suprahepatica dextra je opět krátkým kmenem vznikajícím ze dvou žil, z nichž jedna drénuje lobus dexter (segmenty VI a VII) a druhá lobus paramedianus dexter (segmenty V a VIII). Perikavální parenchym (jako segment I) je drénován drobnou žílou ústící samostatně do v. cava caudalis. Dále bývá přítomna v. hepatica dorsalis dextra, která drénuje dorzální část segmentu VII a vleává se buď do v. cava caudalis, nebo do pravé jaterní žíly. Filipponi et al. (1995) upozorňuje na velké množství anastomóz mezi různými jaterními žilami.

Podobně popisuje suprahepatické žíly i Bekheit et al. (2017). Shoduje se v drenáži segmentů II a III do v. suprahepatica sinistra s tím, že popisuje častou variabilní drenáž segmentu II samostatnou žílou ústící do v. cava caudalis. Pro segment IV (levý mediální sektor) uvádí samostatnou drenážní větev do v. cava caudalis jako normu a méně častou variantu drenáže



**Obr. 7 Variabilita žilní drenáže jater prasete domácího.**

Větvení jaterních žil podle Filliponi et al. 1995 (černě), Court et al. 2003 (světle šedě) a Bekheit et al. 2017 (tmavě šedě). Pohled na facies visceralis prasečích jater. Vlastní kresba.

do v. suprahepatica sinistra. Pro pravé jaterní laloky uvádí společný intraparenchymální kmen, který vzniká ze dvou větví drénujících segmenty VI, VII a V, VIII, a potvrzuje konstantní přítomnost jaterní žíly drénující hlubokou část jaterního parenchymu pravého laterálního laloku, která se však častěji vylévá do v. hepatica medialis dextra. Rovněž popisuje duální drenáž pravého mediálního sektoru (segmenty V a VIII). Pro segmenty V a VIII navíc uvádí variabilní drenáž do žíly pro levý mediální sektor. Je však potřeba upozornit na terminologickou nejednotnost s doporučením Mezinárodní hepato-pankreato-biliární asociace (2000) na pojmenování sektorů.

Court et al. (2003) popisuje odlišnou drenáž pro segmenty V a VIII, které drénuje pouze v. hepatica mediana dextra, pro lobus dexter lateralis neuvádí samostatnou drenáž části segmentu VI do v. cava caudalis, další odlišností je společný krátký kmen levé laterální a levé mediální jaterní žíly (drenáž segmentu II a III, respektive IV).

### *1.6.5 Mízní drenáž jater prasete domácího*

O lymfatické intrahepatální drenáži prasečích jater není známo mnoho. Extrahepatálně odchází hluboký jaterní lymfatický systém skrz porta hepatis do jaterních hepatických uzlin, které se nacházejí při jaterní brance, a povrchový jaterní lymfatický systém drénuje do kaudálních mediastinálních, frenických a sternálních uzlin (Nickel et al. 1979).

### *1.6.6 Inervace jater prasete domácího*

Neuroanatomie prasečích jater byla zkoumána v souvislosti s bisfenolem A a jeho vlivem na počet vláken jaterního sympatiku (Thoene et al. 2018) a parasympatiku (Thoene et al. 2017). Podrobnější neuroanatomické studie prasečích jater nám však nejsou známy.

### *1.6.7 Rozdělení prasečích jater do segmentů*

Autoři se obvykle shodují, že prasečí játra lze rozdělit do osmi jaterních segmentů (obr. 6) (Filipponi et al. 1995; Court et al. 2003). V pětialokovém popisu prasečích jater (bez lobus quadratus) odpovídají jednotlivým lalokům tyto segmenty: II a III pro lobus sinister lateralis, IV pro lobus sinister medialis, V a VIII lobus dexter medialis, VI a VII pro lobus dexter lateralis a I pro lobus caudatus (Court et al. 2003). Ovšem objevuje se názor, že podobně jako u lidských jater, je vhodnější prasečí játra členit do sektorů, kterých však Bekheit et al. (2017) popisuje pět.

## **1.7 Mikroskopický popis jater prasete domácího**

Histologická stavba klasického jaterního lalůčku prasete domácího je obdobná stavbě lidské (obr. 3). Na prasečích játrech byly zkoumány hepatocyty (Cullen et al. 1996; Vilei et al. 2001), Kupfferovy buňky (Caperna et al. 1987; Chihara et al. 2011), Itovy buňky (Wake a Sato 1993; Zou et al. 1998; Wake 2006), fenestrováný endotel (Caperna et al. 1987; Elvevold et al. 2004), jaterní vazivo (Nygård et al. 2015), tvar a velikost klasických jaterních lalůček (White 1939) a byl pozorován i analogický metabolický gradient (Wünsche 1985). Histologickou odlišností prasečích jater, na níž se autoři shodují, je větší množství interlobulárního jaterního vaziva, které obkružuje jaterní lalůček nejen v porovnání s játry lidskými, ale i v porovnání s dalšími zvířaty (Nickel et al. 1979; Madhan a Raju 2014; Singh 2017). U prasete domácího toto vazivo tvoří viditelná septa. Množství vaziva však bylo hodnoceno pouze kvalitativně, na nerandomizovaných vzorcích, nebo byl měřen obvod či šířka vazivových sept (Nebendahl et al. 2016; Skiepkó et al. 2020). Na základě trojrozměrné

## Úvod

rekonstrukce prasečích jater se navíc zjistilo, že nejčastějším tvarem prasečích jaterních lalůčků je pětiúhelník a nikoli učebnicový šestiúhelník (Ekataksin a Wake 1991). Předpokládá se, že obecná histologická stavba jater prasete domácího odpovídá stavbě jater lidských. Recentně byl na decelularizovaných jaterních skafoldech prasete domácího kvantifikován kolagen typu IV (Moulišová et al. 2020), ovšem další podrobnější informace o histologické stavbě jater prasete domácího nám nejsou známy.

## **Poznatky našeho výzkumu jater přestického černostrakatého prasete**



## 2 Cíle našeho výzkumu

### 2.1 *Východiska*

Znalost variability morfometrických parametrů hepatocytů a jaterního vaziva je klíčová pro plánování histologického vzorkování. Množství jaterního vaziva ovlivňuje funkčnost jater: hlavní komplikací jaterního onemocnění je narušení rovnováhy fibrogeneze/fibrolýzy ve prospěch fibrogeneze. Histopatologickým výsledkem porušené rovnováhy je jaterní fibróza. Mechanismus vzniku a šíření jaterní fibrózy je studován na malých i velkých zvířatech, tento výzkum je obvykle doprovázen analýzou regenerační kapacity a hojení jater. Regenerace jater je často spojena se zmnožením jaterního vaziva, tj. jaterní fibrózou nebo cirhózou (Goodman 2007). Vyšší podíl vaziva v játrech zdravého prasete domácího je dobře znám – vazivo ohraničuje lalůčky v. centralis (interlobulární vazivo), zabíhá i do jaterních lalůček (intralobulární vazivo), v nichž se vyskytuje ve formě občasné přítomných intralobulárních sept a retikulárního vaziva kolem jaterních sinusoid, malé množství vaziva bylo popsáno také kolem v. centralis (Ekataksin a Wake 1991).

Množství jaterního vaziva je obvykle odhadováno při rutinní analýze jaterních biopsií dle rozšířených skórovacích systémů (Scheuer 1991; Ishak et al. 1995; Bedossa a Poynard 1996). Standish et al. (2006) však poukázal na významná omezení při užívání těchto semikvantitativních či subjektivních skórovacích systémů: přítomnost velké interobservační a intraobservační chyby znemožňuje užití takto získaných výsledků pro komparativní studie nebo pro vyhodnocení neinvazivních metod hodnocení jaterní fibrózy. Z toho důvodu je nutné vytvořit objektivní, reprodukovatelnou metodu hodnocení množství jaterního vaziva s upřednostněním takové metody, která by užívala kontinuální škálu (Saxena 2011).

Hepatocyty hrají klíčovou roli v přirozené imunitě proti bakteriální infekci a jsou odpovědné za většinu jaterních funkcí, proto může být jakýkoli inzult, který má za následek dysfunkci hepatocytů, příčinou jaterního selhání (Zhou et al. 2016). Pro kvantifikaci hepatocytů se obvykle užívá metod, které využívají zejména analýzu buněčné proliferace, obsahu DNA a koncentrace proteinů, případně obsahu cytochromu P450 ve zkoumaném jaterní homogenátu nebo jaterní buněčné suspenzi (Carlile et al. 1997; Stegemann et al. 2000; Haga et al. 2005; Sohlenius-Sternbeck 2006; Deng et al. 2009; Miyaoka et al. 2012; Garrido et al. 2013; Best et al. 2015; Asaoka et al. 2016). Pro ověření výsledků těchto analýz je však zapotřebí nestranný odhad poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v játrech a jejich objemu, protože právě tyto parametry určují vlastnosti zkoumaného jaterního homogenátu či jaterní buněčné suspenze (Marcos et al. 2007).

### 2.2 *Objektivní kvantifikace podobnosti*

Pro prasečí játra však kvantitativní histologické parametry zahrnující běžnou interindividuální i intraindividuální variabilitu velikosti a objemové hustoty hepatocytů a množství interlobulární a intralobulárního vaziva v závislosti na poloze v kontextu cévního stromu jater doposud nebyly publikovány. Doposud bylo vazivo objektivně kvantifikováno za pomoci stereologie jen v játrech potkana (Fallowfield et al. 2014; Marcos et al. 2015a; Marcos a Correia-Gomes 2016; Hoy et al. 2018) a myši (Clapper et al. 2013), morfometrické parametry hepatocytů byly objektivně kvantifikovány rovněž u potkana (Marcos et al. 2016; Marcos a Correia-Gomes 2016), částečně u myši (Neves et al. 2006) a do jisté míry také u čllvěka (Moudi et al. 2018). Cílem našeho výzkumu tak bylo kvantifikovat morfometrické

## Cíle

parametry jaterních buněk a jaterního vaziva, a tím vytvořit referenční soubor pro plánování experimentů na prasečích játrech. Stanovili jsme následující otázky:

1. Jaká je normální variabilita v množství jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v játrech přeštického černostrakatého prasete?
2. Jaká je normální variabilita v objemu a v počtu jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v játrech přeštického černostrakatého prasete?

Těmito otázkami jsme se zabývali v práci Junatas et al. (2017).

3. Jaká je normální variabilita v množství jaterního vaziva u přeštického černostrakatého prasete?
4. Liší se množství jaterního vaziva mezi samci a samicemi přeštického černostrakatého prasete?
5. Jaký je podíl v rámci distribuce jaterního vaziva uvnitř jaterního lalůčku a vně jaterního lalůčku přeštického černostrakatého prasete?

Těmito otázkami jsme se zabývali v práci Mik et al. (2018).

Parametry hepatocytů i vaziva jsme kvantifikovali v každém z šesti jaterních laloků ze třech různých makroskopických oblastí jaterního parenchymu (ROI) ve vztahu k jaternímu řečišti v. portae (periportální ROI) a v. cava caudalis (parakavální ROI) a na jaterní periférii (periferní ROI). V této souvislosti jsme také na naší sbírce korozivních preparátů a na játrech vyjmutých v rámci aktuálního výzkumu (Malečková et al. 2021) prozatím preliminárně zhodnotili i proklamovanou podobnost anatomie a segmentového uspořádání jaterního parenchymu prasečích a lidských jater:

6. Jaké je schéma větvení segmentových větví v. portae u přeštického černostrakatého prasete?
7. Jaký je podíl levé a pravé větve v. portae na zásobení jater u přeštického černostrakatého prasete?

K zodpovězení těchto otázek jsme použili materiál z prací Eberlova et al. (2017), Pálek et al. (2018), Malečková et al. (2021) a přehledové práce Malečková et al. (2019) a Eberlova et al. (2020).

### 3 Materiál a metody

#### 3.1 Charakteristika zkoumaných prasat a popis vyjmutí jater

Vzorky pro kvantifikaci morfometrických parametrů hepatocytů a jaterního vaziva stejně, jako játra pro segmentovou analýzu pocházejí z přeštického černostrakatého plemene prasete domácího (Vrtková 2015).

Prasečí játra jsme získali ve čtyřech fázích (tabulka 2). Játra pěti samců a dvou samic sloužily ke kvantifikaci morfometrických parametrů hepatocytů (Junatas et al. 2017), pro kvantifikaci morfometrických parametrů jaterního vaziva jsme soubor rozšířili o játra jednoho samce a čtyř samic na celkem 12 jedinců, šest samců a šest samic (Mik et al. 2018). Zvířata byla stáří 9 až 15 týdnů o váze 25 až 45 kg. Pro zkoumání větvení v. portae byla použita játra ze studií korozivních preparátů jater (Eberlova et al. 2017; Pálek et al. 2018) navýšená na celkový počet 20 jater, z nichž však bylo možno vyhotovit CT snímky v dostatečné kvalitě pouze u šesti jedinců (věk 7–16 týdnů, hmotnost 18–52 kg). Anatomické poznatky jsme doplnili na materiálu ze studie modelování tupého poranění jaterního (Malečková et al. 2021).

**Tab. 2 Přehled našich výzkumných témat, využitých studií a materiálu.**

Zaměření výzkumu	Publikované práce	Počet jedinců
Morfometrie hepatocytů	Junatas et al. 2017	7 (♂5, ♀2)
Kvantifikace jaterního vaziva	Mik et al. 2017	7 (Junatas et al. 2017) +5 = (♂6, ♀6)
Větvení v. portae	Eberlová et al. 2017, Pálek et al. 2018	6
Anatomie prasečích jater	Eberlová et al. 2020*, Malečková et al. 2021	18

\* přehledové sdělení

##### 3.1.1 Hepatektomie

Ve všech čtyřech fázích odběru jater probíhal proces vyjmutí jater obdobně. V Biomedicínském centru Lékařské fakulty v Plzni, byl prasatům intramuskulárně vpraven 1 mg atropinu, 200 mg ketaminu ( $5\text{--}10\text{ mg kg}^{-1}$ ) a 160 mg azaperonu ( $2\text{--}8\text{ mg kg}^{-1}$ ). Pro zajištění celkové anestezie byl prasatům kontinuálně podáván propofol ( $1\%$  směs  $5\text{--}10\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$ ) a fentanyl ( $1\text{--}2\text{ }\mu\text{g kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$ ). Během operace byla prasata intubována a byla zajištěna jejich mechanická ventilace. V případě nutnosti byla prasatům podána infuze k náhradě tekutin a k doplnění krevního objemu (Plasmalyte; Baxter, Vídeň, Rakousko, a Gelofusine; B-Braun, Maria Enzersdorf, Rakousko). Všechny operační procedury probíhaly v aseptickém a antiseptickém prostředí. Po vyjmutí jater byla zvířata utracena v hluboké anestézii nitrožilní aplikací kardiplegického roztoku (KCI) a ihned po utracení byla jejich játra vyjmuta (dle zásady „Refinement“ směrnice Evropského parlamentu a rady 2010/63/EU).

Odběry byly provedeny dle platné legislativy a s povolením Ministerstva zemědělství ČR. Byly dodrženy stávající předpisy a směrnice pro chov a experimentální využívání zvířat v

souladu se zákonem č. 246/1992 upraveným vyhláškou č. 207/2004 s následným výkladem k vyhlášce č. 39/2009, zvířata obdržela humánní péči v souladu s Evropskou úmluvou na ochranu obratlovců používaných pro pokusné a jiné vědecké účely, projekty pokusů byly schváleny společnou etickou komisí Lékařské fakulty v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň.

### 3.2 Příprava korozivních preparátů

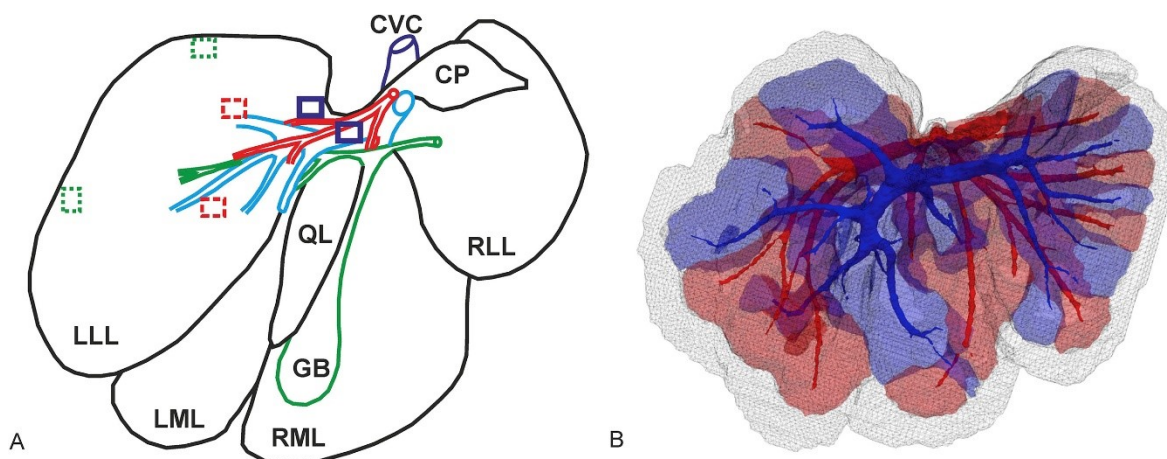
Pro optimalizaci přípravy korozivních preparátů jater prasete domácího bylo do cévního řečiště jater před jejich vyjmutím vpraveno přes suprahepatickou část kaudální duté žíly pět litrů heparinizovaného Hartmannovo roztoku ( $2000 \text{ IU l}^{-1}$ ). Po přerušení jaterních cév, byla játra opět propláchnuta stejnou cestou heparinizovaným Hartmannovo roztokem ( $10000 \text{ IU l}^{-1}$ ). Pro zajištění odtoku aplikovaného roztoku zůstaly v. portae i jaterní tepny průchozí.

Při vyjmutí jater pro přípravu korozivních preparátů byly v. portae a a. hepatica propria opatřeny kanylou a i s játry ponořeny do vody, abychom zabránili vniknutí vzduchu do cévního řečiště. K vyplnění cévních stromů jsme použili pryskyřici Biodur E20® (Biodur Products, Heidelberg, Německo), kterou jsme smíchali v poměru 100 g Biodur E20® Plus na 45 g katalyzátoru E2(0). Portální žíla byla proplněna pryskyřicí manuálně a jaterní tepna byla vyplněna pomocí mikromanipulátoru (Aharinejad a Lametschwandtner 1992). Poté, co pryskyřice vytékala z v. cava caudalis, jsme játra ponořili na 24 hodin do nádoby s vodou o pokojové teplotě. Po vytvrzení jsme játra umístili do 15% hydroxidu draselného pro odleptání jaterní tkáň (40° C; 2–3 dny). Po vyjmutí jsme játra vyprali v kohoutkové vodě a uskladnili v 50% denaturovaném alkoholu.

### 3.3 Odběr tkáňových bločků

Z každého ze šesti jaterních laloků jsme odebrali šest tkáňových bločků vždy po dvou ze tří různých oblastí ve vztahu k jaterním cévám: dva bločky jsme odebrali z jaterní periferie, dva bločky z parakavální oblasti a dva bločky z paraportální oblasti (obr. 8). Na jedna játra tak připadlo 36 tkáňových bločků (každý o rozměru přibližně 25 x 25 x 25 mm). Vzorky byly fixovány 10% pufovaným formaldehydem. Jaterní periferie byla definována jako oblast jaterního parenchymu do maximální hloubky jednoho centimetru od povrchu jater. Parakavální oblastí jsme označili jaterní parenchym v bezprostředním sousedství ústí jaterních žil do v. cava caudalis. Paraportální bločky pocházely z oblasti jaterního parenchymu při hlavních větvích v. portae do jednotlivých jaterních laloků.

Poloha bločku byla před rozřezáním randomizována pomocí tzv. orientátoru (Mattfeldt et al. 1990) podle postupu navrženého Nyengaardem a Gundersenem (2006) a Mühlfeldem et al. (2010). Nejdříve byl bloček umístěn na kruh rozdělený na 100 stejných dílů pomocí úseček procházejících středem tohoto kruhu (jako rozkrájený koláč) rovnoběžně se směrem 1–1. Dle náhodně vygenerovaného čísla z rozmezí 1 až 100 (Microsoft Excel, funkce RAND) byl uříznut a položen čerstvě uříznutým povrchem na druhý kruh, který byl rozdělen pomocí úseček procházejících úhly váženými hodnotami jejich kosinů. Bloček byl znovu rozříznut rovnoběžně s přímkou rovnoběžnou s nově náhodně vygenerovaným číslem. Tímto postupem jsme získali izotropní, nestranné, náhodné histologické řezy. Přestože můžeme hepatocyty považovat za izotropní objekty, a tak by bylo prosté vyjmutí tkáňového bločku a ukrojení histologického dostatečující (Mandarim-de-Lacerda 2003), bločky jsme znáhodnili uvedeným postupem pro jejich budoucí použití pro kvantifikaci mikrocév.



**Obr. 8** Odběrové schéma jaterních bločků prasečích jater pro kvantitativní histologii a relativní objem jednotlivých oblastí jaterního parenchymu.

(A) Schéma ukazuje viscerální plochu prasečích jater s obrysy levého laterálního laloku (LLL), levého mediálního laloku (LML), pravého mediálního laloku (RML), pravého laterálního laloku (RLL), lobus quadratus (QL) a lobus caudatus (většina laloku je přikryta cévami, proto je na schématu zachycen jen jeho výběžek – processus caudatus, CP). Na schématu je dále zachycen žlučník (GB) a v. cava caudalis (CVC). Jaterní tepna s větvemi je zakreslena červeně, v. portae s větvemi modře a větvení žlučových cest zeleně. Na příkladu LLL je znázorněno odběrové schéma tkáňových bločků z různých oblastí jater: paracavální oblast (tmavě modré obdélníky ohraničené souvislou čarou), paraportální oblast (červeně čárkované obdélníky a periferie (zeleně tečkované obdélníky). Z ostatních laloků byly tkáňové bločky odebrány obdobně. (B) Pro analýzu velikosti jednotlivých ROI byla naskénována výpočetním tomografem, na zobrazené rekonstrukci jsou játra orientována viscerální plochou. Vizualizace jednotlivých ROI ukazuje, že každý ze tří ROI zaujímal přibližně třetinu objemu jater – v tomto případě zaujímal červeně označený paracavální ROI 0,388 l, černě označený periferní ROI 0,427 l a modře označená periportální ROI 0,400 l. Objem cév jednotlivých ROI byl z výsledného objemu odečten. Zdroj: Mik et al. 2018.

### 3.4 Histologické zpracování tkáňových bločků

Pro kvantifikaci morfometrických parametrů hepatocytů byly po jejich zalití do parafinu z bločků ukrojeny dva náhodně orientované sériové řezy o tloušťce 16  $\mu\text{m}$ . Řezy jsme nanесли na silanizovanou histologickou sklíčku (SuperFrost® Plus slides, Menzel-Gläser, Braunschweig, Německo) a obarvili imunohistochemickou metodou PAS dle Romeis (1989) za použití PAS barvicí sady (PAS staining kit, Morphisto, Frankfurt, Německo) pro zvýraznění obrysů hepatocytů.

Pro kvantifikaci interlobulárního i intralobulárního vaziva jsme po jejich zalití do parafinu z bločků ukrojili tři náhodně orientované sériové řezy o tloušťce 3  $\mu\text{m}$ , z nichž jsme vždy jeden náhodně vybraný použili pro kvantifikaci. Po deparafinaci a zavodnění řezů jsme jádra obarvili jádrovou červení (Waldeck GmbH, Münster, Německo) a po jejich opláchnutí v destilované vodě jsme řezy diferencovali v 5% kyselině fosfowolframové a opět opláchnuli v destilované vodě. Kolagenní vlákna jsme pak obarvili půlprocentní anilinovou modří (Merck KGaA, Darmstadt, Německo).

#### 3.4.1 Korekce smrštění jaterní tkáně vlivem histologického zpracování

Histologické zpracování vzorku (formalinová fixace, dehydratace i zalití do parafinu) vede k zmenšení objemu vzorku (Dorph-Petersen et al. 2001; Gardella et al. 2003). Marcos et al. (2012) popsali 38% zmenšení objemu jater potkana mezi jejich vyjmutím a histologickým zpracováním, což mělo za následek menší objem kvantifikovaných buněk a jejich větší

hustotu v porovnání se stavem před zpracováním. Dle Marcose et al. (2012) můžeme v naší studii očekávat dva zdroje smrštění tkáně: 1. formalínová fixace a zalití do parafinu, 2. ztenčení silných řezů v ose z, jako výsledek procesu narovnání histologického řezu v teplé vodní lázni. Z toho důvodu jsme použili dvě korekce morfometrických parametrů hepatocytů.

Ad 1.: Zmenšení objemu vlivem fixace a zalití do parafinu jsme odhadli následujícím způsobem: z čerstvých jater prasete domácího jsme vyřízli 11 tkáňových bločků ve tvaru krychle (vazivové pouzdro nebylo součástí bločku), jejich rozměry jsme změřili pomocí posuvného měřidla s přesností 0,5  $\mu\text{m}$ , orientace bločku byla zachována po celou dobu histologického zpracování s tím, že jako osu z jsme označili směr kolmý k jaternímu povrchu. Po fixaci, dehydrataci a zalití jsme bločky rozřezali na 5  $\mu\text{m}$  silné řezy, z nichž jsme každý desátý obarvili hematoxylinem a eozinem. Průměrný poměr objemů po a před zalitím (SD) byl  $0,675 \pm 0,058$  (naměřené kvantitativní parametry jsme tedy upravili koeficientem  $1/0,675$ ), pro konkrétní osy pak byl poměr smrštění po a před zalitím následující:  $x'/x = 0,897 \pm 0,071$ ,  $y'/y = 0,938 \pm 0,043$  a  $z'/z = 0,803 \pm 0,033$ . Friedmanova ANOVA naznačila anizotropní smrštění ( $p = 0,002$ ), pomocí post-hoc Wilcoxonova znaménkového testu jsme odhalili větší míru smrštění bločku v ose z v porovnání s osou x ( $p = 0,003$ ) a s osou y ( $p = 0,008$ ).

Ad 2.: Velikost smrštění v ose z vlivem vyrovnání řezu v teplé vodní lázni jsme změřili pomocí z-stack tool v programu světelného mikroskopu Axio Imager Z2 (Zeiss, Vídeň, Rakousko): průměrná vzdálenost mezi první a poslední ostrou rovinou řezu byla 13  $\mu\text{m}$ , původní tloušťka mikrotomových řezů byla však 16  $\mu\text{m}$  – tím jsme získali poměrné smrštění v ose z  $13/16 = 0,8125$ . Z toho důvodu jsme kvantifikovaný objem hepatocytů i disektorové objemové hodnoty vynásobili koeficientem  $1/0,8125$ .

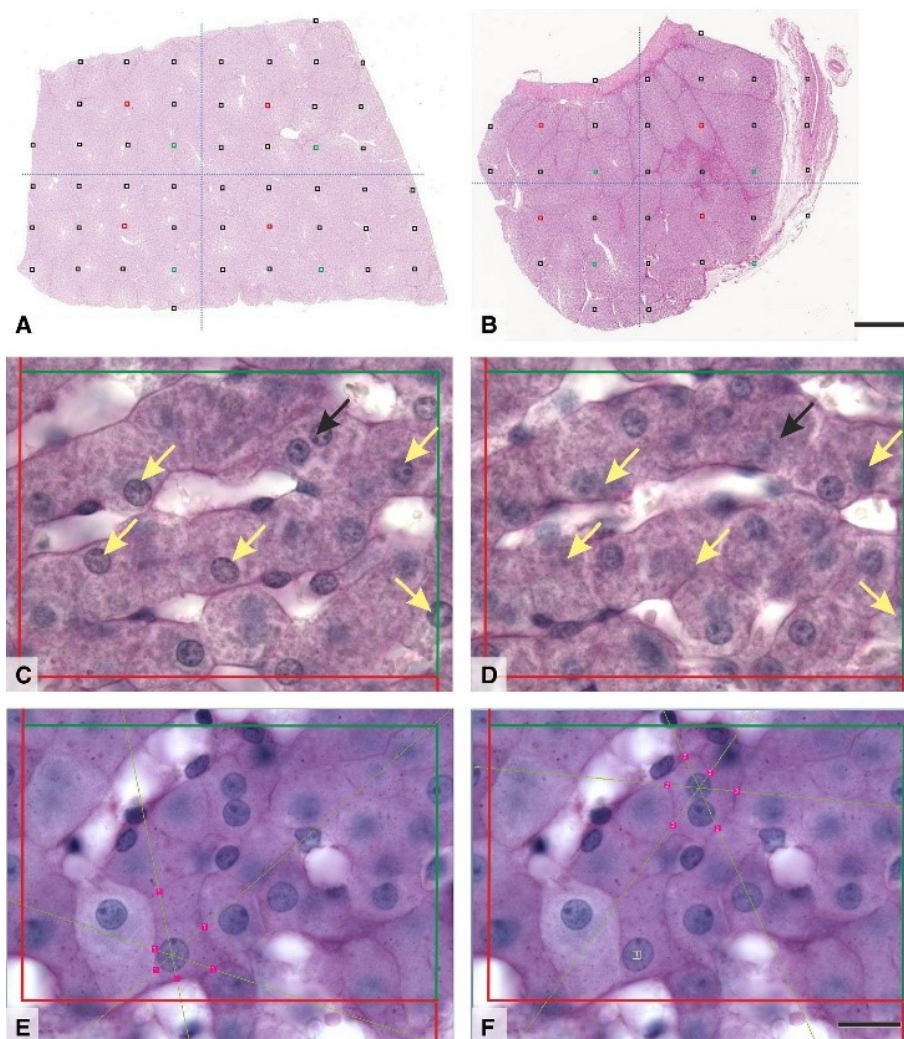
### **3.5 Mikroskopické vzorkování a kvantifikace morfometrických parametrů jaterních buněk a jaterního vaziva**

#### **3.5.1 Morfometrické parametry hepatocytů**

Ke kvantifikaci morfometrických parametrů hepatocytů jsme hodnotili 502 náhodně orientovaných histologických řezů, na nichž jsme zachytili vždy čtyři zorná pole (FOV). Pro zachycení FOV jsme použili mikroskop Leica DM2000 (Leica, Wetzlar, Německo), který byl vybaven kamerou Leica DFC425C a olejovým imerzním objektivem s 100násobným zvětšením (s numerickou aperturou 1,25). Samotné vzorkování proběhlo jako systematické náhodné vzorkování, kdy byly generováním náhodné dvojice čísel (funkce Microsoft Excel RAND) a určeny souřadnice prvního FOV jako vzdálenosti od levého a horního okraje zkoumaného řezu v  $\mu\text{m}$ . V závislosti na velikosti vzorku jsme vzdálenost mezi jednotlivými čtyřmi FOV proporcionálně upravili. Postup vzorkování shrnuje obrázek 9.

V dalším kroku jsme hledali hladinu ostrosti optických řezů. Rozestup mezi optickými řezy (krok na ose z na mikroskopu Leica DM2000) jsme ověřili pomocí mikroskopu Zeiss Imager.Z2 s kamerou AxioCam MRc5 (Zeiss, Vídeň, Rakousko) a s programem ZEN PRO2012 (vzdálenost mezi dvěma měřítky o velikosti 1  $\mu\text{m}$  odpovídala ověřené tloušťce řezu 0,97  $\mu\text{m}$ ). Na každém FOV jsme zachytili vždy čtyři optické řezy s rozestupem 3  $\mu\text{m}$  tak, abychom jednak neztratili přehled o návaznosti řezu a jednak byli schopni určit na každém optickém řezu odpovídající buňku a její jádro. Vzorkování optických řezů začínalo vždy od první roviny spodní plochy řezu, na níž bylo možno zaostřit chromatin v jádře, obrys





**Obr. 9. Vzorkování zorných polí a kvantifikace parametrů hepatocytů na mikrofotografiích jater a aplikace disektoru a nukleátoru.**

(A, B) Systematické nestranné náhodné vzorkování zorných polí (FOV) je založené na náhodně zvoleném prvním FOV a ekvidistantním rozložení následných FOV, z nichž čtyři byly zachyceny pro první řez (červené čtverečky) z každého tkáňového bločku a další čtyři pro druhý řez (zelené čtverečky). Každý z kvadrantů odpovídá jednomu FOV. Na mikrofotografie (A) a (B) jsou zachyceny různé tvary výsledných histologických řezů, pro něž bylo vzorkovací schéma patričně upraveno. (C, D) Odhad hustoty počtu hepatocytů a podílu dvoujaderných hepatocytů je ukázán na dvou optických řezech stejným FOV: započteny byly jen ty buňky, jejichž celý profil se nacházel uvnitř počítacího rámečku disektoru nebo se dotýkal zelené započítávací hranice, bez toho, aby se dotýkal červené nezapočítávací hranice a navíc musela být jejich jádra v rovině ostrosti ve spodním počítacím rámečku (C) (nebo v nejvýše dvou následujících optických řezech) zaostřená s jasně viditelným chromatinem, ve čtvrtém optickém řezu jádra musela být buď nepřítomna, nebo jednoznačně mimo rovinu ostrosti (D). Započtená jádra jednojaderných hepatocytů jsou označena žlutou šipkou, započtená jádra dvoujaderných hepatocytů jsou označena černou šipkou. (E, F) Početem vážený objem hepatocytů (objem v závislosti na počtu konkrétního typu hepatocytů) byl odhadnut na hepatocytech započítaných metodou disektoru: na hepatocyt bylo promítnuto šest izotropně orientovaných paprsků nukleátoru odděleně pro jednojaderné (E) a dvoujaderné hepatocyty (F). Barveno PAS reakcí. Měřítka odpovídají 1 mm (A, B) a 10  $\mu\text{m}$  (C–F). Zdroj: Junatas et al. 2017.

jádra a obrys hepatocytu. Na celkem 8032 optických řezech z 2008 FOV jsme za použití

software Ellipse (ViDiTo, Košice, Slovakia) kvantifikovali čtyři morfometrické parametry hepatocytů (tabulka 3).

**Tab. 3 Stereologické parametry kvantifikované v našem výzkumu.**

Název proměnné	Zkratka a jednotky	Definice
Objem jednojaderných hepatocytů	$V_N(\text{MnHEP})$ [ $\mu\text{m}^3$ ]	průměrný objem hepatocytů obsahujících jedno jádro
Objem dvoujaderných hepatocytů	$V_N(\text{BnHEP})$ [ $\mu\text{m}^3$ ]	průměrný objem hepatocytů obsahujících dvě jádra
Podíl dvoujaderných hepatocytů	$f(\text{BnHEP})$ [bez rozměru, část z celku]	relativní množství hepatocytů obsahujících více než jedno jádro mezi všemi hepatocyty stejného referenčního objemu
Počet hepatocytů	$N_V(\text{HEP})$ [ $\text{mm}^{-3}$ ]	průměrný počet hepatocytů na $\text{mm}^3$ jaterní tkáně
Podíl interlobulárního vaziva	$V_V(\text{ICT})$ [bez rozměru, část z celku]	podíl vaziva obkružující jaterní lalůček (klasický jaterní lalůček)
Podíl perisinusoidálního vaziva	$V_V(\text{PSCT})$ [bez rozměru, část z celku]	podíl vaziva v jaterních sinusoidách a v Disseho prostoru
Podíl pericentrálního vaziva	$V_V(\text{PCCT})$ [bez rozměru, část z celku]	podíl vaziva okolo vena centralis
Objemový podíl vaziva	$V_V(\text{CT})$ [bez rozměru, část z celku]	součet $V_V(\text{ICT})+V_V(\text{PSCT})+V_V(\text{PCCT})$

### Počet hepatocytů na $\text{mm}^3$ jaterní tkáně

Hepatocyty jsme kvantifikovali pomocí optického disektoru (obr. 9) podle Gundersena (1988) na sériích optických řezů. Byly započítány jen ty hepatocyty, jejichž jádro s jedním či více jádérky bylo na optickém řezu jasně viditelné a ostré (Gardella et al. 2003; Marcos et al. 2016) za předpokladu, že se celý buněčný profil hepatocytu nacházel uvnitř počítacího rámečku a nedotýkal se nezapočítávající se části hranice počítacího rámečku. Sledovali jsme hepatocyt i jeho jádro vždy na všech čtyřech optických řezech a hepatocyt byl započítán jedině v případě, že bylo jeho jádro přítomno na prvním optickém řezu a nebylo přítomno na posledním optickém řezu. Matematické vyjádření kvantifikace hepatocytů  $N_V(\text{HEP})$  uvádí následující rovnice:

$$N_V(\text{HEP}) = \frac{\sum_{i=1}^n Q_i^-(\text{HEP})}{\sum_{i=1}^n P_i^-(\text{ref})} \times \frac{p}{a \times h},$$

kde  $Q_i^-(\text{HEP})$  představuje počet započítaných hepatocytů na  $i$ -tém optickém disektoru,  $P_i^-(\text{ref})$  označuje počet bodů pomocné mřížky, které se nacházely v referenčním prostoru,



$p$  označuje celkový počet bodů pomocné mřížky,  $a$  představuje plochu počítačového rámečku,  $h$  označuje výšku optického disektoru,  $n$  označuje celkový počet součtů optických disektorů a počtu bodů referenčního prostoru.

### Podíl dvoujaderných hepatocytů

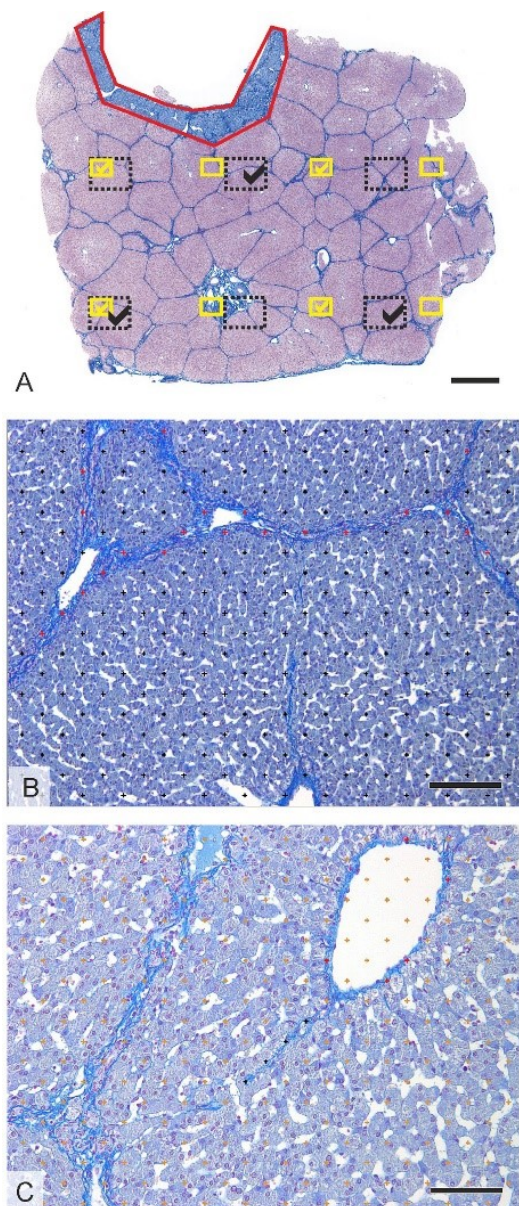
Na každém vzorku jsme kvantifikovali hepatocyty s dvěma viditelnými jádry jako poměr počtu těchto hepatocytů vůči celkovému počtu hepatocytů započítaných ve stejném referenčním prostoru. Přestože jsme výjimečně pozorovali i trojjaderné hepatocyty, žádný z nich nebyl započítán dle pravidel disektoru.

### Průměrný objem jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů

K odhadu objemu hepatocytů jsme použili lokální stereologickou sondu nukleátor (Gundersen 1988; Gundersen et al. 1988; Marcos et al. 2012). Na optických řezech byly předchozí metodou vybrány hepatocyty pro započítání. Objem každého z těchto hepatocytů byl měřen vždy v prostřední části, v níž bylo jasně viditelné jádro s jádrky. Za použití modulu Nucleator v programu Ellipse jsme přes buněčný profil hepatocytů promítli šest izotropicky orientovaných paprsků s jedním počátkem přibližně uprostřed jádra hepatocytu. Tímto způsobem jsme získali šest průsečíků s hranicí buněčného profilu (obr. 9). Počet paprsků jsme optimalizovali v pilotní studii, v níž jsme zjistili, že použití pěti šesti nebo sedmi paprsků dále nesnižuje variabilitu dohadu v porovnání se čtyřmi paprsky. Průměrnou hodnotu objemu jsme počítali zvlášť pro jednojaderné  $V_N(MnHEP)$  a dvoujaderné  $V_N(BnHEP)$  hepatocyty (tab. 3). Celkem jsme kvantifikovali 29054 hepatocytů.

#### 3.5.2 Kvantifikace jaterního vaziva

Kvantifikovali jsme tři typy vaziva dle vztahu ke klasickému jaternímu lalůčku: jednalo se o vazivo interlobulární (vazivo obkružující klasický jaterní lalůček), vazivo perisinusoidální (vazivo přiléhající k jaterním sinusoidám) a vazivo pericentrální (vazivo obkružující v. centralis) (tab. 3). V prvním kroku jsme provedli systematické náhodné vzorkování na řezech obarvených anilinovou modří: tři systematické náhodné FOV byly zachyceny objektivem s 10násobným zvětšením pro kvantifikaci interlobulárního vaziva, čtyři systematické náhodné FOV byly zachyceny objektivem s 20násobným zvětšením pro kvantifikaci perisinusoidálního i pericentrálního vaziva. V druhém kroku jsme přes pořízené snímky položili stereologickou bodovou mřížku v programu Ellipse, abychom kvantifikovali objemový podíl každého z typů vaziva (obr. 10). Podle Delesseovo principu (Mouton 2011) odpovídá plošný podíl, který vazivo zabírá, objemovému podílu vaziva. Vazivové pouzdro, které bylo přítomno na vzorcích z jaterní periférie, nebylo kvantifikováno, stejně tak byly z referenčního prostoru kvantifikace vyřazeny jakékoli snímky s artefakty po histologickém zpracování (mikrotrhliny, sklady apod.). Rozdílnou míru smrštění vaziva a jaterního parenchymu vlivem histologického zpracování jsme nepozorovali.

