

Читайте
онлайн
Read
online

Репина Э.Ф.¹, Гимадиева А.Р.², Кулагин Е.А.¹, Смолянкин Д.А.¹, Гизатуллина А.А.¹,
Якупова Т.Г.¹, Каримов Д.Д.¹, Каримов Д.О.^{1,3}, Рябова Ю.В.¹

Экспериментальная оценка коррекции гепатотоксичности тиоацетамида при длительном воздействии

¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия;

²Уфимский институт химии ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, 450054, Уфа, Россия;

³ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Тιοацетамид — сероорганическое соединение, широко используемое в промышленности и в качестве модельного токсиканта в экспериментах на лабораторных животных. Несмотря на определённые успехи в поиске методов коррекции токсических изменений в печени с помощью фармакологических агентов, хирургического вмешательства или воздействия физических факторов, эффективность лечения фиброза и цирроза печени в настоящее время невелика.

Цель исследования — оценить эффективность профилактической коррекции гепатотоксичности тιοацетамида при длительном воздействии.

Материалы и методы. Исследования проводили в течение 100 дней на 56 аутобредных конвенциональных крысах-самцах. Тιοацетамид вводили внутрибрюшинно два раза в неделю в дозе 50 мг/кг м. т. Носителем и контрольным веществом служил физраствор. Коррекцию проводили за 1 ч до токсиканта адеметионин и комплексным соединением 5-гидрокси-6-метилурацила с ацетилцистеином. На сроках 50 и 100 дней изучены биохимические, генетические и морфологические показатели. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 21.0 (IBM, США).

Результаты. При воздействии тιοацетамида активность изучаемых ферментов увеличилась. Результаты гистоморфологических исследований на двух временных точках эксперимента показывают, что влияние тιοацетамида на печень крыс проявлялось в виде смешанного (постнекротического и атрофического) цирроза. Установлена тенденция к увеличению экспрессии гена *Casp7*. Профилактическое введение корректирующих препаратов оказало заметное действие на активность фермента гамма-глутамилтрансферазы. Более эффективным на сроке 50 дней оказался адеметионин, на сроке 100 дней — препарат МГ-10. При профилактическом введении препарата МГ-10 разрастания фиброзной ткани в печени и инфильтрация её лейкоцитами визуализировались в меньшей степени.

Ограничения исследования заключаются в том, что при длительном воздействии тιοацетамида гепатопротекторная эффективность препаратов оценивалась только по двум генам апоптоза. Для более полной оценки эффективности коррекции необходимо полученные результаты сопоставить и с другими показателями токсического действия ТАА.

Заключение. Тιοацетамид при длительном введении в дозе 50 мг/кг м. т. вызывает значительное гепатотоксическое действие, проявляющееся в патологических изменениях биохимических, морфологических и генетических показателей. Профилактическое введение комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином оказывает более выраженное гепатопротекторное действие.

Ключевые слова: тιοацетамид; крысы; длительное воздействие; печень; морфология; биохимия; экспрессия генов; коррекция

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол заседания от 08.02.2024 г. № 01–02), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Кулагин Е.А., Смолянкин Д.А., Гизатуллина А.А., Якупова Т.Г., Каримов Д.Д., Каримов Д.О., Рябова Ю.В. Экспериментальная оценка коррекции гепатотоксичности тιοацетамида при длительном воздействии. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(6): 781–786. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-781-786> <https://elibrary.ru/clyhul>

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, e-mail: e.f.repina@bk.ru

Участие авторов: Репина Э.Ф. — концепция и дизайн исследования, статистический анализ, написание текста; Гимадиева А.Р. — синтез комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином; Каримов Д.О., Рябова Ю.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Кулагин Е.А., Смолянкин Д.А., Гизатуллина А.А., Якупова Т.Г., Каримов Д.Д. — сбор и обработка данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания по отраслевой научно-исследовательской программе Роспотребнадзора «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышению качества жизни населения России» на 2021–2025 гг. п. 6.1.8, № гос. регистрации 121062100058-8.

Поступила: 29.01.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 31.07.2025

Elvira F. Repina¹, Alfiya R. Gimadieva², Evgeniy A. Kulagin¹, Denis A. Smolyankin¹, Alina A. Gizatullina¹, Tatyana G. Yakupova¹, Denis D. Karimov¹, Denis O. Karimov^{1,3}, Yulia V. Ryabova¹

Experimental evaluation of the effectiveness of prophylactic correction of thioacetamide hepatotoxicity during long-term exposure

¹Ufa research institute of occupational health and human ecology, Ufa, 450106, Russian Federation;

²Ufa Institute of Chemistry UfRC RAS, Ufa, 450054, Russian Federation;

³N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thioacetamide is an organosulfur compound widely used in industry and as a model toxicant in experiments on laboratory animals. Despite certain successes in finding ways to correct toxic changes in the liver using pharmacological agents, surgical intervention or exposure to physical factors, the effectiveness of treating liver fibrosis and cirrhosis is currently low.

Purpose of the work is to evaluate the effectiveness of prophylactic correction of thioacetamide hepatotoxicity with long-term exposure.

Materials and methods. The experiment were conducted over 100 days on 56 outbred conventional male rats. Thioacetamide was administered intraperitoneally twice a week at a dose of 50 mg/kg b.w. The carrier and control substance were saline. Correction was performed 1 hour before the toxicant ademetionine and a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with acetylcysteine. Biochemical, genetic, and morphological parameters were studied at periods of 50 and 100 days. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 21.0 software (IBM, USA).

Results. When exposed to thioacetamide, the activity of the studied enzymes increased. The results of histomorphological studies at two time points of the experiment indicate the effect of thioacetamide on the rat liver to manifest in the form of mixed (postnecrotic and atrophic) cirrhosis. A tendency towards an increase in the expression of the Casp7 gene was established. Preventive administration of corrective drugs had a noticeable effect on the activity of the gamma-glutamyl transferase enzyme. Ademetionine was more effective at 50 days, and MG-10 at 100 days. With prophylactic administration of MG-10, the growth of fibrous tissue in the liver and its infiltration with leukocytes were visualized to a lesser extent.

The limitations of the study are that with long-term exposure to TAA, the hepatoprotective efficacy of the drugs was assessed only for two apoptosis genes. For a more complete assessment of the effectiveness of the correction, it is necessary to compare the results with other indicators of the toxic effect of TAA.