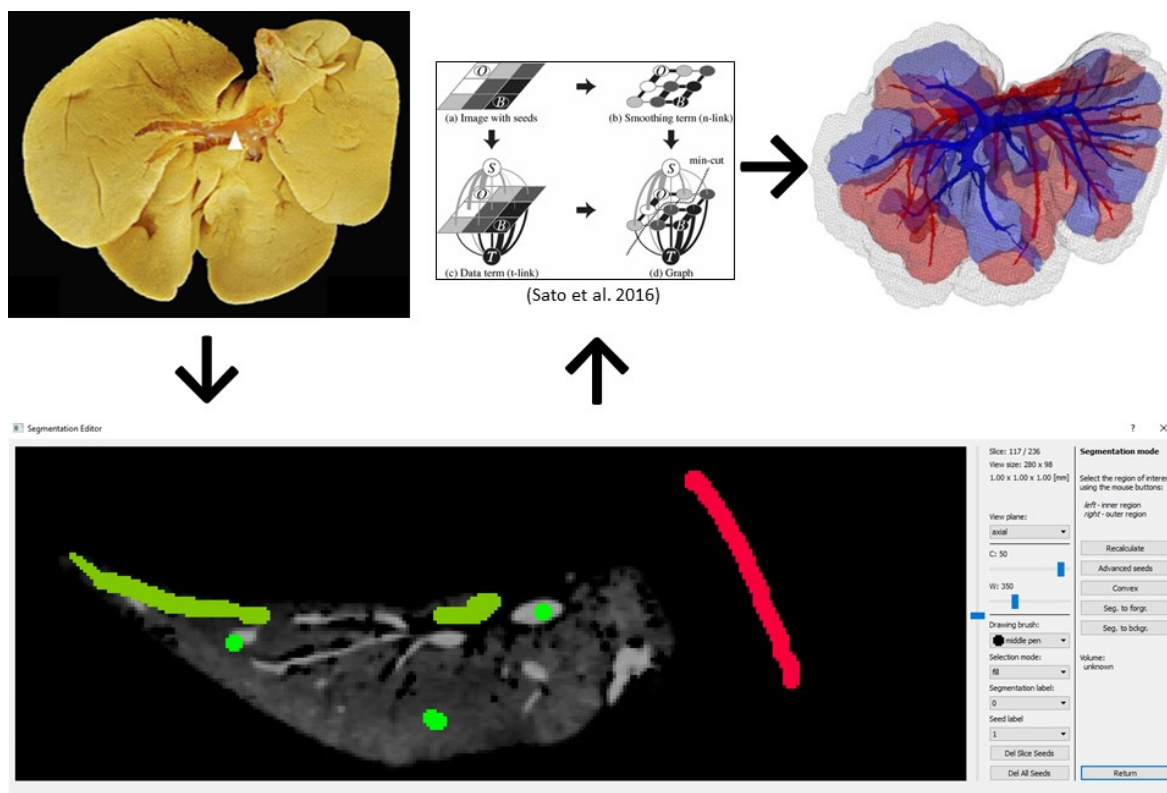


**Obr. 10. Vzorkování zorných polí a kvantifikace jaterního vaziva pomocí bodové mřížky.**

(A) Systematické nestranné náhodné vzorkování zorných polí (FOV) je založené na náhodném zvoleném prvním FOV a ekvidistantním rozložení následných FOV. Pro kvantifikaci interlobulárního vaziva (ICT) byly použity tři FOV zachycené objektivem s 10násobným zvětšením (černě tečkované obdélníky), pro kvantifikaci perisinusoidálního (PSCT) a pericentrálního vaziva (PCCT) byly zachyceny čtyři FOV objektivem s 20násobným zvětšením (žluté obdélníky). Vazivo ve vazivovém pouzdru jater (ohraňeno červeně) nebylo kvantifikováno. (B) Stereologická bodová mřížka byla použita pro kvantifikaci ICT, průsečíky s vazivem jsou označeny červeně. (C) Stereologická bodová mřížka pro kvantifikaci PSCT (průsečíky označeny černě) i PCCT (průsečíky označeny červeně). Barveno anilínovou modří a jádrovou červení. Měřítka odpovídají 1 mm (A), 200  $\mu\text{m}$  (B) a 100  $\mu\text{m}$  (C). Zdroj: Mik et al. 2018.

### 3.6 Segmentace jater

Volumetrická analýza jater a větvení v. portae bylo založeno na datech z výpočetní tomografie našich korozivních preparátů jater prasete domácího pořízených na Klinice zobrazovacích metod Fakultní nemocnice Plzeň. Játra byla skenována pomocí výpočetního tomografu Somatom Definition Flash Dual Source Computed Tomography Scanner (Siemens, Erlagen, Německo) se zabudovaným software Syngo. Tloušťka jednotlivých skenů byla 0,65 mm, rozměry voxelu byly 0,65  $\times$  0,65  $\times$  0,40 mm. Běžný soubor skenů jednoho korozivního preparátu jater obsahoval 700 až 800 snímků. Jaterní parenchym jsme rozdělili do tří oblast (ROI): parakavální (parenchym při jaterních žilách), paraportální (parenchym při v. portae) a periferní (na periférii jaterních laloků). Hranice mezi jednotlivými ROI odpovídaly přibližně třetinovému objemu pro každý ze tří ROI u každého z jaterních laloků. Z toho důvodu není výše zmíněné vzorkování zkruseno rozdílným poměrem objemů ROI. K vymezení jater na CT snímcích jsme použili open-source software



**Obr. 11 Segmentace korozivních preparátů prasečích jater v software LISA.**

Korozivní preparáty jater jsme naskenovali v kohoutkové vodě na Klinice zobrazovacích metod FN Plzeň. Data z výpočetní tomografie jsme analyzovali ve volně šiřitelném software LISA (Liver Surgery Analyzer) (Mik et al. 2018). Segmentace orgánu vychází z umístění odlišných iniciálních pixelů („seeds“) pro popředí (žlutá a zelená na snímku software) a pozadí (červená na snímku software) a jejich vyhodnocení pomocí algoritmu Graph-cut a Multiscale Graph-cut (obrázek z publikace Sato et al. 2016). Podobným způsobem jsme segmentovali řečiště v. portae a jaterních žil. K nasegmentovaným řečištím byl přiřazen jaterní parenchym vzhledem k jeho vzdálenosti k jednomu z řečišť za použití mapy eukleidovských vzdáleností (Euclidean Distance Transform). V druhém kroku jsme vymezili periferní třetinu laloků jako periferní ROI.

LISA (Liver Surgery Analyzer) (Jířík nedatováno; Mik et al. 2018). Samotná segmentace jater proběhla za použití algoritmu 3D Graph-Cut (Boykov a Jolly 2000). Pro měření objemů ROI jsme segmentovali odděleně řečiště v. portae (paraportální ROI) a řečiště jaterních žil (parakavální ROI) (Jířík et al. 2016). K nasegmentovaným řečištím byl přiřazen jaterní parenchym vzhledem k jeho vzdálenosti k jednomu z řečišť za použití mapy eukleidovských vzdáleností (Euclidean Distance Transform). V druhém kroku jsme vymezili periferní třetinu laloků jako periferní ROI (obr. 11).

### 3.7 Statistická analýza dat

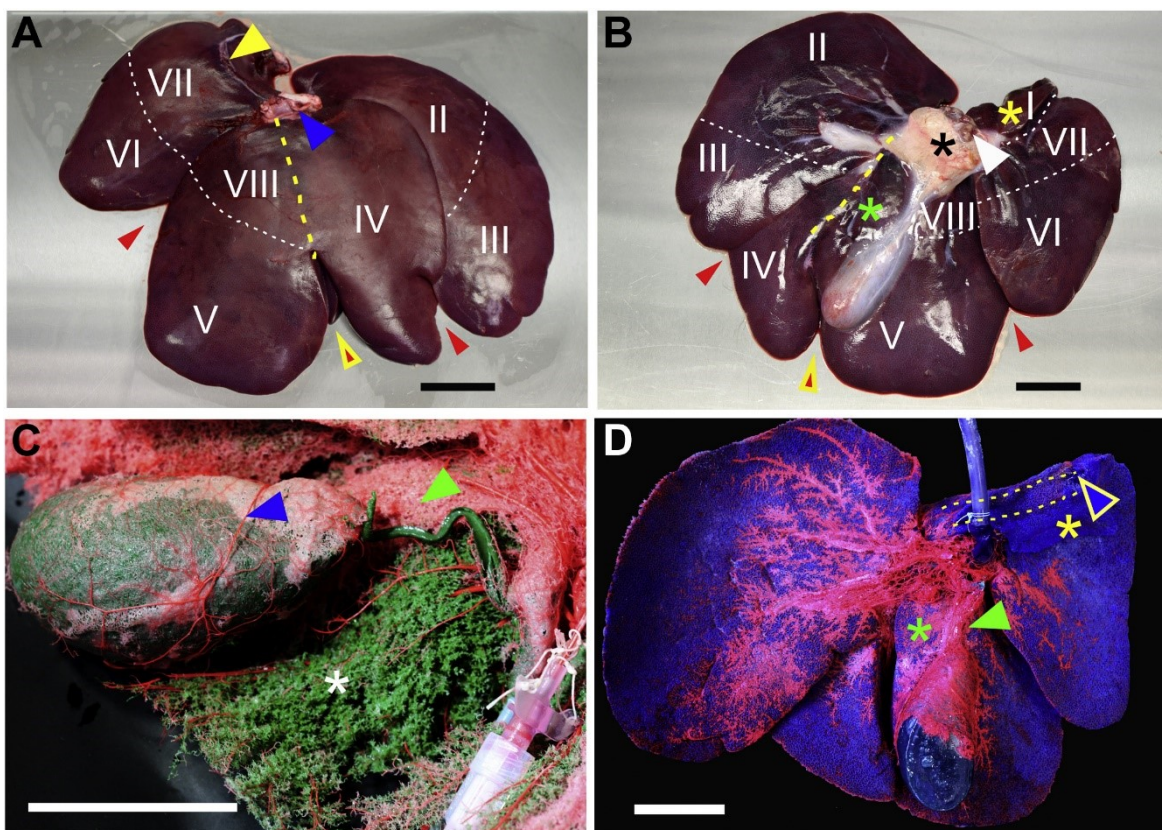
Použité statistické testy s jejich výsledky uvádíme u popisu konkrétních výsledků.



## 4 Výsledky

### 4.1 Makroskopické charakteristiky jater přeštického černostrakatého prasete

Játra přeštického černostrakatého prasete měla pět až šest laloků (lobus quadratus nebývá vždy vytvořen). V naší sbírce 20 korozivních preparátů jater přeštického černostrakatého prase byl lobus quadratus plně vyvinut u sedmi jedinců (35 % případů) (obr. 12). Jaterní branka se nacházela na viscerální ploše jater, v. portae se obvykle dělila několik centimetrů před vstupem do jaterního parenchymu před pravými laloky (obr. 12). Žlučník byl zanořen do lobus dexter medialis a odděloval lobus quadratus – byl-li tento přítomen (obr. 12). V. portae vstupovala do jater v jejich kraniiální části na úrovni hranice pravého mediálního a pravého laterálního laloku (obr. 12). Před vstupem do jater se v. portae dělila ostře vlevo a vpravo do dvou větví, v jednom případě jsme pozorovali trifurkaci (obr. 12). Ramus dexter v. portae zásoboval lobus caudatus, lobus dexter lateralis a zásoboval i část lobus dexter medialis. Celkem zásoboval ramus dexter v. portae u přeštického černostrakatého prasete 19–40 % jaterního parenchymu (pravé hemiliver) (obr. 12). Ramus sinister větev v. portae

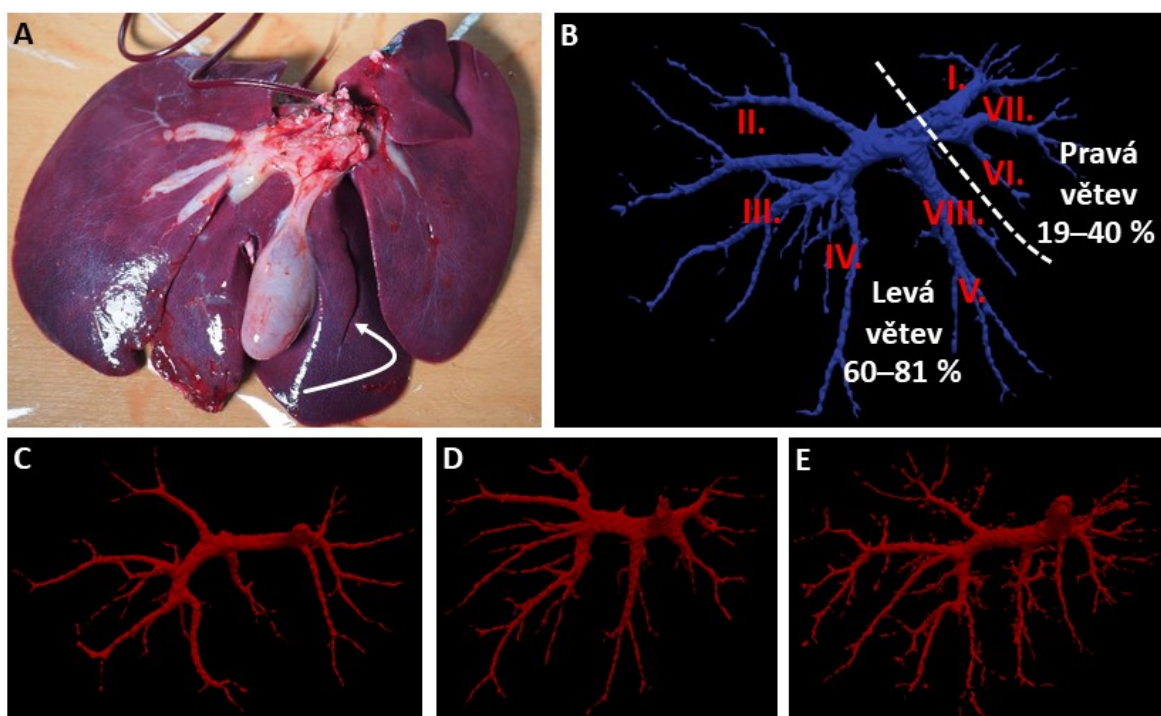


**Obr. 12 Anatomie jater přeštického černostrakatého prasete a jeho korozivní preparát.**

(A, B) Naznačení segmentů dle Couinauda na diafragmatické (A) a viscerální ploše (B). Mezilalokové rýhy (červené hroty), fissura ligamenti teretis (žlutočervený hrot), Rexova-Cantlieho linie (žluté přerušované čáry), lig. coronarium (žlutý hrot), v. cava caudalis (modrý hrot), v. portae (bílý hrot), lig. hepatoduodenale (černá hvězdička), lobus caudatus (žlutá hvězdička) a lobus quadratus (zelená hvězdička). (C, D) Korozivní preparát proplněný obarvenou pryskyřicí Biodur E20 Plus (Heidelberg, Německo) cestou v. portae (modrá), jaterní tepny (červená) a ductus hepaticus communis (zelený). Lobus caudatus (žlutá hvězdička), lobus quadratus (zelená hvězdička), a. cystica (modrý hrot), kapilární síť vyživující ductus cysticus (zelený hrot), drobné žlučové vývody (bílé hvězdičky), v. cava caudalis (žlutá přerušovaná čára) s ústím (modrozltý hrot). Měřítko odpovídá 5 cm. Zdroj: Eberlova et al. 2020.

## Výsledky

měl po oddělení buď delší průběh bez větvení (kaudální větev pro lobus dexter medialis vychází z pravé větve), nebo vydával kaudální větev pro lobus dexter medialis (obr. 13). Ramus sinister v. portae zásoboval 60–81 % jaterního parenchymu (levé hemiliver) (obr. 13). Rovněž hned po oddělení obvykle vydával lalokovou větev pro lobus dexter medialis, segmenty V a VIII (obr. 13). Před svou bifurkací vydával ramus sinister v. portae laterokraniální větve pro kraniální část lobus sinister lateralis, nebo tato větev vycházela z kraniální větve bifurkace. Zásobení jaterních laloků v levé části jater probíhalo větvemi v. portae hepatis různých generací, v pravé části jater může být lobus dexter medialis zásoben samostatnou větví v. portae v případě její trifurkace. Objem jater přeštického černostrakatého prasete se pohyboval v rozmezí 735 až 1167 ml. Na viscerální ploše pravých jaterních laloků jsme pozorovali záhyb jaterního parenchymu. Záhyb byl různě orientován a na zbývajících lalocích jsme jej nepozorovali (obr. 13).



**Obr. 13** Záhyb jaterního parenchymu a variabilita zásobení prasečích jaterních segmentů portální žilou. (A) Na viscerální ploše pravých laloků jsme pozorovali záhyb jaterního parenchymu (bílá šipka). (B) Ramus dexter v. portae zásoboval u přeštického černostrakatého prasete 19 až 40 % jaterního parenchymu (segmenty I, VI, VII), ramus sinister v. portae zásoboval zbývajících část jaterního parenchymu. (C) Při vstupu do jater se v. portae ostře dělila na levou a pravou větev, v jednom případě jsme pozorovali trifurkaci. (D, E) Pro kraniální část lobus sinister lateralis (segment II) jsme pozorovali variabilní schémata odstupů segmentové větve v. portae.

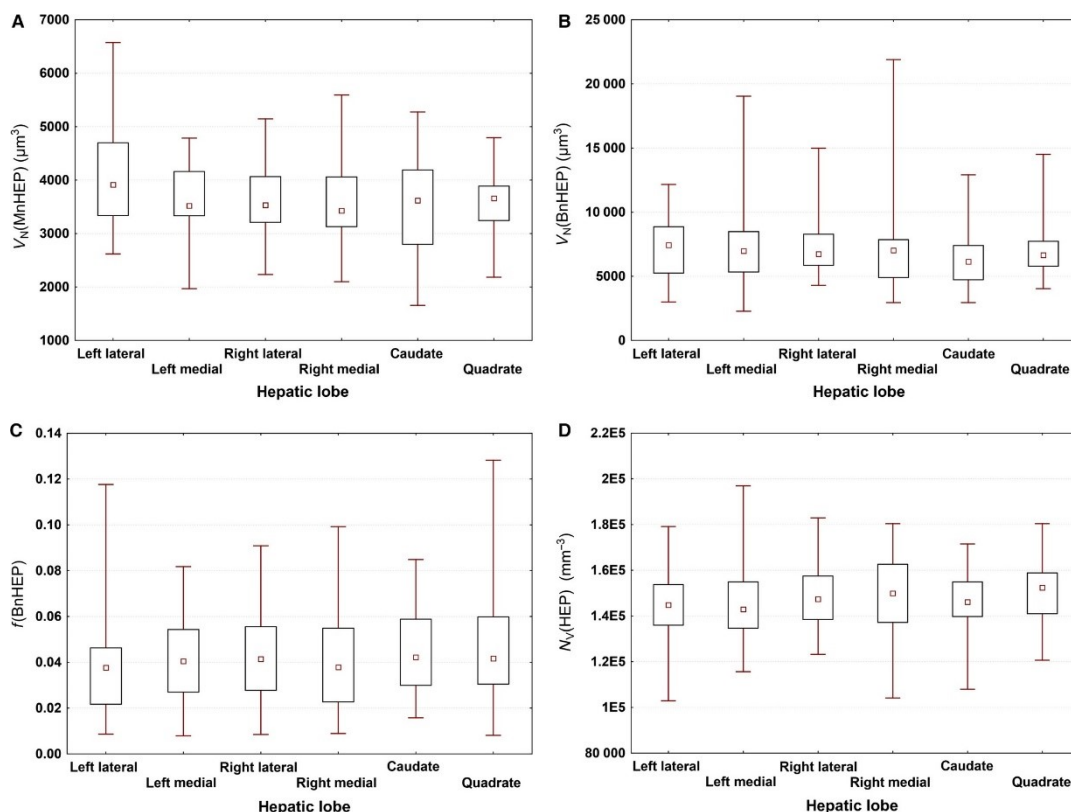
### 4.2 Variabilita velikosti hepatocytů, podílu dvoujaderných hepatocytů a počtu hepatocytů mezi jedinci, mezi jaterními laloky a mezi jednotlivými oblastmi jaterního parenchymu

Průměrný objem jednojaderných hepatocytů po korekci smrštění byl ve všech zkoumaných vzorcích  $3670 \pm 805 \mu\text{m}^3$  (průměr  $\pm$  SD). Průměrný objem dvoujaderných hepatocytů byl  $7050 \pm 2550 \mu\text{m}^3$ . Podíl dvoujaderných hepatocytů byl  $4 \pm 2\%$ . Počet všech hepatocytů činil  $146997 \pm 15738$  na  $\text{mm}^3$  jaterního parenchymu. V žádných ze zkoumaných jater jsme

## Výsledky

nepozorovali patologické změny (zánět, nekróza, fibróza, rozsáhlé tukovatění). Koeficient chyby (coefficient of error) se pohyboval v rozmezí 0,084 až 0,125 na úrovni tkáňových bločků a mezi 0,014 až 0,018 na úrovni jedinců.

Při vzájemném porovnání jednotlivých jaterních laloků jsme neprokázali významné rozdíly v žádném ze čtyř kvantifikovaných parametrů hepatocytů (obr. 14).



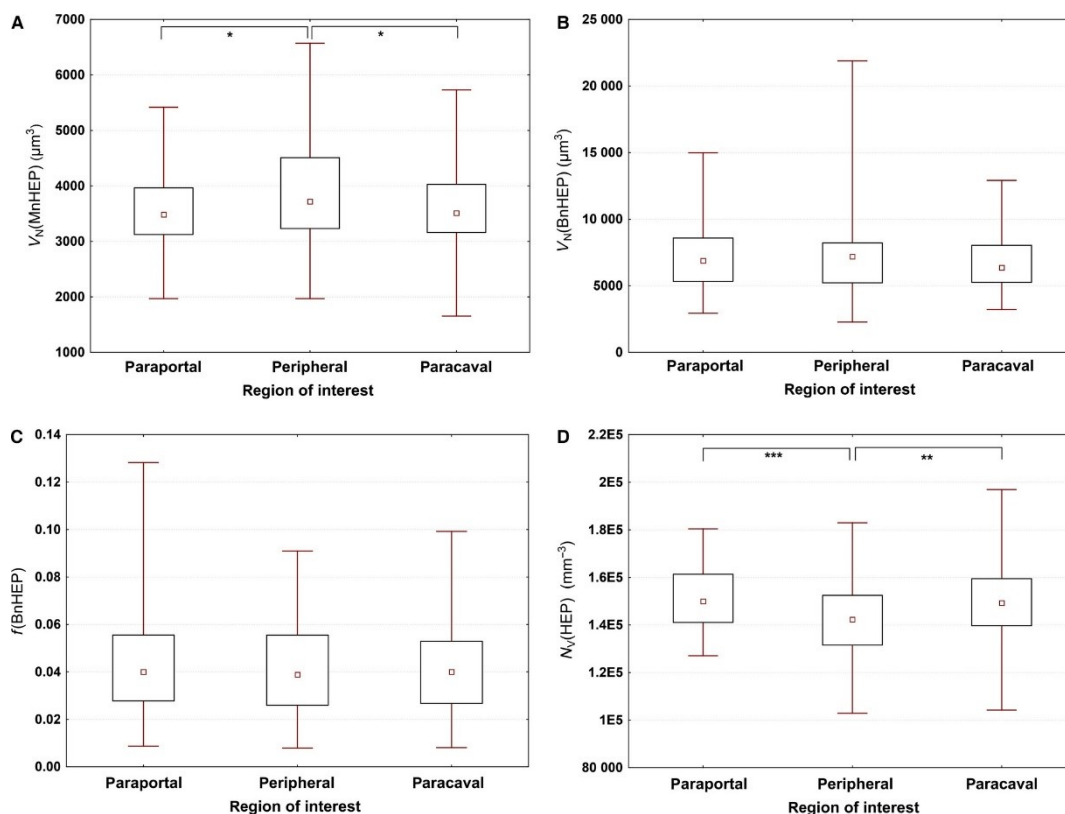
**Obr. 14** Odhady velikosti, počtu a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v šesti jaterních lalocích prasete domácího.

(A) Průměrný objem jednojaderných hepatocytů MnHEP a (B) dvoujaderných hepatocytů BnHEP. (C) podíl dvoujaderných hepatocytů z celkového počtu hepatocytů  $f(\text{BnHEP})$ . (D) Počet hepatocytů na  $\text{mm}^3$  jaterního parenchymu  $N_V(\text{HEP})$ . Kruskalova–Wallisova ANOVA neukázala na významné mezilalokové rozdíly v těchto parametrech. Zdroj: Junatas et al. 2017.

Při porovnávání jednotlivých ROI jsme detekovali průměrně nejobjemnější jednojaderné hepatocyty na periférii jaterních laloků ( $p < 0,05$ ), mezi paraportálním a parakaválním ROI jsme významné rozdíly v objemu jednojaderných hepatocytů nepozorovali (obr. 15). Průměrné objemy dvoujaderných hepatocytů ani jejich podíl se mezi jednotlivými ROI významně nelišily (obr. 15). Nejmenší objemové množství hepatocytů bylo na jaterní periférii, která se v tomto lišila jednak od parakaválního ROI ( $p < 0,01$ ), jednak od paraportálního ROI ( $p < 0,001$ , obr. 15).



## Výsledky



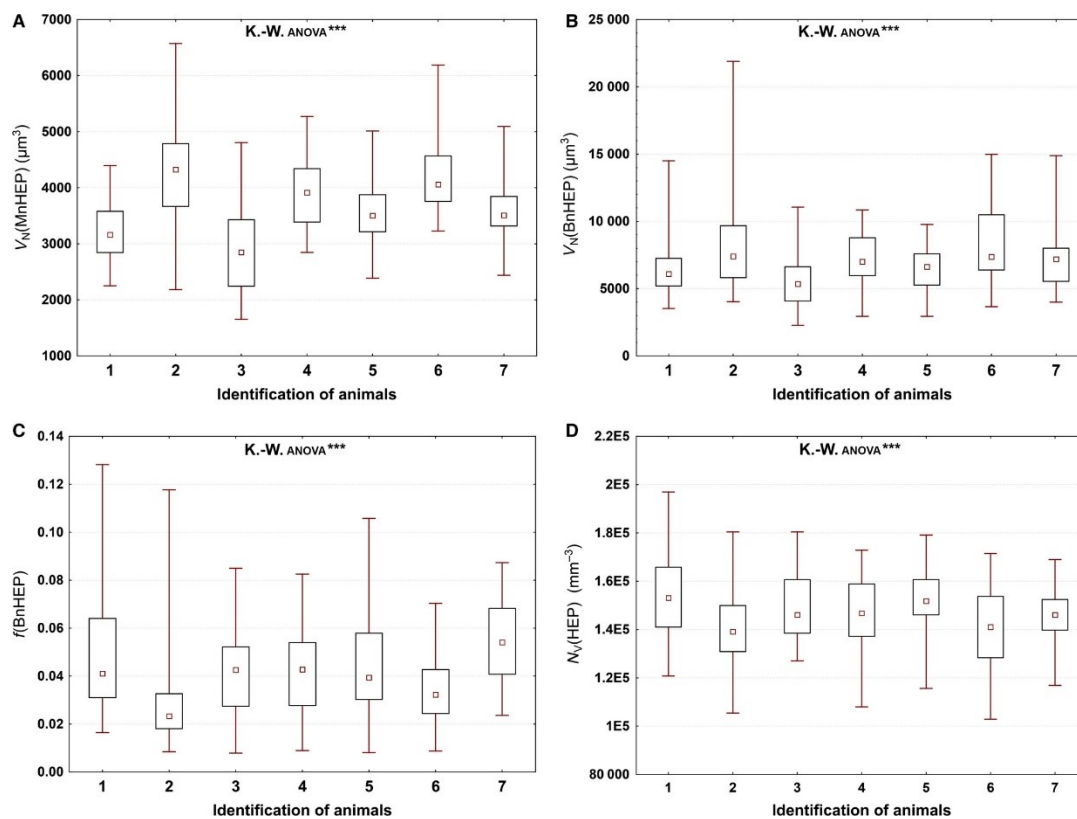
**Obr. 15** Odhady velikosti, počtu a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v závislosti na poloze vůči větvím v. portae, vv. hepaticae a na jaterní periférii.

(A) Nejobjemnější jednojaderné hepatocyty jsme našli na jaterní periférii (periferní ROI). (B) U dvoujaderných hepatocytů jsme nepozorovali významné rozdíly v jejich objemu v závislosti na ROI. (C) Poměrné zastoupení dvoujaderných hepatocytů  $f(\text{BnHEP})$  se nelišilo v závislosti na ROI. (D) Nejmenší počet hepatocytů –  $N_v(\text{HEP})$  jsme detekovali na jaterní periférii. K určení signifikanci rozdílů (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ) jsme použili Mannův–Whitneyův test. Zdroj: Junatas et al. 2017.

V případě porovnávání jednotlivých prasat jsme detekovali signifikantní interindividuální rozdíly ve všech čtyřech zkoumaných parametrech (obr. 16).

Při porovnání jednotlivých parametrů jsme zaznamenali střední korelaci mezi průměrným objemem jednojaderných hepatocytů a průměrným objemem dvoujaderných hepatocytů (Spearmanovo  $r = 0,55$ ) identifikovanými na stejných histologických vzorcích. Objemové množství hepatocytů pak vykazovalo střední negativní korelaci s průměrným objemem jednojaderných hepatocytů ( $r = -0,52$ ) a s průměrným objemem dvoujaderných hepatocytů ( $r = -0,33$ ).

## Výsledky

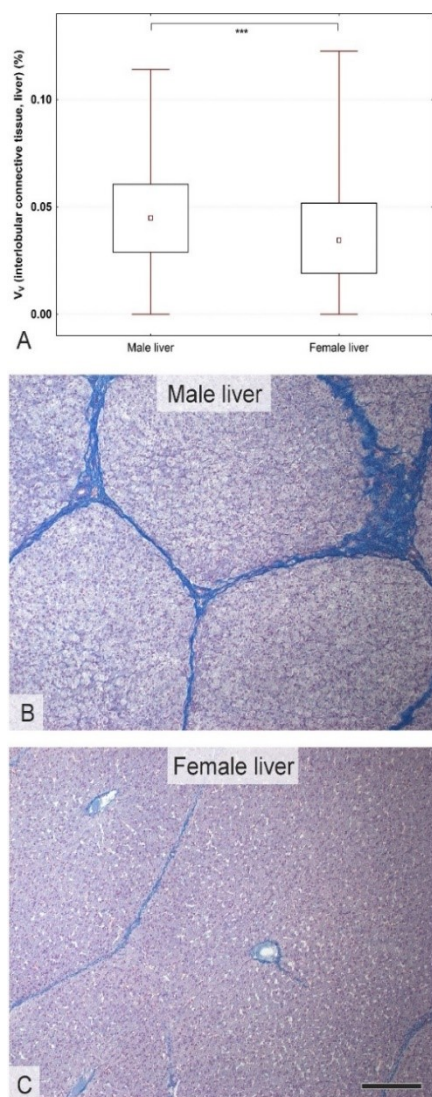


**Obr. 16** Odhady velikosti, počtu a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů u zkoumaných prasat.

U všech zkoumaných parametrů jsme detekovali signifikantní rozdíly mezi prasaty. Rozdíly jsou zobrazeny pro (A) průměrný objem jednojaderných hepatocytů MnHEP, (B) průměrný objem jednojaderných hepatocytů BnHEP, (C) pro poměrné zastoupení dvoujaderných hepatocytů  $f(\text{BnHEP})$  a (D) pro počet hepatocytů na  $\text{mm}^3$  jaterního parenchymu  $N_V(\text{HEP})$ . K určení signifikance rozdílů jsme použili Kruskalovu-Wallisovu ANOVA (\*\* $P < 0,001$ ). Zdroj: Junatas et al. 2017.



#### 4.3 Variabilita v objemovém podílu jaterního vaziva vzhledem k pohlaví, mezi jedinci, mezi jaterními laloky a mezi jednotlivými oblastmi jaterního parenchymu



**Obr. 17** Pohlavní rozdíly v množství jaterního interlobulárního vaziva u přestického černostrakatého prasete.

(A) U samců prasete domácího byl podíl jaterního interlobulárního vaziva (medián = 4,7%) signifikantně vyšší (\*\* $P < 0,001$ , Mann–Whitneyův U-test) v porovnání se samicemi prasete (medián = 3,6 %). Statistické poznatky jsou ilustrovány náhodně pořízenými fotografiemi z parakaválního ROI laterálních laloků (B) samců a (C) samicích jater prasete domácího. Barveno anilinovou modří s jádrovou červení, měřítko odpovídá 200  $\mu\text{m}$  (C) a je steně i pro (B). Zdroj: Mik et al. 2018.

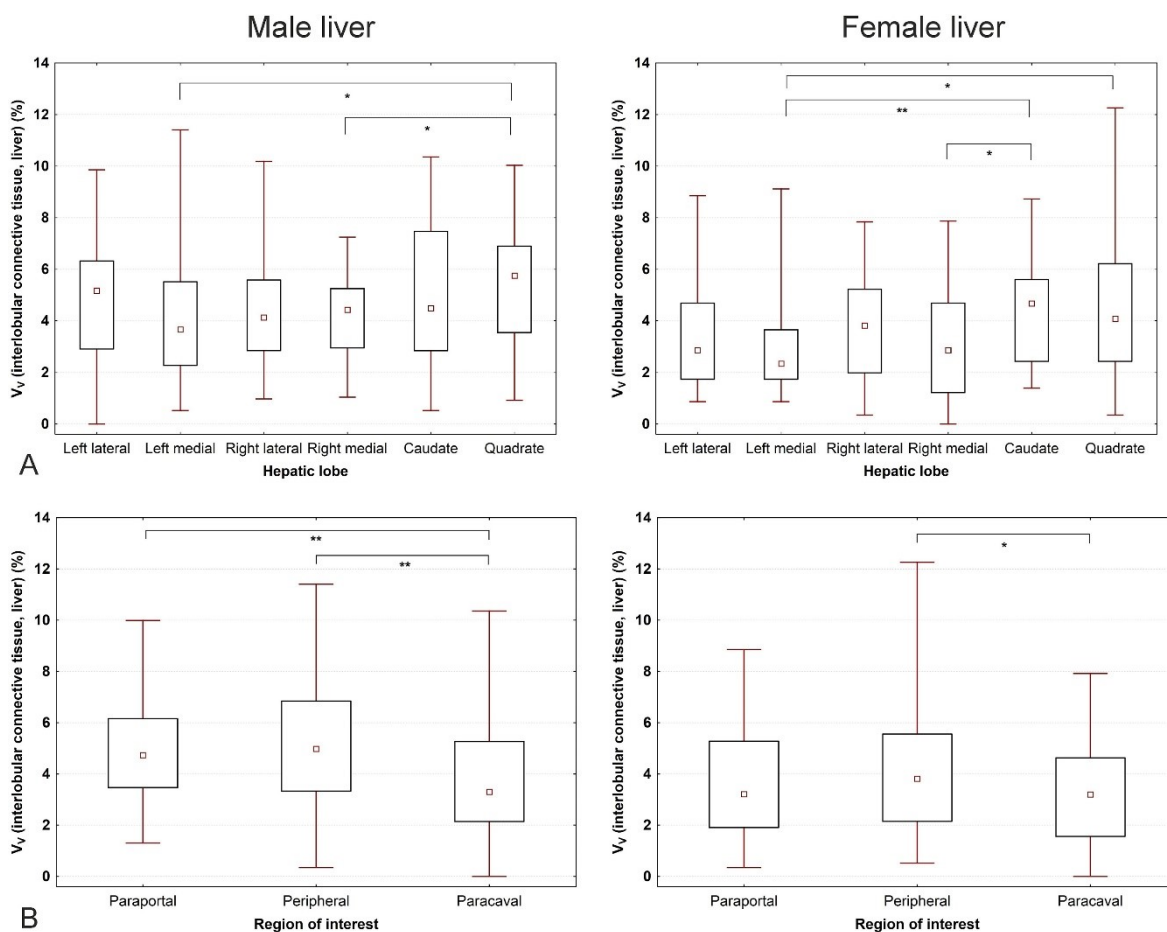
V případě jaterního vaziva jsme pozorovali značnou variabilitu na všech úrovních vzorkování: mezi pohlavími, mezi jedinci, mezi jaterními laloky i mezi ROI. Průměrný objemový podíl interlobulárního vaziva byl signifikantně větší u samců v porovnání se samicemi ( $p < 0,001$ ) (obr. 17). V samčích játrech byl průměrný podíl interlobulárního vaziva  $4,7 \pm 2,4\%$  (obr. 17) v rozsahu 0 % až 11,4%. V samicích játrech byl průměrný podíl vaziva  $3,6 \pm 2,2\%$  (obr. 17) v rozsahu 0% až 12,3%. Podíl intralobulárního vaziva (tj. vaziva perisinusoidálního i pericentrálního dohromady) činil  $< 0,2\%$  jak u samců, tak u samic: průměrný podíl perisinusoidálního vaziva byl u samců  $0,003 \pm 0,02\%$  a  $0,002 \pm 0,02\%$  u samic, průměrný podíl pericentrálního vaziva pak byl  $0,03 \pm 0,1\%$  u samců a  $0,04 \pm 0,1\%$  u samic. Na rozdíl od samicích jater, byl podíl samčího pericentrálního vaziva větší než poměr perisinusoidálního vaziva ( $p < 0,01$ ). Interlobulární vazivo představovalo  $> 99,9\%$  celkového množství jaterního vaziva a jeho podíl koreloval s celkovým podílem jaterního vaziva (Spearmanovo  $r = 0,998$ ,  $p < 0,05$ ).

V samčích játrech jsme při mezilalokovém porovnání zaznamenali signifikantní rozdíl v podílu interlobulárního vaziva pouze mezi lobus quadratus a lobus sinister medialis ( $p < 0,05$ ) a mezi lobus quadratus a lobus dexter medialis ( $p < 0,05$ ) (obr. 18). ROI s nejmenším podílem interlobulárního vaziva byl parakavální ROI ( $3,9 \pm 2,3\%$ ,  $p < 0,01$ ). Paraportální ( $4,9 \pm 2,0\%$ ) a periferní ROI ( $5,2 \pm 2,5\%$ ) obsahovaly větší podíl vaziva (obr. 18). Další pozorované rozdíly v podílu interlobulárního vaziva nebyly signifikantní. Shodné rozdíly v množství vaziva jsme detekovali při porovnávání celkového podílu vaziva. Podíl perisinusoidálního i pericentrálního vaziva byl zanedbatelný ( $< 0,2\%$ ).

Objemový podíl interlobulárního vaziva v samicích játrech se lišil mezi lobus sinister medialis a lobus caudatus ( $p < 0,05$ ) a lobus quadratus ( $p < 0,05$ ) a také se objemový podíl vaziva lišil mezi lobus dexter medialis a lobus caudatus ( $p < 0,05$ , obr. 18). Při porovnání ROI jsme detekovali vyšší podíl interlobulárního vaziva v periferním ROI ( $4,1 \pm 2,4\%$ ) v porovnání s parakaválním ROI ( $3,1 \pm 2,0\%$ )

( $p < 0,05$ , obr. 18). Podíl perisinusoidálního i pericentrálního vaziva byl zanedbatelný

## Výsledky

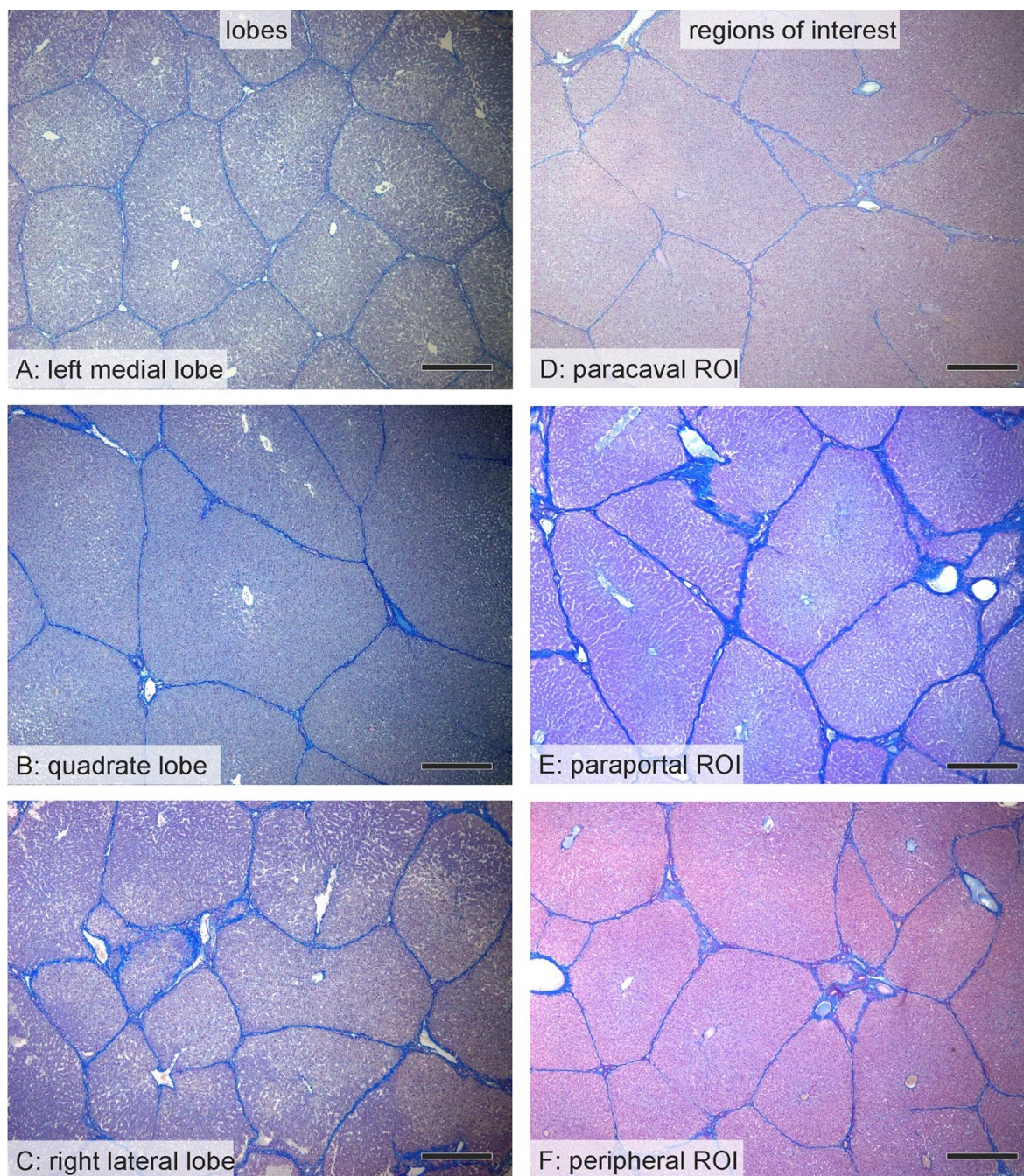


**Obr. 18 Podíl interlobulárního vaziva v játrech samců a samic přeštického černostrakatého prasete.**

Data jsou zobrazena odděleně pro jaterní laloky (A) a pro jednotlivé oblasti jaterního parenchymu ve vztahu k jaterním cévám (ROI) (B). (A) V samčích játrech (vlevo) byl podíl interlobulárního vaziva vyšší v lobus quadratus v porovnání s lobus sinister medialis et dexter medialis. Lobus sinister medialis obsahoval nejmenší podíl interlobulárního vaziva (medián = 3,6 %), lobus quadratus obsahoval největší podíl interlobulárního vaziva (medián = 5,75 %). V samčích játrech (vpravo) byl podíl interlobulárního vaziva větší v lobus caudatus v porovnání s lobus sinister medialis et dexter medialis a současně byl v lobus sinister medialis podíl vaziva nižší než v lobus quadratus. Nejnižší podíl interlobulárního vaziva obsahoval lobus sinister medialis (medián = 2,34 %), nejvyšší podíl obsahoval lobus caudatus (medián = 4,67 %). (B) V samčích játrech (vlevo) byl nejnižší podíl interlobulárního vaziva v parakaválním ROI (medián = 3,30 %). V samicích játrech (vpravo) byl podíl interlobulárního vaziva nižší v parakaválním ROI v porovnání s periferním ROI. K určení signifikance rozdílů (\*P < 0,05, \*\*P < 0,01) jsme použili Mannův–Whitneyův test. Zdroj: Mik et al. 2018.

(< 0,2 %). Ilustrativní mikrofotografie vybraných rozdílů v objemovém podílu vaziva ukazujeme na obrázku 19.





**Obr. 19 Ilustrace detekovaných rozdílů objemového podílu jaterního vaziva.**

Náhodně vzorkované mikrofotografie (FOV) ilustrují detekované rozdíly v objemovém podílu vaziva mezi jaterními laloky (A–C) a mezi třemi makroskopicky definovanými oblastmi jaterního parenchymu (ROI) v závislosti na jejich poloze v cévním řečišti jater prasete domácího (D–F). Nížší (A), vyšší (B) a průměrný (C) objemový podíl interlobulárního vaziva postupně v lobus sinister medialis, lobus quadratus a lobus dexter lateralis. Parakavální ROI (D) obsahoval nejmenší podíl interlobulárního vaziva, zatímco paraportální (E) a periferní (F) ROI měli podíl interlobulárního vaziva vyšší. Barveno anilinovou modří s jádrovou červení (všiměte si nerovnoměrného obarvení preparátů i přes postup dle stejného barvicího protokolu). Měřítka odpovídá 500  $\mu\text{m}$ . Zdroj: Mik et al. 2018.