Conclusion. Thioacetamide, when administered for a long time at a dose of 50 mg/kg b.w., causes a significant hepatotoxic effect, manifested in pathological changes in biochemical, morphological, and genetic parameters. Prophylactic administration of a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine has a greater hepatoprotective effect.

Keywords: acrylamide; rats; experiment; long-term exposure; kidneys; morphology; expression; genes

Compliance with ethical standards. The study was approved by the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (the meeting report No. 01–02 dated 08.02.2024), conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63/EC of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Repina E.F., Gimadieva A.R., Kulagin E.A., Smolyankin D.A., Gizatullina A.A., Yakupova T.G., Karimov D.D., Karimov D.O., Ryabova Yu.V. Experimental evaluation of the effectiveness of prophylactic correction of thioacetamide hepatotoxicity during long-term exposure. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(6): 781–786. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-781-786> <https://elibrary.ru/clyhul> (In Russ.)

For correspondence: Elvira F. Repina, e-mail: e.f.repina@bk.ru

Contributions: Repina E.F. — study concept and design, statistical analysis, writing the text; Gimadieva A.R. — synthesis of a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine; Karimov D.O., Ryabova Yu.V. — study concept and design, editing; Kulagin E.A., Smolyankin D.A., Gizatullina A.A., Yakupova T.G., Karimov D.D. — data collection and processing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The work was carried out as part of the state assignment for the industry research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing “Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological welfare, health risk management and improving the quality of life of the population of Russia” for 2021–2025. p. 6.1.8, state. Registration No 121062100058–8.

Received: January 29, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: July 31, 2025

Введение

Тиоацетамид (далее — ТАА) представляет собой сероорганическое соединение с формулой C_2H_5NS . ТАА раньше использовался в качестве стабилизатора моторного топлива. В настоящее время он находит применение в кожевенной, текстильной и бумажной промышленности [1]. Токсичные свойства ТАА известны давно, что обусловило его использование в качестве модельного токсиканта в экспериментах на животных [2, 3]. Как показывают исследования, фиброзные изменения в печени, индуцированные ТАА, у лабораторных животных аналогичны наблюдаемым у человека [4, 5], что позволяет исследовать молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе этого процесса [6], а также влияние на них различных факторов, в том числе коррекции с помощью фармакологических или других агентов.

Изучение токсического действия ТАА всегда сопровождалось желанием исследователей и практических врачей

найти эффективные способы коррекции возникших из-за его воздействия нарушений здоровья [7–9]. Несмотря на определённые успехи в поиске путей воздействия на процесс фиброгенеза в печени с помощью фармакологических агентов [10], а также хирургического вмешательства или воздействия физических факторов [11], в настоящее время эффективность лечения фиброза и цирроза печени невелика. Некоторые исследователи полагают, что механизм повреждения печени ТАА достаточно сложен и пока далёк от полного понимания [5, 12, 13].

Таким образом, представляется актуальным дальнейшее проведение комплексных токсикологических исследований гепатотоксичности ТАА для более точного понимания патогенетических механизмов токсического процесса, поиска эффективных способов коррекции вызванных нарушений.

Цель исследования — оценить эффективность профилактической коррекции гепатотоксичности тиоацетамида при длительном воздействии.

Показатели активности ферментов в сыворотке крови крыс через 50 и 100 дней эксперимента**Indices of enzyme activity in the blood serum in rats after 50 and 100 days of the experiment**

Показатель Indices	Группа животных / Animal groups			
	I	II	III	IV
<i>Через 50 дней эксперимента / After 50 days of the experiment</i>				
Аспартат-аминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/L	238.49 ± 8.65	224.56 ± 9.57	230.24 ± 11.49	233.79 ± 9.23
Аланин-аминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/L	63.54 ± 2.65	71.20 ± 4.72	69.40 ± 4.72	75.03 ± 5.73
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/L	356.71 ± 24.65	413.86 ± 23.73	503.57 ± 45.0*	532.00 ± 33.59*#
Гамма-глутамилтрансферазы, Ед/л Gamma glutamyl transferase, U/L	0.85 ± 0.03	6.80 ± 1.25*	2.40 ± 0.01*#	2.95 ± 0.49*#
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	2782.86 ± 113.16	2807.14 ± 103.83	2815.57 ± 37.73	2845.14 ± 53.59
<i>Через 100 дней эксперимента / After 100 days of the experiment</i>				
Аспартат-аминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/L	206.84 ± 5.41	281.01 ± 17.50*	248.27 ± 16.37	208.97 ± 11.54#
Аланин-аминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/L	67.13 ± 3.20	107.13 ± 15.90	102.97 ± 6.30*	87.20 ± 10.04
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/L	222.29 ± 18.34	403.71 ± 41.14*	423.71 ± 25.04*	241.71 ± 20.54#
Гамма-глутамилтрансферазы, Ед/л Gamma glutamyl transferase, U/L	0.54 ± 0.16	9.80 ± 5.80*	9.11 ± 2.82*	1.77 ± 0.49#
Лактатдегидрогеназа, Ед/л Lactate dehydrogenase, U/L	2385.14 ± 114.31	2032.00 ± 126.48	1823.71 ± 120.97*	1709.14 ± 98.11*

Примечание. * – статистически значимые различия с группой отрицательного контроля; # – статистически значимые различия с группой положительного контроля.

Note: * – statistically significant differences with the negative control group; # – statistically significant differences with the positive control group.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены в течение 100 дней на 56 аутобредных конвенциональных крысах-самцах. Начальная масса тела (м. т.) 170–190 г, возраст 10–12 нед на начало работы. Во время проведения эксперимента крыс содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме и температуре плюс 21–26 °С. Животные были поровну распределены на 4 группы, по 14 животных в каждой: группа I – отрицательный контроль (введение эквивалентного объема физраствора); группа II – положительный контроль (введение ТАА в разовой дозе 50 мг/кг м. т. [14] внутривенно 2 раза в неделю); группа III – ТАА в той же дозе + адеметионин («Самеликс», производитель ООО Фирма «Фермент», Россия) в разовой дозе 25 мг/кг м. т. за 1 ч до ТАА; группа IV – ТАА в той же дозе + препарат МГ-10 (комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с ацетилцистеином) в разовой дозе 500 мг/кг м. т. [15] за 1 ч до ТАА. В качестве контрольного вещества и носителя использовали физиологический раствор. По завершении 50-дневного воздействия половину животных из каждой группы умерщвляли углекислым газом с последующей полной декапитацией для промежуточного контроля состояния животных в рамках длительного эксперимента. По истечении 100 дней эксперимента умерщвляли оставшихся животных. Условия проведения эксперимента и вывода из него животных соответствовали международным принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Для оценки функционального состояния печени с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) на анализаторе Stat Fax 3300 (фирма Awareness Technology, США) в сыворотке крови крыс определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в соответствии с инструкциями производителя.

Для оценки кратности экспрессии генов (*Ripk* и *Casp7*) кусочки печени сразу после декапитации и вскрытия крыс замораживали в жидком азоте и заливали реагентом Extract RNA («Евроген», Россия) для дальнейшего выделения РНК. Синтез кДНК проводили с матрицы выделенной тотальной РНК с использованием набора реактивов MMLV RT kit и праймеров олиго(dT)15 («Евроген», Россия). Изучение экс-

прессии генов в норме и при интоксикации ТАА проводили с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров и интеркалирующего красителя SYBR Green методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия). Уровень экспрессии мРНК стандартизировали относительно экспрессии гена белка «домашнего хозяйства» GAPDH.

Ткани печени для гистологического исследования фиксировали в 10%-м нейтрально забуференном формалине, затем подвергали их стандартной гистологической проводке. Из заливной парафиновой ткани на ротационном микротоме Leica RM 2125 RTS (Leica Biosystems, Германия) готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и помещали в среду для заключения препаратов Limonen mounting medium, затем визуализировали с помощью имиджинговой системы Celena X (Logos Biosystems, Южная Корея) с увеличением ×200.

Для изучения показателей в эксперименте использовали две временные точки – 50 и 100 дней от начала эксперимента. Подвергали эвтаназии (с помощью углекислого газа с последующей декапитацией) половину животных (7) из каждой группы. Условия проведения и вывода животных из эксперимента соответствовали международным принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 21.0 (IBM, США). В качестве критерия нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении данных для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорные критерии Тьюки и Тамхейна. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка. Для обеспечения надёжности и воспроизводимости полученных результатов использовали также метод бутстрап (Bootstrap), основанный на многократной генерации выборок методом Монте-Карло. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Активность всех изученных ферментов, кроме АСТ, в сыворотке крови лабораторных животных увеличилась через 50 дней эксперимента (см. таблицу), однако статистически

значимо изменилась только активность ГГТ. Профилактическое введение корректирующих препаратов оказало неоднозначное действие: активность ферментов АЛТ, ЩФ и ЛДГ существенно не изменилась, а в группе IV активность ЩФ даже стала статистически значимо выше, чем в группе II. Активность фермента ГГТ значимо повысилась в группе, подвергавшейся воздействию ТАА, и также статистически значимо и существенно снизилась при медикаментозной коррекции. При этом более эффективным оказался адеметионин.

К концу эксперимента направленность изменений в активности ферментов была несколько иной (см. таблицу). Активность ферментов АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТ у крыс, подвергавшихся воздействию только ТАА, выросла. Активность ЛДГ, напротив, несколько снизилась. В группах крыс, которые, помимо ТАА, получали также корректирующие препараты, активность ферментов снизилась. На этом сроке эксперимента большую протекторную эффективность показал препарат МГ-10.

Исследование гистологических срезов печени крыс группы I через 50 дней эксперимента показало, что структура паренхимы органа соответствовала норме. Наблюдалось балочно-радиальное расположение гепатоцитов, минимальное количество соединительной ткани, а также чёткие границы порталных трактов и желчных протоков. Гепатоциты радиально расходились от центральной вены (рис. 1, а, см. на вклейке).

В печени крыс группы II в середине эксперимента наблюдались структурные изменения в виде нарушения расположения гепатоцитов. В паренхиме печени встречались ложные дольки различной величины. Печёночные балки были практически неразличимы, участки паренхимы разделены широкими полями разрастания соединительной ткани, в которых определялись сближенные триады и лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 1, б, см. на вклейке). В ложных дольках наблюдалось отсутствие балочного строения. Встречались видоизменённые гепатоциты разного размера с двумя и более ядрами. Также были обнаружены гепатоциты с кариорексисом и кариолизисом, характерные для явления некроза клеток. Выявлены изменения, свидетельствующие о гидропической дистрофии гепатоцитов: в поле зрения встречались резко увеличенные в размере клетки, в ядрах которых определялся пикноз. В структуре печени крыс группы III на этом сроке исследования были выявлены нарушения в строении печёночных балок. Наблюдалось разрастание междольковой соединительной ткани и инфильтрация густо расположенными лимфогистиоцитарными клетками. Дольки печени были неодинаковой величины, границы гепатоцитов трудно различимы (рис. 1, в, см. на вклейке).

На гистологических препаратах печени крыс группы IV центральная вена имела слабое кровенаполнение, наблюдались тонкие тяжи соединительной ткани между центральнобулярными участками и порталными полями. Границы гепатоцитов были плохо различимы (рис. 1, г, см. на вклейке). При детальном осмотре порталных трактов печени визуализировались умеренно наполненные междольковые вены с небольшим количеством лейкоцитов в просвете, в желчном протоке отсутствовало содержимое. Рядом с «триадой» располагался участок, инфильтрированный лимфогистиоцитарными клетками. Радиально-балочная структура органа была нарушена, однако границы между гепатоцитами более различимы, чем в других экспериментальных группах. Явления кариорексиса и кариолизиса сохранялись.

Через 100 дней эксперимента структура паренхимы печени крыс группы I соответствовала норме: наблюдалось балочно-радиальное расположение гепатоцитов, небольшое количество соединительной ткани и чётко выраженные границы порталных трактов и желчных протоков (рис. 2, а, см. на вклейке). Не было обнаружено нарушений в реологии крови, дефектов ткани, кровоизлияний, воспалительных инфильтратов или очагов разрастания атипичной ткани.

В группе II на этом сроке эксперимента в печени крыс были обнаружены структурные изменения, выражавшиеся в нарушении порядка расположения гепатоцитов. Вы-

являлись ложные дольки различного размера, разделённые соединительнотканнатыми разрастаниями (рис. 2, б, см. на вклейке). В ложных дольках границы между клетками были трудноразличимы. Изменённые гепатоциты имели разный размер и два или более ядер. Также встречались гепатоциты с признаками кариопикноза и кариолизиса, что свидетельствовало о развитии некротических процессов в клетках.