#### 4.4 Výpočet koeficientu chyby

Ve stereologické praxi neznáme velikost rozdílu mezi výsledným odhadem a skutečnou velikostí zkoumaného parametru. Velikost koeficientu chyby (CE) nám udává, jaká část chyby je způsobena vzorkováním. Výpočet CE uvádíme na příkladu kvantifikace interlobulárního vaziva, pro kvantifikaci ostatních parametrů byl výpočet CE podobný (obr. 20). K výpočtu jsme použili Materhornův kvadratický aproximativní vzorec pozměněný ke stereologickým účelům (Gundersen a Jensen 1987).

Na 12 ekvidistantních řezech ve čtyřech náhodně vybraných tkáňových bločcích jsme pomocí bodové mřížky kvantifikovali interlobulární jaterní vazivo. Variabilita množství vaziva mezi sériovými snímky byla odhadnuta dle následujících rovnic. Nejprve jsme zjistili velikost variability metody point counting, tzv. Nugget effect:

$$Nug = 0,0724 \times \frac{b}{\sqrt{a}} \times \sqrt{n \times \Sigma P},$$

kde  $b$  označuje obvod zkoumané oblasti,  $a$  označuje obsah zkoumané oblasti,  $n$  označuje počet kvantifikovaných řezů a  $\Sigma P$  označuje součet průsečíků s kvantifikovaným objektem. Dále jsme připočítali k variabilitě metody point counting variabilitu kvantifikované plochy vaziva mezi jednotlivými řezy ( $Var_{SRS}$ ):

$$Var_{SRS} = \frac{(3(A-Nug)-4B+C)}{20},$$

kde  $A$  udává součet druhých mocnin počtu průsečíků s kvantifikovaným objektem na jednotlivých řezech,  $B$  označuje násobek počtu průsečíků s kvantifikovaným objektem na dvou sousedních řezech,  $C$  označuje násobek počtu průsečíků s kvantifikovaným objektem na řezech vzdálených ob jeden řez. Tím jsme získali celkovou variabilitu kvantifikace, z níž jsme byli schopni vypočítat CE:

$$CE = \frac{\sqrt{Nug+Var_{SRS}}}{\Sigma P}.$$

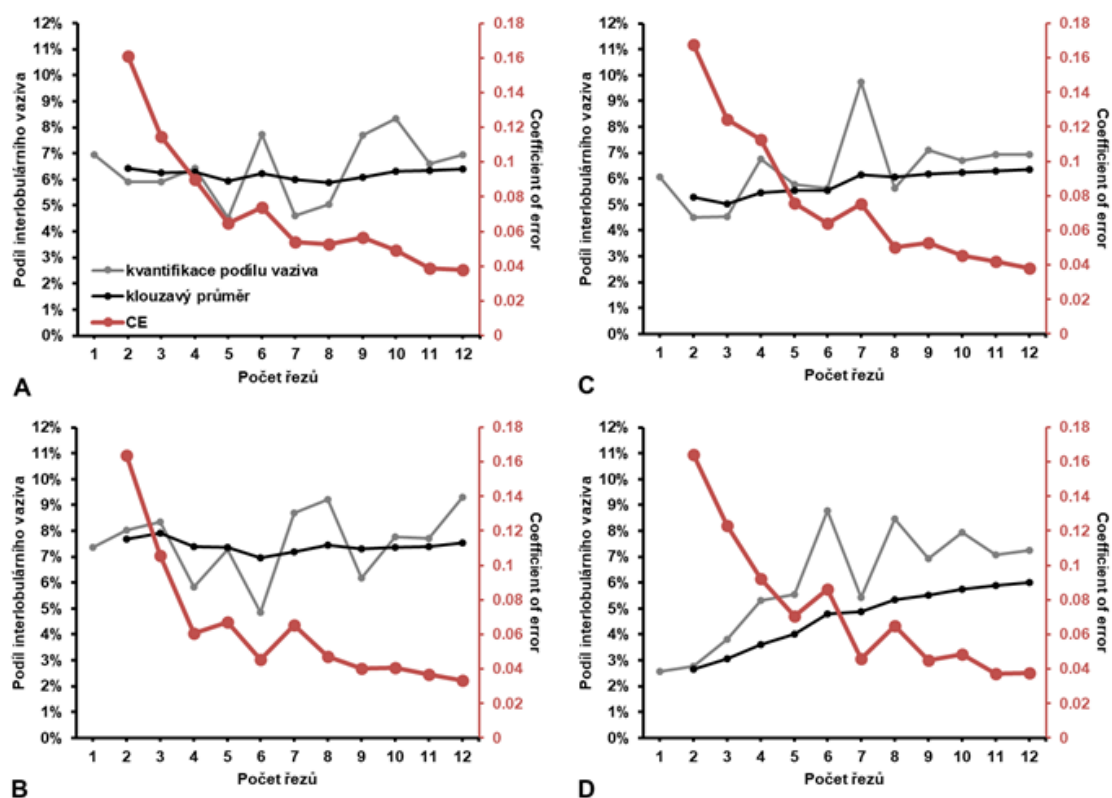
Analýzou čtyř souborů 12 sériových řezů jsme pak vypočetli minimální množství řezů pro spolehlivou kvantifikaci vaziva (obr. 20). Data naznačují, že kvantifikace ze čtyř řezů na bloček namísto jednoho by snížila CE na přijatelnou hodnotu přibližně 0,11. Obdobně při analýze CE morfometrických parametrů hepatocytů data naznačují, že při použití 36 tkáňových bločků na jedna játra je velikost CE přijatelná (0.014–0.018).

#### 4.5 Výpočet minimálního počtu vzorků v porovnávaných skupinách

Na obr. 21 ukazujeme minimální množství histologických vzorků, které je potřebné k detekování relativního nárůstu množství vaziva v různých jaterních lalocích a v různé poloze ve vztahu k jaternímu cévnímu řečišti (ROI). Potřebné množství histologických vzorků ostře klesá se zvyšujícím se množstvím očekávaného nárůstu vaziva. Tento jev je ještě více zvýrazněn v lalocích s relativně vyšší mírou intralobární variability množství vaziva mezi jednotlivým ROI jaterního laloku (např. lobus quadratus, lobus sinister lateralis, obr. 21). Dále jsme se pokusili modelovat situace experimentu, při němž neznáme anatomický lalok, ze kterého vzorek pochází, ale známe jen ROI (obr. 21), a naopak, při němž známe anatomický lalok, ze kterého bloček pochází, ale neznáme ROI (obr. 21).



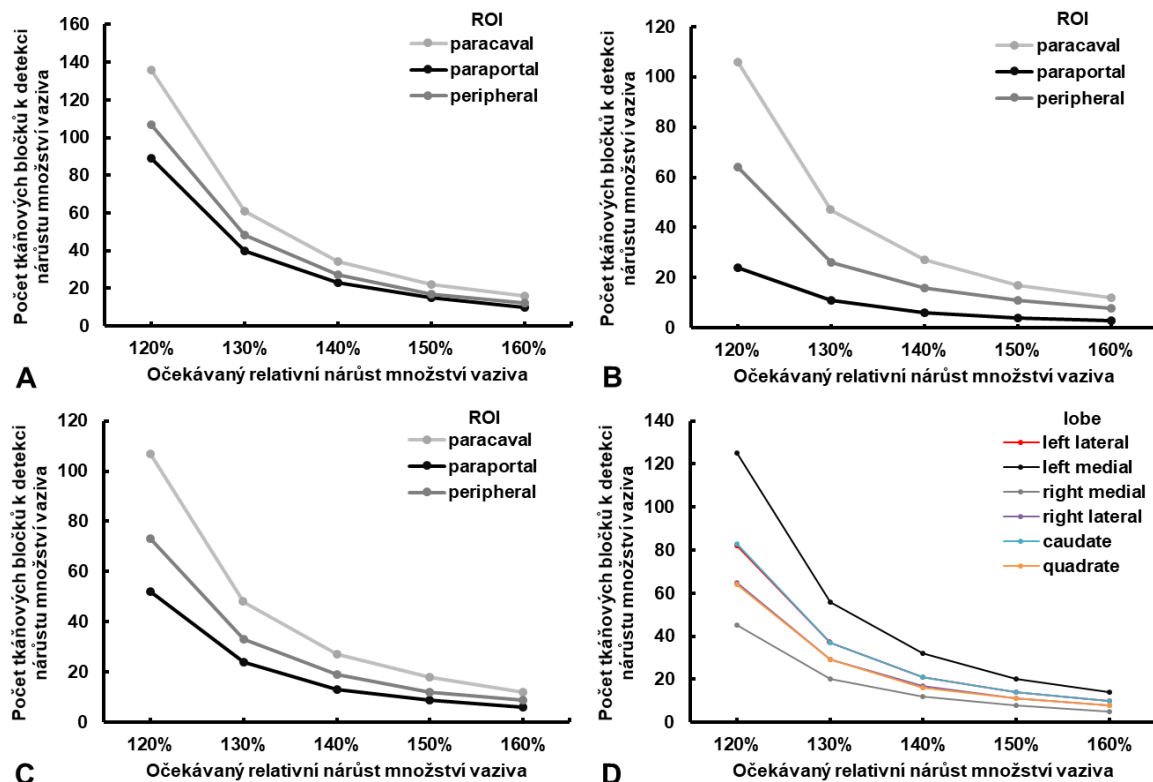
## Výsledky



**Obr. 20** Klesající koeficient chyby kvantifikace jaterního vaziva v závislosti na množství použitých sériových histologických řezů.

Variabilita odhadu množství vaziva mezi sériovými histologickými řezy (šedá čára, levá osa y) ovlivňuje velikost klouzavého průměru množství vaziva v tkáňovém bločku (černá čára, levá osa y), výsledný koeficient chyby (CE, červená čára, červená osa y vpravo), odhadnutý dle Gundersen a Jensen (1987), se zvyšujícím se počtem vyhodnocených řezů (osa x) klesá, což ilustruje vliv histologického vzorkování na výsledný odhad. Grafy ukazují, že neohledně na pozici vzorku v jaterním laloku či ve vztahu k jaterním cévám (ROI), kvantifikace na základě čtyř histologických řezů snižuje hodnotu CE na přibližně 0,1, což je považováno za dostatečně nízkou hodnotu.

## Výsledky

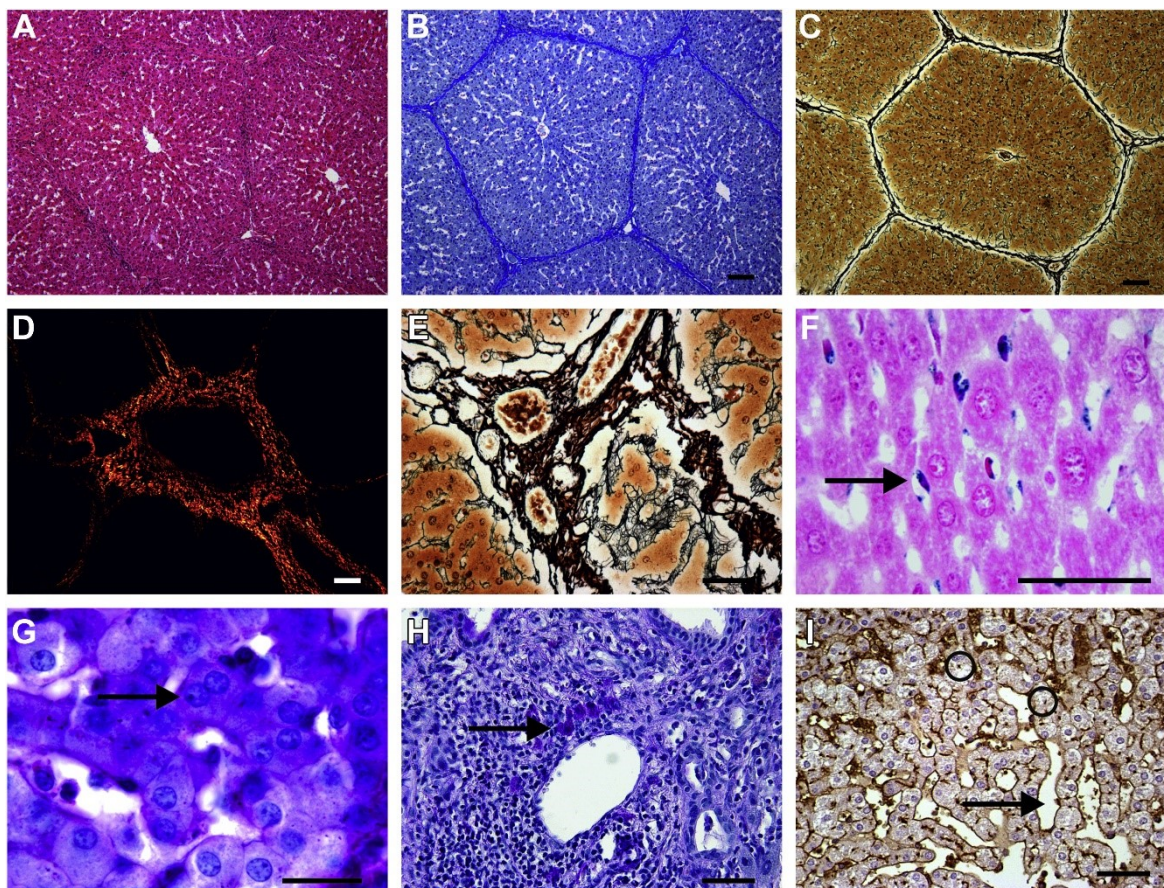


**Obr. 21** Příklady výpočtu potřebného množství tkáňových bločků pro detekci očekávaného relativního nárůstu množství vaziv závislosti na jaterním laloku a poloze bločku v cévním řečišti jater.

Na každém z vyobrazených grafů znázorňuje osa x očekávaný procentuální nárůst vaziva (např. 30% nárůst množství vaziva odpovídá údaj 130% na ose x). Osa y ukazuje potřebné množství tkáňových bločků na zkoumanou skupinu k detekci očekávaného nárůstu množství vaziva dle Chow et al. (2007). Jak je patrné z grafů, potřebné množství tkáňových bločků rapidně klesá s rostoucím očekávaným nárůstem množství vaziva. (A) U samčích jater prasete domácího jsme zjistili největší koeficienty nitrolalokové variability u lobus sinister medialis. K detekci např. 30% nárůstu množství vaziva je potřeba 40 bločků z paraportální oblasti (paraportální ROI) a 61 tkáňových bločků z parakaválního ROI. (B) Pro lobus quadratus byla charakteristická průměrná nitrolaloková variabilita v množství vaziva. K detekování např. 30% nárůstu množství vaziva 11 bločků z paraportálního ROI a 47 bločků z parakaválního ROI. (C) V případě, že bychom neznali lalok, z něhož tkáňový bloček pochází, a znali pouze ROI (sloučení laloků), k detekci 30% nárůstu množství vaziva by bylo zapotřebí alespoň 24 tkáňových bločků z paraportálního ROI pro každou ze zkoumaných skupin. (D) V případě, že bychom porovnávali mezilalokovou variabilitu sloučením ROI, detekování stejného nárůstu množství vaziva pro lobus dexter medialis (šedá čára) vyžaduje méně tkáňových bločků, než detekování stejného nárůstu množství vaziva pro lobus sinister medialis (černá čára). Z těchto výpočtů vyplývá důležitost znalosti pozice bločku v játrech (lalok a ROI) a jejího respektování při následné histologické analýze. Zdroj: Mik et al. 2018, upraveno.

#### 4.6 Histologické poznatky kvalitativního charakteru

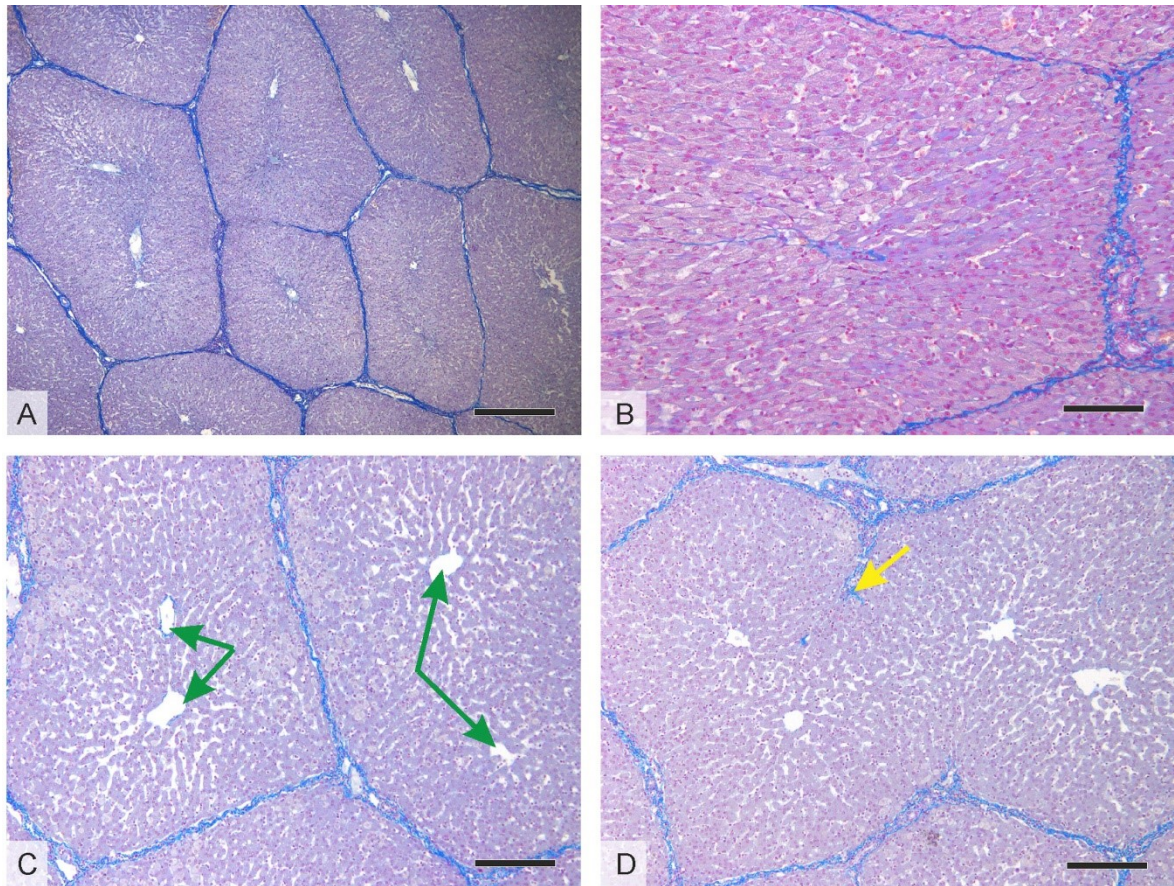
Na obrázku 22 a 23 ukazujeme histologické snímky s typickými nálezy pro jaterní laloky. Mimo pravidelně uspořádané jaterní lalůčky (obr. 22 a 23), jsme našli i několik méně obvyklých histologických znaků. V parakavální oblasti lobus caudatus byly subkapsulární hepatocyty v jaterních lalůčkách prodloužené (obr. 23). Nemůžeme však vyloučit, že se jedná o artefakt vzniklý při odběru a zpracování vzorku. Na periférii lobus sinister medialis jsme pozorovali větvení či vícečetnou v. centralis (obr. 23). Ve stejných místech prasečích jater byly přítomny neúplně oddělené jaterní lalůčky (obr. 23).



**Obr. 22** Mikroanatomie prasečích jater na řezech obarvených různými histologickými technikami.

Barvení hematoxylinem a eozinem (A), anilinovou modří s jádrovou červení pro detekci kolagenu (B), Gomoriho metodou stříbření pro detekci retikulárních vláken (C, E), barvení pikrosiriovou červení pozorované v polarizovaném světle pro detekci kolagenu typu I a III (D), barvení metodou PAS (G, H), lektinová histochemie s použitím lektinu *Ricinus communis* agglutinin (I). (A-C) Morfologické jaterní lalůčky ohraničené vazivem. (D, E) Detail portálního prostoru s portální triádou (žlučová céva, věve a. hepatica propria, věve v. portae obklopené jaterním vazivem). (F) Itoovy buňky (šipky). (G) Dvoujaderný hepatocyt (šipka). (H) Charakteristický znak hepatitidy: shluk Kuppferových buněk po fagocytování zbytků buněk (šipky). (I) Fenestrováný endotel jaterních sinusoid (šipka) a žlučové kanálky, které jsou tvořeny membránami apikálních pólů sousedních hepatocytů (kroužky). Měřítko odpovídají 100  $\mu\text{m}$  (A-C), 50  $\mu\text{m}$  (D-I). Zdroj: Eberlova et al. 2020.





**Obr. 23** Vyobrazení histologických nálezů morfologické povahy v prasečích játrech.

(A) Typické uspořádání prasečích morfologických jaterních lalůčků. (B) V parakavální oblasti lobus caudatus jsme pozorovali zploštělé a protažené hepatocyty v jaterních lalůčkách v blízkosti vazivového pouzdra jater. Nelze však vyloučit, že toto uspořádání vzniklo artificiálně. (C) Na periférii lobus sinister medialis jsme pozorovali vícečetnou (nebo větvící se) v. centralis (zelené šipky). (D) Na periférii lobus sinister medialis jsme rovněž pozorovali neúplně oddělené jaterní pseudolalůčky (žluté šipky). Barveno anilinovou modří s jádrovou červení. Měřítka odpovídají 500  $\mu\text{m}$  (A), 100  $\mu\text{m}$  (B), 200  $\mu\text{m}$  (C, D). Zdroj: Mik et al. 2018.



## 5 Diskuze

Při hodnocení anatomické podobnosti jater prasete domácího s játry lidskými narážíme na zásadní nedostatek. Přestože byla játra prasete domácího navržena jako vhodný modelový orgán v biomedicinském výzkumu a jsou považována za podobná játrům lidským, nebylo doposud definováno, co je za tuto podobnost považováno. Jako většina lidí určitým obecně dohodnutým způsobem chápe význam např. abstraktních pojmů láska a strach, při snaze o jejich definování narážíme jednak na obtíže s pojmoslovným aparátem užitým k jejich definování (láska – náklonost, starostlivost; strach – špatný pocit, nepříjemná emoce), jednak na individuální a kulturní rozdíly v bližším pochopení těchto pojmů (láska – sexuální přitažlivost, sebeobětování; strach – přirozená odpověď, projev zbabělosti). Obdobně lze očekávat i u významu pojmu podobnosti interindividuální odlišnosti. Nedefinováním anatomické podobnosti je čtenář implicitně odkazován na domnělý obecný konsenzus o podobnosti. Ovšem bez jasně stanovené hypotézy není možné tuto testovat, a tak se případný závěr stává relativním. V této práci jsme předložili několik možných pohledů na mezidruhovou klinicky aplikovatelnou definici konceptu anatomické podobnosti, které jsme přetavili do testovatelných otázek (viz kapitola 2).

K výzkumu jsme využili játra z prasat, která sloužila k nácvičce chirurgických technik v rámci odborné přípravy lékařů. Důvodem využití prasete domácího jako pokusného modelu je jeho systémová podobnost s lidským organizmem. Tento nácvičce nelze nahradit výukou na nižších taxonech ani na modelech. Tyto jsou nedostačující a neodpovídají skutečnosti, s níž se lékaři setkávají v klinické praxi. Modely nemají adekvátní fyziologické chování, které je nezbytné pro zdárnou a skutečnou výuku, např. krvácení, srážení krve, dýchací exkurze, apod. „Replacement“ dle směrnice Evropského parlamentu a rady 2010/63/EU (dále jen směrnice EU) není tedy možný. Prováděné výkony měly za cíl připravit studenty pro zvládnutí obtížných operačních výkonů v humánní medicíně. Operace na velkém zvířeti je totiž jedinou možností, jak prakticky vyzkoušet a nacvičit operační techniky blízké humánní medicíně z oblasti všeobecné, břišní a hrudní chirurgie, neurochirurgie a urologie (výkony zahrnující laparotomii, torakotomii, cholecystektomii, splenektomii, nefrektomii, střevní anastomózy, cévní anastomózy, uretero-cystické anastomózy, apod.). Použitím orgánů k dalšímu výzkumu z takových experimentů se navíc drasticky snižuje množství potřebných zvířat utracených pro vědecké účely (dle zásady „Reduction“ směrnice EU).

### 5.1 Anatomická podobnost

U přeštického černostrakatého prasete popisujeme standardně pět jaterních laloků: lobus caudatus, lobus dexter lateralis, lobus dexter medialis, lobus sinister medialis, lobus sinister lateralis (lobus quadratus bývá plně vyvinut v přibližně třetině případů). Publikovaný počet laloků jater prasete domácího se pohybuje od tří (Lehmann et al. 2008), přes čtyři (Witter et al. 2017), pět (Court et al. 2003), až po námi potvrzených šest (Junatas et al. 2017). Počet jaterních laloků přeštického černostrakatého prasete tak spíše odpovídá horní hranici publikovaného počtu prasečích jaterních laloků. Určitou roli zde může sehrávat meziplemenná variabilita, zhodnocení jejího významu však komplikuje fakt, že plemeno zkoumaného prasete nebývá vždy uváděno (viz např. Zanchet a Montero 2002; Court et al. 2003; Lehmann et al. 2008; Bekheit et al. 2017; Witter et al. 2017). Další proměnnou je věk zkoumaných prasat: protože jsme zkoumali nedospělé jedince, je potřeba počítat i s morfologickou nedefinitivností jaterního parenchymu.

Rexova-Cantlieho linie, která odděluje embryonální a morfologické poloviny jater (hemiliver), může být dobře patrna po podvazu jedné z větví v. portae (Liška 2016). U námi zkoumaného souboru prasat se ale hranice mezi pravou a levou polovinou jater (hemiliver) povrchově nachází v místě levé mezilalokové rýhy, což je v rozporu s publikovanými pracemi, které naznačují průběh Rexovy-Cantlieho linie ve fissura ligamenti teretis. Tento poznatek je založen na analýze CT snímků z šesti korozivních preparátů jater prasete domácího, na nichž ramus dexter v. portae zásoboval 19 % až 40 % jaterního parenchymu, a podílel se tak na zásobení lobus caudatus a lobus dexter lateralis. Podíl na zásobení jaterního parenchymu z ramus dexter et sinister v. portae je tak u námi zkoumaného souboru šesti prasat domácích v porovnání se zásobením jater člověka opačný. Ovšem i přes tento rozdíl bylo možno játra rozdělit do osmi jaterních segmentů dle Couinauda na základě větvení v. portae.

Naopak ve shodě s publikovanými závěry se jaterní branka nacházela na viscerální ploše jater a v. portae se obvykle dělila několik centimetrů před vstupem do jaterního parenchymu před pravými laloky (Zanchet a Montero 2002; Court et al. 2003) (obr. 12 a 13). Žlučník byl také zanořen do lobus dexter medialis a odděloval lobus quadratus – je-li tento přítomen (König a Liebich 2002) (obr. 12 a 13).

## 5.2 Morfometrické parametry jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů

Interpretace odhadnutého objemu jednojaderných  $V_N(\text{MnHEP})$  a dvoujaderných hepatocytů  $V_N(\text{BnHEP})$  v porovnání s publikovanými daty pro jiné živočichy není jednoznačná (tab. 4). Rohr et al. (1976) odhadl za použití stereologie velikost lidských hepatocytů na  $11305 \mu\text{m}^3$ . Na podobných metodologických základech byl kvantifikován objem hepatocytů na histologických řezech u samic potkanů (Jack et al. 1990), u nichž objem MnHEP činil  $4740 \mu\text{m}^3$  a BnHEP  $6930 \mu\text{m}^3$ . Karbalay-Doust a Noorafshan (2009) odhadli průměrný objem hepatocytů u myši na  $5300 \mu\text{m}^3$ . Marcos et al. (2016) odhadl průměrný objem MnHEP u potkaních samců na  $6044 \mu\text{m}^3$ , u samic na  $4789 \mu\text{m}^3$ , zatímco objem BnHEP činil u samců  $7530 \mu\text{m}^3$  a u samic  $6565 \mu\text{m}^3$ . Hammad et al. (2014) odhadl průměrný objem hepatocytů u myši na  $5128 \mu\text{m}^3$ . V našem výzkumu byl průměrný objem jednojaderných hepatocytů  $3670 \pm 805 \mu\text{m}^3$  (průměr  $\pm$  SD), dvoujaderných hepatocytů  $7050 \pm 2550 \mu\text{m}^3$ . Objem dvoujaderných hepatocytů prasete domácího je tak podobný s objemem dvoujaderných hepatocytů potkaních jater (Jack et al. 1990; Marcos et al. 2016). Navíc jsme zjistili, že objem dvoujaderných hepatocytů je v porovnání s jednojadernými hepatocyty téměř dvojnásobný. Dle zjištění Watanabe a Tanaka (1982) a Peinado et al. (1990) odpovídá velikost hepatocytů součtu chromozómových sad všech jader hepatocytu (ploidie) a objemu uskladněných tukových kapének.

**Tab. 4 Stereologická kvantifikace objemu hepatocytů u vybraných živočichů.**

Genus	Objem hepatocytů [ $\mu\text{m}^3$ ]				Citace
	Jednojaderné		Dvoujaderné		
Homo	11305				Rohr et al. 1976
Mus	5128				Hammad et al. 2014
	5300				Karbalay-Doust a Noorafshan 2009
Rattus	♀ 4740		♀ 6930		Jack et al. 1990
	♂ 6044	♀ 4789	♂ 7503	♀ 6565	Marcos et al. 2016
Sus	3670		7050		Náš výzkum (Junatas et al. 2017)

Mezi jaterními laloky přeštického černostrakatého prasete jsme nepozorovali signifikantní rozdíly ve velikosti hepatocytů, v jejich množství a v podílu jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů. Z toho vyplývá, že pro experimentální studium jaterní regenerace např. po hepatektomii či částečné lobektomii (Bruha et al. 2015) mohou být využívány jednotlivé laloky a to i pro kvantitativní histologii. Za předpokladu, že pro vzorkování nebude využito signifikantně méně vzorků než v naší studii, bude morfometrie hepatocytů nezkršená i v případě, že vzorky budou pocházet z různých jaterních laloků.

Při zkoumání intralobárních rozdílů morfometrických parametrů hepatocytů jsme detekovali signifikantní rozdíly ve velikosti jednojaderných hepatocytů a v celkovém počtu hepatocytů v závislosti na jejich pozici v cévním řečišti jater. Relativně větší jednojaderné hepatocyty a celkově nižší počet hepatocytů na periférii jaterních laloků zdůrazňuje nutnost použití systematického vzorkování v případě porovnání vzorků z jaterních laloků s výraznou hierarchií větvení jaterních cév (např. větev druhé generace a páté generace). Biologický podklad těchto rozdílů není jednoznačně určitelný. Je známo, že velikost buněk savců je regulována ve vztahu k průběhu buněčného cyklu (Shen et al. 2000), ovšem bylo prokázáno, že buněčná proliferace a buněčný cyklus jsou oddělené procesy (Fingar et al. 2002). Pro zdárný průběh jaterní regenerace bylo také hypotetizováno s rolí koordinace procesů proliferace a buněčné replikace (Fausto a Campbell 2003), ovšem doposud není známo, jak se mění objem hepatocytů v kontextu buněčného cyklu a zda je rychlost proliferace a buněčného cyklu ovlivněna vzdáleností hepatocytů od větších větví v. portae a a. hepatica propria.

Proteiny, jako membránové transportéry, mechanosenzitivní iontové kanály (citlivé na změny objemu či na protažení) nebo molekuly plnící funkci buněčných osmolytů hrají klíčovou roli v regulaci velikosti buňky (Hoffmann a Dunham 1995). Není však známo, zda je exprese těchto proteinů stejná v rámci celého laloku. Případná odlišná míra exprese těchto proteinů by mohla vysvětlit pozorované rozdíly ve velikosti hepatocytů. Také lze očekávat jistou míru zonálních odlišností enzymů v rámci jaterního lalůčku při popisu pericentrálních a periportálních oblastí jaterního lalůčku (Spear et al. 2006).

Je známo, že se s věkem zvyšuje polyploidizace hepatocytů (stejně tak v reakci na stres), což vede ke zvýšení objemu hepatocytů (Pandit et al. 2013). Kdyby byly periferní oblasti jaterních laloků jejich vývojově nejstarší částí, obsahovaly by také největší polyploidní hepatocyty. Tanami et al. (2017) zmapoval distribuci polyploidie v játrech potkana a prokázal, že míra polyploidie má prostorové odlišnosti v tom smyslu, že v rámci jaterního lalůčku postupuje rychleji v zóně uprostřed mezi zónou periportální a pericentrální než v obou těchto zónách. Diploidní a polyploidní hepatocyty vznikají především při selhání cytokineze (Duncan 2013; Gentric a Desdouets 2014) a mají podporovat jaterní homeostatické a regenerativní změny (Gentric et al. 2012; Pandit et al. 2013; Wang et al. 2015a). Navíc se zdá, že jsou aneuploidní hepatocyty rezistentní vůči chronickým jaterním onemocněním a podílejí se na jaterní regeneraci (Duncan 2013).

Kdybychom měli naše poznatky zobecnit do praktických doporučení, vzhledem k pozorovaným rozdílům ve velikosti a počtu hepatocytů v závislosti na jejich poloze v jaterním řečišti, morfometrie hepatocytů může být poměrně snadno zkršlena, budeme-li provádět kvantitativní histologii na vzorcích odebraných z blízkosti velkých jaterních cév a z periférie jaterních laloků.

Jak je patrné z našich výsledků, zdravá prasata domácího stejného plemene, o stejném věku, s podobně velikými játry ( $813 \pm 85$  ml), která konzumovala stejnou stravu a o něž bylo pečováno identicky, se mohou signifikantně odlišovat ve velikosti a počtu hepatocytů a

v poměru množství dvoujaderných hepatocytů. Na druhou stranu Stegemann et al. (2000) prokázali na prasečích hepatocytech, izolovaných z různých jedinců, že jejich průměrná velikost zůstává konstantní. Vzhledem k omezenému počtu jedinců v naší studii morfometrie hepatocytů, nelze spolehlivě porovnat morfometrii samčích a samičích hepatocytů. Můžeme tedy pouze uvažovat o roli pohlavního dimorfizmu, který by mohl alespoň z části vysvětlit pozorované rozdíly. Nicméně u námi zkoumaných nedospělých selat lze očekávat pouze minimální vliv pohlavních hormonů na morfometrii hepatocytů. Podrobné práce na játrech potkanů (Marcos et al. 2015b; 2016) prokázaly v játrech samic vyšší počet hepatocytů na gram analyzované tkáně a současně vyšší počet dvoujaderných hepatocytů, a tím i vyšší regenerativní potenciál samičích jater, v porovnání se samčími potkaními játry. V tomto kontextu je také nutné zdůraznit, že počet jader pozorovaných v optickém mikroskopu při rutinních histologických vyšetřeních se odlišuje od ploidie hepatocytů, která je pozorována pokročilými histologickými metodami (jako je jednomolekulová hybridizace in situ). Hepatocyty se dvěma či více jádry totiž mohou obsahovat dvě, čtyři, osm i více chromozómových sad (Tanami et al. 2017). Na rozdíl od našich poznatků (4% podíl dvoujaderných hepatocytů) pozoroval Vinogradov et al. (2001) u prasete domácího o nespécifikovaném věku 54 % podíl dvoujaderných hepatocytů s ploidií 2 x 2c. Pravděpodobným vysvětlením tohoto rozdílu může být podle Guidotti et al. (2003) a Gentric et Desdouets (2014) postupný růst ploidie hepatocytů s věkem.

Při pokusu o interpretaci biologického významu pozorovaných rozdílů v morfometrii hepatocytů musíme upozornit, že pozorované morfometrické parametry vykazují statistickou korelaci, a tedy nejsou na sobě zcela nezávislé. V oblastech s většími jednojadernými hepatocyty jsme pozorovali také větší dvoujaderné hepatocyty. Podobně v oblastech s většími jednojadernými hepatocyty byl nižší podíl dvoujaderných hepatocytů. Větší objem buněk a větší výskyt dvou i vícejaderných buněk může být zapříčiněn nárůstem polyploidie (Pandit et al. 2013), ovšem není známo, zda je vyšší výskyt polyploidie příčinou pozorovaných korelací velikosti a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů.

V oblastech s většími hepatocyty jsme napočítali méně hepatocytů. Vysvětlení tohoto jevu je nasnadě: jestliže pozorujeme ve stejném referenčním prostoru větší buňky, vejde se nám jich sem méně a méně jich i spočítáme. Ovšem situaci nám doposud komplikovala neznalost dalších stavebních komponent jater: objemový podíl jaterních cév a jaterního vaziva. V případě mapování jaterního cévního řečiště bylo v poslední době navrženo ekonomické řešení mapování makro- i mikroskopického řečiště (Debbaut et al. 2012; 2014b). Lze jej dosáhnout kombinací histologického přístupu s trojrozměrnou analýzou a stereologickou kvantifikací jaterních mikrocév za použití  $\mu$ CT korozivních preparátů jaterního cévního řečiště (Eberlova et al. 2016; Jiřík et al. 2016). Navíc je možno spojit kvantitativní data o velikosti a počtu hepatocytů s víceúrovňovým modelováním jaterní perfúze (Debbaut et al. 2014a; Peeters et al. 2015). Objem jaterního vaziva v různých oblastech jaterních laloků a ve vztahu k jaternímu lalůčku diskutujeme níže.

### **5.3 Kvantifikace interlobulárního a intralobulárního vaziva jater**

Po navýšení počtu zkoumaných jedinců na šest samců a šest samic jsme v případě kvantifikace jaterního vaziva detekovali signifikantní mezipohlavní rozdíly. Detekovaná variabilita v množství jaterního vaziva může být zapříčiněna vlivem pohlavních hormonů, především pak estrogenu, který má protektivní účinky vůči fibrogenezi (Yang et al. 2014). Pravděpodobně z toho důvodu dosahuje množství jaterního vaziva u žen před menopauzou (Yang et al. 2014), stejně tak jako u samic potkanů (Marcos a Correia-Gomes 2015), nižších hodnot v porovnání s muži/samci. Hlavním rozdílem v nárůstu jaterního vaziva u samců

potkanů je v ukládání perisinusoidálního vaziva s věkem (Marcos a Correia-Gomes 2015). Náš výzkum tak podporuje hypotézu o obecně vyšším množství vaziva u samců daného druhu. Interpretaci však opět komplikuje věk námi zkoumaných nedospělých selat, u nichž očekávat pouze minimální vliv pohlavních hormonů. Duhou linií interpretace pozorovaného dimorfismu by mohl být vztah relativní velikosti jater a jaterního vaziva: při menší velikosti jater u samic je potřeba relativně méně vaziva jako kotevní struktury pro jaterní cévy, nervy a buňky a pro buněčnou signalizaci v porovnání s většími játry samčími. Ovšem v této linii interpretace chybí relevantní data pro či proti této hypotéze.

Pokud je nám známo, doposud neexistují relevantní data, která by vysvětlila námi pozorované rozdíly v množství vaziva mezi jaterními laloky a v různých oblastech jaterních laloků. Dosud publikované práce studující distribuci jaterního vaziva poukazují na kolokalizaci kolagenů typu I a typu III, a to jak vně jaterního lalůčku v portálních prostorech, tak uvnitř jaterního lalůčku (Mak et al. 2012), zatímco kolagen typu IV se nachází pouze uvnitř jaterního lalůčku (Mak et al. 2013). Námi detekované vyšší množství vaziva na periférii jaterních laloků může být předmětem dalšího výzkumu dvojím způsobem: 1. zmapováním distribuce fibrogenních buněk a 2. mapováním lokálních rozdílů v mikrocirkulačním řečišti (Zhang et al. 2015). Ačkoli byly fibrogenní buňky v játrech zkoumány (Kisseleva 2017; Zhao et al. 2016), jejich distribuce v různých částech jater nebyla doposud zmapována. Námi pozorované větší množství vaziva na periférii jaterních laloků může být vysvětleno blízkostí mezotelových buněk, které bývají považovány za jaterní fibrogenní buňky (Lua et al. 2015).

Při porovnání množství vaziva vně (interlobulární) a uvnitř jaterního lalůčku (pericentrální a perisinusoidální sumarizované do intralobulárního vaziva) je zářející jeho zanedbatelné množství uvnitř jaterního lalůčku ( $< 0,2\%$  jak u samců, tak u samic): podíl perisinusoidálního vaziva byl u samců  $0,003 \pm 0,02\%$  a  $0,002 \pm 0,02\%$  u samic, podíl pericentrálního vaziva pak byl  $0,03 \pm 0,1\%$  u samců a  $0,04 \pm 0,1\%$  u samic. To je v rozporu s publikovanými výsledky pro potkaní játra (Marcos et al. 2015a), kde byl pozorován  $70\%$  podíl intralobulárního kolagenu (součet kolagenů označených autory jako „intralobulární“ a „kolem centrální venuly“). Mezi množstvím intralobulárního kolagenu a počtem hepatocytů ( $r = 0,47$ ) a Itoových buněk ( $r = 0,50$ ) byla navíc u potkanů detekována střední míra korelace (Marcos a Correia-Gomes 2016). V našem výzkumu jater přeštického černostrakatého prasete jsme však pozorovali opačnou tendenci: menší počet relativně větších hepatocytů byl pozorován na periférii jaterních laloků (ROI), kde bylo současně nalezeno větší množství vaziva. V kontextu interpretace rozdílné distribuce jaterního vaziva vzhledem k jaternímu lalůčku byla vznesena hypotéza o nárůstu kolagenu podél sinusoid se stárnutím jedince (Marcos a Correia-Gomes 2016). Protože jsme zkoumali nedospělé jedince, nejsme schopni navržit evidenci žádným směrem.

Relativní objem jaterního vaziva přeštického černostrakatého prasete v naší studii zapadá do obecné kvalitativní představy o větším množství jaterního vaziva u prasete domácího v porovnání s jinými živočichy i člověkem: u psa, kozy, koně, kočky a člověka je jaterní vazivo stěží viditelné, zatímco u morčete, křečka, ovce a prasete je zřetelné (Chen et al. 2013c; Madhan a Raju 2014; Witter 2017). Ovšem při pokusu o kvantitativní porovnání narážíme na zásadní a častý nedostatek studií kvantifikace jaterního vaziva, a sice nereprezentativní vzorkování (Marcos et al. 2012): kvantifikace jaterního vaziva obvykle probíhá jen na malé části jaterního parenchymu, který bývá ve většině případů odebrán z blíže nespecifikované části jater o neznámé velikosti. Nestandardizovaná metoda kvantifikace pak může stát za publikovanými rozdíly v množství jaterního vaziva u různých laboratorních zvířat (tabulka 5): z celkového počtu 165 publikací (Google – Obrázky, „liver

**Tab. 5 Přehled publikovaných krajních rozdílů v množství jaterního vaziva u laboratorních zvířat, kvantifikace na histologických řezech.**

Za povšimnutí stojí práce Sobervals et al. 2016, v níž autoři publikovali téměř třináctinásobný rozdíl v množství jaterního vaziva mezi dvěma zdravými populacemi laboratorních potkanů. Symbol ~ značí přibližnou hodnotu, která byla odečtena z grafu. IHC – barveno protilátkami proti uvedenému typu kolagenu; Sirius – barveno (pikro)siriovou červení; Masson – barveno Massonovo trichromem.