На фоне профилактического введения адеметионина (группа III) через 100 дней у крыс были обнаружены изменения в строении печёночных балок. В местах повреждения печёночной паренхимы наблюдалось разрастание фиброзной ткани, границы гепатоцитов были трудноразличимы. Междольковая соединительная ткань утолщена и густо инфильтрирована клетками лимфогистиоцитарного типа (рис. 2, в, см. на вклейке).

Через 100 дней эксперимента в гистологических препаратах печени крыс группы IV центральная вена имела слабое кровенаполнение, наблюдались более тонкие тяжи соединительной ткани, соединяющие центральнобулярные участки с порталными полями. Границы гепатоцитов местами были слабо различимы, однако балочное расположение гепатоцитов визуализировалось лучше по сравнению с предыдущими группами (рис. 2, г, см. на вклейке).

Результаты оценки кратности экспрессии генов *Ripk* и *Casp7* через 50 и 100 дней от начала воздействия представлены на рис. 3 (см. на вклейке). Кратность экспрессии гена *Ripk* на сроке 50 дней в группах I и II была на одном уровне: $-8,6 \pm 0,45$ и $-8,6 \pm 0,16$ соответственно (см. рис. 3, а, см. на вклейке). При коррекции адеметионином она повысилась ($-8,14 \pm 0,33$), препаратом МГ-10 — понизилась ($-8,88 \pm 0,43$), но различия не достигли статистической значимости ($F = 7,14$; $p = 0,917$). Через 100 дней от начала эксперимента уровень экспрессии гена *Ripk* в первых двух группах также оставался практически на одном уровне: $-6,88 \pm 0,21$ и $-6,84 \pm 0,34$ (см. рис. 3, б, см. на вклейке). При этом в отличие от середины эксперимента при коррекции адеметионином через 100 дней экспрессия гена *Ripk* была ниже ($-7,18 \pm 0,16$), а в случае с препаратом МГ-10 — выше ($-6,54 \pm 0,24$). Указанные различия также не имели статистической значимости ($F = 8,37$; $p = 0,924$).

Анализ экспрессии гена *Casp7* в печени крыс в середине эксперимента показал отсутствие существенных и статистически значимых различий ($F = 6,81$; $p = 0,851$) между уровнем показателя по группам (см. рис. 3, в, см. на вклейке). Тем не менее наблюдалась определённая тенденция этих изменений: в группе II экспрессия несколько повысилась ($-6,63 \pm 0,31$) по сравнению с группой I ($-7,01 \pm 0,28$), а в группах III и IV снизилась, причём в последней она стала ближе всего к показателю группы отрицательного контроля ($-7,12 \pm 0,31$ и $-6,93 \pm 0,38$ соответственно). Активность гена *Casp7* к концу эксперимента также статистически значимо не различалась ($F = 11,35$; $p = 0,976$) по группам: в группе I она была на уровне ($-6,64 \pm 0,37$); в группе II ($-6,14 \pm 0,27$); в группе III ($-6,89 \pm 0,22$); в группе IV ($-6,89 \pm 0,22$). Направленность изменений сохранилась, однако большее снижение экспрессии было в группе III (см. рис. 3, г, см. на вклейке).

Обсуждение

Трудно переоценить роль печени как самого крупного органа в процессе метаболизма в организме. Любые серьёзные повреждения или болезни печени могут представлять потенциальную опасность для жизни. По-прежнему актуальным остаётся вопрос поиска эффективных методов защиты печени от токсического воздействия, а также коррекции возникших патологических изменений. Для установления патогенетических механизмов развития токсического процесса, в том числе в печени, разрабатываются различные экспериментальные модели на лабораторных животных [16–19]. Для моделирования у лабораторных животных токсического поражения печени с конца 60-х годов прошлого века стал активно использоваться ТАА, причём вводимая доза

токсиканта с периодичностью 2–3 раза в неделю варьировала от 50 до 400 мг/кг м. т., срок эксперимента составлял от 2 до 30 нед [14].

Проведённые нами исследования показали, что ТАА в меньшей из указанных доз (50 мг/кг м. т.) через 100 дней вызывает значительное повреждение печени у лабораторных животных. Об этом свидетельствуют полученные в ходе эксперимента результаты биохимических, морфологических и генетических показателей. Как через 50, так и через 100 дней эксперимента активность изучаемых ферментов увеличилась, что может быть свидетельством повреждения клеток. Активность АСТ на первом сроке снизилась, к концу эксперимента повысилась. Известно, что в печени АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, а АСТ — в цитоплазме и в митохондриях, причём большая часть (80%) — в последних [20]. Можно предположить, что повышение активности АСТ на сроке 100 дней связано с разрушением митохондрий. Полученные результаты согласуются с литературными данными, показывающими, что при поражениях печени в первую очередь и наиболее значительно повышается активность АЛТ по сравнению с АСТ [21]. О массовой гибели гепатоцитов также свидетельствует повышение активности фермента ГГТ, причём статистически значимое, на обоих сроках исследования, поскольку этот фермент попадает в кровь только при разрушении клеток.

Проведение гистоморфологических исследований в двух временных точках эксперимента показало, что влияние ТАА на печень крыс в дозе 50 мг/кг м. т. проявлялось в виде смешанного (постнекротического и атрофического) цирроза. Визуализировались признаки гидропической дистрофии и некроза гепатоцитов, дезорганизации строения долек соединительнотканными тяжами, узлового разрастания паренхимы. Печень крыс была уменьшена в размере, имела плотную консистенцию и мелкозернистую поверхность. Следует отметить, что через 100 дней патологические изменения в ткани печени имели тенденцию к хронизации: наблюдалось разрастание соединительнотканной тяжёлой в зрелой форме с большим количеством фибробластов и коллагеновых волокон, меньшим — лимфоидных и плазматических клеток.

Токсическое действие ТАА на гепатоциты подтверждается также результатами генетических исследований. Установлена тенденция к увеличению экспрессии гена *Casp7*, что говорит об усилении процессов программированной гибели клеток [22, 23].

В нашем исследовании транскрипционная активность гена *Ripk* не изменилась под воздействием ТАА. Существует мнение, что *Ripk*-индуцированный некроптоз не играет существенной роли при повреждении печени токсикантами, а при фиброзных изменениях в печени основная роль принадлежит апоптотическому пути гибели клеток [24].