Genus	Citace	Metoda detekce	Množství jaterního vaziva
Bos	Atmaca et al. 2019	IHC – anti Col1	žádná pozitivita
	Yarpuzlu et al. 2014	Masson	6.17%
Cavia	Sarr et al. 2016	Masson	1.70%
Leporidae (familia)	Wang et al. 2013	Sirius	0.03%
	Zou et al. 2007	Sirius	6.23%
Mesocricetus	Masubuchi et al. 2013	Sirius	0.13%
	Serna-Salas et al. 2018	Sirius	~5%
Mus	Erstad et al. 2018	Sirius	~7%
	Huang et al. 2020	Masson	0%
	Hung et al. 2005	Sirius	0%
	Zhao et al. 2019	Masson	5%
Rattus	Grgurevic et al. 2017	Sirius	~0%
	Chen et al. 2020	Masson	~0.06%
	Qiu et al. 2020	Sirius	5%
	Sobrevals et al. 2016	Sirius	~0.5%/~6.3%
	Yang et al. 2020	Masson	~8%

collagen“, leden a únor 2021), v nichž bylo kvantifikováno vazivo na barvených histologických řezech, byly výsledky založeny na nezkreslené metodice pouze u pěti studií. Kvantifikace ve zbývajících 160 publikacích probíhala na vzorcích, které byly získány na základě nejasného či problematického vzorkování (nejčastěji neproběhla randomizace odebrání tkáňových bločků a pořizování histologických řezů). Nezkreslená kvantitativní data o množství jaterního vaziva jsou tedy známa pouze pro myši (Clapper et al. 2013) a potkany (Fallowfield et al. 2014; Marcos et al. 2015a; Marcos a Correia-Gomes 2016; Hoy et al. 2018) (tabulka 6).

Důležitost nestranného kvantitativního přístupu k odhadu množství jaterního vaziva se však ukázala v naší práci, neboť kvantifikace odhalila signifikantní mezipohlavní, mezilalokové i intralalokové rozdíly v množství vaziva, které nejsou detekovatelné ani rutinní kvalitativní histologií, ani nstandardizovanou metodikou.

**Tab. 6** Objektivně kvantifikované množství vaziva laboratorních savců.  
Barveno (pikro)siriovou červení.

Genus	Množství vaziva	Pohlaví	Věk	Citace
Mus	1.45 ± 0.07 %	♂	neuveдено	Clapper et al. 2013*
	~1.5 %	♂	2 měsíce	Fallowfield et al. 2014
	2.0 ± 0.3 %	♂	2 měsíce	Marcos et al. 2015a
Rattus	3.2 ± 0.2 %	♂	18 měsíců	Marcos a Correia-Gomes 2016
	~2.0 %	♀	2, 6, 12, 18 měsíců	Marcos a Correia-Gomes 2016
	~0.5 %	♂	12, 20 týdnů	Hoy et al. 2018
Sus	4.7 ± 2.4 %	♂	9–15 týdnů	Mik et al. 2018
	3.6 ± 2.2 %	♀	9–15 týdnů	Mik et al. 2018

\*kvantifikace na základě dvou laloků – levý laterální a pravý mediální

Pro přenos našich poznatků do humánní medicíny pro výzkum lidských jaterních chorob, jako je chronická hepatitida C (Besusparis et al. 2014), alkoholem podmíněné onemocnění jater (ALD) a nealkoholové jaterní choroby (NALD) (Sakhuja 2014), primární biliární cirhóza (Working Subgroup (English version) for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis 2014) nebo sklerotizující cholangitida (de Vries et al. 2015), je na prasečím experimentálním jaterním modelu potřeba počítat s větším množstvím jaterního vaziva u zdravých jedinců, které připomíná fibrózu na játrech lidských (Saxena et al. 1999). Navíc má intralobulární a interlobulární vazivo u prasete odlišnou distribuci v porovnání s játry lidskými.

#### 5.4 Smrštění jaterní tkáně vlivem histologického zpracování

Při histologickém zpracování se tkáň může smrstit třemi způsoby: 1. homogenní/diferenciální smrštění, 2. izotropní/anizotropní smrštění, 3. uniformní/neuniformní smrštění (Dorph-Petersen et al. 2001). Homogenní smrštění popisuje stejnou míru smrštění napříč všemi kompartmenty zkoumané tkáně, izotropní smrštění popisuje stejnou míru smrštění zkoumané tkáně ve všech směrech a při uniformním smrštění nelze nalézt lokální rozdíly v míře smrštění. Míra smrštění tkáně se liší v závislosti na zkoumaném živočišném druhu, mění se s věkem a se zdravotním stavem (Mouton 2011, s. 20). Navíc závisí míra smrštění jaterní tkáně na postupu krájení mikrotomovou či vibratomovou pilou (Dorph-Petersen et al. 2001; Gardella et al. 2003), na použitém fixativu, dehydratačním činidle a zalévacím médiu (Gardella et al. 2003; Mouton 2011, s. 20). Největší míra zkreslení byla pozorována při zalévání histologických řezů do parafinu, u nichž bylo popsáno 50 až 60% smrštění oproti původnímu stavu (Howard a Reed 2005, s. 80; Mouton 2011, s. 32; Marcos et al. 2012). V případě stereologických studií je zásadním problémem zkreslení tloušťky histologického řezu, která vede ke zkreslené informaci o prostorových charakteristikách studovaného objektu (Dorph-Petersen et al. 2001; Baryshnikova et al. 2006; von Bartheld 2012).

V naší práci (Junatas et al. 2017) jsme naměřili lineární poměr smrštění tkáně po a před její fixací, dehydratací a zalitím do parafinu ve všech třech prostorových osách: poměry smrštění os činily  $x'/x = 0,897 \pm 0,071$ ,  $y'/y = 0,938 \pm 0,043$ ,  $z'/z = 0,803 \pm 0,033$ , přičemž osy x a y byly rovnoběžné s povrchem jater, osa z byla na povrch kolmá. Signifikantních odlišností dosahovalo pouze smrštění v ose z, což by mohlo značit anizotropní smrštění prasečích jater

vlivem histologického zpracování. Proces randomizace orientace tkáňových bločků ale vedl k tvorbě přibližně 67 % histologických řezů, které byly signifikantně smršťeny v jedné ose. V případě randomizace orientace pak činil průměrný poměr objemů bločků po a před zalitím  $0,675 \pm 0,058$ .

V případě vlivu smršťení tkáně na stereologický odhad parametrů pomocí poměrů, jako např. plošný podíl části tkáně, nejsou autoři za jedno (Baddeley a Jensen 2004, s. 202; Mouton 2011, s. 20–21). Proponenti zkreslení poměrových parametrů vycházejí z práce Braendgaard a Gundersena (1986), která rozvíjí starší práci Hauga (1985). Braendgaard a Gundersen (1986) ve své práci představili koncept „reference trap“ k přezkoumání prací, které zakládaly své kvantitativní závěry na poměru množství studované struktury vůči referenčnímu objemu. Proponenti zkreslení ovšem ukázali, že reference trap zkresluje studované stereologické parametry pouze v trojrozměrném prostoru, zkresluje tedy objemovou hustotu, povrchovou hustotu, délkovou hustotu a početní hustotu (Dorph-Petersen et al. 2001; Guillery 2002; Gardella et al. 2003; Howard a Reed 2005, s. 12; Knust et al. 2009; Mouton 2011, s. 21; Marcos et al. 2012). Žádná z těchto prací však nespécifikuje vliv typu studovaného smršťení: v případě, že by smršťení bylo homogenní a uniformní (ovlivňuje všechny kompartmenty tkáně stejným způsobem), poměry by zůstaly neovlivněny (Baddeley a Jensen 2004). V našem výzkumu (Junatas et al. 2017) jsme sice zjistili, že prasečí jaterní tkáň se signifikantně více smršťuje ve směru kolmém na jaterní povrch, ovšem stále není známo, zda je toto smršťení diferenciální či homogenní.

### 5.5 Omezení

V případě kvantifikovaných morfometrických parametrů hepatocytů musíme počítat i s omezeními. Přestože jsme na analyzovaných řezech nepozorovali žádné histopatologické změny, zkoumaným prasatům nebylo provedeno biochemické vyšetření krve a neznáme tedy hodnoty jaterních testů. Kvantifikaci morfometrických parametrů hepatocytů jsme prováděli na řezech barvených metodou PAS, která barví glykokalyxový plášť na cytoplazmatické membráně hepatocytů. Takový přístup má sice výhody v případě zpracování archivních vzorků, na druhou stranu však PAS–pozitivní glykogenová granula snižují kontrast mezi cytoplazmou hepatocytů a jejich buněčnou membránou. Pro interpretaci morfometrických parametrů hepatocytů v kontextu jaterní tkáně tak mohou být využity i komplexnější barvicí protokoly, pro orientaci při analýze sériových řezů lze případně využít i skenování celých řezů (Hoehme et al. 2010; Schwier et al. 2013; Hammad et al. 2014).

Dalším potenciálním omezením je věk zkoumaných prasat – protože naše morfometrické analýzy byly prováděny na selatech ve věku 9 až 15 týdnů, musíme počítat i s ontogenetickými proměnami zkoumaných parametrů. V případě ploidie hepatocytů můžeme očekávat se stárnutím jedince její nárůst, v případě množství jaterního vaziva byl sice studován mechanismus fibrogenese v průběhu vývoje jater (Lepreux a Desmoulière 2015), ovšem doposud nebyla publikována práce kvantifikující změny v množství vaziva během vývoje jater. Vliv pohlavních hormonů na morfometrii hepatocytů a na množství jaterního vaziva bude u prepubescentních selat pravděpodobně minimální.

Velikost zkoumaného souboru jedinců byla minimální vzhledem k použití neparametrických statistických testů pro porovnání zkoumaných parametrů ( $n > 6$ ). U modelů velkých zvířat, jako v případě prasete domácího, pracujeme se zásadou 3R – replacement, reduction, refinement (Emerson 2010). Tento postup s sebou sice přináší větší variabilitu naměřených výsledků vlivem interindividuálních rozdílů, jsme však takto schopni studovat případný



zjištěný biologický efekt zkoumaných parametrů na zkoumané populaci o menším počtu studovaných jedinců.

### 5.6 *Důsledky našich poznatků a další směřování výzkumu*

V případě vyhodnocování histomorfometrických parametrů hepatocytů a distribuce jaterního vaziva u experimentů s prasečími játry musíme počítat jednak s velkou interindividuální variabilitou zkoumaných parametrů, jednak s velkou variabilitou parametrů v závislosti na poloze odebraného tkáňového bločku vůči velkým jaterním cévám a v případě analýzy jaterního vaziva navíc s variabilitou parametrů v závislosti na jaterním laloku, z něhož byly odebrány. Dalším významným zdrojem variability v případě analýzy jaterního vaziva prasete domácího je obecně nižší množství jaterního vaziva u samic prasete domácího. Klinickým dopadem pozorované variability pak mohou být odlišné patologické změny jater v závislosti na zkoumaném jaterním laloku (Richardson et al. 1986; Faa et al. 1995; Regev et al. 2002; Richard et al. 2005; Palladini et al. 2012). Naše poznatky jsou však v souladu se známými doporučeními Gundersena a Østerbyho (1981), podle nichž za pozorovanou biologickou variabilitu při typickém experimentu zkoumajícím variabilitu odpovídá přibližně ze 70 % interindividuální biologická variabilita.

Naším doporučením je v případě stereologického hodnocení kvantitativních parametrů hepatocytů a množství jaterního vaziva v prasečích játrech zkoumat dostatečné množství jedinců a tkáňových bločků tak, aby bylo možno zachytit případné změny zkoumaných parametrů. Z našich publikovaných primárních dat (Junatas et al. 2017; Mik et al. 2018) lze snadno provést analýzu síly testu, díky níž zjistíme minimální počet jedinců či tkáňových bločků pro detekování případných změn. Na příkladu plánování experimentu, ve kterém budeme očekávat pokles průměrného počtu hepatocytů o 20 % (z 97500 na 78000 buněk na  $\mu\text{m}^3$ ), budeme potřebovat alespoň osm jedinců na každou skupinu za předpokladu, že uvažujeme nejčastěji používanou sílu testu  $1 - \beta = 0,8$  (kde je  $\beta$  pravděpodobnost chyby II. typu) a hladinu významnosti  $\alpha = 0,05$  (Chow et al. 2007). Dalším předpokladem je systematické vzorkování tkáňových bločků pro histologické preparáty (jednak z periférie jaterních laloků, jednak z blízkosti velkých intrahepatálních cév). V případě vyhodnocování morfometrických parametrů hepatocytů po lobektomii či hepatektomii je možné ve zkoumaných játrech laloky zaměňovat za předpokladu, že budou paraportální, parakavální a periferní oblasti vzorkovány dle našich doporučení

Zásadní poznatky plynoucí z kvantifikace jaterního vaziva jsou patrné z tabulek 7 až 10. Z naší analýzy jednoznačně vyplývá důležitost znalosti pozice bločku v játrech (lalok a ROI) a jejího respektování při následné histologické analýze. V játrech samců prasete domácího je průměrný podíl interlobulárního vaziva v lobus dexter medialis  $4,27 \pm 1,62$  % (tab. 7). Kdybychom očekávali například 30% nárůst podílu interlobulárního vaziva (na 5,99 %), k detekci takového nárůstu bychom museli porovnávat alespoň 11 tkáňových bločků v každé ze zkoumaných skupin (síla testu = 0,8, hladina významnosti = 0,05), což by však platilo pouze v případě, že bychom znali pozici zkoumaných bločků vzhledem k jaterním lalokům a k hlavním jaterním cévám (ROI) (tab. 8). Kdybychom znali pouze lalok, z něhož bločky pocházejí, bylo by potřeba navýšit počet bločků na 20 v každé ze zkoumaných skupin (tab. 7). V případě, že pozice zkoumaného bločku v játrech není známa, variabilita v množství vaziva mezi zkoumanými jedinci, jednotlivými laloky a ROI by dosáhla takové úrovně, že bychom museli použít alespoň 36 bločků pro každou ze zkoumaných skupin, abychom detekovali 30% nárůst jaterní fibrózy (tab. 7). Ovšem v případě, že bude vzorkovací schéma reflektovat rozdíly v množství vaziva mezi jednotlivými laloky a ROI, k nalezení stejného nárůstu v množství vaziva bude zapotřebí menšího počtu vzorků a vzorkování se tak stane

účinnějším a šetrnějším v porovnání s nahodilým vzorkováním bez udání anatomického původu vzorku.

**Tab. 7** Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného percentuálního nárůstu plošného podílu vaziva AA(CT) pro každou ze zkoumaných skupin.

Játra samců přeštického černostrakatého prasete, znám jaterní lalok původu zkoumaného bločku. Zdroj: Mik et al. 2018.

Jaterní lalok	Průměrná $A_A$ (CT) [%]	SD	Koefficient chyby [%]	Očekávaný nárůst podílu jaterního vaziva											
				110%	120%	130%	140%	150%	160%	n	%	n	%	n	%
Levý laterální	4.75	2.44	51.34	5.22	326	5.7	82	6.17	37	6.65	21	7.12	14	7.6	10
Levý mediální	4.38	2.78	63.38	4.82	497	5.26	125	5.7	56	6.14	32	6.57	20	7.01	14
Pravý mediální	4.27	1.62	37.98	4.69	179	5.12	45	5.55	20	5.97	12	6.4	8	6.83	5
Pravý laterální	4.41	2.02	45.82	4.85	260	5.29	65	5.73	29	6.18	17	6.62	11	7.06	8
Lobus caudatus	5.03	2.59	51.55	5.54	329	6.04	83	6.54	37	7.05	21	7.55	14	8.05	10
Lobus quadratus	5.44	2.47	45.41	5.99	255	6.53	64	7.08	29	7.62	16	8.16	11	8.71	8
Seskupené laloky	4.67	2.37	50.75	5.14	319	5.61	80	6.08	36	6.54	20	7.01	13	7.48	9

**Tab. 8** Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného percentuálního nárůstu plošného podílu vaziva AA(CT) pro každou ze zkoumaných skupin.

Játra samic přeštického černostrakatého prasete, znám jaterní lalok původu zkoumaného bločku. Zdroj: Mik et al. 2018.

Jaterní lalok	Průměrná $A_A$ (CT) [%]	SD	Koefficient chyby [%]	Očekávaný nárůst podílu jaterního vaziva											
				110%	120%	130%	140%	150%	160%	n	%	n	%	n	%
Levý laterální	3.51	2.06	58.77	3.86	427	4.21	107	4.57	48	4.92	27	5.27	18	5.62	12
Levý mediální	2.95	1.94	65.79	3.25	535	3.55	134	3.84	60	4.14	34	4.43	22	4.73	15
Pravý mediální	3.17	1.99	62.78	3.49	487	3.81	122	4.13	55	4.44	31	4.76	20	5.08	14
Pravý laterální	3.71	2.04	55.01	4.08	374	4.45	94	4.82	42	5.19	24	5.56	15	5.93	11
Lobus caudatus	4.5	2.16	48	4.95	285	5.4	72	5.85	32	6.3	18	6.75	12	7.2	8
Lobus quadratus	4.42	2.78	62.89	4.86	489	5.3	123	5.74	55	6.18	31	6.62	20	7.07	14
Seskupené laloky	3.62	2.17	60.11	3.98	447	4.34	112	4.7	50	5.06	28	5.42	18	5.79	13

**Tab. 9** Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného percentuálního nárůstu plošného podílu vaziva AA(CT) pro každou ze zkoumaných skupin.

Játro samců přeštického černostrakatého prasete, znám lalok i pozice v cévním řečišti jater (ROI) zkoumaného bločku. Zdroj: Mik et al. 2018.

Jaterní lalok	ROI	Průměrná $A_4(CT)$			Koeficient chyby [%]			Očekávaný nárůst podílu jaterního vaziva											
		[%]	SD	SD chyby [%]	110%	n	120%	n	130%	n	140%	n	150%	n	160%	n			
Levý laterální	Parakavální	4.21	2.51	59.55	4.63	438	5.06	110	5.48	49	5.9	28	6.32	18	6.74	13			
	Paraportální	4.98	2.46	49.48	5.48	303	5.97	76	6.47	34	6.97	19	7.47	13	7.97	9			
	Periferní	5.06	2.47	48.77	5.56	294	6.07	74	6.58	33	7.08	19	7.59	12	8.09	9			
Levý mediální	Parakavální	3.08	2.04	66.28	3.39	543	3.7	136	4.01	61	4.32	34	4.62	22	4.93	16			
	Paraportální	4.36	2.33	53.43	4.79	353	5.23	89	5.67	40	6.1	23	6.54	15	6.97	10			
	Periferní	5.71	3.35	58.62	6.28	425	6.85	107	7.42	48	7.99	27	8.56	17	9.13	12			
Pravý mediální	Parakavální	3.63	1.74	48.01	3.99	285	4.36	72	4.72	32	5.08	18	5.45	12	5.81	8			
	Paraportální	4.61	1.29	28.08	5.07	98	5.53	25	5.99	11	6.45	7	6.91	4	7.37	3			
	Periferní	4.59	1.7	37.01	5.05	170	5.51	43	5.97	19	6.43	11	6.89	7	7.35	5			
Pravý laterální	Parakavální	3.41	1.84	54.13	3.75	362	4.09	91	4.43	41	4.77	23	5.11	15	5.45	11			
	Paraportální	4.95	1.67	33.81	5.44	142	5.94	36	6.43	16	6.93	9	7.42	6	7.92	4			
	Periferní	4.88	2.27	46.49	5.37	267	5.85	67	6.34	30	6.83	17	7.32	11	7.81	8			
Lobus caudatus	Parakavální	5.43	3.01	55.45	5.98	380	6.52	95	7.07	43	7.61	24	8.15	16	8.7	11			
	Paraportální	4.67	2.32	49.66	5.14	305	5.61	77	6.07	34	6.54	20	7.01	13	7.48	9			
	Periferní	5.03	2.62	52.12	5.53	336	6.03	84	6.54	38	7.04	21	7.54	14	8.05	10			
Lobus quadratus	Parakavální	4.16	2.43	58.38	4.58	421	5	106	5.41	47	5.83	27	6.25	17	6.66	12			
	Paraportální	6.1	1.67	27.3	6.71	93	7.32	24	7.94	11	8.55	6	9.16	4	9.77	3			
	Periferní	6.11	2.78	45.47	6.73	256	7.34	64	7.95	26	8.56	16	9.17	11	9.78	8			
Seskupené laloky	Parakavální	3.97	2.33	58.81	4.37	428	4.76	107	5.16	48	5.56	27	5.95	18	6.35	12			
	Paraportální	4.93	2.02	40.98	5.43	208	5.92	52	6.41	24	6.91	13	7.4	9	7.89	6			
	Periferní	5.23	2.54	48.58	5.75	291	6.28	73	6.8	33	7.32	19	7.84	12	8.37	9			

**Tab. 10** Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného percentuálního nárůstu plošného podílu vaziva AA(CT) pro každou ze zkoumaných skupin.

Jaterní lalok		ROI	SD	Koefficient chyby [%]		Očekávaný nárůst podílu jaterního vaziva										
Průměrná $A_4$ (CT)		[%]		110%	120%	130%	140%	150%	160%	n	n	n	n			
Levý laterální	Parakavální	2.52	1.12	44.57	2.77	246	3.02	62	3.27	28	3.52	16	3.77	10	4.02	7
	Paraportální	3.63	2.34	64.38	3.99	512	4.35	128	4.72	57	5.08	32	5.44	21	5.81	15
	Periferní	4.39	2.21	50.38	4.83	314	5.27	79	5.71	35	6.15	20	6.59	13	7.03	9
Levý mediální	Parakavální	2.39	1.15	48.2	2.63	287	2.87	72	3.11	32	3.35	18	3.58	12	3.82	8
	Paraportální	2.57	1.9	73.81	2.83	673	3.09	169	3.35	75	3.6	43	3.86	27	4.12	19
	Periferní	3.9	2.37	60.71	4.29	456	4.68	114	5.07	51	5.46	29	5.85	19	6.24	13
Pravý mediální	Parakavální	3.14	1.84	58.55	3.46	424	3.77	106	4.09	48	4.4	27	4.71	17	5.03	12
	Paraportální	3.4	2.4	70.66	3.74	617	4.08	155	4.42	69	4.76	39	5.09	25	5.43	18
	Periferní	2.98	1.84	61.77	3.28	472	3.58	118	3.88	53	4.18	30	4.47	19	4.77	14
Pravý laterální	Parakavální	2.79	1.97	70.7	3.07	618	3.35	155	3.63	69	3.91	39	4.19	25	4.47	18
	Paraportální	4.48	2.14	47.74	4.93	282	5.37	71	5.82	32	6.27	18	6.72	12	7.16	8
	Periferní	3.86	1.79	46.32	4.24	265	4.63	67	5.02	30	5.4	17	5.79	11	6.17	8
Lobus caudatus	Parakavální	4.5	2.43	53.99	4.95	360	5.4	90	5.85	40	6.3	23	6.75	15	7.2	10
	Paraportální	4.59	1.54	33.47	5.05	139	5.51	35	5.97	16	6.43	9	6.89	6	7.35	4
	Periferní	4.4	2.56	58.13	4.84	418	5.29	105	5.73	47	6.17	27	6.61	17	7.05	12
Lobus quadratus	Parakavální	4.24	2.75	64.73	4.67	518	5.09	130	5.52	58	5.94	33	6.36	21	6.79	15
	Paraportální	3.18	1.39	43.78	3.5	237	3.82	60	4.14	27	4.46	15	4.78	10	5.09	7
	Periferní	6.64	3.51	52.86	7.31	346	7.97	87	8.63	39	9.3	22	9.96	14	10.63	10
Seskupené laloky	Parakavální	3.17	1.97	62.2	3.49	478	3.81	120	4.13	54	4.44	30	4.76	20	5.08	14
	Paraportální	3.66	2.06	56.33	4.02	392	4.39	98	4.75	44	5.12	25	5.48	16	5.85	11
	Periferní	4.16	2.41	58.07	4.57	417	4.99	105	5.4	47	5.82	27	6.23	17	6.65	12

## 6 Závěr

Ve světle našich poznatků se pokusíme odpovědět na sedm otázek, které jsme položili v kapitole 2.

Ad 1. Jaká je normální variabilita v množství jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v játrech přeštického černostrakatého prasete?

Ad 2. Jaká je normální variabilita v objemu a v počtu jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v játrech přeštického černostrakatého prasete?

Průměrný objem jednojaderných hepatocytů po korekci smrštění byl ve všech zkoumaných vzorcích  $3670 \pm 805 \mu\text{m}^3$ . Průměrný objem dvoujaderných hepatocytů byl  $7050 \pm 2550 \mu\text{m}^3$ . Podíl dvoujaderných hepatocytů tvořil  $4 \pm 2\%$ . Počet všech hepatocytů činil  $146997 \pm 15738$  na  $\text{mm}^3$  jaterního parenchymu. Při vzájemném porovnání jednotlivých jaterních laloků jsme neprokázali významné rozdíly v žádném ze čtyř kvantifikovaných parametrů. Při porovnávání jednotlivých ROI jsme detekovali průměrně nejobjemnější jednojaderné hepatocyty na periférii jaterních laloků, mezi paraportálním a parakaválním ROI jsme významné rozdíly v objemu jednojaderných hepatocytů nepozorovali. Průměrné objemy dvoujaderných hepatocytů ani jejich podíl se mezi jednotlivými ROI významně nelišily. Nejmenší objemové množství hepatocytů bylo na jaterní periférii, která se v tomto lišila jednak od parakaválního ROI, jednak od paraportálního ROI. V případě porovnávání jednotlivých prasat jsme detekovali signifikantní interindividuální rozdíly ve všech čtyřech zkoumaných parametrech.

Ad 3. Jaká je normální variabilita v množství jaterního vaziva u přeštického černostrakatého prasete?

Ad 4. Liší se množství jaterního vaziva mezi samci a samicemi přeštického černostrakatého prasete?

Ad 5. Jaký je podíl v rámci distribuce jaterního vaziva uvnitř jaterního lalůčku a vně jaterního lalůčku přeštického černostrakatého prasete?

V případě jaterního vaziva jsme pozorovali značnou variabilitu na všech úrovních vzorkování: mezi pohlavími, mezi jedinci, mezi jaterními laloky i mezi ROI. Průměrný objemový podíl interlobulárního vaziva byl signifikantně větší u samců v porovnání se samicemi. V samčích játrech byl průměrný podíl interlobulárního vaziva  $4,7 \pm 2,4 \%$  v rozsahu 0 až 11,4 %. V samicích játrech byl průměrný podíl vaziva  $3,6 \pm 2,2 \%$  v rozsahu 0 až 12,3 %. Průměrný podíl intralobulárního vaziva (tj. vaziva perisinusoidální i pericentrálního dohromady) činil  $< 0,2 \%$  jak u samců, tak u samic. Na základě výpočtu koeficientu chyby u souborů sériových doporučujeme kvantifikovat množství vaziva ze čtyř řezů na jeden tkáňový bloček. Z naší další analýzy jednoznačně vyplývá důležitost znalosti pozice bločku v játrech (lalok a ROI) a jejího respektování při následné histologické analýze. V případě, že bude vzorkovací schéma reflektovat rozdíly v množství vaziva mezi jednotlivými laloky a ROI, k detekování stejného nárůstu v množství vaziva bude zapotřebí menšího počtu vzorků a vzorkování se tak stane efektivnější a šetrnější v porovnání s nahodilým vzorkováním bez udání anatomického původu vzorku.

Přestože se v literatuře opakovaně tvrdí, že množství vaziva v játrech prasete domácího je v porovnání s ostatními laboratorními zvířaty i člověkem obecně větší, existují práce na myších, potkanech, turech, případně zajícovitých, kde bylo (pravděpodobně vlivem nevhodného vzorkování) prokázáno naopak průměrně větší množství jaterního vaziva

v porovnání s našimi výsledky množství jaterního vaziva přeštického černostrakatého prasete.

Důležitým zjištěním pro nezkreslenou kvantifikaci morfometrických parametrů jaterní tkáně přeštického černostrakatého prasete je její anizotropní smrštění ve směru kolmém na jaterní povrch, ovšem stále není známo, zda je toto smrštění diferenciální či homogenní.

Ad 6. Jaké je schéma větvení segmentových větví v. portae u přeštického černostrakatého prasete?

Ad 7. Jaký je podíl na zásobení jater levé a pravé větve v. portae u přeštického černostrakatého prasete?

Játra přeštického černostrakatého prasete mají pět až šest laloků – lobus quadratus je plně vyvinut v 35 % případů. V. portae vstupuje u prasete do jater v jejich kranální části na úrovni hranice pravého mediálního a pravého laterálního laloku. Před vstupem do jater se v. portae dělí ostře vlevo a vpravo do dvou větví, v jednom případě jsme pozorovali trifurkaci – tato kaudální větev zásobovala pravý mediální lalok. Celkem zásobuje pravá větev v. portae u přeštického černostrakatého prasete 19–40 % jaterního parenchymu (pravé hemiliver), levá větev v. portae zásobuje 60–81 % jaterního parenchymu.

Ramus dexter v. portae zásobuje lobus caudatus a lobus dexter lateralis a může zásobovat část lobus dexter medialis (pozorováno v jednom případě z celkových šesti). Ramus sinister v. portae má po oddělení buď delší průběh bez větvení (kaudální větev pro lobus dexter medialis vychází z pravé větve), nebo vydává kaudální větev pro lobus dexter medialis. Levá větev také hned po oddělení obvykle vydává lalokovou větev pro lobus dexter medialis, segmenty V a VIII. Před svou bifurkací vydává levá větev laterokranální větev pro kranální část lobus sinister lateralis, nebo tato větev vychází z kranální větve bifurkace.

Zásobení jaterních laloků v levé části jater není výlučné pro větve třetí generace větvení v. portae, stejně je tomu i u lobus dexter medialis, který může být zásoben samostatnou větví v. portae v případě její trifurkace. Přes uvedené odlišnosti bylo možno játra přeštického černostrakatého prasete rozdělit do osmi segmentů.

## 7 Použitá literatura

ABU RMILAH, Anan A., Wei ZHOU a Scott L. NYBERG, 2020. Hormonal Contribution to Liver Regeneration. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes* [online]. 4(3), 315–338. ISSN 2542-4548. Dostupné z: doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.02.001

AGUR, Anne M. R. a Arthur F. DALLEY, 2018. *Moore's Essential Clinical Anatomy*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. ISBN 978-1-4963-6967-3.

AHARINEJAD, S. H. a Alois LAMETSCHWANDTNER, 1992. *Microvascular Corrosion Casting in Scanning Electron Microscopy: Techniques and Applications* [online]. Wien: Springer-Verlag [vid. 2020-12-12]. ISBN 978-3-7091-9232-0. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-7091-9230-6

AHN, Jhii-Hyun, Jeong-Sik YU, Sung Ho HWANG, Jae-Joon CHUNG, Joo Hee KIM a Ki Whang KIM, 2010. Nontumorous arterioportal shunts in the liver: CT and MRI findings considering mechanisms and fate. *European Radiology* [online]. 20(2), 385–394. ISSN 1432-1084. Dostupné z: doi:10.1007/s00330-009-1542-z

ALI, Serat-E, James C. WADDINGTON, B. Kevin PARK a Xiaoli MENG, 2020. Definition of the Chemical and Immunological Signals Involved in Drug-Induced Liver Injury. *Chemical Research in Toxicology* [online]. 33(1), 61–76. ISSN 0893-228X. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrestox.9b00275

ALTUNKAYNAK, Berrin Zuhul a Elvan ÖZBEK, 2009. Overweight and structural alterations of the liver in female rats fed a high-fat diet: A stereological and histological study. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 20(2), 93–103.

ANSTEE, Quentin M. a Robert D. GOLDIN, 2006. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *International Journal of Experimental Pathology* [online]. 87(1), 1–16. ISSN 1365-2613. Dostupné z: doi:10.1111/j.0959-9673.2006.00465.x

APTE, Udayan M., ed., 2015. *Liver Regeneration: Basic Mechanisms, Relevant Models and Clinical Applications*. USA: Academic Press. ISBN 978-0-12-800431-9.

ARKADOPOULOS, Nikolaos, Georgios DEFTEREVOS, Constantinos NASTOS, Apostolos PAPALOIS, Konstantinos KALIMERIS, Nikolaos PAPOUTSIDAKIS, Georgios KAMPOUROGLOU, Dimosthenis KYPRIOTIS, Agathi PAFITI, Georgia KOSTOPANAGIOTOU a Vassilios SMYRNIOTIS, 2011. Development of a Porcine Model of Post-Hepatectomy Liver Failure. *Journal of Surgical Research* [online]. 170(2), e233–e242. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2011.06.006

ASAOKA, Yoshiji, Yuko TOGASHI, Mayu MUTSUGA, Naoko IMURA, Tomoya MIYOSHI a Yohei MIYAMOTO, 2016. Histopathological image analysis of chemical-induced hepatocellular hypertrophy in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology* [online]. 68(4), 233–239. ISSN 0940-2993. Dostupné z: doi:10.1016/j.etp.2015.12.005

ASLAN, Abdullah Tarik a Hatice Yasemin BALABAN, 2020. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 26(37), 5543–5560. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v26.i37.5543

ATHANASIOU, Antonios, Demetrios MORIS a Eleftherios SPARTALIS, 2017. The ideal porcine model for major liver resection. *Journal of Surgical Research* [online]. 210, 196–197. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2016.11.022

ATMACA, Hasan Tarik, Aycan Nuriye GAZYAGCI, Osman Safa TERZI a Tugçe SUMER, 2019. Role of stellate cells in hepatic echinococcosis in cattle. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology* [online]. 43(4), 576–582. ISSN 0971-7196. Dostupné z: doi:10.1007/s12639-019-01129-z

AVRITSCHER, Rony, Kenneth C. WRIGHT, Sanaz JAVADI, Rajesh UTHAMANTHIL, Sanjay GUPTA, Mihai GAGEA, Roland L. BASSETT, Ravi MURTHY, Michael J. WALLACE a David C. MADOFF, 2011. Development of a Large Animal Model of Cirrhosis and Portal Hypertension Using Hepatic Transarterial Embolization: A Study in Swine. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [online]. 22(9), 1329–1334. ISSN 1051-0443. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2011.04.016

AVRITSCHER, Rony, Mohamed E. ABDELSALAM, Sanaz JAVADI, Joe ENSOR, Michael J. WALLACE, Eckhard ALT, David C. MADOFF a Jody V. VYKOUKAL, 2013. Percutaneous Intraportal Application of Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells Using a Balloon Occlusion Catheter in a Porcine Model of Liver Fibrosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [online]. 24(12), 1871–1878. ISSN 1051-0443. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2013.08.022

BADDELEY, Adrian a Eva B. Vedel JENSEN, 2004. *Stereology for Statisticians*. 1 edition. Boca Raton, London, New York, Washington, D. C.: Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-1-58488-405-7.

BANGRU, Sushant a Auinash KALSOTRA, 2020. Cellular and molecular basis of liver regeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [online]. 100, Regeneration of vertebrate organs edited by Jia-Qiang HeCell migration edited by Michelle Starz-Gaiano, 74–87. ISSN 1084-9521. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcd.2019.12.004

BARSHEES, Neal R., A. Nicholas GAY, Brian WILLIAMS, Akash J. PATEL a Samir S. AWAD, 2005. Support for the Acutely Failing Liver: A Comprehensive Review of Historic and Contemporary Strategies. *Journal of the American College of Surgeons* [online]. 201(3), 458–476. ISSN 1072-7515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.04.007

BARTAS, Martin, Jiri ČERVENĚ, Jan OPPELT, Matus PETEJA, Petr VÁVRA, Pavel ZONČA, Vaclav PROCHÁZKA, Vaclav BRÁZDA a Petr PEČINKA, 2018. Liver regeneration during the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure in *Sus scrofa* is positively modulated by stem cells. *Oncology Letters* [online]. 15(5), 6309–6321. ISSN 1792-1074. Dostupné z: doi:10.3892/ol.2018.8108

BARYSHNIKOVA, Larisa M., Oliver VON BOHLEN UND HALBACH, Suleyman KAPLAN a Christopher S. VON BARTHELD, 2006. Two distinct events, section compression and loss of particles (“lost caps”), contribute to z-axis distortion and bias in optical disector counting. *Microscopy Research and Technique* [online]. 69(9), 738–756. ISSN 1097-0029. Dostupné z: doi:10.1002/jemt.20345

BATTS, K. P. a J. LUDWIG, 1995. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *The American Journal of Surgical Pathology*. 19(12), 1409–1417. ISSN 0147-5185.

BAY, Noel Si-Yang a Boon-Huat BAY, 2010. Greek anatomist herophilus: the father of anatomy. *Anatomy & Cell Biology* [online]. 43(4), 280–283. ISSN 2093-3665. Dostupné z: doi:10.5115/acb.2010.43.4.280



BEDOSSA, P a T POYNARD, 1996. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* [online]. 24(2), 289–293. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1053/jhep.1996.v24.pm0008690394

BEDOYA, Mariajose, Alejandro Muñoz DEL RIO, Jason CHIANG a Christopher L. BRACE, 2014. Microwave ablation energy delivery: Influence of power pulsing on ablation results in an ex vivo and in vivo liver model. *Medical Physics* [online]. 41(12) [vid. 2020-09-15]. ISSN 0094-2405. Dostupné z: doi:10.1118/1.4901312

BEKHEIT, Mohamed, Petru O. BUCUR, Mylene WARTENBERG a Eric VIBERT, 2017. Computerized tomography–based anatomic description of the porcine liver. *Journal of Surgical Research* [online]. 210, 223–230. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2016.11.004

BEST, Jan, Paul MANKA, Wing-Kin SYN, Laurent DOLLÉ, Leo A. VAN GRUNSVEN a Ali CANBAY, 2015. Role of liver progenitors in liver regeneration. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* [online]. 4(1), 48–58. ISSN 2304-3881. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.16

BESUSPARIS, Justinas, Skirmante JOKUBAUSKIENE, Benoit PLANCOULAIN, Paulette HERLIN, Aida LAURINAVICIENE, Arida BUIVYDIENE a Arvydas LAURINAVICIUS, 2014. Quantification Accuracy of Liver Fibrosis by In Vivo Elastography and Digital Image Analysis of Liver Biopsy Histochemistry. *Analytical Cellular Pathology (Amsterdam)* [online]. 2014 [vid. 2021-05-26]. ISSN 2210-7177. Dostupné z: doi:10.1155/2014/317635

BIAN, Shiqi, Zhijun ZHU, Liying SUN, Lin WEI, Wei QU, Zhigui ZENG a Ying LIU, 2018. Normothermic Machine Perfusion versus Cold Storage of Liver in Pig Model: A Meta-Analysis. *Annals of Transplantation* [online]. 23, 197–206. ISSN 1425-9524. Dostupné z: doi:10.12659/AOT.908774

BIAN, Shiqi, Zhijun ZHU, Liying SUN, Lin WEI, Wei QU, Zhigui ZENG a Ying LIU, 2018. Normothermic Machine Perfusion versus Cold Storage of Liver in Pig Model: A Meta-Analysis. *Annals of Transplantation* [online]. 23, 197–206. ISSN 1425-9524. Dostupné z: doi:10.12659/AOT.908774

BISMUTH, Henri, 1982. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World Journal of Surgery* [online]. 6(1), 3–9. ISSN 1432-2323. Dostupné z: doi:10.1007/BF01656368

BISMUTH, Henri, 2014. A new look on liver anatomy: Needs and means to go beyond the Couinaud scheme. *Journal of Hepatology* [online]. 60(3), 480–481. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2013.12.010

BLUMGART, Leslie a Lucy HANN, 2012. Surgical and Radiologic Anatomy of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. s. 31–57.

BONNICHON, Philippe, 2007. Le foie et les chirurgiens. *Histoire des sciences médicales* [online]. 41(1). Dostupné z: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le\\_foie\\_et\\_les\\_chirurgiens\\_Dr\\_Philippe\\_Bonichon\\_.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Le_foie_et_les_chirurgiens_Dr_Philippe_Bonichon_.pdf)

BORIE, D. C., D. EYRAUD, E. BOLESŁAWSKI, A. LEMOINE, M. SEBAGH, D. V. CRAMER, J. ROUSSI, F. IMBERT-BISMUT, G. GERMAIN a L. HANNOUN, 2001.

Functional metabolic characteristics of intact pig livers during prolonged extracorporeal perfusion: potential for a unique biological liver-assist device. *Transplantation* [online]. 72(3), 393–405. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/00007890-200108150-00007

BORNEMANN, R., M.D. SMITH a J.C. GERLACH, 1996. Consideration of Potential Immunological Problems in the Application of Xenogenic Hybrid Liver Support. *The International Journal of Artificial Organs* [online]. 19(11), 655–663. ISSN 0391-3988. Dostupné z: doi:10.1177/039139889601901106

BOUDJEMA, Karim, Philippe BACHELLIER, Philippe WOLF, Jean-Daniel TEMPÉ a Daniel JAECK, 2002. Auxiliary Liver Transplantation and Bioartificial Bridging Procedures in Treatment of Acute Liver Failure. *World Journal of Surgery* [online]. 26(2), 264–274. ISSN 1432-2323. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-001-0215-0

BOYKOV, Yuri a Marie-Pierre JOLLY, 2000. Interactive Organ Segmentation Using Graph Cuts. In: Scott L. DELP, Anthony M. DIGOIA a Branislav JARAMAZ, ed. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2000* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer, s. 276–286. Lecture Notes in Computer Science. ISBN 978-3-540-40899-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-40899-4\_28

BRAENDGAARD, H. a H. J. GUNDERSEN, 1986. The impact of recent stereological advances on quantitative studies of the nervous system. *Journal of Neuroscience Methods*. 18(1–2), 39–78. ISSN 0165-0270.

BRUHA, Jan, Ondrej VYCITAL, Zbynek TONAR, Hynek MIRKA, Lenka HAIDINGEROVA, Jan BENES, Richard PALEK, Martin SKALA, Vladislav TRESKA a Vaclav LISKA, 2015. Monoclonal Antibody Against Transforming Growth Factor Beta 1 Does Not Influence Liver Regeneration After Resection in Large Animal Experiments. *In Vivo*. 29(3), 327–340. ISSN 0258-851X, 1791-7549.

BRUNT, E. M., C. G. JANNEY, A. M. DI BISCEGLIE, B. A. NEUSCHWANDER-TETRI a B. R. BACON, 1999. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 94(9), 2467–2474. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x

BUCUR, Petru, Mohamed BEKHEIT, Chloe AUDEBERT, Irene VIGNON-CLEMENTEL a Eric VIBERT, 2017. Simplified technique for 75% and 90% hepatic resection with hemodynamic monitoring in a large white swine model. *Journal of Surgical Research* [online]. 209, 122–130. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2016.09.018

BUDAI, Andras, Andras FULOP, Oszkar HAHN, Peter ONODY, Tibor KOVACS, Tibor NEMETH, Miklos DUNAY a Attila SZIJARTO, 2017. Animal Models for Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): Achievements and Future Perspectives. *European Surgical Research* [online]. 58(3–4), 140–157. ISSN 0014-312X, 1421-9921. Dostupné z: doi:10.1159/000453108

BURKEL, William E., 1970. The fine structure of the terminal branches of the hepatic arterial system of the rat. *The Anatomical Record* [online]. 167(3), 329–349. ISSN 1097-0185. Dostupné z: doi:10.1002/ar.1091670307

BURRIN, Douglas, Per Torp SANGILD, Barbara STOLL, Thomas THYMANN, Randal BUDDINGTON, Juan MARINI, Oluyinka OLUTOYE a Robert J. SHULMAN, 2020. Translational Advances in Pediatric Nutrition and Gastroenterology: New Insights from Pig Models. *Annual Review of Animal Biosciences* [online]. 8, 321–354. ISSN 2165-8110. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-animal-020518-115142

BUSTAD, L. K. a R. O. MCCLELLAN, 1966. Swine in biomedical research. *Science* (New York, N.Y.) [online]. 152(3728), 1526–1530. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.152.3728.1526

BUTLER, A a P J FRIEND, 1997. Novel strategies for liver support in acute liver failure. *British Medical Bulletin* [online]. 53(4), 719–729. ISSN 0007-1420. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011643

CALNE, R. Y., 1968. The present position and future prospects of organ transplantation. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 42(5), 283–306. ISSN 0035-8843.

CALVARUSO, V., V. DI MARCO, M. G. BAVETTA, D. CABIBI, E. CONTE, F. BRONTE, F. SIMONE, A. K. BURROUGHS a A. CRAXÌ, 2015. Quantification of fibrosis by collagen proportionate area predicts hepatic decompensation in hepatitis C cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. 41(5), 477–486. ISSN 0269-2813. Dostupné z: doi:10.1111/apt.13051

CALVARUSO, Vincenza, Andrew Kenneth BURROUGHS, Richard STANDISH, Pinelopi MANOUSOU, Federica GRILLO, Gioacchino LEANDRO, Sergio MAIMONE, Maria PLEGUEZUELO, Ilias XIROUCHAKIS, Gian PIERO GUERRINI, David PATCH, Dominic YU, James O'BEIRNE a Amar Paul DHILLON, 2009. Computer-assisted image analysis of liver collagen: Relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology* [online]. 49(4), 1236–1244. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.22745

CAMPRODON, R., J. SOLSONA, J. A. GUERRERO, C. G. MENDOZA, J. SEGURA a J. M. FABREGAT, 1977. Intrahepatic vascular division in the pig: basis for partial hepatectomies. *Archives of Surgery* (Chicago, Ill.: 1960) [online]. 112(1), 38–40. ISSN 0004-0010. Dostupné z: doi:10.1001/archsurg.1977.01370010040007

CANTLIE, J., 1898. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat Physiol*. 32, 4–10.

CAO, Sean, Carlos O. ESQUIVEL a Emmet B. KEEFFE, 1998. New Approaches to Supporting the Failing Liver. *Annual Review of Medicine* [online]. 49(1), 85–94. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.med.49.1.85

CAPERNA, Thomas J., Mark L. FAILLA, Norman C. STEELE a Mark P. RICHARDS, 1987. Accumulation and Metabolism of Iron-Dextran by Hepatocytes, Kupffer Cells and Endothelial Cells in the Neonatal Pig Liver. *The Journal of Nutrition* [online]. 117(2), 312–320. ISSN 0022-3166. Dostupné z: doi:10.1093/jn/117.2.312

CARLILE, D. J., K. ZOMORODI a J. B. HOUSTON, 1997. Scaling factors to relate drug metabolic clearance in hepatic microsomes, isolated hepatocytes, and the intact liver: studies with induced livers involving diazepam. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*. 25(8), 903–911. ISSN 0090-9556.

CELESIA, Gastone G., 2012. Alcmaeon of Croton's Observations on Health, Brain, Mind, and Soul. *Journal of the History of the Neurosciences* [online]. 21(4), 409–426. ISSN 0964-704X. Dostupné z: doi:10.1080/0964704X.2011.626265

CHANG, Albert J., Vivek DIXIT a Sammy SAAB, 2003. Fulminant hepatic failure. *Current Treatment Options in Gastroenterology* [online]. 6(6), 473–479. ISSN 1534-309X. Dostupné z: doi:10.1007/s11938-003-0049-y

CHEN, Shigao, William SANCHEZ, Matthew R. CALLSTROM, Brian GORMAN, Jason T. LEWIS, Schuyler O. SANDERSON, James F. GREENLEAF, Hua XIE, Yan SHI, Michael PASHLEY, Vijay SHAMDASANI, Michael LACHMAN a Stephen METZ, 2013a. Assessment of Liver Viscoelasticity by Using Shear Waves Induced by Ultrasound Radiation Force. *Radiology* [online]. 266(3), 964–970. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.12120837

CHEN, Xiao-li, Tian-wu CHEN, Xiao-ming ZHANG, Zhen-lin LI, Hang LI, Nan-lin ZENG, Hong-jie TANG, Yu PU, Nan CHEN, Qi YANG, Li LI, Xian-yong XIE a Jiani HU, 2013b. Spleen magnetic resonance diffusion-weighted imaging for quantitative staging hepatic fibrosis in miniature pigs: An initial study. *Hepatology Research* [online]. 43(11), 1231–1240. ISSN 1872-034X. Dostupné z: doi:10.1111/hepr.12076

CHEN, Xiaoxiao, Yawen ZHANG, Pengfei ZHAO, Yan CHEN, Yunli ZHOU, Shenghao WANG a Lina YIN, 2020. Preparation and evaluation of PEGylated asiatic acid nanostructured lipid carriers on anti-fibrosis effects. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 46(1), 57–69. ISSN 0363-9045, 1520-5762. Dostupné z: doi:10.1080/03639045.2019.1701002

CHIHARA, Ray K., Leela L. PARIS, Luz M. REYES, Richard A. SIDNER, Jose L. ESTRADA, Susan M. DOWNEY, Zheng-Yu WANG, A. Joseph TECTOR a Christopher BURLAK, 2011. Primary Porcine Kupffer Cell Phagocytosis of Human Platelets Involves the CD18 Receptor. *Transplantation* [online]. 92(7), 739–744. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0b013e31822bc986

CHO, Hyo Jung, Soon Sun KIM, Seun Joo AHN, Joo Han PARK, Dong Joon KIM, Young Bae KIM, Sung Won CHO a Jae Youn CHEONG, 2014. Serum transferrin as a liver fibrosis biomarker in patients with chronic hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology* [online]. 20(4), 347–354. ISSN 2287-2728. Dostupné z: doi:10.3350/cmh.2014.20.4.347

CHOW, Shein-Chung, Hansheng WANG a Jun SHAO, 2007. *Sample Size Calculations in Clinical Research* [online]. 2. vyd. New York: Chapman and Hall/CRC [vid. 2021-05-27]. ISBN 978-0-429-14463-9. Dostupné z: doi:10.1201/9781584889830

CHROSTEK, Lech a Anatol PANASIUK, 2014. Liver fibrosis markers in alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [online]. 20(25), 8018–8023. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i25.8018

ČIHÁK, Radomír a Miloš GRIM, 2013. *Anatomie 2*. Praha: Grada Publishing, a.s. ISBN 978-80-247-4788-0.

ČIHÁK, Radomír, Miloš GRIM, Oldřich FEJFAR, Rastislav DRUGA, Ivan HELEKAL, Jan KACVINSKÝ a Stanislav MACHÁČEK, 2011. *Anatomie 1*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3817-8.

CIMENO, Arielle, Rolf N. BARTH a John C. LAMATTINA, 2018. Advances in liver xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 23(6), 615–620. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0000000000000578

CLAPPER, Jason R., Michelle D. HENDRICKS, Guibao GU, Carrie WITTMER, Carrie S. DOLMAN, John HERICH, Jennifer ATHANACIO, Christiane VILLESZAZ, Soumitra S. GHOSH, Joseph S. HEILIG, Carolyn LOWE a Jonathan D. ROTH, 2013. Diet-induced mouse model of fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis reflecting clinical disease progression and methods of assessment. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal*

and Liver Physiology [online]. 305(7), G483–G495. ISSN 0193-1857. Dostupné z: doi:10.1152/ajpgi.00079.2013

COLLIN, Peter, 2005. Dictionary of Medical Terms. 4. vyd. London: Bloomsbury Reference. ISBN 978-1-904970-11-8.

COOPER, David K.C., Ke-Feng DOU, Kai-shan TAO, Zhao-xu YANG, A. Joseph TECTOR a Burcin EKSER, 2016. Pig Liver Xenotransplantation: A Review of Progress Toward the Clinic. Transplantation [online]. 100(10), 2039–2047. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0000000000001319

COOPER, David K.C., Martin WIJKSTROM, Sundaram HARIHARAN, Joshua L. CHAN, Avneesh SINGH, Keith HORVATH, Muhammad MOHIUDDIN, Arielle CIMENO, Rolf N. BARTH, John C. LAMATTINA a Richard N. PIERSON, 2017. Selection of patients for initial clinical trials of solid organ xenotransplantation. Transplantation [online]. 101(7), 1551–1558. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0000000000001582

COOPER, David K.C., Vikas SATYANANDA, Burcin EKSER, Dirk J. VAN DER WINDT, Hidetaka HARA, Mohamed EZZELARAB a Henk-Jan SCHUURMAN, 2014. Progress in pig-to-non-human primate transplantation models (1998-2013): a comprehensive review of the literature. Xenotransplantation [online]. 21(5), 397–419. ISSN 0908-665X. Dostupné z: doi:10.1111/xen.12127

COPCA, Narcis, A HANNA, C PIVNICERU, Victor CONSTANTINICA, G RADILESCU, G GARDEAN a Ionei CÂMPEANU, 2013. Experimental Liver Transplantation on Pigs - Technical Considerations. Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990). 108, 542–6.

CORDERO-ESPINOZA, Lucía a Meritxell HUCH, 2018. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. The Journal of Clinical Investigation [online]. 128(1), 85–96. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI93562

CORONADO, Ramon E., Maria SOMARAKI-CORMIER, Shanmugasundaram NATESAN, Robert J. CHRISTY, Joo L. ONG a Glenn A. HALFF, 2017. Decellularization and Solubilization of Porcine Liver for Use as a Substrate for Porcine Hepatocyte Culture: Method Optimization and Comparison. Cell Transplantation [online]. 26(12), 1840–1854. ISSN 0963-6897. Dostupné z: doi:10.1177/0963689717742157

COUINAUD, Claude, 1954. Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomiques et chirurgicale du foie. La Presse Medicale. 62(33), 709–712. ISSN 0032-7867.

COUINAUD, Claude, 1957. Le foie: études anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson.

COURT, F. G., S. A. WEMYSS-HOLDEN, C. P. MORRISON, B. D. TEAGUE, P. E. LAWS, J. KEW, A. R. DENNISON a G. J. MADDERN, 2003. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. British Journal of Surgery [online]. 90(4), 440–444. ISSN 1365-2168. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.4053

COURT, Fiona G, Peter E LAWS, Charles P MORRISON, Benjamin D TEAGUE, Matthew S METCALFE, Simon A WEMYSS-HOLDEN, Ashley R DENNISON a Guy J MADDERN, 2004. Subtotal hepatectomy: a porcine model for the study of liver regeneration. Journal of Surgical Research [online]. 116(1), 181–186. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2003.08.007

COWAN, Peter J. a Simon C. ROBSON, 2015. Progress towards overcoming coagulopathy and hemostatic dysfunction associated with xenotransplantation. International Journal of

Surgery [online]. 23, Special Issue: Xenotransplantation, 296–300. ISSN 1743-9191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.682

COWAN, Peter J., Simon C. ROBSON a Anthony J. F. D'APICE, 2011. Controlling coagulation dysregulation in xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 16(2), 214–221. ISSN 1531-7013. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0b013e3283446c65

COX, James E, Gary R KELM, Stephen T MELLER, Daniel S SPRAGGINS a Alan RANDICH, 2004. Truncal and hepatic vagotomy reduce suppression of feeding by jejunal lipid infusions. *Physiology & Behavior* [online]. 81(1), 29–36. ISSN 0031-9384. Dostupné z: doi:10.1016/j.physbeh.2003.12.012

CRAWFORD, James M., Paulette BIOULAC-SAGE a Prodrornos HYTIROGLOU, 2018. 1 - Structure, Function, and Responses to Injury. In: Alastair D. BURT, Linda D. FERRELL a Stefan G. HÜBSCHER, ed. *Macswen's Pathology of the Liver (Seventh Edition)* [online]. London: Elsevier, s. 1–87 [vid. 2020-09-07]. ISBN 978-0-7020-6697-9. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-7020-6697-9.00001-7

CROOME, Kristopher P., Shennen A. MAO, Jaime M. GLORIOSO, Murli KRISHNA, Scott L. NYBERG a David M. NAGORNEY, 2015. Characterization of a porcine model for associating liver partition and portal vein ligation for a staged hepatectomy. *HPB* [online]. 17(12), 1130–1136. ISSN 1365-182X. Dostupné z: doi:10.1111/hpb.12465

CULLEN, C., A. SINGH a E. SHAHIDI, 1996. Ultrastructure of liver from piglets fed Tower rapeseed oil. *Histology and Histopathology*. 11(1), 27–33. ISSN 0213-3911.

DE BARTOLO, L. a A. BADER, 2001. Review of a flat membrane bioreactor as a bioartificial liver. *Annals of Transplantation*. 6(3), 40–46. ISSN 1425-9524.

DE ROUGEMONT, Olivier, Philipp DUTKOWSKI a Pierre-Alain CLAVIEN, 2010. Biological modulation of liver ischemia–reperfusion injury. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 15(2), 183–189. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0b013e3283373ced

DE VRIES, Elisabeth M. G., Joanne VERHEIJ, Stefan G. HUBSCHER, Mariska M. G. LEEFLANG, Kirsten BOONSTRA, Ulrich BEUERS a Cyriel Y. PONSIOEN, 2015. Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* [online]. 63(5), 1212–1219. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2015.06.008

DEBBAUT, C., D. MONBALIU a P. SEGERS, 2014a. Engineering Point of View on Liver Transplantation Strategies: Multi-Level Modeling of Hepatic Perfusion. *Transplantation Proceedings* [online]. 46(9), 3143–3146. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2014.09.167

DEBBAUT, Charlotte, Jan VIERENDEELS, Christophe CASTELEYN, Pieter CORNILLIE, Denis VAN LOO, Paul SIMOENS, Luc VAN HOOREBEKE, Diethard MONBALIU a Patrick SEGERS, 2012. Perfusion characteristics of the human hepatic microcirculation based on three-dimensional reconstructions and computational fluid dynamic analysis. *Journal of Biomechanical Engineering* [online]. 134(1), 011003. ISSN 1528-8951. Dostupné z: doi:10.1115/1.4005545

DEBBAUT, Charlotte, Patrick SEGERS, Pieter CORNILLIE, Christophe CASTELEYN, Manuel DIERICK, Wim LALEMAN a Diethard MONBALIU, 2014b. Analyzing the human

## Literatura

liver vascular architecture by combining vascular corrosion casting and micro-CT scanning: a feasibility study. *Journal of Anatomy* [online]. 224(4), 509–517. ISSN 1469-7580. Dostupné z: doi:10.1111/joa.12156

DELEVE, Laurie D. a Ana C. MARETTI-MIRA, 2017. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update. *Seminars in liver disease* [online]. 37(4), 377–387. ISSN 0272-8087. Dostupné z: doi:10.1055/s-0037-1617455

DENG, Meihong, Robert KLEINERT, Hai HUANG, Qing HE, Fotima MADRAHIMOVA, Olaf DIRSCH a Uta DAHMEN, 2009. Statistical and Economical Efficiency in Assessment of Liver Regeneration Using Defined Sample Size and Selection in Combination With a Fully Automated Image Analysis System: *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* [online]. [vid. 2020-11-26]. Dostupné z: doi:10.1369/jhc.2009.953869

DESHPANDE, R. R., N. D. HEATON a M. RELA, 2002. Surgical anatomy of segmental liver transplantation. *BJS (British Journal of Surgery)* [online]. 89(9), 1078–1088. ISSN 1365-2168. Dostupné z: doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02153.x

DING, Hong, Jiao-jiao MA, Wen-ping WANG, Wen-jiao ZENG, Tao JIANG, Bei-jian HUANG a Shi-yao CHEN, 2015. Assessment of liver fibrosis: The relationship between point shear wave elastography and quantitative histological analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 30(3), 553–558. ISSN 1440-1746. Dostupné z: doi:10.1111/jgh.12789

DORLAND, 2011. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. London: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-1-4160-6257-8.

DORPH-PETERSEN, K.-A., J. R. NYENGAARD a H. J. G. GUNDERSEN, 2001. Tissue shrinkage and unbiased stereological estimation of particle number and size\*. *Journal of Microscopy* [online]. 204(3), 232–246. ISSN 1365-2818. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2818.2001.00958.x

DOWLING, D. J. a D. J. MUTIMER, 1999. Artificial liver support in acute liver failure. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* [online]. 11(9), 991–996. ISSN 0954-691X. Dostupné z: doi:10.1097/00042737-199909000-00007

DRAKESMITH, M., K. CAEYENBERGHS, A. DUTT, G. LEWIS, A.S. DAVID a D.K. JONES, 2015. Overcoming the effects of false positives and threshold bias in graph theoretical analyses of neuroimaging data. *Neuroimage* [online]. 118, 313–333. ISSN 1053-8119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.011

DREHER, Matthew R., Karun V. SHARMA, David L. WOODS, Goutham REDDY, Yiqing TANG, William F. PRITCHARD, Oscar A. CHIESA, John W. KARANIAN, Juan A. ESPARZA, Danielle DONAHUE, Elliot B. LEVY, Sean L. WILLIS, Andrew L. LEWIS a Bradford J. WOOD, 2012. Radiopaque Drug-Eluting Beads for Transcatheter Embolotherapy: Experimental study of Drug Penetration and Coverage in Swine. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [online]. 23(2), 257–64.e4. ISSN 1051-0443. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2011.10.019

DULAI, Parambir S., Siddharth SINGH, Janki PATEL, Meera SONI, Larry J. PROKOP, Zobair YOUNOSSI, Giada SEBASTIANI, Mattias EKSTEDT, Hannes HAGSTROM, Patrik NASR, Per STAL, Vincent Wai-Sun WONG, Stergios KECHAGIAS, Rolf HULTCRANTZ a Rohit LOOMBA, 2017. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*

(Baltimore, Md.) [online]. 65(5), 1557–1565. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.29085

DUNCAN, Andrew W., 2013. Aneuploidy, polyploidy and ploidy reversal in the liver. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [online]. 24(4), 347–356. ISSN 1096-3634. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcdb.2013.01.003

DWYER, Benjamin J., Mark T. MACMILLAN, Paul N. BRENNAN a Stuart J. FORBES, 2021. Cell therapy for advanced liver diseases: Repair or rebuild. *Journal of Hepatology* [online]. 74(1), 185–199. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2020.09.014

EBERLOVA, L., V. LISKA, H. MIRKA, T. GREGOR, Z. TONAR, R. PALEK, M. SKALA, J. BRUHA, O. VYCITAL, K. KALUSOVA, S. HAVIAR, M. KRALICKOVA a A. LAMETSCHWANDTNER, 2016. Porcine liver vascular bed in Biodur E20 corrosion casts. *Folia Morphologica* [online]. 75(2), 154–161. ISSN 0015-5659. Dostupné z: doi:10.5603/FM.a2015.0094

EBERLOVA, Lada, Anna MALECKOVA, Patrik MIK, Zbynek TONAR, Miroslav JIRIK, Hynek MIRKA, Richard PALEK, Sarah LEUPEN a Vaclav LISKA, 2020. Porcine Liver Anatomy Applied to Biomedicine. *Journal of Surgical Research* [online]. 250, 70–79. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2019.12.038

EBERLOVA, Lada, Vaclav LISKA, Hynek MIRKA, Zbynek TONAR, Stanislav HAVIAR, Milos SVOBODA, Jan BENES, Richard PALEK, Michal EMINGR, Jachym ROSENDORF, Patrik MIK, Sarah LEUPEN a Alois LAMETSCHWANDTNER, 2017. The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* [online]. 213, 69–77. ISSN 0940-9602. Dostupné z: doi:10.1016/j.aanat.2017.05.005

EDGAR, L, T PU, B PORTER, J M AZIZ, C LA POINTE, A ASTHANA a G ORLANDO, 2020. Regenerative medicine, organ bioengineering and transplantation. *British Journal of Surgery* [online]. 107(7), 793–800. ISSN 0007-1323. Dostupné z: doi:10.1002/bjs.11686

EIPEL, Christian, Kerstin ABSHAGEN a Brigitte VOLLMAR, 2010. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [online]. 16(48), 6046–6057. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v16.i48.6046

EKATAKSIN, W. a K. WAKE, 1991. Liver units in three dimensions: I. organization of argyrophilic connective tissue skeleton in porcine Liver with particular reference to the “compound hepatic lobule”. *American Journal of Anatomy* [online]. 191(2), 113–153. Dostupné z: doi:10.1002/aja.1001910202

EKSER, Burcin, Bruno GRIDELLI a David K.C. COOPER, 2012b. Porcine alanine transaminase after liver allo- and xenotransplantation. *Xenotransplantation* [online]. 19(1), 52–55. ISSN 0908-665X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-3089.2011.00686.x

EKSER, Burcin, Bruno GRIDELLI, A. Joseph TECTOR a David K. C. COOPER, 2009a. Pig Liver Xenotransplantation as a Bridge to Allotransplantation: Which Patients Might Benefit? *Transplantation* [online]. 88(9), 1041–1049. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0b013e3181ba0555

EKSER, Burcin, Bruno GRIDELLI, Massimiliano VEROUX a David K. C. COOPER, 2011a. Clinical pig liver xenotransplantation: how far do we have to go? *Xenotransplantation*



[online]. 18(3), 158–167. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2011.00642.x>

EKSER, Burcin, Christopher BURLAK, Joshua P WALDMAN, Andrew J LUTZ, Leela L PARIS, Massimiliano VEROUX, Simon C ROBSON, Michael A REES, David AYARES, Bruno GRIDELLI, A Joseph TECTOR a David KC COOPER, 2012a. Immunobiology of liver xenotransplantation. Expert review of clinical immunology [online]. 8(7), 621–634. ISSN 1744-666X. Dostupné z: doi:10.1586/eci.12.56

EKSER, Burcin, Goutham KUMAR, Massimiliano VEROUX a David K.C. COOPER, 2011b. Therapeutic issues in the treatment of vascularized xenotransplants using gal-knockout donors in nonhuman primates. Current opinion in organ transplantation [online]. 16(2), 222–230. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0b013e3283446c3c

EKSER, Burcin, James F. MARKMANN a A. Joseph TECTOR, 2015. Current status of pig liver xenotransplantation. International Journal of Surgery [online]. 23, Special Issue: Xenotransplantation, 240–246. ISSN 1743-9191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijso.2015.06.083

EKSER, Burcin, Paolo RIGOTTI, Bruno GRIDELLI a David K. C. COOPER, 2009b. Xenotransplantation of solid organs in the pig-to-primate model. Transplant Immunology [online]. 21(2), On the Road to Clinical Xenotransplantation, 87–92. ISSN 0966-3274. Dostupné z: doi:10.1016/j.trim.2008.10.005

ELKE, Gasthuys, Vandecasteele TIM, De Bruyne PAULINE, Vande Walle JOHAN, De Backer PATRICK, Cornillie PIETER, Devreese MATHIAS a Croubels SISKKA, 2016. The Potential Use of Piglets as Human Pediatric Surrogate for Preclinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Testing. Current Pharmaceutical Design. 22(26), 4069–4085.

ELLEBRECHT, David Benjamin, Dirk THEISEN-KUNDE, Christiane KUEMPERS, Tobias KECK, Markus KLEEMANN a Heike WOLKEN, 2018. Analysis of laparoscopic laser liver resection in standardized porcine model. Surgical Endoscopy [online]. 32(12), 4966–4972. ISSN 1432-2218. Dostupné z: doi:10.1007/s00464-018-6258-1

ELLIS, Harold a Vishy MAHADEVAN, 2018. Clinical Anatomy: Applied Anatomy for Students and Junior Doctors. Hoboken: John Wiley & Sons. ISBN 978-1-119-32551-2.

ELVEVOLD, Kjetil H, Geir I NEDREDAL, Arthur REVHAUG a Bård SMEDSRØD, 2004. Scavenger properties of cultivated pig liver endothelial cells. Comparative Hepatology [online]. 3, 4. ISSN 1476-5926. Dostupné z: doi:10.1186/1476-5926-3-4

EMERSON, Michael, 2010. Refinement, reduction and replacement approaches to in vivo cardiovascular research. British Journal of Pharmacology [online]. 161(4), 749–754. ISSN 1476-5381. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00959.x>

EOM, Young Woo, Seong Hee KANG, Moon Young KIM, Jong In LEE a Soon Koo BAIK, 2020. Mesenchymal stem cells to treat liver diseases. Annals of Translational Medicine [online]. 8(8) [vid. 2021-03-15]. ISSN 2305-5839. Dostupné z: doi:10.21037/atm.2020.02.163

ERSTAD, Derek J., Christian T. FARRAR, Sarani GHOSHAL, Ricard MASIA, Diego S. FERREIRA, Yin-Ching Iris CHEN, Ji-Kyung CHOI, Lan WEI, Phillip A. WAGHORN, Nicholas J. ROTILE, Chuantao TU, Katherine A. GRAHAM-O'REGAN, Mozhdah SOJODI, Shen LI, Yang LI, Guogiang WANG, Kathleen E. COREY, Yat Sun OR, Lijuan JIANG, Kenneth K. TANABE, Peter CARAVAN a Bryan C. FUCHS, 2018. Molecular

magnetic resonance imaging accurately measures the antifibrotic effect of EDP-305, a novel farnesoid X receptor agonist. *Hepatology Communications* [online]. 2(7), 821–835. ISSN 2471-254X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/hep4.1193>

ESMAEILZADEH, Majid, Arash NICKKHOLGH, Ali MAJLESARA, Mohammadreza HAFEZI, Camelia GAROUSSI, Koosha GHAZI-MOGHADDAM, Alireza FARIDAR, Mohammad GOLRIZ, Hamidreza FONOUNI a Arianeb MEHRABI, 2012. Technical guidelines for porcine liver allo-transplantation: a review of literature. *Annals of Transplantation* [online]. 17(2), 101–110. ISSN 2329-0358. Dostupné z: doi:[10.12659/aot.883228](https://doi.org/10.12659/aot.883228)

FAA, Gavino, Valeria NURCHI, Luigi DEMELIA, Rossano AMBU, Giuseppina PARODO, Terenzio CONGIU, Raf SCIOT, Peter VAN EYKEN, Roberta SILVAGNI a Guido CRISPONI, 1995. Uneven hepatic copper distribution in Wilson's disease. *Journal of Hepatology* [online]. 22(3), 303–308. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:[10.1016/0168-8278\(95\)80283-5](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80283-5)

FABRE, J. W., A. GREHAN, M. WHITEHORNE, G. J. SAWYER, X. DONG, S. SALEHI, L. ECKLEY, X. ZHANG, M. SEDDON, A. M. SHAH, M. DAVENPORT a M. RELA, 2008. Hydrodynamic gene delivery to the pig liver via an isolated segment of the inferior vena cava. *Gene Therapy* [online]. 15(6), 452–462. ISSN 1476-5462. Dostupné z: doi:[10.1038/sj.gt.3303079](https://doi.org/10.1038/sj.gt.3303079)

FAKHOURY-SAYEGH, Nicole, Viviane TRAK-SMAYRA, Aline KHAZZAKA, Fady ESSEILY, Omar OBEID, May LAHOUD-ZOUEIN a Hassan YOUNES, 2015. Characteristics of nonalcoholic fatty liver disease induced in wistar rats following four different diets. *Nutrition Research and Practice* [online]. 9(4), 350–357. ISSN 1976-1457. Dostupné z: doi:[10.4162/nrp.2015.9.4.350](https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.4.350)

FALLOWFIELD, Jonathan A., Annette L. HAYDEN, Victoria K. SNOWDON, Rebecca L. AUCOTT, Ben M. STUTCHFIELD, Damian J. MOLE, Antonella PELLICORO, Timothy T. GORDON-WALKER, Alexander HENKE, Joerg SCHRADER, Palak J. TRIVEDI, Marc PRINCIVALLE, Stuart J. FORBES, Jane E. COLLINS a John P. IREDALE, 2014. Relaxin modulates human and rat hepatic myofibroblast function and ameliorates portal hypertension in vivo. *Hepatology* [online]. 59(4), 1492–1504. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/hep.26627>

FASEL, Jean H. D., 2008. Portal Venous Territories Within the Human Liver: An Anatomical Reappraisal. *The Anatomical Record* [online]. 291(6), 636–642. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:[10.1002/ar.20658](https://doi.org/10.1002/ar.20658)

FASEL, Jean H. D., Holger BOURQUAIN, Heinz-Otto PEITGEN a Pietro E. MAJNO, 2008. Macroscopic Anatomy of the Liver. In: *Textbook of Hepatology* [online]. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, s. 1–8 [vid. 2020-09-07]. ISBN 978-0-470-69186-1. Dostupné z: doi:[10.1002/9780470691861.ch1a](https://doi.org/10.1002/9780470691861.ch1a)

FAUSTO, Nelson a Jean S. CAMPBELL, 2003. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mechanisms of Development* [online]. 120(1), 117–130. ISSN 0925-4773. Dostupné z: doi:[10.1016/s0925-4773\(02\)00338-6](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00338-6)

FERRAIOLI, Giovanna, 2019. Review of Liver Elastography Guidelines. *Journal of Ultrasound in Medicine* [online]. 38(1), 9–14. ISSN 1550-9613. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/jum.14856>

FILIPPONI, F., G. LEONCINI, A. CAMPATELLI, A. BAGNOLESI, G. PERRI, P. ROMAGNOLI a F. MOSCA, 1995. Segmental organization of the pig liver: anatomical basis of controlled partition for experimental grafting. *European Surgical Research. Europäische Chirurgische Forschung. Recherches Chirurgicales Europeennes* [online]. 27(3), 151–157. ISSN 0014-312X. Dostupné z: doi:10.1159/000129394

FINGAR, Diane C., Sofie SALAMA, Christina TSOU, Ed HARLOW a John BLENIS, 2002. Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E. *Genes & Development* [online]. 16(12), 1472–1487. ISSN 0890-9369. Dostupné z: doi:10.1101/gad.995802

FIOROTTO, Romina, Mariangela AMENDUNI, Valeria MARIOTTI, Massimiliano CADAMURO, Luca FABRIS, Carlo SPIRLI a Mario STRAZZABOSCO, 2019. Animal models for cystic fibrosis liver disease (CFLD). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 1865(5), Animal Models in Liver Disease, 965–969. ISSN 0925-4439. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbadis.2018.07.026

FLAMENT, J. B., J. F. DELATTRE a G. HIDDEN, 1982. The mechanisms responsible for stabilising the liver. *Anatomia Clinica* [online]. 4(2), 125–135. ISSN 1279-8517. Dostupné z: doi:10.1007/BF01800622

FORBES, Stuart J. a Maurizio PAROLA, 2011. Liver fibrogenic cells. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. 25(2), Liver Fibrosis, 207–217. ISSN 1521-6918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2011.02.006

FOUAD, Yasser, Imam WAKED, Steven BOLLIPO, Ahmed GOMAA, Yousef AJLOUNI a Dina ATTIA, 2020. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International* [online]. 40(6), 1254–1261. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/liv.14478

FRIEDMAN, Scott L., 2008. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiological Reviews* [online]. 88(1), 125–172. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.00013.2007

FUNG, John, Abdul RAO a Thomas STARZL, 1997. Clinical Trials and the Projected Future of Liver Xenotransplantation. *World journal of surgery*. 21(9), 956–961. ISSN 0364-2313.

GABA, Ron C., Nasya MENDOZA-ELIAS, Daniel P. REGAN, Kelly D. GARCIA, R. Peter LOKKEN, Regina M. SCHWIND, Michael EICHNER, Faith M. THOMAS, Laretta A. RUND, Lawrence B. SCHOOK a Kyle M. SCHACHTSCHNEIDER, 2018. Characterization of an Inducible Alcoholic Liver Fibrosis Model for Hepatocellular Carcinoma Investigation in a Transgenic Porcine Tumorigenic Platform. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR* [online]. 29(8), 1194-1202.e1. ISSN 1051-0443. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2018.03.007

GADD, Victoria L., Niya ALEKSIEVA a Stuart J. FORBES, 2020. Epithelial Plasticity during Liver Injury and Regeneration. *Cell Stem Cell* [online]. 27(4), 557–573. ISSN 1934-5909. Dostupné z: doi:10.1016/j.stem.2020.08.016

GAILHOUSTE, Luc, Yann Le GRAND, Christophe ODIN, Dominique GUYADER, Bruno TURLIN, Frédéric EZAN, Yoann DÉSILLE, Thomas GUILBERT, Anne BESSARD, Christophe FRÉMIN, Nathalie THERET a Georges BAFFET, 2010. Fibrillar collagen scoring by second harmonic microscopy: A new tool in the assessment of liver fibrosis.

Journal of Hepatology [online]. 52(3), 398–406. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2009.12.009

GALILI, Uri, 2001. The  $\alpha$ -gal epitope (Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4GlcNAc-R) in xenotransplantation. Biochimie [online]. 83(7), 557–563. ISSN 0300-9084. Dostupné z: doi:10.1016/S0300-9084(01)01294-9

GAO, Ce a Jinrong PENG, 2021. All routes lead to Rome: multifaceted origin of hepatocytes during liver regeneration. Cell Regeneration [online]. 10 [vid. 2021-03-15]. ISSN 2045-9769. Dostupné z: doi:10.1186/s13619-020-00063-3

GARDELLA, Dean, William J HATTON, Howard B RIND, Glenn D ROSEN a Christopher S VON BARTHELD, 2003. Differential tissue shrinkage and compression in the z-axis: implications for optical disector counting in vibratome-, plastic- and cryosections. Journal of Neuroscience Methods [online]. 124(1), 45–59. ISSN 0165-0270. Dostupné z: doi:10.1016/S0165-0270(02)00363-1

GARRIDO, Rosario, Tanja S. ZABKA, Jianhua TAO, Mark FIELDEN, Adrian FRETLAND a Mudher ALBASSAM, 2013. Quantitative Histological Assessment of Xenobiotic-Induced Liver Enzyme Induction and Pituitary-Thyroid Axis Stimulation in Rats Using Whole-Slide Automated Image Analysis: Journal of Histochemistry & Cytochemistry [online]. [vid. 2020-11-26]. Dostupné z: doi:10.1369/0022155413482926

GASTHUYS, Elke, Tim VANDECASTEELE, Pauline DE BRUYNE, Johan Vande WALLE, Patrick DE BACKER, Pieter CORNILLIE, Mathias DEVREESE a Siska CROUBELS, 2016. The Potential Use of Piglets as Human Pediatric Surrogate for Preclinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Testing. Current Pharmaceutical Design [online]. 22(26), 4069–4085. ISSN 1873-4286. Dostupné z: doi:10.2174/1381612822666160303111031

GEBHARDT, Rolf a Madlen MATZ-SOJA, 2014. Liver zonation: Novel aspects of its regulation and its impact on homeostasis. World Journal of Gastroenterology : WJG [online]. 20(26), 8491–8504. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i26.8491

GENTRIC, Géraldine a Chantal DESDOUETS, 2014. Polyploidization in liver tissue. The American Journal of Pathology [online]. 184(2), 322–331. ISSN 1525-2191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2013.06.035

GENTRIC, Géraldine, Chantal DESDOUETS a Séverine CELTON-MORIZUR, 2012. Hepatocytes polyploidization and cell cycle control in liver physiopathology. International Journal of Hepatology [online]. 2012, 282430. ISSN 2090-3456. Dostupné z: doi:10.1155/2012/282430

GEORGE, Jacob, Natasha PERA, Nghi PHUNG, Isabelle LECLERCQ, Jing YUN HOU a Geoffrey FARRELL, 2003. Lipid peroxidation, stellate cell activation and hepatic fibrogenesis in a rat model of chronic steatohepatitis. Journal of Hepatology [online]. 39(5), 756–764. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/S0168-8278(03)00376-3

GERLACH, J. C., 1996. Development of a hybrid liver support system: a review. The International Journal of Artificial Organs. 19(11), 645–654. ISSN 0391-3988.

GHODSIZAD, A., B.N. FAHY, S. WACLAWCZYK, S. LIEDTKE, J.M. GONZALEZ BERJON, R. BARRIOS, A. MEHRABI, M. KARCK, A. RUHPARWAR a G. KÖGLER, 2012. Portal application of human unrestricted somatic stem cells to support hepatic

regeneration after portal embolization and tumor surgery. *ASAIO Journal* [online]. 58(3), 255–261. Dostupné z: doi:10.1097/MAT.0b013e31824cc922

GILBERT, J. C., G. M. ONIK, W. K. HODDICK, B. RUBINSKY a L. D. FERRELL, 1986. Ultrasound monitored hepatic cryosurgery: Longevity study on an animal model. *Cryobiology* [online]. 23(3), 277–285. ISSN 0011-2240. Dostupné z: doi:10.1016/0011-2240(86)90054-4

GNUTZMANN, Daniel M., Julia MECHEL, Anne SCHMITZ, Kernt KÖHLER, Dorothee KRONE, Nadine BELLEMANN, Theresa L. GOCKNER, Theresa MOKRY, Nikolas KORTES, Christof-Matthias SOMMER, Hans-Ulrich KAUCZOR, Boris A. RADELEFF a Ulrike STAMPFL, 2015. Evaluation of the Plasmatic and Parenchymal Elution Kinetics of Two Different Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Embolics in a Pig Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [online]. 26(5), 746–754. ISSN 1051-0443. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvir.2014.12.016

GOLBERG, A. a M. L. YARMUSH, 2013. Nonthermal Irreversible Electroporation: Fundamentals, Applications, and Challenges. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 60(3), 707–714. ISSN 1558-2531. Dostupné z: doi:10.1109/TBME.2013.2238672

GOLRIZ, Mohammad, Ali MAJLESARA, Saroa EL SAKKA, Maryam ASHRAFI, Jalal ARWIN, Nassim FARD, Hanna RAISI, Arman EDALATPOUR a Arianeb MEHRABI, 2016. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* [online]. 40(3), 267–275. ISSN 2210-7401. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinre.2015.06.024

GOLRIZ, Mohammad, Maryam ASHRAFI, Elias KHAJEH, Ali MAJLESARA, Christa FLECHTENMACHER a Arianeb MEHRABI, 2017. Establishing a Porcine Model of Small for Size Syndrome following Liver Resection. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2017 [vid. 2020-09-14]. ISSN 2291-2789. Dostupné z: doi:10.1155/2017/5127178

GONZALO, M. A., R. MARTÍNEZ-BEAMONTE, P. PALACIOS, J. MARÍN, T. CASTIELLA, J. SURRA, F. BURDÍO, R. SOUSA, A. GÜEMES, J. OSADA a A. GARCÍA-GIL, 2012. Analysis of Tissue Bioimpedance as a Measurement of Liver Steatosis: Experimental Model in Large Animals. *Transplantation Proceedings* [online]. 44(6), 1579–1583. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2012.05.006

GOODMAN, Zachary D., 2007. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology* [online]. 47(4), 598–607. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2007.07.006

GRAAFF, Kent Marshall Van De, 2002. *Human Anatomy*. New York: McGraw-Hill. ISBN 978-0-07-290793-3.

GREENBAUM, Linda E., Chinweike UKOMADU a Jan S. TCHORZ, 2020. Clinical translation of liver regeneration therapies: A conceptual road map. *Biochemical Pharmacology* [online]. 175, 113847. ISSN 0006-2952. Dostupné z: doi:10.1016/j.bcp.2020.113847

GREENWAY, C. V. a R. D. STARK, 1971. Hepatic vascular bed. *Physiological Reviews* [online]. 51(1), 23–65. ISSN 0031-9333. Dostupné z: doi:10.1152/physrev.1971.51.1.23

GRGUREVIC, Lovorka, Igor ERJAVEC, Ivica GRGUREVIC, Ivo DUMIC-CULE, Jelena BRKLJACIC, Donatella VERBANAC, Mario MATIJASIC, Hana Cipcic PALJETAK, Rudjer NOVAK, Mihovil PLECKO, Jadranka BUBIC-SPOLJAR, Dunja ROGIC, Vera KUFNER, Martina PAUK, Tatjana BORDUKALO-NIKSIC a Slobodan VUKICEVIC, 2017. Systemic inhibition of BMP1-3 decreases progression of CCl4-induced liver fibrosis in rats. *Growth Factors* [online]. 35(6), 201–215. ISSN 0897-7194. Dostupné z: doi:10.1080/08977194.2018.1428966

GRIM, Miloš, Rastislav DRUGA, Libor PÁČ, Blanka POSPÍŠILOVÁ a Karel SMETANA, 2016. *Základy anatomie: Trávicí, dýchací, močopohlavní a endokrinní systém*. 3. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-111-8.

GRISHAM, Joe W., 2009. Organizational Principles of the Liver. In: *The Liver* [online]. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, s. 1–15 [vid. 2020-09-07]. ISBN 978-0-470-74791-9. Dostupné z: doi:10.1002/9780470747919.ch1

GUIDOTTI, Jacques-Emmanuel, Olivier BRÉGERIE, Aude ROBERT, Pascale DEBEY, Christian BRECHOT a Chantal DESDOUETS, 2003. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry* [online]. 278(21), 19095–19101. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M300982200

GUILLERY, R. W., 2002. On counting and counting errors. *The Journal of Comparative Neurology* [online]. 447(1), 1–7. ISSN 0021-9967. Dostupné z: doi:10.1002/cne.10221

GUNDERSEN, H. J. a R. OSTERBY, 1981. Optimizing sampling efficiency of stereological studies in biology: or „do more less well!“ *Journal of Microscopy* [online]. 121(Pt 1), 65–73. ISSN 0022-2720. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2818.1981.tb01199.x

GUNDERSEN, H. J. G. a E. B. JENSEN, 1987. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction\*. *Journal of Microscopy* [online]. 147(3), 229–263. ISSN 1365-2818. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1987.tb02837.x

GUNDERSEN, H. J., 1988. The nucleator. *Journal of Microscopy* [online]. 151(Pt 1), 3–21. ISSN 0022-2720. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2818.1988.tb04609.x

GUNDERSEN, H. J., P. BAGGER, T. F. BENDTSEN, S. M. EVANS, L. KORBO, N. MARCUSSEN, A. MØLLER, K. NIELSEN, J. R. NYENGAARD a B. PAKKENBERG, 1988. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS*. 96(10), 857–881. ISSN 0903-4641.

HAGA, Sanae, Wataru OGAWA, Hiroshi INOUE, Keita TERUI, Tetsuya OGINO, Rumi IGARASHI, Kiyoshi TAKEDA, Shizuo AKIRA, Shin ENOSAWA, Hiroyuki FURUKAWA, Satoru TODO a Michitaka OZAKI, 2005. Compensatory recovery of liver mass by Akt-mediated hepatocellular hypertrophy in liver-specific STAT3-deficient mice. *Journal of Hepatology* [online]. 43(5), 799–807. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2005.03.027

HALBUR, P. G., C. KASORNDORKBUA, C. GILBERT, D. GUENETTE, M. B. POTTERS, R. H. PURCELL, S. U. EMERSON, T. E. TOTH a X. J. MENG, 2001. Comparative Pathogenesis of Infection of Pigs with Hepatitis E Viruses Recovered from a Pig and a Human. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 39(3), 918–923. ISSN 0095-1137. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.39.3.918-923.2001

HAMMAD, Seddik, Stefan HOEHME, Adrian FRIEBEL, Iris VON RECKLINGHAUSEN, Amnah OTHMAN, Brigitte BEGHER-TIBBE, Raymond REIF, Patricio GODOY, Tim JOHANN, Amruta VARTAK, Klaus GOLKA, Petru O. BUCUR, Eric VIBERT, Rosemarie MARCHAN, Bruno CHRIST, Steven DOOLEY, Christoph MEYER, Iryna ILKAVETS, Uta DAHMEN, Olaf DIRSCH, Jan BÖTTGER, Rolf GEBHARDT, Dirk DRASDO a Jan G. HENGSTLER, 2014. Protocols for staining of bile canalicular and sinusoidal networks of human, mouse and pig livers, three-dimensional reconstruction and quantification of tissue microarchitecture by image processing and analysis. *Archives of Toxicology* [online]. 88(5), 1161–1183. ISSN 1432-0738. Dostupné z: doi:10.1007/s00204-014-1243-5

HAMMER, Claus, 1998. Physiological Obstacles after Xenotransplantation. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 862(1), 19–27. ISSN 1749-6632. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09113.x

HARA, Hidetaka, Bruno GRIDELLI, Yih Jyh LIN, Amadeo MARCOS a David K. C. COOPER, 2008. Liver xenografts for the treatment of acute liver failure: Clinical and experimental experience and remaining immunologic barriers. *Liver Transplantation* [online]. 14(4), 425–434. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/lt.21476

HARLAND, Robert C. a Jeffrey L. PLATT, 1996. Prospects for xenotransplantation of the liver. *Journal of Hepatology* [online]. 25(2), 248–258. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/S0168-8278(96)80082-1

HAUG, H, 1985. Gibt es Nervenzellverluste während der Alterung in der menschlichen Hirnrinde? Ein morphometrischer Beitrag zu dieser Frage. *Nervenheilkunde*. 4, 103–109.