Профилактическое введение корректирующих препаратов не оказало заметного действия на активность ферментов АЛТ, ЩФ, ЛДГ и ЩФ. По-иному проявлялась активность фермента ГГТ: она существенно снизилась при медикаментозной коррекции. При этом более эффективным по данному показателю на сроке 50 дней оказался адеметионин. На сроке 100 дней наибольший протекторный эффект проявил препарат МГ-10, причём практически по всем изучаемым ферментам.

В группе, получавшей ТАА на фоне адеметионина, дегенеративные процессы печени были визуально более выражены, чем в группе, где применялся препарат МГ-10. При профилактическом введении препарата МГ-10 разрастания фиброзной ткани и инфильтрация лейкоцитами визуализировались в меньшей степени, границы клеток были более выражены, но нарушалась балочная структура.

При применении профилактической медикаментозной коррекции только в середине эксперимента имелась тенденция к нормализации экспрессии гена *Casp7*, где большую эффективность показал адеметионин.

Таким образом, корректирующее действие по биохимическим и морфологическим показателям при введении крысам ТАА больше выражено у препарата МГ-10. Необходимо отметить, что оба корректирующих препарата являются серосодержащими соединениями, которые могут способствовать выработке глутатиона, принимающего непосредственное участие в детоксикации организма. Гепатопротекторные свойства адеметионина во многом определяются его выраженными антиоксидантными свойствами, препарат МГ-10 проявляет мощные антигипоксические свойства [15]. Возможно, на более позднем сроке эксперимента в большей степени происходит нарушение процессов энергетического обмена из-за повреждения митохондрий, поэтому и выше протекторное действие препарата МГ-10.

Ограничения исследования. При длительном воздействии ТАА гепатопротекторная эффективность препаратов оценивалась только по двум генам апоптоза. Для более полной оценки эффективности коррекции необходимо полученные результаты сопоставить и с другими показателями токсического действия ТАА.

Заключение

Тиацетамид при длительном введении в дозе 50 мг/кг м. т. вызывает значительное гепатотоксическое действие, проявляющееся в патологических изменениях биохимических, морфологических и генетических показателей. Профилактическое введение комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином оказывает более выраженное гепатопротекторное действие.

Литература

(п.п. 1–5, 7, 10, 12, 13, 18, 19, 24 см. References)

- Лебедева Е.И., Шастный А.Т., Бабенко А.С., Зиновкин Д.А., Надиров Э.А. Корреляционные взаимосвязи между уровнем микроРНК и мРНК, вовлекаемых в патологический ангиогенез в условиях экспериментального цирроза печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024; 21(2): 87–96. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-2-11> <https://elibrary.ru/khlnvgw>
- Кондратович И.А., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Гуляй И.Э., Шалесная С.Я., Цыркунов В.М. Влияние ретинола на развитие тиацетамид-индуцированного фиброза у крыс. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021; 20(6): 23–34. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.23> <https://elibrary.ru/mdbdgu>
- Дергачева Д.И., Кляйн О.И., Мариничев А.А., Гесслер Н.Н., Богданова Е.С., Смирнова М.С. и др. Гепатопротекторное действие полифенолов при экспериментальной токсической патологии печени, вызванной тиацетамидом. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2019; (6): 76–82. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.075>
- Могилевцев Э.В., Гарелик П.В., Батвинков Н.И. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени. *Новости хирургии*. 2013; 21(3): 103–9. <https://elibrary.ru/gbncvl>
- Новгородская Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И., Дорошенко Е.М., Гуляй И.Э., Алешин А.Ю. и др. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020; 4(1): 90–5. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95> <https://elibrary.ru/zwhcjq>
- Репина Э.Ф., Бакиров А.Б., Гимадиева А.Р., Каримов Д.О., Кудояров Э.Р., Тимашева Г.В. и др. Оценка антигипоксических свойств комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином на модели гистотоксической гипоксии. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(9): 1098–102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://elibrary.ru/zkhvyc>
- Скуратов А.Г., Лызинов А.Н., Воронцов Е.В., Ачинович С.Л., Осипов Б.Б. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011; (4): 27–33. <https://elibrary.ru/umbqnh>
- Осипов Б.Б., Лызинов А.Н., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Токсико-аллергическая модель цирроза печени у крыс. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; (1): 62–6. <https://elibrary.ru/yuzgbo>
- Камышников В.С. *Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени*. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Интерпретация биохимического анализа крови при патологии печени. Синдром цитолитической. Часть 1. *Практика педиатра*. 2017; (3): 20–30. <https://elibrary.ru/zeosy>
- Злобозова О.А., Ширманова М.В., Ковалева Т.Ф., Саркисан К.С., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Сенсоры активности каспаз. *Биоорганическая химия*. 2019; 45(1): 17–26. <https://doi.org/10.1134/S013234231806012X> <https://elibrary.ru/yzogqp>

23. Рябова Ю.В., Каримов Д.О., Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А., Якупова Т.Г. и др. Биохимические и молекулярно-генетические изменения в печени крыс через 24 часа после индукции

острого токсического гепатита тетрахлорметаном. *Медицина труда и экология человека*. 2024; (3): 147–62. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10309> <https://elibrary.ru/mehmnx>