HE, Yu-Ting, Ya-Na QI, Bing-Qi ZHANG, Jian-Bo LI a Ji BAO, 2019. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 25(27), 3634–3648. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v25.i27.3634

HERNÁNDEZ, José Irving, Mario Francisco Jesús CEPEDA, Francisco VALDÉS a Geshel David GUERRERO, 2015. Microwave ablation: state-of-the-art review. *OncoTargets and therapy* [online]. 8, 1627–1632. ISSN 1178-6930. Dostupné z: doi:10.2147/OTT.S81734

HESSHEIMER, A. J., B. ESCOBAR, J. MUÑOZ, E. FLORES, J. GRACIA-SANCHO, P. TAURÁ, J. FUSTER, A. RIMOLA, J. C. GARCÍA-VALDECASAS a C. FONDEVILA, 2014. Somatostatin Therapy Protects Porcine Livers in Small-for-Size Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* [online]. 14(8), 1806–1816. ISSN 1600-6143. Dostupné z: doi:10.1111/ajt.12758

HEYDARI, Zahra, Mustapha NAJIMI, Hamed MIRZAEI, Anastasia SHPICHKA, Marc RUOSS, Zahra FARZANEH, Leila MONTAZERI, Abbas PIRYAEI, Peter TIMASHEV, Roberto GRAMIGNOLI, Andreas NUSSLER, Hossein BAHARVAND a Massoud VOSOUGH, 2020. Tissue Engineering in Liver Regenerative Medicine: Insights into Novel Translational Technologies. *Cells* [online]. 9(2) [vid. 2021-03-15]. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells9020304

HIKspoors, Jill P. J. M., Mathijs M. J. P. PEETERS, Nutmethee KRUEPUNGA, Hayelom K. MEKONEN, Greet M. C. MOMMEN, S. Eleonore KÖHLER a Wouter H. LAMERS, 2017. Human liver segments: role of cryptic liver lobes and vascular physiology in the development of liver veins and left-right asymmetry. *Scientific Reports* [online]. 7(1), 17109. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-16840-1

HILDEBRAND, Reinhard, 1980. Structure of the Liver. In: Reinhard HILDEBRAND, ed. Nuclear Volume and Cellular Metabolism [online]. Berlin, Heidelberg: Springer, Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology, s. 8–11 [vid. 2020-09-24]. ISBN 978-3-642-67503-4. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-642-67503-4\_3

HIRSCHFIELD, Gideon M, Tom H KARLSEN, Keith D LINDOR a David H ADAMS, 2013. Primary sclerosing cholangitis. The Lancet [online]. 382(9904), 1587–1599. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(13)60096-3

HOEHME, Stefan, Marc BRULPORT, Alexander BAUER, Essam BEDAWY, Wiebke SCHORMANN, Matthias HERMES, Verena PUPPE, Rolf GEBHARDT, Sebastian ZELLMER, Michael SCHWARZ, Ernesto BOCKAMP, Tobias TIMMEL, Jan G. HENGSTLER a Dirk DRASDO, 2010. Prediction and validation of cell alignment along microvessels as order principle to restore tissue architecture in liver regeneration. Proceedings of the National Academy of Sciences [online]. 107(23), 10371–10376. ISSN 0027-8424, 1091-6490. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0909374107

HOFFMANN, E. K. a P. B. DUNHAM, 1995. Membrane mechanisms and intracellular signalling in cell volume regulation. International Review of Cytology [online]. 161, 173–262. ISSN 0074-7696. Dostupné z: doi:10.1016/s0074-7696(08)62498-5

HOWARD, C. V. a M. G. REED, 2005. Unbiased Stereology: Three-Dimensional Measurement in Microscopy. 2. vyd. Abingdon, Oxon, UK; New York; Independence, KY: Garland Science. ISBN 978-1-85996-089-9.

HOY, Anna M., Natasha MCDONALD, Ross J. LENNEN, Matteo MILANESI, Amy H. HERLIHY, Timothy J. KENDALL, William MUNGALL, Michael GYNGELL, Rajarshi BANERJEE, Robert L. JANICZEK, Philip S. MURPHY, Maurits A. JANSSEN a Jonathan A. FALLOWFIELD, 2018. Non-invasive assessment of liver disease in rats using multiparametric magnetic resonance imaging: a feasibility study. Biology Open [online]. 7(7) [vid. 2021-02-19]. ISSN 2046-6390. Dostupné z: doi:10.1242/bio.033910

HU, C., A. CHEANG, L. RETNAM a E. H. YAP, 1993. A simple technique for blood collection in the pig. Laboratory Animals [online]. 27(4), 364–367. ISSN 0023-6772. Dostupné z: doi:10.1258/002367793780745606

HU, Zhi-Gao, Yi ZHOU, Cheng-Jie LIN, Guan-Dou YUAN a Song-Qing HE, 2021. Emerging recognition of the complement system in hepatic ischemia/reperfusion injury, liver regeneration and recovery (Review). Experimental and Therapeutic Medicine [online]. 21(3) [vid. 2021-03-15]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2021.9654

HUANG, G. T., T. H. WANG, J. C. SHEU, N. DAIKUZONO, J. L. SUNG, M. Z. WU a D. S. CHEN, 1991. Low-power laserthermia for the treatment of small hepatocellular carcinoma. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990) [online]. 27(12), 1622–1627. ISSN 0959-8049. Dostupné z: doi:10.1016/0277-5379(91)90429-h

HUANG, Ping, Minyu ZHOU, Shaoyun CHENG, Yue HU, Minzhao GAO, Yubin MA, Yanin LIMPANONT, Hongli ZHOU, Paron DEKUMYOY, Yixin CHENG a Zhiyue LV, 2020. Myricetin Possesses Anthelmintic Activity and Attenuates Hepatic Fibrosis via Modulating TGFβ1 and Akt Signaling and Shifting Th1/Th2 Balance in Schistosoma japonicum-Infected Mice. Frontiers in Immunology [online]. 11 [vid. 2021-02-11]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.00593

HUANG, Steven Y., Mohamed E. ABDELSALAM, Samer HARMOUSH, Joe E. ENSOR, Justin A. CHETTA, Ken-Pin HWANG, R. Jason STAFFORD, David C. MADOFF a Rony



AVRITSCHER, 2014a. Evaluation of liver fibrosis and hepatic venous pressure gradient with MR elastography in a novel swine model of cirrhosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 39(3), 590–597. ISSN 1522-2586. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.24189

HUANG, Wendong, Ke MA, Jun ZHANG, Mohammed QATANANI, James CUVILLIER, Jun LIU, Bingning DONG, Xiongfei HUANG a David D. MOORE, 2006. Nuclear Receptor-Dependent Bile Acid Signaling Is Required for Normal Liver Regeneration. *Science* [online]. 312(5771), 233–236. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.1121435

HUANG, Yi, Leon A. ADAMS, John JOSEPH, Max K. BULSARA a Gary P. JEFFREY, 2017. The ability of Hepascore to predict liver fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver International* [online]. 37(1), 121–131. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:10.1111/liv.13116

HUANG, Yi, W. Bastiaan de BOER, Leon A. ADAMS, Gerry MACQUILLAN, Enrico ROSSI, Paul RIGBY, Spiro C. RAFTOPOULOS, Max BULSARA a Gary P. JEFFREY, 2013. Image analysis of liver collagen using sirius red is more accurate and correlates better with serum fibrosis markers than trichrome. *Liver International* [online]. 33(8), 1249–1256. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:10.1111/liv.12184

HUANG, Yi, W. Bastiaan DE BOER, Leon A. ADAMS, Gerry MACQUILLAN, Max K. BULSARA a Gary P. JEFFREY, 2014b. Image analysis of liver biopsy samples measures fibrosis and predicts clinical outcome. *Journal of Hepatology* [online]. 61(1), 22–27. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2014.02.031

HUBERT, M. B., I. SALAZKIN, J. DESJARDINS a G. BLAISE, 2003. Cardiopulmonary bypass surgery in swine: a research model. *Journal of Experimental Animal Science* [online]. 42(3), 135–149. ISSN 0939-8600. Dostupné z: doi:10.1016/S0939-8600(03)80007-X

HUDÁK, Radovan a David KACHLÍK, 2018. *Memorix anatomie*. 4. vyd. Praha: Triton. ISBN 978-80-7387-712-5.

HUGHES, Robin D. a Roger WILLIAMS, 1996. Use of Bioartificial and Artificial Liver Support Devices. *Seminars in Liver Disease* [online]. 16(4), 435–444. ISSN 0272-8087, 1098-8971. Dostupné z: doi:10.1055/s-2007-1007256

HUISMAN, Floor, Krijn P. VAN LIENDEN, Samantha DAMUDE, Lisette T. HOEKSTRA a Thomas M. VAN GULIK, 2014. A review of animal models for portal vein embolization. *Journal of Surgical Research* [online]. 191(1), 179–188. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2014.05.089

HUISMAN, Hans, Kristin ISMAIL-MEYER, Barbara M. SAGEIDET a Ineke JOOSTEN, 2017. Micromorphological indicators for degradation processes in archaeological bone from temperate European wetland sites. *Journal of Archaeological Science* [online]. 85, 13–29. ISSN 0305-4403. Dostupné z: doi:10.1016/j.jas.2017.06.016

HŮLEK, Petr a Petr URBÁNEK, ed., 2018. *Hepatologie*. Praha: Grada Publishing a.s. ISBN 978-80-271-0394-2.

HUNG, Kung-Sheng, Tsung-Hsing LEE, Wen-Ying CHOU, Chia-Ling WU, Chung-Lung CHO, Cheng-Nan LU, Bruno JAWAN a Cheng-Haung WANG, 2005. Interleukin-10 gene therapy reverses thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 336(1), 324–331. ISSN 0006-291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2005.08.085

- HYNES, Richard O., 2009. Extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science* [online]. 326(5957), 1216–1219. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1176009
- IBRAHIM, Zuhaib, Jamie BUSCH, Michel AWWAD, Robert WAGNER, Kevin WELLS a David K. C. COOPER, 2006. Selected physiologic compatibilities and incompatibilities between human and porcine organ systems. *Xenotransplantation* [online]. 13(6), 488–499. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2006.00346.x
- INOMATA, Kenta, Kazuki TAJIMA, Hiroshi YAGI, Hisanobu HIGASHI, Hirofumi SHIMODA, Kentaro MATSUBARA, Taizo HIBI, Yuta ABE, Hanako TSUJIKAWA, Minoru KITAGO, Masahiro SHINODA, Hideaki OBARA, Osamu ITANO, Alejandro SOTO-GUTIERREZ a Yuko KITAGAWA, 2018. A Pre-Clinical Large Animal Model of Sustained Liver Injury and Regeneration Stimulus. *Scientific Reports* [online]. 8 [vid. 2020-10-06]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-018-32889-y
- ISHAK, K., A. BAPTISTA, L. BIANCHI, F. CALLEA, J. DE GROOTE, F. GUDAT, H. DENK, V. DESMET, G. KORB a R. N. MACSWEEN, 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 22(6), 696–699. ISSN 0168-8278.
- IZZO, Francesco, Franco IONNA, Vincenza GRANATA, Vittorio ALBINO, Renato PATRONE, Francesco LONGO, Agostino GUIDA, Paolo DELRIO, Daniela REGA, Dario SCALA, Roberto PEZZUTO, Roberta FUSCO, Elio DI BERNARDO, Valeria D'ALESSIO, Roberto GRASSI, Deyanira CONTARTESE a Raffaele PALAIA, 2020. New Deployable Expandable Electrodes in the Electroporation Treatment in a Pig Model: A Feasibility and Usability Preliminary Study. *Cancers* [online]. 12(2) [vid. 2020-09-18]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers12020515
- JACK, Elspeth M., Philip BENTLEY, Francoise BIERI, Samar F. MUAKKASSAH-KELLY, Willy STÄUBLI, Joseph SUTER, Felix WAECHTER a Luis M. CRUZ-ORIVE, 1990. Increase in hepatocyte and nuclear volume and decrease in the population of binucleated cells in preneoplastic foci of rat liver: A stereological study using the nucleator method. *Hepatology* [online]. 11(2), 286–297. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.1840110220
- JAUREGUI, H. O., 1997. The Technology of Biological Extracorporeal Liver Assist Devices: From Infancy to Adolescence. *Artificial Organs* [online]. 21(11), 1163–1168. ISSN 1525-1594. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1997.tb00469.x
- JAYANT, Kumar, Isabella RECCIA, Francesco VIRDIS a A. M. James SHAPIRO, 2018. The Role of Normothermic Perfusion in Liver Transplantation (TRaNsIT Study): A Systematic Review of Preliminary Studies. *HPB Surgery* [online]. 2018 [vid. 2021-03-09]. ISSN 0894-8569. Dostupné z: doi:10.1155/2018/6360423
- JENSEN, Kendal Jay, Gianfranco ALPINI a Shannon GLASER, 2013. Hepatic Nervous System and Neurobiology of the Liver. *Comprehensive Physiology* [online]. 3(2), 655–665. ISSN 2040-4603. Dostupné z: doi:10.1002/cphy.c120018
- JIA, Junjun, Yu NIE, Jianhui LI, Haiyang XIE, Lin ZHOU, Jun YU a Shu-Sen ZHENG, 2020. A Systematic Review and Meta-Analysis of Machine Perfusion vs. Static Cold Storage of Liver Allografts on Liver Transplantation Outcomes: The Future Direction of Graft Preservation. *Frontiers in Medicine* [online]. 7 [vid. 2021-03-09]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2020.00135
- JIANG, Xinan, Lei FENG, Mingxin PAN a Yi GAO, 2018. Optimizing Livers for Transplantation Using Machine Perfusion versus Cold Storage in Large Animal Studies and

- Human Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International* [online]. 2018 [vid. 2021-03-09]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2018/9180757
- JIRIK, M., J. KUNES a M. ZELEZNY, 2016. Structure of organic compounds semantic quantitative evaluation of micro-CT data. *Pattern Recognition and Image Analysis* [online]. 26(1), 144–149. ISSN 1555-6212. Dostupné z: doi:10.1134/S1054661816010119
- JIŘÍK, M., nedatováno. LISA (Liver Surgery Analyser). *lisa* [online] [vid. 2020-12-12]. Dostupné z: <http://mjirik.github.io/lisa/>
- JIŘÍK, Miroslav, Zbyněk TONAR, Anna KRÁLÍČKOVÁ, Lada EBERLOVÁ, Hynek MÍRKA, Petra KOCHOVÁ, Tomáš GREGOR, Petr HOŠEK, Miroslava SVOBODOVÁ, Eduard ROHAN, Milena KRÁLÍČKOVÁ a Václav LIŠKA, 2016. Stereological quantification of microvessels using semiautomated evaluation of X-ray microtomography of hepatic vascular corrosion casts. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* [online]. 11(10), 1803–1819. ISSN 1861-6429. Dostupné z: doi:10.1007/s11548-016-1378-3
- JUNATAS, Khan L., Zbyněk TONAR, Tereza KUBÍKOVÁ, Václav LIŠKA, Richard PÁLEK, Patrik MIK, Milena KRÁLÍČKOVÁ a Kirsti WITTER, 2017. Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy* [online]. 230(4), 575–588. ISSN 1469-7580. Dostupné z: doi:10.1111/joa.12585
- KAHN, D., R. HICKMAN, J. TERBLANCHE a St. VON SOMMOGGY, 1988. Partial hepatectomy and liver regeneration in pigs—The response to different resection sizes. *Journal of Surgical Research* [online]. 45(2), 176–180. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/0022-4804(88)90062-5
- KANEKO, Naoki, Kazuhiko ITOH, Atsushi SUGIYAMA a Yasukatsu IZUMI, 2011. Microminipig, a Non-rodent Experimental Animal Optimized for Life Science Research: Preface. *Journal of Pharmacological Sciences* [online]. 115(2), 112–114. ISSN 1347-8613, 1347-8648. Dostupné z: doi:10.1254/jphs.10R16FM
- KANNO, Noriatsu, Gene LESAGE, Shannon GLASER, Domenico ALVARO a Gianfranco ALPINI, 2000. Functional heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium. *Hepatology* [online]. 31(3), 555–561. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/hep.510310302>
- KARBALAY-DOUST, Saied a Ali NOORAFSHAN, 2009. Stereological study of the effects of nandrolone decanoate on the mouse liver. *Micron* [online]. 40(4), 471–475. ISSN 0968-4328. Dostupné z: doi:10.1016/j.micron.2008.12.006
- KARSDAL, Morten A., Tina MANON-JENSEN, Federica GENOVESE, Jacob H. KRISTENSEN, Mette J. NIELSEN, Jannie Marie B. SAND, Niels-Ulrik B. HANSEN, Anne-Christine BAY-JENSEN, Cecilie L. BAGER, Aleksander KRAG, Andy BLANCHARD, Henrik KRARUP, Diana J. LEEMING a Detlef SCHUPPAN, 2015. Novel insights into the function and dynamics of extracellular matrix in liver fibrosis. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* [online]. 308(10), G807–G830. ISSN 0193-1857. Dostupné z: doi:10.1152/ajpgi.00447.2014
- KAWAMURA, Rinako, Toshihito SEKI, Hideto UMEHARA, Kozo IKEDA, Ryosuke INOKUCHI, Toshiki ASAYAMA, Takashi YAMAGUCHI, Yu TAKAHASHI, Masayuki SAKAO, Riccardo LENCIONI a Kazuichi OKAZAKI, 2012. Combined Treatment of Large Hepatocellular Carcinoma with Transcatheter Arterial Chemoembolization and Percutaneous Ethanol Injection with a Multipronged Needle: Experimental and Clinical

Investigation. *CardioVascular and Interventional Radiology* [online]. 35(2), 325–333. ISSN 1432-086X. Dostupné z: doi:10.1007/s00270-011-0184-0

KAWAMURA, Yusuke, Kenji IKEDA, Taito FUKUSHIMA, Tasuku HARA, Tetsuya HOSAKA, Masahiro KOBAYASHI, Satoshi SAITOH, Hitomi SEZAKI, Norio AKUTA, Fumitaka SUZUKI, Yoshiyuki SUZUKI, Yasuji ARASE a Hiromitsu KUMADA, 2014. Potential of a no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: An experimental animal study. *Hepatology Research* [online]. 44(12), 1234–1240. ISSN 1872-034X. Dostupné z: doi:10.1111/hepr.12240

KELLY, Dympna M., Xiaocheng ZHU, Hiroaki SHIBA, Samuel IREFIN, Loris TRENTI, Andrei COCIERU, Teresa DIAGO, Lian Fu WANG, Cristiano QUINTINI, Zhong CHEN, Joan ALSTER, Shunichi NAKAGAWA, Charles MILLER, Anthony DEMETRIS a John J. FUNG, 2009. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome. *Liver Transplantation* [online]. 15(11), 1448–1457. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:10.1002/lt.21863

KEMTER, Elisabeth, Joachim DENNER a Eckhard WOLF, 2018. Will Genetic Engineering Carry Xenotransplantation of Pig Islets to the Clinic? *Current Diabetes Reports* [online]. 18(11), 103. ISSN 1539-0829. Dostupné z: doi:10.1007/s11892-018-1074-5

KIERNAN, Francis, 1833. XXIX. The anatomy and physiology of the liver. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* [online]. 123, 711–770. Dostupné z: doi:10.1098/rstl.1833.0031

KIETZMANN, Thomas, 2017. Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. *Redox Biology* [online]. 11, 622–630. ISSN 2213-2317. Dostupné z: doi:10.1016/j.redox.2017.01.012

KIM, DaeHee, Joshua CORNMAN-HOMONOFF a David C. MADOFF, 2020. Preparing for liver surgery with “Alphabet Soup”: PVE, ALPPS, TAE-PVE, LVD and RL. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* [online]. 9(2), 136–151. ISSN 2304-3881. Dostupné z: doi:10.21037/hbsn.2019.09.10

KISHI, Yoji, Hiroshi IMAMURA, Yasuhiko SUGAWARA, Keiji SANO, Junichi KANEKO, Norihiro KOKUDO a Masatoshi MAKUUCHI, 2010. Evaluation of donor vasculobiliary anatomic variations in liver graft procurements. *Surgery* [online]. 147(1), 30–39. ISSN 0039-6060. Dostupné z: doi:10.1016/j.surg.2009.06.017

KISSELEVA, Tatiana a David BRENNER, 2021. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [online]. 18(3), 151–166. ISSN 1759-5053. Dostupné z: doi:10.1038/s41575-020-00372-7

KISSELEVA, Tatiana, 2017. The origin of fibrogenic myofibroblasts in fibrotic liver. *Hepatology* [online]. 65(3), 1039–1043. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.28948

KITTO, Laura J. a Neil C. HENDERSON, 2020. Hepatic Stellate Cell Regulation of Liver Regeneration and Repair. *Hepatology Communications* [online]. 5(3), 358–370. ISSN 2471-254X. Dostupné z: doi:10.1002/hep4.1628

KLEIN, Nina, Enric GUENTHER, Florin BOTEANU, Mihail PAUTOV, Simona DIMA, Dana TOMESCU, Mihai POPESCU, Antoni IVORRA, Michael STEHLING a Irinel POPESCU, 2019. The combination of electroporation and electrolysis (E2) employing different

electrode arrays for ablation of large tissue volumes. PLoS ONE [online]. 14(8) [vid. 2020-09-18]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0221393

KLEINER, David E., Elizabeth M. BRUNT, Mark Van NATTA, Cynthia BEHLING, Melissa J. CONTOS, Oscar W. CUMMINGS, Linda D. FERRELL, Yao-Chang LIU, Michael S. TORBENSON, Aynur UNALP-ARIDA, Matthew YEH, Arthur J. MCCULLOUGH a Arun J. SANYAL, 2005. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [online]. 41(6), 1313–1321. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.20701

KLONT, Frank, Linda BRAS, Justina C. WOLTERS, Sara ONGAY, Rainer BISCHOFF, Gyorgy B. HALMOS a Péter HORVATOVICH, 2018. Assessment of Sample Preparation Bias in Mass Spectrometry-Based Proteomics. Analytical Chemistry [online]. 90(8), 5405–5413. ISSN 0003-2700. Dostupné z: doi:10.1021/acs.analchem.8b00600

KNUST, Juliane, Matthias OCHS, Hans Jørgen G. GUNDERSEN a Jens R. NYENGAARD, 2009. Stereological estimates of alveolar number and size and capillary length and surface area in mice lungs. Anatomical Record (Hoboken, N.J.: 2007) [online]. 292(1), 113–122. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:10.1002/ar.20747

KO, In Kap, Li PENG, Andrea PELOSO, Charesa J. SMITH, Abritee DHAL, Daniel B. DEEGAN, Cindy ZIMMERMAN, Cara CLOUSE, Weixin ZHAO, Thomas D. SHUPE, Shay SOKER, James J. YOO a Anthony ATALA, 2015. Bioengineered transplantable porcine livers with re-endothelialized vasculature. Biomaterials [online]. 40, 72–79. ISSN 0142-9612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2014.11.027

KO, Saiho, Gen MURAKAMI, Tetsuhiro KANAMURA, Toshio J. SATO a Yoshiyuki NAKAJIMA, 2004. Cantlie's Plane in Major Variations of the Primary Portal Vein Ramification at the Porta Hepatis: Cutting Experiment using Cadaveric Livers. World Journal of Surgery [online]. 28(1), 13–18. ISSN 1432-2323. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-003-7294-z

KOBAYASHI, Naoya, Teru OKITSU, Shuhei NAKAJI a Noriaki TANAKA, 2003. Hybrid bioartificial liver: establishing a reversibly immortalized human hepatocyte line and developing a bioartificial liver for practical use. Journal of Artificial Organs [online]. 6(4), 236–244. ISSN 1619-0904. Dostupné z: doi:10.1007/s10047-003-0235-7

KOJIMA, Hidenobu, Kojiro NAKAMURA a Jerzy W. KUPIEC-WEGLINSKI, 2020. Therapeutic targets for liver regeneration after acute severe injury: a preclinical overview. Expert opinion on therapeutic targets [online]. 24(1), 13–24. ISSN 1472-8222. Dostupné z: doi:10.1080/14728222.2020.1712361

KÖNIG, H. E. a H. G. LIEBICH, 2002. Anatomia domácich cicavcov 2 / Anatomie domácich savců 2 [online]. Bratislava: Hajko a Hajková [vid. 2020-12-14]. Dostupné z: <https://www.martinus.cz/?ulitem=119643>

KRAL, John G., 1979. Vagotomy as a Treatment for Morbid Obesity. Surgical Clinics of North America [online]. 59(6), Morbid Obesity, 1131–1138. ISSN 0039-6109. Dostupné z: doi:10.1016/S0039-6109(16)41991-2

KRAL, JohnG., 1978. VAGOTOMY FOR TREATMENT OF SEVERE OBESITY. The Lancet [online]. 311(8059), Originally published as Volume 1, Issue 8059, 307–308. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(78)90074-0

KRENKEL, Oliver a Frank TACKE, 2017. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology* [online]. 17(5), 306–321. ISSN 1474-1741. Dostupné z: doi:10.1038/nri.2017.11

KUDO, Masatoshi, 2018. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan as a World-Leading Model. *Liver Cancer* [online]. 7(2), 134–147. ISSN 2235-1795, 1664-5553. Dostupné z: doi:10.1159/000484619

KUMAR, Rohan, Wen Yuan CHUNG, Ashley Robert DENNISON a Giuseppe GARCEA, 2017. Ex Vivo Porcine Organ Perfusion Models as a Suitable Platform for Translational Transplant Research. *Artificial Organs* [online]. 41(9), E69–E79. ISSN 1525-1594. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/aor.12865

KUNTZ, Erwin a Hans-Dieter KUNTZ, 2008. *Hepatology: Textbook and Atlas* [online]. 3. vyd. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag [vid. 2020-07-27]. ISBN 978-3-540-76838-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-76839-5

LACHMAN, Nirusha a Wojciech PAWLINA, 2006. Integrating professionalism in early medical education: The theory and application of reflective practice in the anatomy curriculum. *Clinical Anatomy* [online]. 19(5), 456–460. ISSN 1098-2353. Dostupné z: doi:10.1002/ca.20344

LACKNER, Carolin, Walter SPINDELBOECK, Johannes HAYBAECK, Philipp DOUSCHAN, Florian RAINER, Luigi TERRACCIANO, Josef HAAS, Andrea BERGHOLD, Ramon BATALLER a Rudolf E. STAUBER, 2017. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. 66(3), 610–618. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2016.11.011

LADURNER, Ruth, Frank TRAUB, Martin SCHENK, Alfred KÖNIGSRAINER a Jörg GLATZLE, 2009. Cellular Liver Regeneration after Extended Hepatic Resection in Pigs. *HPB Surgery* [online]. 2009 [vid. 2020-11-18]. ISSN 0894-8569. Dostupné z: doi:10.1155/2009/306740

LAFOZ, Erica, Maria RUART, Aina ANTON, Anna ONCINS a Virginia HERNÁNDEZ-GEA, 2020. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration. *Cells* [online]. 9(4) [vid. 2021-03-15]. ISSN 2073-4409. Dostupné z: doi:10.3390/cells9040929

LAMBRIGTS, Denis, David H. SACHS a David K. C. COOPER, 1998. Discordant organ xenotransplantation in primates: world experience and current status. *Transplantation*. 66(5), 547–561. ISSN 0041-1337.

LAMERS, W. H., W. J. GEERTS, A. JONKER, F. J. VERBEEK, G. T. WAGENAAR a A. F. MOORMAN, 1997. Quantitative graphical description of portocentral gradients in hepatic gene expression by image analysis. *Hepatology* [online]. 26(2), 398–406. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.510260221

LAMERS, Wouter H., Aage HILBERTS, Erwin FURT, Jerry SMITH, Geertruida N. JONGES, Cornelis J. F. van NOORDEN, Jan Willem Gaasbeek JANZEN, Robert CHARLES a Antoon F. M. MOORMAN, 1989. Hepatic enzymic zonation: A reevaluation of the concept of the liver acinus. *Hepatology* [online]. 10(1), 72–76. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.1840100115

LANGSCH, Angelika, Shibashish GIRI, Ali ACIKGÖZ, Inka JASMUND, Bernd FRERICKS a Augustinus BADER, 2009. Interspecies difference in liver-specific functions

and biotransformation of testosterone of primary rat, porcine and human hepatocyte in an organotypical sandwich culture. *Toxicology Letters* [online]. 188(3), 173–179. ISSN 0378-4274. Dostupné z: doi:10.1016/j.toxlet.2009.03.022

LAUTT, W. Wayne, 2009. *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology* [online]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease [vid. 2021-06-19]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53073/>

LEE, K.S., S.F. SANTAGOSTINO, D. LI, A. RAMJIT, K. SERRANO, M.D. GINSBERG, B.-S. DING, S. RAFII a D.C. MADOFF, 2017. Catheter-directed intraportal delivery of endothelial cell therapy for liver regeneration: A feasibility study in a large-animal model of cirrhosis. *Radiology* [online]. 285(1), 114–123. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.2017162617

LEFKOWITCH, Jay H., 2007. Liver Biopsy Assessment in Chronic Hepatitis. *Archives of Medical Research* [online]. 38(6), 634–643. ISSN 0188-4409. Dostupné z: doi:10.1016/j.arcmed.2006.08.005

LEHMANN, Kai S., Joerg-P. RITZ, Steffi VALDEIG, Andrea SCHENK, Christoph HOLMER, Heinz-O. PEITGEN, Heinz-J. BUHR a Bernd B. FRERICKS, 2008. Portal Vein Segmentation of a 3D-Planning System for Liver Surgery—In vivo Evaluation in a Porcine Model. *Annals of Surgical Oncology* [online]. 15(7), 1899. ISSN 1534-4681. Dostupné z: doi:10.1245/s10434-008-9934-x

LEPREUX, Sébastien a Alexis DESMOULIÈRE, 2015. Human liver myofibroblasts during development and diseases with a focus on portal (myo)fibroblasts. *Frontiers in Physiology* [online]. 6 [vid. 2017-06-17]. ISSN 1664-042X. Dostupné z: doi:10.3389/fphys.2015.00173

LI, J., S. C. GORDON, L. B. RUPP, T. ZHANG, J. A. BOSCARINO, V. VIJAYADEVA, M. A. SCHMIDT a M. LU, 2014. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *Journal of Viral Hepatitis* [online]. 21(12), 930–937. ISSN 1365-2893. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/jvh.12224

LI, Qi, Hidetaka HARA, Zhongqiang ZHANG, Michael E. BREIMER, Yi WANG a David K. C. COOPER, 2018. Is sensitization to pig antigens detrimental to subsequent allotransplantation? *Xenotransplantation* [online]. 25(3), e12393. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:10.1111/xen.12393

LI, Weiping, Lu LI a Lijian HUI, 2020. Cell Plasticity in Liver Regeneration. *Trends in Cell Biology* [online]. 30(4), 329–338. ISSN 0962-8924. Dostupné z: doi:10.1016/j.tcb.2020.01.007

LIN, Mingde, Romaric LOFFROY, Niels NOORDHOEK, Katsuyuki TAGUCHI, Alessandro RADAELLI, Järl BLIJID, Angelique BALGUID a Jean-François GESCHWIND, 2011. Evaluating tumors in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) using dual-phase cone-beam CT. *Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy* [online]. 20(5), 276–281. ISSN 1364-5706. Dostupné z: doi:10.3109/13645706.2010.536243

LINDOR, Keith D., M. Eric GERSHWIN, Raoul POUPON, Marshall KAPLAN, Nora V. BERGASA a E. Jenny HEATHCOTE, 2009. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* [online]. 50(1), 291–308. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.22906

LIPPERT, B. M., A. TEYMOORTASH, B. J. FOLZ a J. A. WERNER, 2003. Coagulation and temperature distribution in Nd: YAG interstitial laser thermotherapy: an in vitro animal



study. *Lasers in Medical Science* [online]. 18(1), 19–24. ISSN 0268-8921, 1435-604X. Dostupné z: doi:10.1007/s10103-002-0246-2

LIŠKA, V., V. MOULISOVÁ, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, L. ČERVENKOVÁ, L. BOLEK a V. TŘEŠKA, 2019. Repopulation of decellularized pig scaffolds: Promising approach for liver tissue engineering. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 98(10), 388–393. ISSN 0035-9351.

LISKA, V., V. TRESKA, H. MIRKA, J. BENES, O. VYCITAL, J. BRUHA, P. PITULE, T. SKALICKY, A. SUTNAR, A. CHLUMSKA, J. RACEK, L. TREFIL, J. FINEK a L. HOLUBEC, 2012. Immediately Preoperative use of Biological Therapy Does not Influence Liver Regeneration after Large Resection - Porcine Experimental Model with Monoclonal Antibody against Epidermal Growth Factor. *In Vivo*. 26(4), 683–691. ISSN 0258-851X, 1791-7549.

LIŠKA, Václav, ed., 2016. *Experimental Surgery* [online]. Plzeň: Nava Publishing.

LIU, Sushun, Qing PANG, Jingyao ZHANG, Mimi ZHAI, Sinan LIU a Chang LIU, 2016. Machine perfusion versus cold storage of livers: a meta-analysis. *Frontiers of Medicine* [online]. 10(4), 451–464. ISSN 2095-0225. Dostupné z: doi:10.1007/s11684-016-0474-7

LOSSI, Laura, Livia D'ANGELO, Paolo DE GIROLAMO a Adalberto MERIGHI, 2016. Anatomical features for an adequate choice of experimental animal model in biomedicine: II. Small laboratory rodents, rabbit, and pig. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* [online]. 204, 11–28. ISSN 0940-9602. Dostupné z: doi:10.1016/j.aanat.2015.10.002

LU, Christopher Y., Tarik A. KHAIR-EL-DIN, Ingemar A. DAWIDSON, Thomas M. BUTLER, Kathleen M. BRASKY, Miguel A. VAZQUEZ a Stanley C. SICHER, 1994. Xenotransplantation. *The FASEB Journal* [online]. 8(14), 1122–1130. ISSN 1530-6860. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1096/fasebj.8.14.7958617

LU, Tianyu, Bochao YANG, Ruolin WANG a Chuan QIN, 2020. Xenotransplantation: Current Status in Preclinical Research. *Frontiers in Immunology* [online]. 10 [vid. 2021-03-11]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2019.03060

LUA, Ingrid, Yuchang LI, Lamioko S. PAPPOE a Kinji ASAHINA, 2015. Myofibroblastic Conversion and Regeneration of Mesothelial Cells in Peritoneal and Liver Fibrosis. *The American Journal of Pathology* [online]. 185(12), 3258–3273. ISSN 0002-9440. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2015.08.009

LURIE, Yoav, Muriel WEBB, Ruth CYTTER-KUINT, Shimon SHTEINGART a Gerardo Z LEDERKREMER, 2015. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 21(41), 11567–11583. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v21.i41.11567

LUZ, Jose Hugo M., Filipe V. GOMES, Elia COIMBRA, Nuno V. COSTA a Tiago BILHIM, 2020. Preoperative Portal Vein Embolization in Hepatic Surgery: A Review about the Embolic Materials and Their Effects on Liver Regeneration and Outcome. *Radiology Research and Practice* [online]. 2020 [vid. 2021-03-15]. ISSN 2090-1941. Dostupné z: doi:10.1155/2020/9295852

MA, Jiao-jiao, Hong DING, Feng MAO, Hui-chuan SUN, Chen XU a Wen-ping WANG, 2014. Assessment of liver fibrosis with elastography point quantification technique in chronic hepatitis B virus patients: A comparison with liver pathological results. *Journal of*

Gastroenterology and Hepatology [online]. 29(4), 814–819. ISSN 1440-1746. Dostupné z: doi:10.1111/jgh.12479

MACCHI, Filippo a Kirsten C. SADLER, 2020. Unraveling the Epigenetic Basis of Liver Development, Regeneration and Disease. Trends in Genetics [online]. 36(8), 587–597. ISSN 0168-9525. Dostupné z: doi:10.1016/j.tig.2020.05.002

MACDONALD, David Blair, Masoom A. HAIDER, Korosh KHALILI, Tae Kyong KIM, Martin O'MALLEY, Paul D. GREIG, David R. GRANT, Gina LOCKWOOD a Mark S. CATTRAL, 2005. Relationship Between Vascular and Biliary Anatomy in Living Liver Donors. American Journal of Roentgenology [online]. 185(1), 247–252. ISSN 0361-803X. Dostupné z: doi:10.2214/ajr.185.1.01850247

MACHADO, Mariana Verdelho, Gregory Alexander MICHELOTTI, Guanhua XIE, Thiago Pereira de ALMEIDA, Jerome BOURSIER, Brittany BOHNIC, Cynthia D. GUY a Anna Mae DIEHL, 2015. Mouse Models of Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis Reproduce the Heterogeneity of the Human Disease. PLOS ONE [online]. 10(5), e0127991. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0127991

MADHAN, K. E. a S. RAJU, 2014. Comparative histology of human and cow, goat and sheep liver. Journal of Surgical Academia. 4(1), 10–13. ISSN 2231-7481.

MAGNER, Lois N., 2005. A History of Medicine. 2 edition. Boca Raton: CRC Press. ISBN 978-0-8247-4074-0.

MAHAN, D.c., S. CHING a K. DABROWSKI, 2004. Developmental aspects and factors influencing the synthesis and status of ascorbic acid in the pig. Annual Review of Nutrition [online]. 24(1), 79–103. ISSN 0199-9885. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132150

MAIONE, Francesca, Nicholas GILBO, Silvia LAZZARO, Peter FRIEND, Giovanni CAMUSSI, Renato ROMAGNOLI, Jacques PIRENNE, Ina JOCHMANS a Diethard MONBALIU, 2018. Porcine Isolated Liver Perfusion for the Study of Ischemia Reperfusion Injury. Transplantation [online]. 102(7), 1039–1049. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0000000000002156

MAJNO, Pietro, Gilles MENTHA, Christian TOSO, Philippe MOREL, Heinz O. PEITGEN a Jean H. D. FASEL, 2014. Anatomy of the liver: An outline with three levels of complexity – A further step towards tailored territorial liver resections. Journal of Hepatology [online]. 60(3), 654–662. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2013.10.026

MAK, Ki M. a C. Y. Maximilian PNG, 2020. The Hepatic Central Vein: Structure, Fibrosis, and Role in Liver Biology. The Anatomical Record [online]. 303(7), 1747–1767. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/ar.24273

MAK, Ki M. a Da Wi SHIN, nedatováno. Hepatic sinusoids versus central veins: Structures, markers, angiocrines, and roles in liver regeneration and homeostasis. The Anatomical Record [online]. 304(8). ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/ar.24560

MAK, Ki M., Edward CHU, K.H. Vincent LAU a Allison J. KWONG, 2012. Liver Fibrosis in Elderly Cadavers: Localization of Collagen Types I, III, and IV,  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin, and Elastic Fibers. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology [online]. 295(7), 1159–1167. ISSN 19328486. Dostupné z: doi:10.1002/ar.22504

- MAK, Ki M., Lucy L. CHEN a Ting-Fang LEE, 2013. Codistribution of Collagen Type IV and Laminin in Liver Fibrosis of Elderly Cadavers: Immunohistochemical Marker of Perisinusoidal Basement Membrane Formation. *The Anatomical Record* [online]. 296(6), 953–964. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/ar.22694>
- MALARKEY, David E., Kennita JOHNSON, Linda RYAN, Gary BOORMAN a Robert R. MARONPOT, 2005. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicologic Pathology* [online]. 33(1), 27–34. ISSN 0192-6233. Dostupné z: doi:[10.1080/01926230590881826](https://doi.org/10.1080/01926230590881826)
- MALEČKOVÁ, A., Z. TONAR, P. MIK, K. MICHALOVÁ, V. LIŠKA, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, M. KRÁLÍČKOVÁ a V. TŘEŠKA, 2019. Animal models of liver diseases and their application in experimental surgery. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 98(3), 100–109. ISSN 0035-9351.
- MALEČKOVÁ, Anna, Petra KOCHOVA, Richard PÁLEK, Václav LIŠKA, Patrik MIK, Tomasz BONKOWSKI, Miroslav HORÁK a Zbyněk TONAR, 2021. Blunt injury of liver – mechanical response of porcine liver in experimental impact test. *Physiological Measurement* [online]. [vid. 2021-02-24]. ISSN 0967-3334. Dostupné z: doi:[10.1088/1361-6579/abdf3c](https://doi.org/10.1088/1361-6579/abdf3c)
- MANDARIM-DE-LACERDA, Carlos A., 2003. Stereological tools in biomedical research. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* [online]. 75(4), 469–486. ISSN 0001-3765. Dostupné z: doi:[10.1590/S0001-37652003000400006](https://doi.org/10.1590/S0001-37652003000400006)
- MARCOS, Ricardo a Carla CORREIA-GOMES, 2015. Liver and gender: Are there differences in fibrous tissue before the onset of fibrosis? *Hepatology* [online]. 61(3), 1093–1094. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1002/hep.27336>
- MARCOS, Ricardo a Carla CORREIA-GOMES, 2016. Long live the liver: immunohistochemical and stereological study of hepatocytes, liver sinusoidal endothelial cells, Kupffer cells and hepatic stellate cells of male and female rats throughout ageing. *Cell and Tissue Research* [online]. 366(3), 639–649. ISSN 1432-0878. Dostupné z: doi:[10.1007/s00441-016-2490-y](https://doi.org/10.1007/s00441-016-2490-y)
- MARCOS, Ricardo, Bruno BRAGANÇA a Ana Patrícia FONTES-SOUSA, 2015a. Image Analysis or Stereology. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* [online]. 63(9), 734–736. ISSN 0022-1554. Dostupné z: doi:[10.1369/0022155415592180](https://doi.org/10.1369/0022155415592180)
- MARCOS, Ricardo, Carla CORREIA-GOMES, Helena MIRANDA a Fatima CARNEIRO, 2015b. Liver gender dimorphism--insights from quantitative morphology. *Histology and Histopathology* [online]. 30(12), 1431–1437. ISSN 1699-5848. Dostupné z: doi:[10.14670/HH-11-648](https://doi.org/10.14670/HH-11-648)
- MARCOS, Ricardo, Célia LOPES, Fernanda MALHÃO, Carla CORREIA-GOMES, Sónia FONSECA, Margarida LIMA, Rolf GEBHARDT a Eduardo ROCHA, 2016. Stereological assessment of sexual dimorphism in the rat liver reveals differences in hepatocytes and Kupffer cells but not hepatic stellate cells. *Journal of Anatomy* [online]. 228(6), 996. Dostupné z: doi:[10.1111/joa.12448](https://doi.org/10.1111/joa.12448)
- MARCOS, Ricardo, Rogério A. F. MONTEIRO a Eduardo ROCHA, 2007. Determination of hepatocellularity number in the rat. *Toxicology in Vitro* [online]. 21(8), 1692–1693. ISSN 0887-2333. Dostupné z: doi:[10.1016/j.tiv.2007.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.09.006)

MARCOS, Ricardo, Rogério AF MONTEIRO a Eduardo ROCHA, 2012. The use of design-based stereology to evaluate volumes and numbers in the liver: a review with practical guidelines. *Journal of Anatomy* [online]. 220(4), 303–317. ISSN 0021-8782. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-7580.2012.01475.x

MARECKI, Hazel, Adel BOZORGZADEH, Robert J. PORTE, Henri G. LEUVENINK, Korkut UYGUN a Paulo N. MARTINS, 2017. Liver ex situ machine perfusion preservation: A review of the methodology and results of large animal studies and clinical trials. *Liver Transplantation* [online]. 23(5), 679–695. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/lt.24751

MARIEB, Elaine N. a Suzanne M. KELLER, 2017. *Essentials of Human Anatomy & Physiology*. London: Pearson Education Limited. ISBN 978-1-292-21620-1.

MARIEB, Elaine N., Patricia Brady WILHELM a Jon B. MALLATT, 2016. *Human Anatomy*. London: Pearson Education Limited. ISBN 978-1-292-15687-3.

MARTIN, Elizabeth A., 2003. *Concise Medical Dictionary*. Oxford: OUP Oxford. ISBN 978-0-19-955714-1.