References

- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2723949, Thioacetamide. 2024. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thioacetamide>
- Shea S.M. Experimental toxic cirrhosis in the rat. Kinetics of hepatocyte proliferation during intermittent carbon tetrachloride intoxication. *Exp. Mol. Pathol.* 1966; 5(3): 311–28. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(66\)90037-2](https://doi.org/10.1016/0014-4800(66)90037-2)
- Constantinou M.A., Theocharis S.E., Mikros E. Application of metabonomics on an experimental model of fibrosis and cirrhosis induced by thioacetamide in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 218(1): 11–9. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.10.007>
- Li X., Benjamin I.S., Alexander B. Reproducible production of thioacetamide-induced macronodular cirrhosis in the rat with no mortality. *J. Hepatol.* 2002; 36(4): 488–93. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(02\)00011-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(02)00011-9)
- Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., et al. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats. *Lab. Anim.* 2015; 49(1): 21–9. <https://doi.org/10.1177/0023677215573040>
- Lebedeva E.I., Shchastny A.T., Babenka A.S., Zinovkin D.A., Nadyrov E.A. Correlation relationships between the levels of microRNA and mRNA involved in pathological angiogenesis in experimental liver cirrhosis. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2024; 21(2): 87–96. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-2-11> <https://elibrary.ru/khlingw> (in Russian)
- Ali S., Ansari K.A., Jafri M.A., Kabir H., Diwakar G. Nardostachys jatamansi protects against liver damage induced by thioacetamide in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 71(3): 359–63. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00153-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00153-1)
- Kondratovich I.A., Andreev V.P., Kravchuk R.I., Gulyai I.E., Shalesnaya S.Ya., Tsykunov V.M. The effect of retinol on the development of thioacetamide-induced fibrosis in rats. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021; 20(6): 23–34. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.23> <https://elibrary.ru/mbodgu> (in Russian)
- Dergacheva D.I., Klyajin O.I., Marinichev A.A., Gessler N.N., Bogdanova E.S., Smirnova M.S., et al. Hepatoprotective effect of polyphenols in rats with experimental thioacetamide-induced toxic liver pathology. *Vestnik RGMU*. 2019; (6): 76–82. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.075> (in Russian)
- Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39(Suppl. 1): S51–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.005>
- Mogilevets E.V., Garelik P.V., Batvinkov N.I. Methods of stimulating regeneration in liver cirrhosis. *Novosti khirurgii*. 2013; 21(3): 103–9. <https://elibrary.ru/qbnclv> (in Russian)
- Yanguas S.C., Cogliati B., Willebrords J., Maes M., Colle I., van den Bossche B., et al. Experimental models of liver fibrosis. *Arch. Toxicol.* 2016; 90(5): 1025–48. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1543-4>
- Ravichandra A., Schwabe R.F. Mouse models of liver fibrosis. *Methods Mol. Biol.* 2021; 2299: 339–56. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1382-5_23
- Novogrodskaya Ya., Astrowskaja A., Kravchuk R., Doroshenko Ye., Huliai I., Aleschik A., et al. The method of modelling of experimental thioacetamide liver damage in rats. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2020; 4(1): 90–5. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95> <https://elibrary.ru/zwhcjq> (in Russian)
- Repina E.F., Bakirov A.B., Gimadieva A.R., Karimov D.O., Kudoyarov E.R., Timasheva G.V., et al. The assessment of the antihypoxic properties of the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine in the model of histotoxic hypoxia. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(9): 1098–102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> <https://elibrary.ru/zkhvyc> (in Russian)
- Skuratov A.G., Lyzikov A.N., Voropayev E.V., Achinovich S.L. Experimental modeling of toxic hepatic injury. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2011; (4): 27–33. <https://elibrary.ru/umbqnh> (in Russian)
- Osipov B.B., Lyzikov A.N., Skuratov A.G., Prizentsov A.A. Toxic-alimentary model of liver cirrhosis in rats. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2018; (1): 62–6. <https://elibrary.ru/yuzgbo> (in Russian)
- Shirin H., Sharvit E., Aeed H., Gavish D., Bruck R. Atorvastatin and rosuvastatin do not prevent thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(2): 241–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.241>
- Bhakuni G.S., Bedi O., Bariwal J., Deshmukh R., Kumar P. Animal models of hepatotoxicity. *Inflamm. Res.* 2016; 65(1): 13–24. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0883-0>
- Kamyshnikov V.S. *Clinical and Laboratory Diagnosis of Liver Diseases [Kliniko-laboratornaya diagnostika zabolovanii pecheni]*. Moscow: MEDpress-inform; 2013. (in Russian)
- Ipatova M.G., Mukhina Yu.G., Shumilov P.V. Interpretation of biochemical blood analysis in liver pathology. Cytolysis syndrome. Part 1. *Praktika pediatrii*. 2017; (3): 20–30. <https://elibrary.ru/zyosy> (in Russian)
- Zlobovskaya O.A., Shirmanova M.V., Kovaleva T.F., Sarkisyan K.S., Zagaynova E.V., Lukyanov K.A. Sensors for caspase activities. *Biorganicheskaya khimiya*. 2019; 45(1): 17–26. <https://doi.org/10.1134/S013234231806012X> <https://elibrary.ru/yzogqp> (in Russian)
- Ryabova Yu.V., Karimov D.O., Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A., Yakupova T.G., et al. Biochemical and molecular-genetic changes in the liver of rats 24 hours after induction of acute toxic hepatitis by carbon tetrachloride. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2024; (3): 147–62. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2024-10309> <https://elibrary.ru/mehmnx> (in Russian)
- Kondylis V., Pasparakis M. RIP Kinases in liver cell death, inflammation and cancer. *Trends Mol. Med.* 2019; 25(1): 47–63. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.10.007>

Сведения об авторах

Репина Эльвира Фаридовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Гимадиева Альфия Раисовна, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакофорных циклических систем «Уфимского Института химии УФИЦ РАН», 450054, Уфа, Россия. E-mail: alf_gim@mail.ru

Кулагин Евгений Андреевич, аспирант 1-го года обучения ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: kozhen.kok@inbox.ru

Смолянкин Денис Анатольевич, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Гизатуллина Алина Ануаровна, мл. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: alinagisa@yandex.ru

Якупова Татьяна Георгиевна, мл. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Каримов Денис Дмитриевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генетики отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: lich-tsar@mail.ru

Каримов Денис Олегович, канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Рябова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, зав. лаб. токсикологии отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

Information about the authors

Elvira F. Repina, PhD (Medicine), senior researcher, Laboratory of toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846> E-mail: e.f.repina@bk.ru

Alfiya R. Gimadieva, PhD (Chemistry), senior researcher, Laboratory of pharmacophore cyclic systems, Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, Ufa, 450054, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2995-310X> E-mail: alf_gim@mail.ru

Evgeniy A. Kulagin, 1st year postgraduate student Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450054, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0002-2117-5419> E-mail: kozhen.kok@inbox.ru

Denis A. Smolyankin, junior researcher, Laboratory of toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the experimental clinic for laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Alina A. Gizatullina, junior researcher, Laboratory of toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the experimental clinic for laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864> E-mail: alinagisa@yandex.ru

Tatyana G. Yakupova, junior researcher, genetics laboratory, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246> E-mail: tanya.kutlina.92@mail.ru

Denis D. Karimov, PhD (Biology), senior researcher, genetics laboratory, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> E-mail: karriden@gmail.com

Denis O. Karimov, PhD (Medicine), Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation; N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, 105064, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

Yulia V. Ryabova, PhD (Medicine), Head of the Laboratory of toxicology, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479> E-mail: ryabovaiuvl@gmail.com

К статье Э.Ф. Репиной и соавт.
To the article by Elvira F. Repina et al.

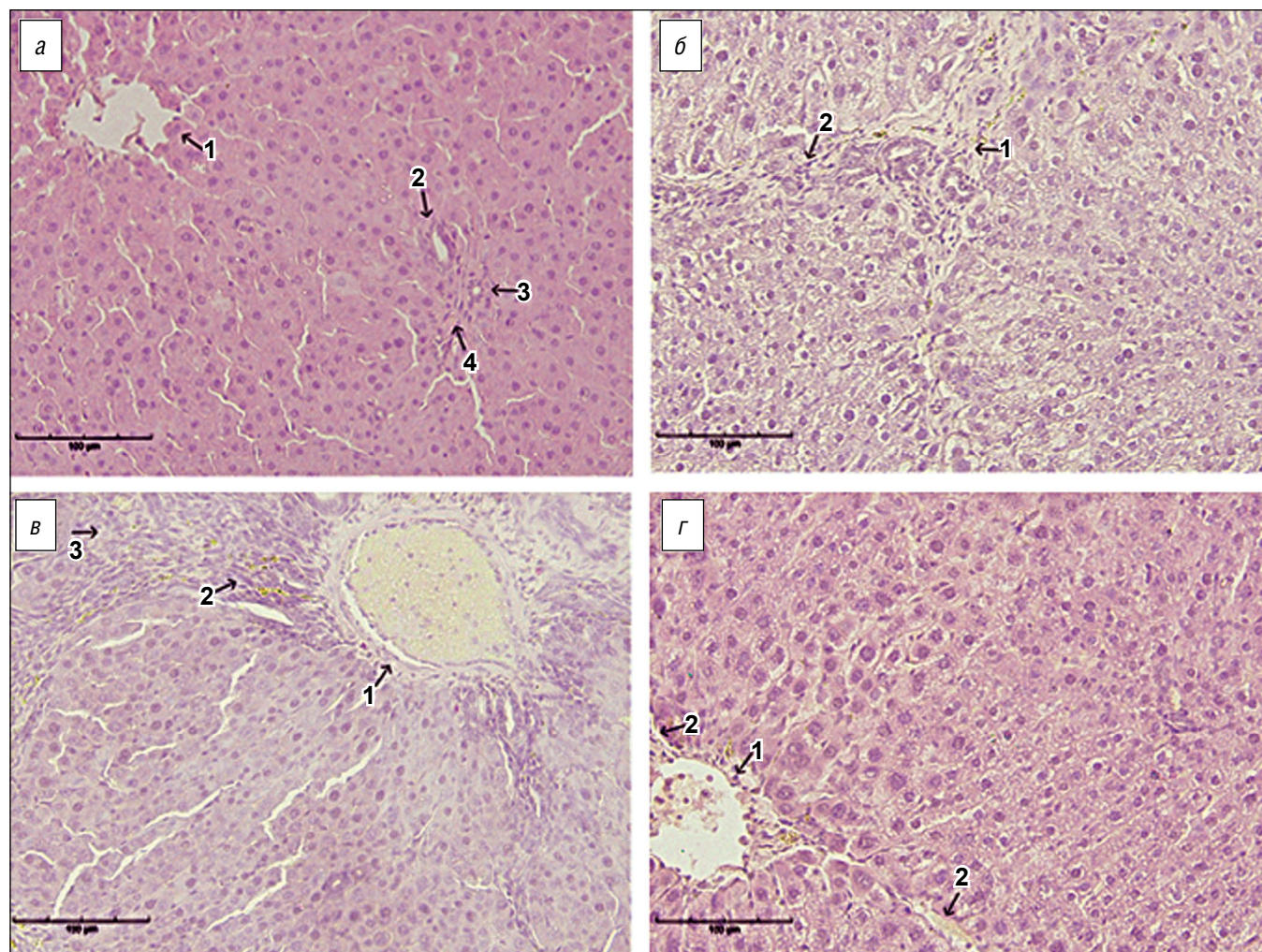


Рис. 1. Печень крыс через 50 дней эксперимента (окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$): *а* – I группы: трабекулы гепатоцитов расположены радиально вокруг центральных вен (1), желчный проток (2), междольковая вена (3) и артерия (4) находятся в составе печёночной триады; *б* – II группы: участки разрастания фиброзной ткани (1) и лимфогистиоцитарные инфильтраты (2); *в* – III группы: сильное кровенаполнение междольковой вены (1), густая инфильтрация ткани лимфогистиоцитарными клетками (2) и разрастание соединительной ткани (3); *г* – IV группы: центральная вена печени (1) и соединительнотканые тяжи (2).

Fig. 1. Liver of rats after 50 days of the experiment (hematoxylin-eosin stain, $\times 200$): *a* – I groups: hepatocyte trabeculae are located radially around the central veins (1), bile duct (2), interlobular vein (3) and artery (4) are part of the hepatic triad; *б* – group II: areas of fibrous tissue overgrowth (1) and lymphohistiocytic infiltrates (2); *в* – group III: strong blood filling of the interlobular vein (1), dense infiltration of tissue by lymphohistiocytic cells (2) and overgrowth of connective tissue (3); *г* – group IV: central vein of the liver (1) and connective tissue strands (2).

К статье Э.Ф. Репиной и соавт.
To the article by Elvira F. Repina et al.