MARTÍNEZ DE LA MAZA, Lilia, Verónica PRADO, Amelia J. HESSHEIMER, Javier MUÑOZ, Juan Carlos GARCÍA-VALDECASAS a Constantino FONDEVILA, 2019. A novel and simple formula to predict liver mass in porcine experimental models. *Scientific Reports* [online]. 9(1), 12459. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-48781-2

MARTÍNEZ-MONTEMAYOR, Michelle M, Gretchen M HILL, Nancy E RANEY, Valencia D RILINGTON, Robert J TEMPELMAN, Jane E LINK, Christopher P WILKINSON, Antonio M RAMOS a Catherine W ERNST, 2008. Gene expression profiling in hepatic tissue of newly weaned pigs fed pharmacological zinc and phytase supplemented diets. *BMC Genomics* [online]. 9, 421. ISSN 1471-2164. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2164-9-421

MASUBUCHI, Shinsuke, Shinji TAKAI, Denan JIN, Keitaro TASHIRO, Koji KOMEDA, Zhong-Lian LI, Yoshinori OTSUKI, Haruki OKAMURA, Michihiro HAYASHI a Kazuhisa UCHIYAMA, 2013. Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet. *Hepatology Research* [online]. 43(9), 970–978. ISSN 1872-034X. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/hepr.12042

MASUDA, Yuichi, Kazuki YOSHIZAWA, Yasunari OHNO, Atsuyoshi MITA, Akira SHIMIZU a Yuji SOEJIMA, 2020. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* [online]. 19(4), 334–341. ISSN 1499-3872. Dostupné z: doi:10.1016/j.hbpd.2020.06.015

MATSUMOTO, T. a M. KAWAKAMI, 1982. The unit-concept of hepatic parenchyma--a re-examination based on angioarchitectural studies. *Acta Pathologica Japonica*. 32 Suppl 2, 285–314. ISSN 0001-6632.

MATTFELDT, T., G. MALL, H. GHAREHBAGHI a P. MÖLLER, 1990. Estimation of surface area and length with the orientator. *Journal of Microscopy*. 159(Pt 3), 301–317. ISSN 0022-2720.

MCCUSKEY, Robert S., 2008. The Hepatic Microvascular System in Health and Its Response to Toxicants. *The Anatomical Record* [online]. 291(6), 661–671. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:10.1002/ar.20663

MEIER, Raphael P. H., Nalu NAVARRO-ALVAREZ, Philippe MOREL, Henk-Jan SCHUURMAN, Stephen STROM a Leo H. BÜHLER, 2015. Current status of hepatocyte xenotransplantation. *International Journal of Surgery* [online]. 23, Special Issue: Xenotransplantation, 273–279. ISSN 1743-9191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijso.2015.08.077

MELLONI, June L., Ida G. DOX, B. John MELLONI a Gilbert M. EISNER, 2003. *Melloni's Pocket Medical Dictionary: Illustrated*. London: Taylor & Francis. ISBN 978-1-84214-051-2.

MICHALOPOULOS, George K. a Bharat BHUSHAN, 2021. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [online]. 18(1), 40–55. ISSN 1759-5053. Dostupné z: doi:10.1038/s41575-020-0342-4

MICHALOPOULOS, George K. a Marie C. DEFRANCES, 1997. Liver Regeneration. *Science* [online]. 276(5309), 60–66. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Dostupné z: doi:10.1126/science.276.5309.60

MICHALOPOULOS, George K., 2007. Liver Regeneration. *Journal of cellular physiology* [online]. 213(2), 286–300. ISSN 0021-9541. Dostupné z: doi:10.1002/jcp.21172

MICHALOPOULOS, George K., 2017. Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology* [online]. 65(4), 1384–1392. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.28988

MIK, P., Z. TONAR, A. MALEČKOVÁ, L. EBERLOVÁ, V. LIŠKA, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, M. JIŘÍK, H. MÍRKA, M. KRÁLÍČKOVÁ a K. WITTER, 2018. Distribution of Connective Tissue in the Male and Female Porcine Liver: Histological Mapping and Recommendations for Sampling. *Journal of Comparative Pathology* [online]. 162, 1–13. ISSN 0021-9975. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcpa.2018.05.004

MIKAELOFF, Ph a R. Y. CALNE, 1969. Progress in Liver Transplantation. *Progress in Surgery* [online]. 7, 253–289. Dostupné z: doi:10.1159/000386303

MING, Ying-Zi, Ying NIU, Ming-Jie SHAO, Xing-Guo SHE a Qi-Fa YE, 2012. Hepatic veins anatomy and piggy-back liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* [online]. 11(4), 429–433. ISSN 1499-3872. Dostupné z: doi:10.1016/S1499-3872(12)60203-3

MIRMALEK-SANI, Sayed-Hadi, David C. SULLIVAN, Cynthia ZIMMERMAN, Thomas D. SHUPE a Bryon E. PETERSEN, 2013. Immunogenicity of Decellularized Porcine Liver for Bioengineered Hepatic Tissue. *The American Journal of Pathology* [online]. 183(2), 558–565. ISSN 0002-9440. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajpath.2013.05.002

MIYAOKA, Yuichiro, Kazuki EBATO, Hidenori KATO, Satoko ARAKAWA, Shigeomi SHIMIZU a Atsushi MIYAJIMA, 2012. Hypertrophy and Unconventional Cell Division of Hepatocytes Underlie Liver Regeneration. *Current Biology* [online]. 22(13), 1166–1175. ISSN 0960-9822. Dostupné z: doi:10.1016/j.cub.2012.05.016

MIZUNO, Kei a Yoshiyuki UENO, 2017. Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatology Research* [online]. 47(2), 160–165. ISSN 1872-034X. Dostupné z: doi:10.1111/hepr.12760

MLAKAR, Bostjan, Eldar M. GADZIJEV, Dean RAVNIK a Marija HRIBERNIK, 2005. Congruence between the courses of the biliary ductal and the hepatic arterial systems. *European Journal of Morphology* [online]. 42(3), 135–141. ISSN 0924-3860. Dostupné z: doi:10.1080/09243860500231548

MOHKAM, Kayvan, Benjamin DARNIS a Jean-Yves MABRUT, 2016. Porcine models for the study of small-for-size syndrome and portal inflow modulation: literature review and proposal for a standardized nomenclature. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* [online]. 23(11), 668–680. ISSN 1868-6982. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/jhbp.396

MONBALIU, Diethard a John BRASSIL, 2010. Machine perfusion of the liver: past, present and future. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 15(2), 160–166. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0b013e328337342b

MORITA, Hironobu a Chikara ABE, 2011. Negative feedforward control of body fluid homeostasis by hepatorenal reflex. *Hypertension Research* [online]. 34(8), 895–905. ISSN 1348-4214. Dostupné z: doi:10.1038/hr.2011.88

MORTENSEN, K. E. a A. REVHAUG, 2011. Liver Regeneration in Surgical Animal Models – A Historical Perspective and Clinical Implications. *European Surgical Research* [online]. 46(1), 1–18. ISSN 0014-312X, 1421-9921. Dostupné z: doi:10.1159/000321361

MOSBY, 2016. *Mosby's Pocket Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions - E-Book*. London: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-41427-2.

MOUDI, Bitá, Zahra HEIDARI a Hamidreza MAHMOUDZADEH-SAGHEB, 2018. Study of liver in HBV-related hepatocellular carcinoma: Stereology shows quantitative differences in liver structure. *European Journal of Histochemistry : EJH* [online]. 62(3) [vid. 2021-02-22]. ISSN 1121-760X. Dostupné z: doi:10.4081/ejh.2018.2950

MOULISOVÁ, Vladimíra, Miroslav JIŘÍK, Claudia SCHINDLER, Lenka ČERVENKOVÁ, Richard PÁLEK, Jáchym ROSENDORF, Janine ARLT, Lukáš BOLEK, Simona ŠŮSOVÁ, Sandor NIETZSCHE, Václav LIŠKA a Uta DAHMEN, 2020. Novel morphological multi-scale evaluation system for quality assessment of decellularized liver scaffolds. *Journal of Tissue Engineering* [online]. 11, 2041731420921121. ISSN 2041-7314. Dostupné z: doi:10.1177/2041731420921121

MOUTON, Peter R., 2011. *Unbiased Stereology: A Concise Guide*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. ISBN 978-0-8018-9985-0.

MÜHLFELD, Christian, Jens Randel NYENGAARD a Terry M. MAYHEW, 2010. A review of state-of-the-art stereology for better quantitative 3D morphology in cardiac research. *Cardiovascular Pathology* [online]. 19(2), 65–82. ISSN 1054-8807. Dostupné z: doi:10.1016/j.carpath.2008.10.015

MÜLLER, Sascha Arian, Frank PIANKA, Max SCHÖBINGER, Arianeb MEHRABI, Hamid FONOUNI, Boris RADELEFF, Hans-Peter MEINZER a Bruno M. SCHMIED, 2011. Computer-Based Liver Volumetry in the Liver Perfusion Simulator. *Journal of Surgical Research* [online]. 171(1), 87–93. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2010.02.038

MULLER, Xavier, Kayvan MOHKAM, Matteo MUELLER, Andrea SCHLEGEL, Federica DONDERO, Ailton SEPULVEDA, Eric SAVIER, Olivier SCATTON, Petru BUCUR, Ephrem SALAME, Heithem JEDDOU, Laurent SULPICE, Gabriella PITTAU, Marc-Antoine ALLARD, Jean-Yves MABRUT, Philipp DUTKOWSKI, Pierre-Alain CLAVIEN a Mickael LESURTEL, 2020. Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Normothermic Regional Perfusion in Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death: First International Comparative Study. *Annals of Surgery* [online]. Publish Ahead of Print [vid. 2020-10-06]. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0000000000004268

NARUSE, Katsutoshi, 2005. Artificial liver support: future aspects. *Journal of Artificial Organs* [online]. 8(2), 71–76. ISSN 1619-0904. Dostupné z: doi:10.1007/s10047-004-0286-4

NARUSE, Katsutoshi, Wei TANG a Masatoshi MAKUUCHI, 2007. Artificial and bioartificial liver support: A review of perfusion treatment for hepatic failure patients. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [online]. 13(10), 1516–1521. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v13.i10.1516

NAVARRO-ALVAREZ, Nalu, Zurab MACHAIDZE, Christian SCHUETZ, Alexander ZHU, Wei-hui LIU, Jigesh A. SHAH, Parsia A. VAGEFI, Nahel ELIAS, Leo BUHLER, David H. SACHS, James F. MARKMANN a Heidi YEH, 2018. Xenogeneic Heterotopic Auxiliary Liver transplantation (XHALT) promotes native liver regeneration in a Post-Hepatectomy Liver failure model. *PLoS ONE* [online]. 13(11) [vid. 2020-11-18]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0207272

NEBENDAHL, Constance, Solvig GÖRS, Elke ALBRECHT, Ricarda KRÜGER, Karen MARTENS, Katrin GILLER, Harald M. HAMMON, Gerald RIMBACH a Cornelia C. METGES, 2016. Early postnatal feed restriction reduces liver connective tissue levels and affects H3K9 acetylation state of regulated genes associated with protein metabolism in low birth weight pigs. *The Journal of Nutritional Biochemistry* [online]. 29, 41–55. ISSN 0955-2863. Dostupné z: doi:10.1016/j.jnutbio.2015.10.017

NETTER, Frank H., 2017. *Atlas of Human Anatomy E-Book: Digital eBook*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-54704-8.

NEVES, Renata Heisler, Alba Cristina Miranda de Barros ALENCAR, Marcia Barbosa AGUILA, Carlos Alberto MANDARIM-DE-LACERDA, José Roberto MACHADO-SILVA a Delir Corrêa GOMES, 2006. Hepatic stereology of schistosomiasis mansoni infected-mice fed a high-fat diet. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [online]. 101, 253–260. ISSN 0074-0276. Dostupné z: doi:10.1590/S0074-02762006000900039

NEWSOME, Philip Noel, John Nicholas PLEVRIS, Leonard Joseph NELSON a Peter Clive HAYES, 2000. Animal models of fulminant hepatic failure: A critical evaluation. *Liver Transplantation* [online]. 6(1), 21–31. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/lt.500060110

NG, Kelvin K., Chi Ming LAM, Ronnie T. POON, Tony W. SHEK, Jensen Y. TO, Yim Hung WO, David W. HO a Sheung Tat FAN, 2004. Comparison of Systemic Responses of Radiofrequency Ablation, Cryotherapy, and Surgical Resection in a Porcine Liver Model. *Annals of Surgical Oncology* [online]. 11(7), 650–657. ISSN 1534-4681. Dostupné z: doi:10.1245/ASO.2004.10.027

NICKEL, Richard, August SCHUMMER a Eugen SEIFERLE, 1979. *The Viscera of the Domestic Mammals*. Singhofen: Parey. ISBN 978-3-489-55818-7.

NIEHUES, SM, JK UNGER, M MALINOWSKI, J NEYMEYER, B HAMM a M STOCKMANN, 2010. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *European Journal of Medical Research* [online]. 15(8), 345–350. ISSN 0949-2321. Dostupné z: doi:10.1186/2047-783X-15-8-345

NIELSEN, Mette J., Konstantin KAZANKOV, Diana J. LEEMING, Morten A. KARSDAL, Aleksander KRAG, Francisco BARRERA, Duncan MCLEOD, Jacob GEORGE a Henning GRØNBÆK, 2015. Markers of Collagen Remodeling Detect Clinically Significant Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients. *PLOS ONE* [online]. 10(9), e0137302. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0137302

NIEMELÄ, Onni, Juha RISTELI, Joan E. BLAKE, Leila RISTELI, Kathleen V. COMPTON a Hector ORREGO, 1990. Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease: Relation to severity, presence of hepatitis, and alcohol intake. *Gastroenterology* [online]. 98(6), 1612–1619. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1016/0016-5085(90)91098-Q

NOWATZKY, J., A. KNORR, C. HIRTH-DIETRICH, A. SIEGLING, H.-D. VOLK, A. LIMMER, P. KNOLLE a O. WEBER, 2013. Inactivated Orf virus (*Parapoxvirus ovis*) elicits antifibrotic activity in models of liver fibrosis. *Hepatology Research* [online]. 43(5), 535–546. Dostupné z: doi:10.1111/j.1872-034X.2012.01086.x

NYENGAARD, J. R. a H. J. G. GUNDERSEN, 2006. Sampling for stereology in lungs. *European Respiratory Review* [online]. 15(101), 107–114. ISSN 0905-9180, 1600-0617. Dostupné z: doi:10.1183/09059180.00010101

NYGÅRD, Ingvild Engdal, Kim Erlend MORTENSEN, Jakob HEDEGAARD, Lene Nagstrup CONLEY, Christian BENDIXEN, Baldur SVEINBJÖRNSSON a Arthur REVHAUG, 2015. Tissue Remodelling following Resection of Porcine Liver. *BioMed Research International* [online]. [vid. 2020-09-21]. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1155/2015/248920

NYKONENKO, Andriy, Petr VÁVRA a Pavel ZONČA, 2017. Anatomic Peculiarities of Pig and Human Liver. *Experimental and Clinical Transplantation*. 15(1), 21–26.

ODACI, Ersan, Habip BILEN, Ahmet HACIMUFTUOGLU, Osman Nuri KELES, İsmail CAN a Mehmet BILICI, 2009. Long-term Treatments with Low- and High dose Olanzapine Change Hepatocyte Numbers in Rats. A Stereological and Histopathological Study. *Archives of Medical Research* [online]. 40(3), 139–145. ISSN 0188-4409. Dostupné z: doi:10.1016/j.arcmed.2009.02.006

OHTANI, Osamu a Yuko OHTANI, 2008. Lymph Circulation in the Liver. *The Anatomical Record* [online]. 291(6), 643–652. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:10.1002/ar.20681

OKADA, N., K. MIZUTA, M. OSHIMA, N. YAMADA, Y. SANADA, Y. IHARA, T. URAHASHI, J. ISHIKAWA, T. TSUJI, S. HISHIKAWA, T. TERATANI a E. KOBAYASHI, 2015. A Novel Split Liver Protocol Using the Subnormothermic Oxygenated Circuit System in a Porcine Model of a Marginal Donor Procedure. *Transplantation Proceedings* [online]. 47(2), 419–426. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2014.10.053



- OZAKI, Michitaka, 2020. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Seminars in Cell & Developmental Biology* [online]. 100, Regeneration of vertebrate organs edited by Jia-Qiang HeCell migration edited by Michelle Starz-Gaiano, 62–73. ISSN 1084-9521. Dostupné z: doi:10.1016/j.semcd.2019.10.007
- PAGANO, D., F. DI FRANCESCO, G. J. ECHEVERRI, M. DE MARTINO, C. RICOTTA, G. OCCHIPINTI, V. PAGANO, E. OLIVA, M. I. MINERVINI, B. G. GRIDELLI a M. SPADA, 2012. Development of a Standardized Model for Liver Failure in Pigs: Anatomopathophysiologic Findings After Extended Liver Resection. *Transplantation Proceedings* [online]. 44(7), 2029–2032. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2012.06.009
- PÁLEK, R., V. LIŠKA, L. EBERLOVÁ, H. MÍRKA, M. SVOBODA, S. HAVIAR, M. EMINGR, O. BRZOŇ, P. MIK a V. TŘEŠKA, 2018. [Experimental processing of corrosion casts of large animal organs]. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 97(5), 222–228. ISSN 0035-9351.
- PALLADINI, Giuseppina, Andrea FERRIGNO, Vittoria RIZZO, Eleonora BONCOMPAGNI, Plinio RICHELMI, Isabel FREITAS, Stefano PERLINI a Mariapia VAIRETTI, 2012. Lobe-Specific Heterogeneity and Matrix Metalloproteinase Activation after Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Livers. *Toxicologic Pathology* [online]. 40(5), 722–730. ISSN 0192-6233. Dostupné z: doi:10.1177/0192623312441403
- PAN, Xiao-Ping a Lan-Juan LI, 2012. Advances in cell sources of hepatocytes for bioartificial liver. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* [online]. 11(6), 594–605. ISSN 1499-3872. Dostupné z: doi:10.1016/S1499-3872(12)60230-6
- PANASEVICH, M. R., G. M. MEERS, M. A. LINDEN, F. W. BOOTH, J. W. PERFIELD, K. L. FRITSCH, Umesh D. WANKHADE, Sree V. CHINTAPALLI, K. SHANKAR, J. A. IBDAH a R. S. RECTOR, 2017. High-fat, high-fructose, high-cholesterol feeding causes severe NASH and cecal microbiota dysbiosis in juvenile Ossabaw swine. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [online]. 314(1), E78–E92. ISSN 0193-1849. Dostupné z: doi:10.1152/ajpendo.00015.2017
- PANDIT, Shusil K., Bart WESTENDORP a Alain DE BRUIN, 2013. Physiological significance of polyploidization in mammalian cells. *Trends in Cell Biology* [online]. 23(11), 556–566. ISSN 1879-3088. Dostupné z: doi:10.1016/j.tcb.2013.06.002
- PAREJA, E., M. CORTES, R. NAVARRO, F. SANJUAN, R. LÓPEZ a J. MIR, 2010. Vascular Complications After Orthotopic Liver Transplantation: Hepatic Artery Thrombosis. *Transplantation Proceedings* [online]. 42(8), 2970–2972. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2010.07.063
- PARMENTIER, Hubert, David MELODELIMA, William Apoutou N'DJIN, Sabrina CHESNAIS, Jean Yves CHAPELON a Michel RIVOIRE, 2009. High-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of colorectal liver metastases during an open procedure: study on the pig. *Annals of Surgery* [online]. 249(1), 129–136. ISSN 0003-4932. Dostupné z: doi:10.1097/SLA.0b013e31818c70b6
- PASCHER, Andreas, Igor M. SAUER, Claus HAMMER, Joerg C. GERLACH a Peter NEUHAUS, 2002. Extracorporeal liver perfusion as hepatic assist in acute liver failure: a review of world experience. *Xenotransplantation* [online]. 9(5), 309–324. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1034/j.1399-3089.2002.01076.x

PATEL, Madhukar S., Nathan LOURAS a Parsia A. VAGEFI, 2017. Liver Xenotransplantation. Current opinion in organ transplantation [online]. 22(6), 535–540. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0000000000000459

PAULSEN, Friedrich a Jens WASCHKE, 2018. Sobotta Atlas of Anatomy, Vol. 2: Internal Organs. 16. vyd. Philadelphia: Elsevier, Urban&Fischer Verlag. ISBN 978-0-7020-5275-0.

PAVLIDES, Michael, Jacqueline BIRKS, Eve FRYER, David DELANEY, Nikita SARANIA, Rajarshi BANERJEE, Stefan NEUBAUER, Eleanor BARNES, Kenneth A. FLEMING a Lai Mun WANG, 2017. Interobserver Variability in Histologic Evaluation of Liver Fibrosis Using Categorical and Quantitative Scores. American Journal of Clinical Pathology [online]. 147(4), 364–369. ISSN 0002-9173. Dostupné z: doi:10.1093/ajcp/aqx011

PEETERS, Geert, Charlotte DEBBAUT, Pieter CORNILLIE, Thomas DE SCHRYVER, Diethard MONBALIU, Wim LALEMAN a Patrick SEGERS, 2015. A multilevel modeling framework to study hepatic perfusion characteristics in case of liver cirrhosis. Journal of Biomechanical Engineering [online]. 137(5), 051007. ISSN 1528-8951. Dostupné z: doi:10.1115/1.4029280

PEINADO, Angeles, Pilar VILDA, Adoración QUESADA, Manuel MARTINEZ a Antonio RIOS, 1990. Binucleated hepatocyte subpopulations in male and female rats fed with olive and sunflower oils. Acta Stereologica [online]. 9(1) [vid. 2021-05-26]. ISSN 0351-580X. Dostupné z: <https://popups.uliege.be/0351-580x/index.php?id=2658>

PETERSON, Theresa C. a Michael NEUMEISTER, 1996. Effect of pentoxifylline in rat and swine models of hepatic fibrosis: role of fibroproliferation in its mechanism. Immunopharmacology [online]. 31(2), 183–193. ISSN 0162-3109. Dostupné z: doi:10.1016/0162-3109(95)00048-8

PISANO, María B., Maribel G. MARTINEZ-WASSAF, Santiago MIRAZO, Anabella FANTILLI, Juan ARBIZA, José D. DEBES a Viviana E. RÉ, 2018. Hepatitis E virus in South America: The current scenario. Liver International [online]. 38(9), 1536–1546. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1111/liv.13881>

PONCELET, Alain J., Dufrane DENIS a Pierre GIANELLO, 2009. Cellular xenotransplantation. Current Opinion in Organ Transplantation [online]. 14(2), 168–174. ISSN 1531-7013. Dostupné z: doi:10.1097/mot.0b013e3283292522

POPPER, Hans a Sidney UDENFRIEND, 1970. Hepatic fibrosis: Correlation of biochemical and morphologic investigations. The American Journal of Medicine [online]. 49(5), 707–721. ISSN 0002-9343. Dostupné z: doi:10.1016/S0002-9343(70)80135-8

POUPONNEAU, Pierre, Gaël BRINGOUT a Sylvain MARTEL, 2014. Therapeutic Magnetic Microcarriers Guided by Magnetic Resonance Navigation for Enhanced Liver Chemoembolization: A Design Review. Annals of Biomedical Engineering [online]. 42(5), 929–939. ISSN 1573-9686. Dostupné z: doi:10.1007/s10439-014-0972-1

PUCCINELLI, Emanuela, Pier Giovanni GERVASI a Vincenzo LONGO, 2011. Xenobiotic metabolizing cytochrome P450 in pig, a promising animal model. Current Drug Metabolism [online]. 12(6), 507–525. ISSN 1875-5453. Dostupné z: doi:10.2174/138920011795713698

QIU, Rong, Soichiro MURATA, Katsutomo OSHIRO, Yumi HATADA a Hideki TANIGUCHI, 2020. Transplantation of fetal liver tissue coated by ultra-purified alginate gel

over liver improves hepatic function in the cirrhosis rat model. *Scientific Reports* [online]. 10(1), 8231. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-65069-y

RADZIUK, Jerry, 1991. The Liver and Glycogen Metabolism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* [online]. 15(3), 77S-81S. ISSN 1941-2444. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1177/014860719101500377S

RAPPAPORT, A. M. a W. D. WILSON, 1958. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). *The Anatomical Record* [online]. 130(4), 673–689. ISSN 1097-0185. Dostupné z: doi:10.1002/ar.1091300405

RAPPAPORT, A. M., 1980. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *International Review of Physiology*. 21, 1–63. ISSN 0363-3918.

REGEV, Arie, Mariana BERHO, Lennox J. JEFFERS, Clara MILIKOWSKI, Enrique G. MOLINA, Nikolaos T. PYRSOPOULOS, Zheng-Zhou FENG, K. Rajender REDDY a Eugene R. SCHIFF, 2002. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. 97(10), 2614–2618. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x

REHMAN, Jamil, Jaime LANDMAN, Chandrum SUNDARAM a Ralph V. CLAYMAN, 2003. Tissue chemoablation. *Journal of Endourology* [online]. 17(8), 647–657. ISSN 0892-7790. Dostupné z: doi:10.1089/089277903322518662

RENNER, Simone, Andreas BLUTKE, Sebastian CLAUSS, Cornelia A. DEEG, Elisabeth KEMTER, Daphne MERKUS, Rüdiger WANKE a Eckhard WOLF, 2020. Porcine models for studying complications and organ crosstalk in diabetes mellitus. *Cell and Tissue Research* [online]. 380(2), 341–378. ISSN 1432-0878. Dostupné z: doi:10.1007/s00441-019-03158-9

RENNER, Simone, Britta DOBENECKER, Andreas BLUTKE, Susanne ZÖLS, Rüdiger WANKE, Mathias RITZMANN a Eckhard WOLF, 2016. Comparative aspects of rodent and nonrodent animal models for mechanistic and translational diabetes research. *Theriogenology* [online]. 86(1), Proceedings of the 18th ICAR, 406–421. ISSN 0093-691X. Dostupné z: doi:10.1016/j.theriogenology.2016.04.055

REX, H., 1888. Beitrage zur Morphologie der Saugerleber. *Morph Jahrb.* 14, 517–616.

RIBITSCH, Iris, Pedro M. BAPTISTA, Anna LANGE-CONSIGLIO, Luca MELOTTI, Marco PATRUNO, Florian JENNER, Eva SCHNABL-FEICHTER, Luke C. DUTTON, David J. CONNOLLY, Frank G. VAN STEENBEEK, Jayesh DUDHIA a Louis C. PENNING, 2020. Large Animal Models in Regenerative Medicine and Tissue Engineering: To Do or Not to Do. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [online]. 8 [vid. 2020-11-18]. ISSN 2296-4185. Dostupné z: doi:10.3389/fbioe.2020.00972

RICHARD, Irwin D., Joel S. PARKER, Edward K. LOBENHOFER, Leo T. BURKA, Pamela E. BLACKSHEAR, Molly K. VALLANT, Edward H. LEBETKIN, Diane F. GERKEN a Gary A. BOORMAN, 2005. Transcriptional Profiling of the Left and Median Liver Lobes of Male F344/N Rats Following Exposure to Acetaminophen. *Toxicologic Pathology* [online]. 33(1), 111–117. ISSN 0192-6233. Dostupné z: doi:10.1080/01926230590522257

RICHARDSON, Frank C., Joyce A. BOUCHERON, Martin C. DYROFF, James A. POPP a James A. SWENBERG, 1986. Biochemical and morphologic studies of heterogeneous

lobe responses in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* [online]. 7(2), 247–251. ISSN 0143-3334. Dostupné z: doi:10.1093/carcin/7.2.247

RICHTER, Sven, Brigitte VOLLMAR, Isabella MÜCKE, Stefan POST a Michael D MENGER, 2001. Hepatic arteriolo-portal venular shunting guarantees maintenance of nutritional microvascular supply in hepatic arterial buffer response of rat livers. *The Journal of Physiology* [online]. 531(Pt 1), 193–201. ISSN 0022-3751. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-7793.2001.0193j.x

RIORDAN, Stephen M. a Roger WILLIAMS, 1999. Extracorporeal support and hepatocyte transplantation in acute liver failure and cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. 14(8), 757–770. ISSN 1440-1746. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01945.x

ROCHA, Eduardo, R. a. F. MONTEIRO, M. H. OLIVEIRA a M. W. SILVA, 2001. The hepatocytes of the brown trout (*Salmo trutta f. fario*): A quantitative study using design-based stereology. *Histology and Histopathology*. 16(2), 423–437. ISSN 1699-5848.

ROHR, H. P., J. LÜTHY, F. GUDAT, M. OBERHOLZER, C. GYSIN a L. BIANCHI, 1976. Stereology of liver biopsies from healthy volunteers. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology* [online]. 371(3), 251–263. ISSN 0340-1227. Dostupné z: doi:10.1007/BF00433072

ROMEIS, Benno, 1989. *Mikroskopische Technik*. 16. vyd. Munich: Urban und Schwarzenberg. ISBN 978-3-486-77703-1.

ROSALES, Ivy A. a Robert B. COLVIN, 2019. The pathology of solid organ xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 24(5), 535–542. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0000000000000681

ROSENTHAL, Philip, 2000. Is there a future for liver-assist devices? *Current Gastroenterology Reports* [online]. 2(1), 55–60. ISSN 1534-312X. Dostupné z: doi:10.1007/s11894-000-0052-6

ROSKAMS, Tania, David CASSIMAN, Rita De VOS a Louis LIBBRECHT, 2004. Neuroregulation of the neuroendocrine compartment of the liver. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* [online]. 280A(1), 910–923. ISSN 1552-4892. Dostupné z: doi:10.1002/ar.a.20096

ROSSI, Erik Aranha, Luiz Fernando QUINTANILHA, Carolina Kymie Vasques NONAKA a Bruno Solano de Freitas SOUZA, 2019. Advances in Hepatic Tissue Bioengineering with Decellularized Liver Bioscaffold. *Stem Cells International* [online]. [vid. 2020-11-18]. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1155/2019/2693189

ROTH, Wyatt J., Candice B. KISSINGER, Robyn R. MCCAIN, Bruce R. COOPER, Jeremy N. MARCHANT-FORDE, Rachel C. VREEMAN, Sophia HANNOU a Gregory T. KNIPP, 2013. Assessment of Juvenile Pigs to Serve as Human Pediatric Surrogates for Preclinical Formulation Pharmacokinetic Testing. *The AAPS Journal* [online]. 15(3), 763–774. ISSN 1550-7416. Dostupné z: doi:10.1208/s12248-013-9482-6

ROZGA, Jacek, 2006. Liver support technology – an update. *Xenotransplantation* [online]. 13(5), 380–389. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2006.00323.x

ROZGA, Jacek, Frederick WILLIAMS, Man-Soo RO, Daniel F. NEUZIL, Todd D. GIORGIO, Gisela BACKFISCH, Albert D. MOSCIONI, Raymond HAKIM a Achilles A.

- DEMETRIOU, 1993. Development of a bioartificial liver: Properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology* [online]. 17(2), 258–265. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.1840170216
- RUBINSKY, Boris, Gary ONIK a Paul MIKUS, 2007. Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality — Clinical Implications. *Technology in Cancer Research & Treatment* [online]. 6(1), 37–48. ISSN 1533-0346. Dostupné z: doi:10.1177/153303460700600106
- RYSKA, Ondřej, 2013. Využitelnost chirurgických modelů akutního selhání jater v experimentu [online]. Praha [vid. 2021-03-10]. Disertační práce. Univerzita Karlova. Dostupné z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/140025422>
- SAHNI, Daisy, Anjali AGGARWAL, Tulika GUPTA, Harjeet KAUR, Richa GUPTA, Kunal CHAWLA, Narbada SAINI, Shallu GARG, Anjali SINGLA, Arpan DEEP, Harsimran Jit SINGH, Devendra SHEKHAWAT a Megha RAPOTRA, 2016. Abdominal Aorta. In: *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation* [online]. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, s. 619–681 [vid. 2020-08-27]. ISBN 978-1-118-43030-9. Dostupné z: doi:10.1002/9781118430309.ch54
- SAITO, Yu, Tetsuya IKEMOTO, Yuji MORINE a Mitsuo SHIMADA, 2021. Current status of hepatocyte-like cell therapy from stem cells. *Surgery Today* [online]. 51(3), 340–349. ISSN 1436-2813. Dostupné z: doi:10.1007/s00595-020-02092-6
- SAKHUJA, Puja, 2014. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? *World Journal of Gastroenterology* [online]. 20(44), 16474–16479. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i44.16474
- SAMY, Kannan P., James R. BUTLER, Ping LI, David K. C. COOPER a Burcin EKSER, 2017. The Role of Costimulation Blockade in Solid Organ and Islet Xenotransplantation. *Journal of Immunology Research* [online]. 2017 [vid. 2021-03-11]. ISSN 2314-8861. Dostupné z: doi:10.1155/2017/8415205
- SANDRIN, Laurent, Bertrand FOURQUET, Jean-Michel HASQUENOPH, Sylvain YON, Céline FOURNIER, Frédéric MAL, Christos CHRISTIDIS, Marianne ZIOL, Bruno POULET, Farad KAZEMI, Michel BEAUGRAND a Robert PALAU, 2003. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology* [online]. 29(12), 1705–1713. ISSN 0301-5629. Dostupné z: doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
- SANDRIN, M. S. a I. F. MCKENZIE, 1994. Gal alpha (1,3)Gal, the major xenoantigen(s) recognised in pigs by human natural antibodies. *Immunological Reviews* [online]. 141, 169–190. ISSN 0105-2896. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-065x.1994.tb00877.x
- SARR, Ousseynou, Alexandra BLAKE, Jennifer A. THOMPSON, Lin ZHAO, Katherine RABICKI, Joanna C. WALSH, Ian WELCH a Timothy R. H. REGNAULT, 2016. The differential effects of low birth weight and Western diet consumption upon early life hepatic fibrosis development in guinea pig. *The Journal of Physiology* [online]. 594(6), 1753–1772. ISSN 0022-3751. Dostupné z: doi:10.1113/JP271777
- SATO, Masatoshi, Hideharu TODA, Hisashi AOMORI, Tsuyoshi OTAKE a Mamoru TANAKA, 2016. Image Segmentation Using Graph Cuts Based on Maximum-Flow Neural Network. In: Akira HIROSE, Seiichi OZAWA, Kenji DOYA, Kazushi IKEDA, Minho LEE a Derong LIU, ed. *Neural Information Processing* [online]. Cham: Springer International Publishing, s. 403–412. Lecture Notes in Computer Science. ISBN 978-3-319-46687-3. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-46687-3\_45

SAWANT-BASAK, Aarti a R. Scott OBACH, 2018. Emerging Models of Drug Metabolism, Transporters, and Toxicity. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 46(11), 1556–1561. ISSN 0090-9556, 1521-009X. Dostupné z: doi:10.1124/dmd.118.084293

SAXENA, Romil, 2011. *Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach*. Philadelphia: Elsevier/Saunders. ISBN 978-0-443-06803-4.

SAXENA, Romil, Neil D. THEISE a James M. CRAWFORD, 1999. Microanatomy of the human liver—exploring the hidden interfaces. *Hepatology* [online]. 30(6), 1339–1346. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.510300607

SCANLON, Valerie C. a Tina SANDERS, 2015. *Essentials of Anatomy and Physiology*. Philadelphia: F. A. Davis Company. ISBN 978-0-8036-3957-7.

SCHELSTRAETE, Wim, Mathias DEVREESE a Siska CROUBELS, 2020. Comparative toxicokinetics of Fusarium mycotoxins in pigs and humans. *Food and Chemical Toxicology* [online]. 137, 111140. ISSN 0278-6915. Dostupné z: doi:10.1016/j.fct.2020.111140

SCHUEUR, P. J., 1991. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology*. 13(3), 372–374. ISSN 0168-8278.

SCHLITT, Hans J., Christina HACKL a Sven Arke LANG, 2017. ‘In-Situ Split’ Liver Resection/ALPPS – Historical Development and Current Practice. *Visceral Medicine* [online]. 33(6), 408–412. ISSN 2297-4725. Dostupné z: doi:10.1159/000479850

SCHMELZLE, Moritz, Jan II SCHULTE ESCH a Simon C. ROBSON, 2010. Coagulation, platelet activation and thrombosis in xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 15(2), 212–218. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0b013e3283373ccc

SCHMELZLE, Moritz, Peter J. COWAN a Simon C. ROBSON, 2011. Which anti-platelet therapies might be beneficial in xenotransplantation? *Xenotransplantation* [online]. 18(2), 79–87. ISSN 0908-665X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-3089.2011.00628.x

SCHREM, Harald, Moritz KLEINE, Jürgen BORLAK a Jürgen KLEMPNAUER, 2006. Physiological incompatibilities of porcine hepatocytes for clinical liver support. *Liver Transplantation* [online]. 12(12), 1832–1840. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/lt.20918

SCHUURMAN, Henk-Jan a Richard N. PIERSON, 2008. Progress towards clinical xenotransplantation. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* [online]. 13, 204–220. ISSN 1093-9946. Dostupné z: doi:10.2741/2671

SCHWEN, Lars Ole, André HOMEYER, Michael SCHWIER, Uta DAHMEN, Olaf DIRSCH, Arne SCHENK, Lars KUEPFER, Tobias PREUSSER a Andrea SCHENK, 2016. Zonated quantification of steatosis in an entire mouse liver. *Computers in Biology and Medicine* [online]. 73, 108–118. ISSN 1879-0534. Dostupné z: doi:10.1016/j.combiomed.2016.04.004

SCHWEN, Lars Ole, Arne SCHENK, Clemens KREUTZ, Jens TIMMER, María Matilde BARTOLOMÉ RODRÍGUEZ, Lars KUEPFER a Tobias PREUSSER, 2015. Representative Sinusoids for Hepatic Four-Scale Pharmacokinetics Simulations. *PloS One* [online]. 10(7), e0133653. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0133653

SCHWIER, Michael, Tobias BÖHLER, Horst Karl HAHN, Uta DAHMEN a Olaf DIRSCH, 2013. Registration of histological whole slide images guided by vessel structures. *Journal of*

Pathology Informatics [online]. 4(2), 10. ISSN 2153-3539. Dostupné z: doi:10.4103/2153-3539.109868

SEIFERT, Joachim K, Claus D GERHARZ, Frank MATTES, Fatma NASSIR, Karsten FACHINGER, Christoph BEIL a Theodor JUNGINGER, 2003. A pig model of hepatic cryotherapy. In vivo temperature distribution during freezing and histopathological changes. Cryobiology [online]. 47(3), 214–226. ISSN 0011-2240. Dostupné z: doi:10.1016/j.cryobiol.2003.10.007

SELDEN, Clare, James BUNDY, Eloy ERRO, Eva PUSCHMANN, Malcolm MILLER, Delawir KAHN, Humphrey HODGSON, Barry FULLER, Jordi GONZALEZ-MOLINA, Aurelie LE LAY, Stephanie GIBBONS, Sherri CHALMERS, Sunil MODI, Amy THOMAS, Peter KILBRIDE, Agnes ISAACS, Richard GINSBURG, Helen ILSLEY, David THOMSON, Galya CHINNERY, Ncedile MANKAHLA, Lizel LOO a C. Wendy SPEARMAN, 2017. A clinical-scale BioArtificial Liver, developed for GMP, improved clinical parameters of liver function in porcine liver failure. Scientific Reports [online]. 7(1), 14518. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-15021-4

SEN, Sambit a Roger WILLIAMS, 2003. New liver support devices in acute liver failure: a critical evaluation. Seminars in Liver Disease [online]. 23(3), 283–294. ISSN 0272-8087. Dostupné z: doi:10.1055/s-2003-42646

SERNA-SALAS, Sandra Alejandra, Yesenia Danyeli NAVARRO-GONZÁLEZ, Sandra Luz MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, Luis Fernando BARBA-GALLARDO, Esperanza SÁNCHEZ-ALEMÁN, Liseth Rubí ALDABA-MURUATO, José Roberto MACÍAS-PÉREZ, Javier VENTURA-JUÁREZ a Martin Humberto MUÑOZ-ORTEGA, 2018. Doxazosin and Carvedilol Treatment Improves Hepatic Regeneration in a Hamster Model of Cirrhosis. BioMed Research International [online]. 2018 [vid. 2021-02-08]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2018/4706976

SHEIL, A. G. R., 2002. Xenogeneic bioartificial liver support: where are we now? Transplantation Proceedings [online]. 34(6), 2493–2495. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/S0041-1345(02)03188-3

SHEN, M. R., G. DROOGMANS, J. EGGERMONT, T. VOETS, J. C. ELLORY a B. NILIUS, 2000. Differential expression of volume-regulated anion channels during cell cycle progression of human cervical cancer cells. The Journal of Physiology [online]. 529 Pt 2, 385–394. ISSN 0022-3751. Dostupné z: doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00385.x

SHI, Ji-Hua a Pål-Dag LINE, 2020. Hallmarks of postoperative liver regeneration: An updated insight on the regulatory mechanisms. Journal of Gastroenterology and Hepatology [online]. 35(6), 960–966. ISSN 1440-1746. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/jgh.14944

SHI, Xiao-Lei, Yimeng GAO, Yupeng YAN, Hucheng MA, Lulu SUN, Pengyu HUANG, Xuan NI, Ludi ZHANG, Xin ZHAO, Haozhen REN, Dan HU, Yan ZHOU, Feng TIAN, Yuan JI, Xin CHENG, Guoyu PAN, Yi-Tao DING a Lijian HUI, 2016. Improved survival of porcine acute liver failure by a bioartificial liver device implanted with induced human functional hepatocytes. Cell Research [online]. 26(2), 206–216. ISSN 1748-7838. Dostupné z: doi:10.1038/cr.2016.6

SHIBATA, Takashi, Takahiro NIINOBU a Norio OGATA, 2000. Comparison of the effects of in-vivo thermal ablation of pig liver by microwave and radiofrequency coagulation.

Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [online]. 7(6), 592–598. ISSN 1868-6982. Dostupné z: doi:10.1007/s005340070009

SHIMAHARA, Y., H. TERAJIMA, I. IKAI a Y. YAMAOKA, 2001. Aspects of our liver support systems using extracorporeal xenoperfusion of pig or baboon liver: review. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery [online]. 8(1), 27–39. ISSN 0944-1166. Dostupné z: doi:10.1007/s005340170048

SHINMOTO, Hiroshi, Robert V. MULKERN, Koichi OSHIO, Stuart G. SILVERMAN, Vincent M. COLUCCI a Ferenc A. JOLESZ, 1997. MR Appearance and Spectral Features of Injected Ethanol in the Liver: Implication for Fast MR-Guided Percutaneous Ethanol Injection Therapy. Journal of Computer Assisted Tomography. 21(1), 82–88. ISSN 0363-8715.

SIM, K. H., A. MARINOV a G. A. LEVY, 1999. Xenotransplantation: A potential solution to the critical organ donor shortage. Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie [online]. 13(4), 311–318. ISSN 0835-7900. Dostupné z: doi:10.1155/1999/231798

SIMMEN, Frank A., Lokenga BADINGA, Michael L. GREEN, Inseok KWAK, Sihong SONG a Rosalia C. M. SIMMEN, 1998. The Porcine Insulin-Like Growth Factor System: At the Interface of Nutrition, Growth and Reproduction. The Journal of Nutrition [online]. 128(2), 315S-320S. ISSN 0022-3166. Dostupné z: doi:10.1093/jn/128.2.315S

SINGH, Baljit, 2017. Dyce, Sack and Wensing's Textbook of Veterinary Anatomy - E-Book. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-323-44259-6.

SINGH, Mohinder a Neeraj PRASAD, 2017. The anatomy of Rouviere's sulcus as seen during laparoscopic cholecystectomy: A proposed classification. Journal of Minimal Access Surgery [online]. 13(2), 89–95. ISSN 0972-9941. Dostupné z: doi:10.4103/0972-9941.201731

SINNATAMBY, Chummy S., 2011. Last's Anatomy: Regional and Applied. London: Churchill Livingstone/Elsevier. ISBN 978-0-7020-3394-0.