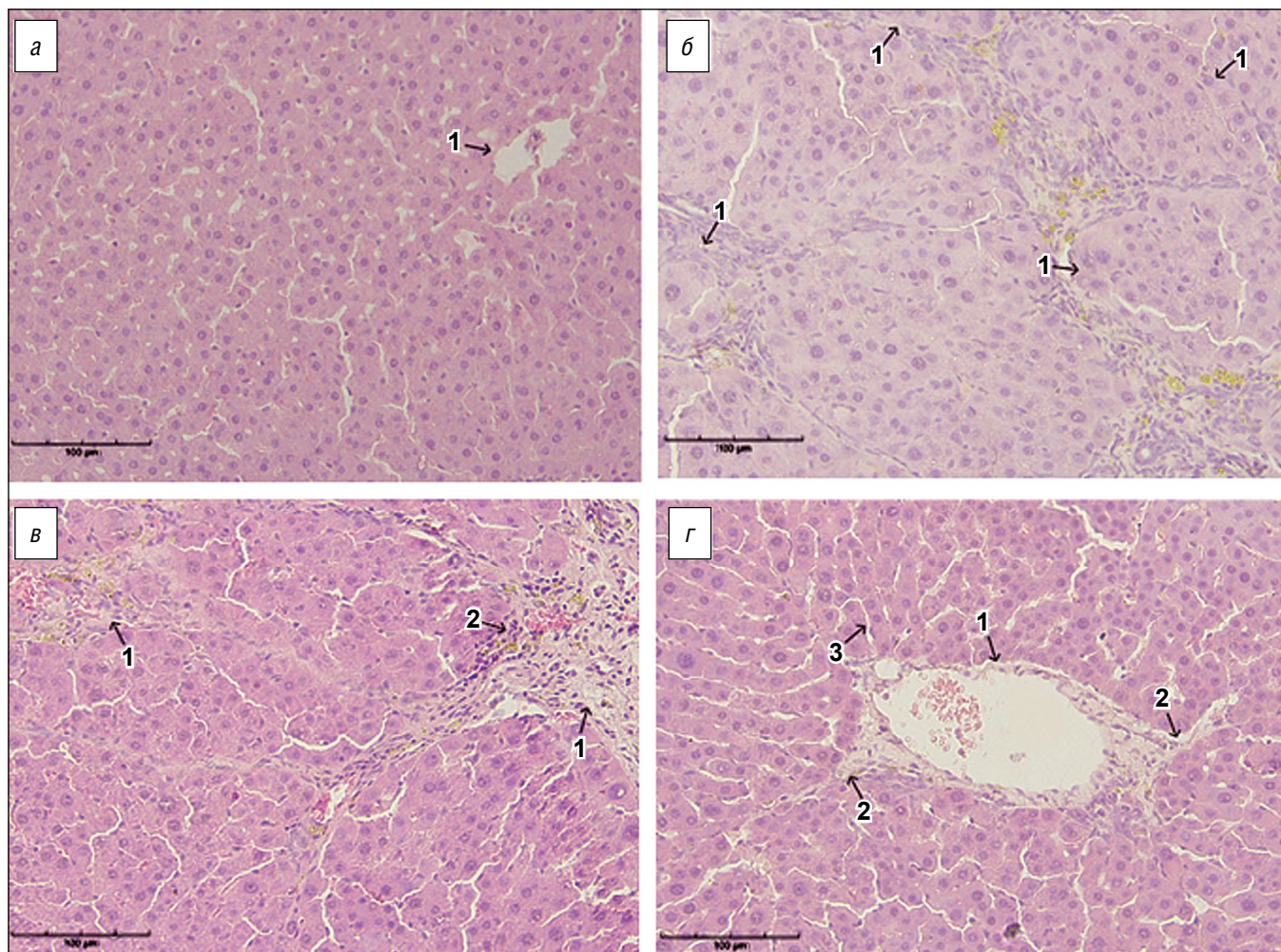


Рис. 2. Печень крыс через 100 дней эксперимента (окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$): а – I группы: трабекулы гепатоцитов расположены радиально вокруг центральных вен (1); б – II группы: ложные дольки в паренхиме печени (1); в – III группы: разрастание соединительной ткани (1) с инфильтрацией лимфогистиоцитарными клетками (2); г – IV группы: центральная вена (1) с отходящими от неё тонкими тяжами соединительной ткани (2) и сохранившие балочное расположение гепатоциты (3).

Fig. 2. Rat liver after 100 days of the experiment (hematoxylin-eosin stain, $\times 200$): а – group I: hepatocyte trabeculae are located radially around the central veins (1); б – group II: false lobules in the liver parenchyma (1); в – group III: connective tissue overgrowth tissues (1) with infiltration by lymphohistiocytic cells (2); г – IV groups: a central vein (1) with thin strands of connective tissue extending from it (2) and hepatocytes that have retained their girder arrangement (3).

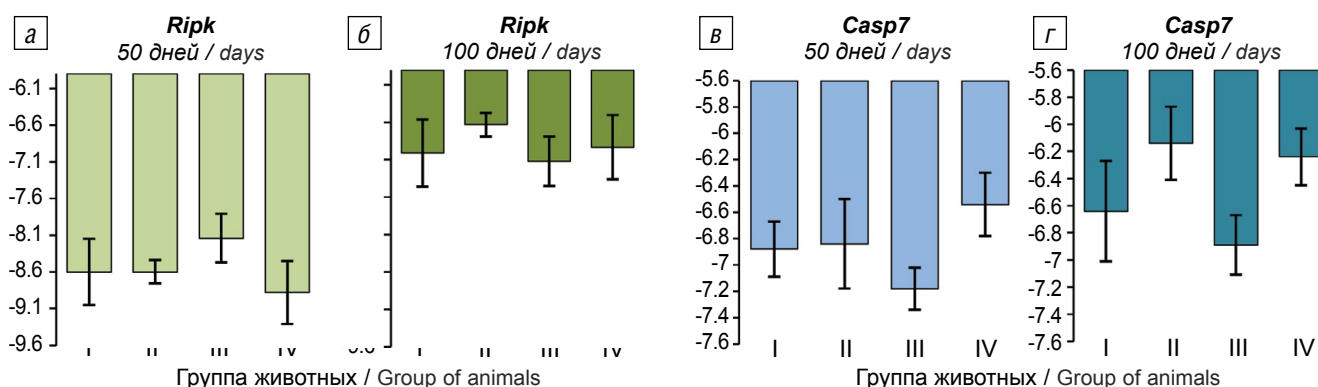


Рис. 3. Уровень кратности экспрессии в ткани печени крыс гена *Ripk* через 50 (а) и 100 (б) дней эксперимента; гена *Casp7* через 50 (в) и 100 (г) дней эксперимента. По оси ординат представлено численное значение изученного параметра, по оси абсцисс расположены экспериментальные группы.

Fig. 3. The level of expression in the liver tissue of rats of the *Ripk* gene after 50 (а) and 100 (б) days of the experiment; the *Casp7* gene after 50 (в) and 100 (г) days of the experiment. The ordinate axis shows the numerical value of the studied parameter, the abscissa axis shows the experimental groups.