SKIEPKO, Natalia, Barbara PRZYBYLSKA-GORNOWICZ, Magdalena GAJECKA, Maciej GAJECKI a Bogdan LEWCZUK, 2020. Effects of Deoxynivalenol and Zearalenone on the Histology and Ultrastructure of Pig Liver. Toxins [online]. 12(7) [vid. 2021-03-19]. ISSN 2072-6651. Dostupné z: doi:10.3390/toxins12070463

SO, Juhoon, Angie KIM, Seung-Hoon LEE a Donghun SHIN, 2020. Liver progenitor cell-driven liver regeneration. Experimental & Molecular Medicine [online]. 52(8), 1230–1238. ISSN 2092-6413. Dostupné z: doi:10.1038/s12276-020-0483-0

SOBREVALS, Luciano, Mónica ENGUITA, Jorge QUIROGA, Jesús PRIETO a Puri FORTES, 2016. Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) Expressed from an AAV1 Vector Leads to a Complete Reversion of Liver Cirrhosis in Rats. PLOS ONE [online]. 11(9), e0162955. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0162955

SOHLENIUS-STERNBECK, Anna-Karin, 2006. Determination of the hepatocellularity number for human, dog, rabbit, rat and mouse livers from protein concentration measurements. Toxicology in Vitro [online]. 20(8), 1582–1586. ISSN 0887-2333. Dostupné z: doi:10.1016/j.tiv.2006.06.003

SOO, Elizabeth, Christopher MARSH, Robert STEINER, Lisa STOCKS a Dianne B MCKAY, 2020. Optimizing organs for transplantation; advancements in perfusion and



preservation methods. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)* [online]. 34(1), 100514. ISSN 0955-470X. Dostupné z: doi:10.1016/j.trre.2019.100514

SPEAR, B. T., L. JIN, S. RAMASAMY a A. DOBIERZEWSKA, 2006. Transcriptional control in the mammalian liver: liver development, perinatal repression, and zonal gene regulation. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* [online]. 63(24), 2922–2938. ISSN 1420-682X. Dostupné z: doi:10.1007/s00018-006-6258-5

SPRATT, Jonathan D., 2016. Inferior Vena Cava, Portal and Hepatic Venous Systems. In: *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation* [online]. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd, s. 877–889 [vid. 2020-08-27]. ISBN 978-1-118-43030-9. Dostupné z: doi:10.1002/9781118430309.ch68

STACHURA, Joanna, Malgorzata WACHOWSKA, Witold W. KILARSKI, Esra GÜÇ, Jakub GOLAB a Angelika MUCHOWICZ, 2016. The dual role of tumor lymphatic vessels in dissemination of metastases and immune response development. *Oncoimmunology* [online]. 5(7) [vid. 2020-08-24]. ISSN 2162-4011. Dostupné z: doi:10.1080/2162402X.2016.1182278

STANDISH, R. A., E. CHOLONGITAS, A. DHILLON, A. K. BURROUGHS a A. P. DHILLON, 2006. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* [online]. 55(4), 569–578. ISSN 0017-5749, 1468-3288. Dostupné z: doi:10.1136/gut.2005.084475

STANDRING, Susan, 2020. *Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. ISBN 978-0-7020-7707-4.

STASI, Cristina a Stefano MILANI, 2016. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 22(4), 1711–1720. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v22.i4.1711

STEGEMANN, Jan P., Santosh RAINA, Donald T. NICHOLSON, Pedro JIMENEZ, Lisa SHAH, Shawn CAIN, Barbara CHANDLER, Zorina PITKIN, Claudy MULLON a Linda CUSTER, 2000. Comparison of Analytical Methods for Quantitation of Isolated Porcine Hepatocyte Yields. *Tissue Engineering* [online]. 6(3), 253–264. ISSN 1076-3279. Dostupné z: doi:10.1089/10763270050044434

STOCKMANN, Hein B. A. C. a Jan N. M. IJZERMANS, 2002. Prospects for the temporary treatment of acute liver failure. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 14(2), 195–203. ISSN 0954-691X.

STOCKMANN, Henricus B. A. C., Coen A. HIEMSTRA, Richard L. MARQUET a Johannes N. M. IJZERMANS, 2000. Extracorporeal Perfusion for the Treatment of Acute Liver Failure. *Annals of Surgery*. 231(4), 460–470. ISSN 0003-4932.

STRASBERG, Steven M., 2005. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* [online]. 12(5), 351–355. ISSN 1436-0691. Dostupné z: doi:10.1007/s00534-005-0999-7

SULIEMAN, Ibnouf, Walid ELMOGHAZY, Mohammed Said GHALI, Ahmed MAHFOUZ, Ahmed ELAFFANDI a Hatem KHALAF, 2019. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in Qatar: Initial experience with two case series and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports* [online]. 58, 108–116. ISSN 2210-2612. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijscr.2019.03.060

SWINDLE, M. Michael a Alison C. SMITH, 2015. Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques, Third Edition. Boca Raton: CRC Press. ISBN 978-1-4665-5352-1.

SYKES, Megan a David H. SACHS, 2019. Transplanting organs from pigs to humans. *Science Immunology* [online]. 4(41) [vid. 2020-06-25]. ISSN 2470-9468. Dostupné z: doi:10.1126/sciimmunol.aau6298

TAKAHASHI, Yoshihisa a Toshio FUKUSATO, 2014. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 20(42), 15539–15548. ISSN 2219-2840. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v20.i42.15539

TANAKA, Masatake a Yasuko IWAKIRI, 2018. Lymphatics in the liver. *Current Opinion in Immunology* [online]. 53, 137–142. ISSN 0952-7915. Dostupné z: doi:10.1016/j.coi.2018.04.028

TANAMI, Sivan, Shani BEN-MOSHE, Anat ELKAYAM, Avi MAYO, Keren BAHAR HALPERN a Shalev ITZKOVITZ, 2017. Dynamic zonation of liver polyploidy. *Cell and Tissue Research* [online]. 368(2), 405–410. ISSN 1432-0878. Dostupné z: doi:10.1007/s00441-016-2427-5

TANG, Huadong a Michael MAYERSOHN, 2018. Porcine Prediction of Pharmacokinetic Parameters in People: A Pig in a Poke? *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 46(11), 1712–1724. ISSN 0090-9556, 1521-009X. Dostupné z: doi:10.1124/dmd.118.083311

TAPANI, E., T. VEHMAS a M. TAAVITSAINEN, 1994. Ultrasound monitoring of experimental ethanol injection into pig liver. *Academic Radiology* [online]. 1(1), 21–24. ISSN 1076-6332. Dostupné z: doi:10.1016/s1076-6332(05)80778-0

TAPANI, E., T. VEHMAS a P. VOUTILAINEN, 1996. Effect of injection speed on the spread of ethanol during experimental liver ethanol injections. *Academic Radiology* [online]. 3(12), 1025–1029. ISSN 1076-6332. Dostupné z: doi:10.1016/s1076-6332(96)80038-9

TERMINOLOGY COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEPATO-PANCREATO-BILIARY ASSOCIATION, 2000. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB* [online]. 2(3), 333–339. ISSN 1365-182X. Dostupné z: doi:10.1016/S1365-182X(17)30755-4

TEUTSCH, Harald F., 2005. The modular microarchitecture of human liver. *Hepatology* [online]. 42(2), 317–325. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/hep.20764

THEISE, Neil D., 2013. Histopathology of alcoholic liver disease. *Clinical Liver Disease* [online]. 2(2), 64–67. ISSN 2046-2484. Dostupné z: doi:10.1002/cld.172

THOENE, Michael, Janusz GODLEWSKI, Liliana RYTEL, Ewa DZIKA, Ewa BEJER-OLENSKA a Joanna WOJTKIEWICZ, 2018. Alterations in porcine intrahepatic sympathetic nerves after bisphenol A administration. *Folia Histochemica Et Cytobiologica* [online]. 1(2), 113–121. ISSN 1897-5631. Dostupné z: doi:10.5603/FHC.a2018.0012

THOENE, Michael, Liliana RYTEL, Ewa DZIKA, Andrzej WŁODARCZYK, Ewa KRUMINIS-KASZKIEL, Ptaszyński KONRAD a Joanna WOJTKIEWICZ, 2017. Bisphenol A Causes Liver Damage and Selectively Alters the Neurochemical Coding of Intrahepatic Parasympathetic Nerves in Juvenile Porcine Models under Physiological

Conditions. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 18(12), 2726. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18122726

TINIAKOS, D. G., J. A. LEE a A. D. BURT, 1996. Innervation of the liver: morphology and function. *Liver* [online]. 16(3), 151–160. ISSN 1600-0676. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-0676.1996.tb00721.x

TORTORA, Gerard J. a Bryan H. DERRICKSON, 2016. *Principles of Anatomy and Physiology*. Hoboken: Wiley. ISBN 978-1-119-33656-3.

UPTON, Richard N., 2008. Organ weights and blood flows of sheep and pig for physiological pharmacokinetic modelling. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* [online]. 58(3), 198–205. ISSN 1056-8719. Dostupné z: doi:10.1016/j.vascn.2008.08.001

VAN DE KERKHOVE, M. -P, R HOEKSTRA, T. M VAN GULIK a R. A. F. M CHAMULEAU, 2004. Large animal models of fulminant hepatic failure in artificial and bioartificial liver support research. *Biomaterials* [online]. 25(9), Animal Models for Tissue Engineering Applications, 1613–1625. ISSN 0142-9612. Dostupné z: doi:10.1016/S0142-9612(03)00509-X

VAN EYCKE, Yves-Rémi, Justine ALLARD, Isabelle SALMON, Olivier DEBEIR a Christine DECAESTECKER, 2017. Image processing in digital pathology: an opportunity to solve inter-batch variability of immunohistochemical staining. *Scientific Reports* [online]. 7(1), 42964. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep42964

VAN GULIK, Thomas M a Jacomina W VAN DEN ESSCHERT, 2010. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* [online]. 12(2), 81–83. ISSN 1365-182X. Dostupné z: doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00124.x

VAROTTI, Giovanni, Gabriel E. GONDOLESI, Jeffrey GOLDMAN, Michael WAYNE, Sander S. FLORMAN, Myron E. SCHWARTZ, Charles M. MILLER a Emre SUKRU, 2004. Anatomic variations in right liver living donors<sup>1</sup> 1No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons* [online]. 198(4), 577–582. ISSN 1072-7515. Dostupné z: doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.014

VAUGHAN, M. G., G. R. TER HAAR, C. R. HILL, R. L. CLARKE a J. W. HOPEWELL, 1994. Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study. *The British Journal of Radiology* [online]. 67(795), 267–274. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/0007-1285-67-795-267

VEKEMANS, Katrien, Qiang LIU, Jacques PIRENNE a Diethard MONBALIU, 2008. Artificial Circulation of the Liver: Machine Perfusion as a Preservation Method in Liver Transplantation. *The Anatomical Record* [online]. 291(6), 735–740. ISSN 1932-8494. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/ar.20662

VENES, Donald, 2017. *Taber's Cyclopedic Medical Dictionary*. Philadelphia: F.A. Davis. ISBN 978-0-8036-5940-7.

VIJGEN, Guy H. E. J., Nicole D. BOUVY, Loes LEENEN, Kim RIJKERS, Erwin CORNIPS, Marian MAJOIE, Boudewijn BRANS a Wouter D. van Marken LICHTENBELT, 2013. Vagus Nerve Stimulation Increases Energy Expenditure: Relation

to Brown Adipose Tissue Activity. PLOS ONE [online]. 8(10), e77221. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0077221

VILEI, M.T., A. GRANATO, C. FERRARESSO, D. NERI, P. CARRARO, G. GERUNDA a M. MURACA, 2001. Comparison of Pig, Human and Rat Hepatocytes as a Source of Liver Specific Metabolic Functions in Culture Systems - Implications for Use in Bioartificial Liver Devices. The International Journal of Artificial Organs [online]. 24(6), 392–396. ISSN 0391-3988. Dostupné z: doi:10.1177/039139880102400609

VINOGRADOV, A. E., O. V. ANATSKAYA a B. N. KUDRYAVTSEV, 2001. Relationship of hepatocyte ploidy levels with body size and growth rate in mammals. Genome [online]. 44(3), 350–360. ISSN 0831-2796. Dostupné z: doi:10.1139/g01-015

VOGEL, J. A., E VAN VELDHUISEN, P. AGNASS, J. CREZEE, F. DIJK, J. VERHEIJ, T. M. VAN GULIK, M. R. MEIJERINK, L. G. VROOMEN, K. P. VAN LIENDEN a M. G. BESSELINK, 2016. Time-Dependent Impact of Irreversible Electroporation on Pancreas, Liver, Blood Vessels and Nerves: A Systematic Review of Experimental Studies. PLoS ONE [online]. 11(11) [vid. 2021-03-10]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0166987

VOGEL, Thomas, Jens G. BROCKMANN, David PIGOTT, Desley A. H. NEIL, Anand S. Rathnasamy MUTHUSAMY, Constantin C. COUSSIOS a Peter J. FRIEND, 2017. Successful transplantation of porcine liver grafts following 48-hour normothermic preservation. PLOS ONE [online]. 12(11), e0188494. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0188494

VON BARTHELD, Christopher S., 2012. Distribution of Particles in the Z-axis of Tissue Sections: Relevance for Counting Methods. NeuroQuantology : an interdisciplinary journal of neuroscience and quantum physics. 10(1), 66–75. ISSN 1303-5150.

VRTKOVÁ, I., 2015. Genetic admixture analysis in Prestice Black-Pied pigs. Archives Animal Breeding [online]. 58(1), 115–121. ISSN 0003-9438. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.5194/aab-58-115-2015

WADSWORTH, Christopher A., David WESTABY a Shahid A. KHAN, 2013. Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma. Current Opinion in Gastroenterology [online]. 29(3), 305–311. ISSN 0267-1379. Dostupné z: doi:10.1097/MOG.0b013e32835faacc

WAGENAAR, Gerry T. M., Antoon F. M. MOCRMAN, Robert A. F. M. CHAMULEAU, Nicolaas E. P. DEUTZ, Corrie De GIER, Piet A. J. De BOER, Fons J. VERBEEK a Wouter H. LAMERS, 1994. Vascular branching pattern and zonation of gene expression in the mammalian liver. A comparative study in rat, mouse, cynomolgus monkey, and pig. The Anatomical Record [online]. 239(4), 441–452. ISSN 1097-0185. Dostupné z: doi:10.1002/ar.1092390410

WAKE, Kenjiro a Tetsuji SATO, 1993. Intralobular heterogeneity of perisinusoidal stellate cells in porcine liver. Cell and Tissue Research [online]. 273(2), 227–237. ISSN 1432-0878. Dostupné z: doi:10.1007/BF00312824

WAKE, Kenjiro, 2006. Hepatic stellate cells: Three-dimensional structure, localization, heterogeneity and development. Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences. 82(4), 155–164. ISSN 0386-2208.

- WANG, Bruce, Ludan ZHAO, Matt FISH, Catriona Y. LOGAN a Roel NUSSE, 2015a. Self-renewing diploid Axin2(+) cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature* [online]. 524(7564), 180–185. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature14863
- WANG, Hui a Yong-Guang YANG, 2012. Innate cellular immunity and xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation* [online]. 17(2), 162–167. ISSN 1087-2418. Dostupné z: doi:10.1097/MOT.0b013e328350910c
- WANG, Lei, Fu-Liang HE, Fu-Quan LIU, Zhen-Dong YUE a Hong-Wei ZHAO, 2015b. Establishment of a hepatic cirrhosis and portal hypertension model by hepatic arterial perfusion with 80% alcohol. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 21(32), 9544–9553. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v21.i32.9544
- WANG, Liaoran, David K.C. COOPER, Lars BURDORF, Yi WANG a Hayato IWASE, 2018. Overcoming Coagulation Dysregulation in Pig Solid Organ Transplantation in Nonhuman Primates. *Transplantation* [online]. 102(7), 1050–1058. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0000000000002171
- WANG, Qiushi, Leonidas G. KONIARIS, Daniel P. MILGROM, Aash PATEL, Maoqing HU, Enming CUI, Yu DENG a Fatih AKISIK, 2019. CT and MRI imaging and interpretation of hepatic arterioportal shunts. *Translational Gastroenterology and Hepatology* [online]. 4 [vid. 2020-10-05]. ISSN 2415-1289. Dostupné z: doi:10.21037/tgh.2019.05.05
- WANG, Yi, Tiantian LEI, Liang WEI, Suyu DU, Lea GIRANI a Shaoping DENG, 2019. Xenotransplantation in China: Present status. *Xenotransplantation* [online]. 26(1), e12490. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/xen.12490
- WANG, Yong, Bin XIONG, Bin LIANG, Hui ZHAO, Hui LI, Jun QIAN, Hui-Min LIANG, Gan-Sheng FENG a Chuan-Sheng ZHENG, 2013. Hepatic Parenchymal Changes following Transcatheter Embolization and Chemoembolization in a Rabbit Tumor Model. *PLoS ONE* [online]. 8(8) [vid. 2021-02-03]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0070757
- WANG, Yujia, Clara T. NICOLAS, Harvey S. CHEN, Jeffery J. ROSS, Silvana B. De LORENZO a Scott L. NYBERG, 2017. Recent Advances in Decellularization and Recellularization for Tissue-Engineered Liver Grafts. *Cells Tissues Organs* [online]. 204(3–4), 125–136. ISSN 1422-6405, 1422-6421. Dostupné z: doi:10.1159/000479597
- WARNE, James P, Michelle T FOSTER, Hart F HORNEMAN, Norman C PECORARO, Abigail B GINSBERG, Susan F AKANA a Mary F DALLMAN, 2007. Afferent signalling through the common hepatic branch of the vagus inhibits voluntary lard intake and modifies plasma metabolite levels in rats. *The Journal of Physiology* [online]. 583(Pt 2), 455–467. ISSN 0022-3751. Dostupné z: doi:10.1113/jphysiol.2007.135996
- WATANABE, T. a Y. TANAKA, 1982. Age-related alterations in the size of human hepatocytes. A study of mononuclear and binucleate cells. *Virchows Archiv. B, Cell Pathology Including Molecular Pathology* [online]. 39(1), 9–20. ISSN 0340-6075. Dostupné z: doi:10.1007/BF02892832
- WATSON, Adrienne L., Daniel F. CARLSON, David A. LARGAESPADA, Perry B. HACKETT a Scott C. FAHRENKRUG, 2016. Engineered Swine Models of Cancer. *Frontiers in Genetics* [online]. 7 [vid. 2020-09-21]. ISSN 1664-8021. Dostupné z: doi:10.3389/fgene.2016.00078

WEBER, S M, F T LEE, T F WARNER, S G CHOSY a D M MAHVI, 1998. Hepatic cryoablation: US monitoring of extent of necrosis in normal pig liver. *Radiology* [online]. 207(1), 73–77. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiology.207.1.9530301

WEMYSS-HOLDEN, S. A., G. S. ROBERTSON, A. R. DENNISON, P. S. VANDERZON, P. M. HALL a G. J. MADDERN, 2000. A new treatment for unresectable liver tumours: long-term studies of electrolytic lesions in the pig liver. *Clinical Science* (London, England: 1979). 98(5), 561–567. ISSN 0143-5221.

WHITE, E. G., 1939. Some observations on the liver of the pig: the hepatic lobule and liver cell during post-natal growth. *Journal of Anatomy*. 73(Pt 3), 365-386.1. ISSN 0021-8782.

WITTER, K., Z. TONAR a H. SCHÖPPER, 2017. How many Layers has the Adventitia? – Structure of the Arterial Tunica Externa Revisited. *Anatomia, Histologia, Embryologia* [online]. 46(2), 110–120. ISSN 1439-0264. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/ah.12239

WITTER, Kirsti, 2017. Osobní sdělení.

WOLF, P., C. MEYER, K. BOUDJEMA, R. KIENY, J. CINQUALBRE, D. JAECK, E. ANDRÉ, N. HERRENSCHMIDT a A. AZIMZADEH, 1997. The pig as a model in liver xenotransplantation. *Veterinary Research*. 28(3), 217–222. ISSN 0928-4249.

WORKING SUBGROUP (ENGLISH VERSION) FOR CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS, 2014. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. *Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology* [online]. 44 Suppl S1, 71–90. ISSN 1386-6346. Dostupné z: doi:10.1111/hepr.12270

WRIGHT, Mark, Mark THURSZ, Rebecca PULLEN, Howard THOMAS a Robert GOLDIN, 2003. Quantitative versus morphological assessment of liver fibrosis: semi-quantitative scores are more robust than digital image fibrosis area estimation. *Liver International* [online]. 23(1), 28–34. ISSN 1478-3231. Dostupné z: doi:10.1034/j.1600-0676.2003.01771.x

WU, Qiong, Ji BAO, Yong-jie ZHOU, Yu-jia WANG, Zheng-gui DU, Yu-jun SHI, Li LI a Hong BU, 2015. Optimizing Perfusion-Decellularization Methods of Porcine Livers for Clinical-Scale Whole-Organ Bioengineering. *BioMed Research International* [online]. 2015 [vid. 2020-11-26]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2015/785474

WÜNSCHE, Anita, 1985. Zum Vergleich der Leberläppchentypen einschließlich des RAPPAPORTschen Acinus beim Schwein. *Anatomia, Histologia, Embryologia* [online]. 14(1), 15–32. ISSN 1439-0264. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1985.tb01055.x

YAGI, Hiroshi, Ken FUKUMITSU, Kazumasa FUKUDA, Minoru KITAGO, Masahiro SHINODA, Hideaki OBARA, Osamu ITANO, Shigeyuki KAWACHI, Minoru TANABE, Gina M. COUDRIET, Jon D. PIGANELLI, Thomas W. GILBERT, Alejandro SOTO-GUTIERREZ a Yuko KITAGAWA, 2013. Human-Scale Whole-Organ Bioengineering for Liver Transplantation: A Regenerative Medicine Approach. *Cell transplantation* [online]. 22(2), 231–242. ISSN 0963-6897. Dostupné z: doi:10.3727/096368912X654939

YAGI, Shintaro, Masaaki HIRATA, Yosuke MIYACHI a Shinji UEMOTO, 2020. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. *International Journal of*

Molecular Sciences [online]. 21(21) [vid. 2021-03-15]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21218414

YANG, Jing-Jing, Yang YANG, Chong ZHANG, Jun LI a Yan YANG, 2020. Epigenetic silencing of LncRNA ANRIL enhances liver fibrosis and HSC activation through activating AMPK pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 24(4), 2677–2687. ISSN 1582-4934. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1111/jcmm.14987

YANG, Ju Dong, Manal F. ABDELMALEK, Herbert PANG, Cynthia D. GUY, Alastair D. SMITH, Anna Mae DIEHL a Ayako SUZUKI, 2014. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* [online]. 59(4), 1406–1414. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/hep.26761

YARPUZLU, Berkay, Mehmet AYYILDIZ, Olgu Enis TOK, Ranan Gulhan AKTAS a Cagatay BASDOGAN, 2014. Correlation between the mechanical and histological properties of liver tissue. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [online]. 29, 403–416. ISSN 1751-6161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2013.09.016

YASUI, Yutaka, Tokiya ABE, Masayuki KUROSAKI, Kotaro MATSUNAGA, Mayu HIGUCHI, Nobuharu TAMAKI, Keiya WATAKABE, Mao OKADA, Wan WANG, Takao SHIMIZU, Kenta TAKAURA, Yohei MASUGI, Hiroyuki NAKANISHI, Kaoru TSUCHIYA, Yuka TAKAHASHI, Jun ITAKURA, Urara SAKURAI, Akinori HASHIGUCHI, Michiie SAKAMOTO a Namiki IZUMI, 2019. Non-invasive liver fibrosis assessment correlates with collagen and elastic fiber quantity in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology Research* [online]. 49(1), 33–41. ISSN 1386-6346. Dostupné z: doi:10.1111/hepr.13286

YI, Chun-Xia, Susanne E. LA FLEUR, Eric FLIERS a Andries KALSBECK, 2010. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. 1802(4), 416–431. ISSN 0925-4439. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbadis.2010.01.006

YI, Xuerui, Ming SONG, Youcheng YUAN, Xinrui ZHANG, Wenyin CHEN, Jin LI, Minghua TONG, Guangze LIU, Song YOU a Xiangping KONG, 2012. Hepatic Stimulator Substance Alleviates Toxin-Induced and Immune-Mediated Liver Injury and Fibrosis in Rats. *Digestive Diseases and Sciences* [online]. 57(8), 2079–2087. ISSN 1573-2568. Dostupné z: doi:10.1007/s10620-012-2168-6

YIN, Meng, Kevin J. GLASER, Armando MANDUCA, Taofic MOUNAJJED, Harmmeet MALHI, Douglas A. SIMONETTO, Ruisi WANG, Liu YANG, Shennen A. MAO, Jaime M. GLORIOSO, Faysal M. ELGILANI, Christopher J. WARD, Peter C. HARRIS, Scott L. NYBERG, Vijay H. SHAH a Richard L. EHMAN, 2017. Distinguishing between Hepatic Inflammation and Fibrosis with MR Elastography. *Radiology* [online]. 284(3), 694–705. ISSN 0033-8419. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.2017160622

YOO, Kyo-Sang, Woo Taek LIM a Ho Soon CHOI, 2016. Biology of Cholangiocytes: From Bench to Bedside. *Gut and Liver* [online]. 10(5), 687–698. ISSN 1976-2283. Dostupné z: doi:10.5009/gnl16033

YU, Hee Chul, Zhe Wu JIN, Guang Yu JIN, Heecheon YOU, Jang Il MOON, Jin Wook CHUNG, Shin HWANG a Baik Hwan CHO, 2011. Identification of the anterior sectoral trunk with particular reference to the hepatic hilar plate and its clinical importance. *Surgery* [online]. 149(2), 291–296. ISSN 0039-6060. Dostupné z: doi:10.1016/j.surg.2009.11.008

ZAITOUN, A. M., H. AL MARDINI a C. O. RECORD, 1998. Stereology and morphometry of steatosis in human alcoholic (ALD) and non-alcoholic liver disease (NALD). *Acta Stereologica* [online]. 17(1) [vid. 2019-08-14]. ISSN 0351-580X. Dostupné z: <https://popups.uliege.be/0351-580x/index.php?id=2480>

ZAITOUN, A. M., H. AL MARDINI, S. AWAD, S. UKABAM, S. MAKADISI a C. O. RECORD, 2001. Quantitative assessment of fibrosis and steatosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis C. *Journal of Clinical Pathology* [online]. 54(6), 461–465. ISSN 0021-9746. Dostupné z: doi:10.1136/jcp.54.6.461

ZANCHET, Dinamar José a Edna Frasson de Souza MONTERO, 2002. Pig liver sectorization and segmentation and virtual reality depiction. *Acta Cirúrgica Brasileira* [online]. 17(6), 381–387. ISSN 0102-8650. Dostupné z: doi:10.1590/S0102-86502002000600005

ZHAI, Yuan, Henrik PETROWSKY, Johnny C. HONG, Ronald W. BUSUTTIL a Jerzy W. KUPIEC-WEGLINSKI, 2013. Ischaemia–reperfusion injury in liver transplantation—from bench to bedside. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* [online]. 10(2), 79–89. ISSN 1759-5045. Dostupné z: doi:10.1038/nrgastro.2012.225

ZHANG, Chong, Lin ZHANG, Tianlei XU, Ruidong XUE, Liang YU, Yuelu ZHU, Yunlong WU, Qingqing ZHANG, Dongdong LI, Shuohao SHEN, Dongfeng TAN, Fan BAI a Haizeng ZHANG, 2020. Mapping the spreading routes of lymphatic metastases in human colorectal cancer. *Nature Communications* [online]. 11(1), 1993. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-020-15886-6

ZHANG, Guan-Qi, Zhi-Wei ZHANG, Wan-Yee LAU a Xiao-Ping CHEN, 2014. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): A new strategy to increase resectability in liver surgery. *International Journal of Surgery* [online]. 12(5), 437–441. ISSN 1743-9191. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijssu.2014.03.009

ZHANG, J.-J., X.-K. MENG, C. DONG, J.-L. QIAO, R.-F. ZHANG, G.-Q. YUE a H.-Y. ZHONG, 2009. Development of a New Animal Model of Liver Cirrhosis in Swine. *European Surgical Research* [online]. 42(1), 35–39. ISSN 0014-312X, 1421-9921. Dostupné z: doi:10.1159/000167855

ZHANG, Xuan, Xiao LI, Zhaoxu YANG, Kaishan TAO, Quancheng WANG, Bin DAI, Shibin QU, Wei PENG, Hong ZHANG, David K. C. COOPER a Kefeng DOU, 2019. A review of pig liver xenotransplantation: Current problems and recent progress. *Xenotransplantation* [online]. 26(3), e12497. ISSN 0908-665X. Dostupné z: doi:10.1111/xen.12497

ZHANG, Zili, Feng ZHANG, Yin LU a Shizhong ZHENG, 2015. Update on implications and mechanisms of angiogenesis in liver fibrosis. *Hepatology Research* [online]. 45(2), 162–178. ISSN 1872-034X. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1111/hepr.12415>

ZHAO, Huajie, Huaping LI, Yanbo FENG, Yiwen ZHANG, Fangfang YUAN, Jianjun ZHANG, Haixia REN a Le JIA, 2019. Mycelium Polysaccharides from *Termitomyces albuminosus* Attenuate CCl<sub>4</sub>-Induced Chronic Liver Injury Via Inhibiting TGFβ<sub>1</sub>/Smad3 and NF-κB Signal Pathways. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 20(19), 4872. Dostupné z: doi:10.3390/ijms20194872

ZHAO, Ya-Lei, Rong-Tao ZHU a Yu-Ling SUN, 2016. Epithelial-mesenchymal transition in liver fibrosis (Review). *Biomedical Reports* [online]. 4(3), 269–274. ISSN 2049-9434. Dostupné z: doi:10.3892/br.2016.578



ZHENG, Xiaoxuan, Chi YANG, Xueyan ZHANG, Haibin YUAN, Fangfang XIE, Ying LI, Baikai XU, Felix J. F. HERTH a Jiayuan SUN, 2019. The Cryoablation for Peripheral Pulmonary Lesions Using a Novel Flexible Bronchoscopic Cryoprobe in the ex vivo Pig Lung and Liver. *Respiration* [online]. 97(5), 457–462. ISSN 0025-7931, 1423-0356. Dostupné z: doi:10.1159/000494142

ZHOU, Huidong, Hong LIU, Mohamed EZZELARAB, Eva SCHMELZER, Yi WANG, Jörg GERLACH, Bruno GRIDELLI a David K. C. COOPER, 2015. Experimental hepatocyte xenotransplantation--a comprehensive review of the literature. *Xenotransplantation* [online]. 22(4), 239–248. ISSN 1399-3089. Dostupné z: doi:10.1111/xen.12170

ZHOU, Li, Tian-wu CHEN, Xiao-ming ZHANG, Zhi YANG, Hong-jie TANG, Dan DENG, Nan-lin ZENG, Li-ying WANG, Xiao-li CHEN, Hang LI, Chun-ping LI, Li LI, Xian-yong XIE a Jiani HU, 2014. Liver dynamic contrast-enhanced MRI for staging liver fibrosis in a piglet model. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 39(4), 872–878. ISSN 1522-2586. Dostupné z: doi:10.1002/jmri.24248

ZHOU, Zhou, Ming-Jiang XU a Bin GAO, 2016. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. *Cellular & Molecular Immunology* [online]. 13(3), 301–315. ISSN 2042-0226. Dostupné z: doi:10.1038/cmi.2015.97

ZOU, Wei-Long, Zhen YANG, Yun-Jin ZANG, Dong-Jian LI, Zhi-Peng LIANG a Zhong-Yang SHEN, 2007. Inhibitory effects of prostaglandin E1 on activation of hepatic stellate cells in rabbits with schistosomiasis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT.* 6(2), 176–181. ISSN 1499-3872.

ZOU, Zhenzhen, Wichai EKATAKSIN a Kenjiro WAKE, 1998. Zonal and regional differences identified from precision mapping of vitamin a–storing lipid droplets of the hepatic stellate cells in pig liver: A novel concept of addressing the intralobular area of heterogeneity. *Hepatology* [online]. 27(4), 1098–1108. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1002/hep.510270427

ZUBER, R., Eva ANZENBACHEROVÁ a P. ANZENBACHER, 2002. Cytochromes P450 and experimental models of drug metabolism. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. 6(2), 189–198. ISSN 1582-1838. Dostupné z: doi:10.1111/j.1582-4934.2002.tb00186.x

## 8 Seznam obrázků

Obr. 1 Změny parametrů asociovaných s regenerací jater prasete domácího po 75% jaterní resekci. ....	17
Obr. 2 Rozdělení lidských jater do čtyř sektorů a osmi segmentů dle Couinaud 1954. ....	24
Obr. 3 Stavba jaterního lalůčku. ....	28
Obr. 4 Funkční rozdělení jaterního parenchymu na primární mikrocirkulační jednotky. ....	29
Obr. 5 Hmotnost jater vybraných savců, objem jater prasete domácího a vývoj hmotnosti jater prasete domácího v ontogenezi. ....	35
Obr. 6 Cévní zásobení a drenáž jaterních segmentů prasete domácího. ....	36
Obr. 7 Variabilita žilní drenáže jater prasete domácího. ....	37
Obr. 8 Odběrové schéma jaterních bločků prasečích jater pro kvantitativní histologii a relativní objem jednotlivých oblastí jaterního parenchymu. ....	45
Obr. 9. Vzorkování zorných polí a kvantifikace parametrů hepatocytů na mikrofotografiích jater a aplikace disektoru a nukleátoru. ....	47
Obr. 10. Vzorkování zorných polí a kvantifikace jaterního vaziva pomocí bodové mřížky. ....	50
Obr. 11 Segmentace korozivních preparátů prasečích jater v software LISA. ....	51
Obr. 12 Anatomie jater přeštického černostrakatého prasete a jeho korozivní preparát. ....	52
Obr. 13 Záhyb jaterního parenchymu a variabilita zásobení prasečích jaterních segmentů portální žilou. ....	53
Obr. 14 Odhady velikosti, počtu a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v šesti jaterních lalocích prasete domácího. ....	54
Obr. 15 Odhady velikosti, počtu a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů v závislosti na poloze vůči větvím v. portae, vv. hepaticae a na jaterní periférii. ....	55
Obr. 16 Odhady velikosti, počtu a poměru jednojaderných a dvoujaderných hepatocytů u zkoumaných prasat. ....	56
Obr. 17 Pohlavní rozdíly v množství jaterního interlobulárního vaziva u přeštického černostrakatého prasete. ....	57
Obr. 18 Podíl interlobulárního vaziva v játrech samců a samic přeštického černostrakatého prasete. ....	58
Obr. 19 Ilustrace detekovaných rozdílů objemového podílu jaterního vaziva. ....	59
Obr. 20 Klesající koeficient chyby kvantifikace jaterního vaziva v závislosti na množství použitých sériových histologických řezů. ....	61
Obr. 21 Příklady výpočtu potřebného množství tkáňových bločků pro detekci očekávaného relativního nárůstu množství vazivav závislosti na jaterním laloku a poloze bločku v cévním řečišti jater. ....	62
Obr. 22 Mikroanatomie prasečích jater na řezech obarvených různými histologickými technikami. ....	63

## Seznam obrázků

Obr. 23 Vyobrazení histologických nálezů morfologické povahy v prasečích játrech. .... 64

## 9 Seznam tabulek

Tab. 1 Nejčastější využití prasečích jater v biomedicínském výzkumu (přehledová sdělení). .....	14
Tab. 2 Přehled našich výzkumných témat, využitých studií a materiálu. ....	43
Tab. 3 Stereologické parametry kvantifikované v našem výzkumu.....	48
Tab. 4 Stereologická kvantifikace objemu hepatocytů u vybraných živočichů. ....	66
Tab. 5 Přehled publikovaných krajních rozdílů v množství jaterního vaziva u laboratorních zvířat, kvantifikace na histologických řezech.....	70
Tab. 6 Objektivně kvantifikované množství vaziva laboratorních savců.....	71
Tab. 7 Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného procentuálního nárůstu plošného podílu vaziva $A_A(CT)$ pro každou ze zkoumaných skupin. ....	74
Tab. 8 Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného procentuálního nárůstu plošného podílu vaziva $A_A(CT)$ pro každou ze zkoumaných skupin. ....	74
Tab. 9 Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného procentuálního nárůstu plošného podílu vaziva $A_A(CT)$ pro každou ze zkoumaných skupin. ....	75
Tab. 10 Potřebný minimální počet tkáňových bločků k detekování uvedeného procentuálního nárůstu plošného podílu vaziva $A_A(CT)$ pro každou ze zkoumaných skupin. .....	76

## 10 Publikace autora

EBERLOVA, Lada, Vaclav LISKA, Hynek MIRKA, Zbynek TONAR, Stanislav HAVIAR, Milos SVOBODA, Jan BENES, Richard PALEK, Michal EMINGR, Jachym ROSENDORF, Patrik **MIK**, Sarah LEUPEN a Alois LAMETSCHWANDTNER, 2017. The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* [online]. 213, 69–77. ISSN 0940-9602. Dostupné z: doi:10.1016/j.aanat.2017.05.005. **IF<sub>2016</sub>=1,864, Q1(Anatomy & Morphology)**.

EBERLOVA, Lada, Anna MALECKOVA, Patrik **MIK**, Zbynek TONAR, Miroslav JIRIK, Hynek MIRKA, Richard PALEK, Sarah LEUPEN a Vaclav LISKA, 2020. Porcine Liver Anatomy Applied to Biomedicine. *Journal of Surgical Research* [online]. 250, 70–79. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2019.12.038. **IF<sub>2019</sub>=1,841, Q3(Surgery)**.

JUNATAS, Khan L., Zbyněk TONAR, Tereza KUBÍKOVÁ, Václav LIŠKA, Richard PÁLEK, Patrik **MIK**, Milena KRÁLÍČKOVÁ a Kirsti WITTER, 2017. Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy* [online]. 230(4), 575–588. ISSN 1469-7580. Dostupné z: doi:10.1111/joa.12585. **IF<sub>2017</sub>=2,182, Q1(Anatomy & Morphology)**.

MALEČKOVÁ, A., Z. TONAR, P. **MIK**, K. MICHALOVÁ, V. LIŠKA, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, M. KRÁLÍČKOVÁ a V. TŘEŠKA, 2019. Animal models of liver diseases and their application in experimental surgery. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 98(3), 100–109. ISSN 0035-9351. Bez IF.

MALEČKOVÁ, Anna, Petra KOCHOVA, Richard PÁLEK, Václav LIŠKA, Patrik **MIK**, Tomasz BOŃKOWSKI, Miroslav HORÁK a Zbyněk TONAR, 2021. Blunt injury of liver – mechanical response of porcine liver in experimental impact test. *Physiological Measurement* [online]. [vid. 2021-02-24]. ISSN 0967-3334. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6579/abdf3c. **IF<sub>2020</sub>=2,833, Q2(Biomedical, Engineering)**.

**MIK, P.**, Z. TONAR, A. MALEČKOVÁ, L. EBERLOVÁ, V. LIŠKA, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, M. JIŘÍK, H. MÍRKA, M. KRÁLÍČKOVÁ a K. WITTER, 2018. Distribution of Connective Tissue in the Male and Female Porcine Liver: Histological Mapping and Recommendations for Sampling. *Journal of Comparative Pathology* [online]. 162, 1–13. ISSN 0021-9975. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcpa.2018.05.004 **IF<sub>2017</sub>=1,364, Q2(Veterinary sciences)**.

PÁLEK, R., V. LIŠKA, L. EBERLOVÁ, H. MÍRKA, M. SVOBODA, S. HAVIAR, M. EMINGR, O. BRZOŇ, P. **MIK** a V. TŘEŠKA, 2018. Experimental processing of corrosion casts of large animal organs. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 97(5), 222–228. ISSN 0035-9351. Bez IF.

PALEK, Richard, Alena JONASOVA, Jachym ROSENDORF, Patrik **MIK**, Kristyna BAJCUROVA, Petr HOSEK, Vladimira MOULISOVA, Lada EBERLOVA, Lenka HAIDINGEROVA, Ondrej BRZON, Lukas BEDNAR, Tomas KRIZ, Martin DOLANSKY, Vladislav TRESKA, Zbynek TONAR, Jan VIMMR a Vaclav LISKA, 2019. Allogeneic Venous Grafts of Different Origin Used for Portal Vein Reconstruction After Pancreaticoduodenectomy - Experimental Study. *Anticancer Research* [online]. 39(12), 6603–6620. ISSN 1791-7530. Dostupné z: doi:10.21873/anticanres.13876. **IF<sub>2018</sub>=1,935, Q4(Oncology)**

## 11 Seznam příloh

### Příloha I:

EBERLOVA, Lada, Vaclav LISKA, Hynek MIRKA, Zbynek TONAR, Stanislav HAVIAR, Milos SVOBODA, Jan BENES, Richard PALEK, Michal EMINGR, Jachym ROSENDORF, Patrik **MIK**, Sarah LEUPEN a Alois LAMETSCHWANDTNER, 2017. The use of porcine corrosion casts for teaching human anatomy. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger* [online]. 213, 69–77. ISSN 0940-9602. Dostupné z: doi:10.1016/j.aanat.2017.05.005. **IF<sub>2016</sub>=1,864, Q1**(Anatomy & Morphology).

### Příloha II:

EBERLOVA, Lada, Anna MALECKOVA, Patrik **MIK**, Zbynek TONAR, Miroslav JIRIK, Hynek MIRKA, Richard PALEK, Sarah LEUPEN a Vaclav LISKA, 2020. Porcine Liver Anatomy Applied to Biomedicine. *Journal of Surgical Research* [online]. 250, 70–79. ISSN 0022-4804. Dostupné z: doi:10.1016/j.jss.2019.12.038. **IF<sub>2019</sub>=1,841, Q3**(Surgery).

JUNATAS, Khan L., Zbyněk TONAR, Tereza KUBÍKOVÁ, Václav LIŠKA, Richard PÁLEK, Patrik **MIK**, Milena KRÁLÍČKOVÁ a Kirsti WITTER, 2017. Stereological analysis of size and density of hepatocytes in the porcine liver. *Journal of Anatomy* [online]. 230(4), 575–588. ISSN 1469-7580. Dostupné z: doi:10.1111/joa.12585. **IF<sub>2017</sub>=2,182, Q1**(Anatomy & Morphology).

### Příloha III:

MALEČKOVÁ, A., Z. TONAR, P. **MIK**, K. MICHALOVÁ, V. LIŠKA, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, M. KRÁLÍČKOVÁ a V. TŘEŠKA, 2019. Animal models of liver diseases and their application in experimental surgery. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 98(3), 100–109. ISSN 0035-9351. Bez IF.

### Příloha IV:

MALEČKOVÁ, Anna, Petra KOCHOVA, Richard PÁLEK, Václav LIŠKA, Patrik **MIK**, Tomasz BOŃKOWSKI, Miroslav HORÁK a Zbyněk TONAR, 2021. Blunt injury of liver – mechanical response of porcine liver in experimental impact test. *Physiological Measurement* [online]. [vid. 2021-02-24]. ISSN 0967-3334. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6579/abdf3c. **IF<sub>2020</sub>=2,833, Q2**(Biomedical, Engineering).

### Příloha V:

**MIK, P.**, Z. TONAR, A. MALEČKOVÁ, L. EBERLOVÁ, V. LIŠKA, R. PÁLEK, J. ROSENDORF, M. JIŘÍK, H. MÍRKA, M. KRÁLÍČKOVÁ a K. WITTER, 2018. Distribution of Connective Tissue in the Male and Female Porcine Liver: Histological Mapping and Recommendations for Sampling. *Journal of Comparative Pathology* [online]. 162, 1–13. ISSN 0021-9975. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcpa.2018.05.004 **IF<sub>2017</sub>=1,364, Q2**(Veterinary sciences).

**Příloha VI:**

PÁLEK, R., V. LIŠKA, L. EBERLOVÁ, H. MÍRKA, M. SVOBODA, S. HAVIAR, M. EMINGR, O. BRZOŇ, P. **MIK** a V. TŘEŠKA, 2018. Experimental processing of corrosion casts of large animal organs. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti*. 97(5), 222–228. ISSN 0035-9351. Bez IF.