

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ОЧАГОВОГО ПОСТНЕКРОТИЧЕСКОГО ЦИРРОЗА

¹Капралов С.В., ²Полиданов М.А., ¹Высоцкий Л.И.,
¹Волков К.А., ¹Абрамов А.М., ¹Марченко В.С.

¹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, ²Университет РЕАВИЗ,
Санкт-Петербург, Россия, e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

Для цитирования:

Капралов С.В., Полиданов М.А., Высоцкий Л.И., Волков К.А., Абрамов А.М., Марченко В.С. Морфофункциональная оценка печени крыс при экспериментальном моделировании острого очагового постнекротического цирроза. *Морфологические ведомости*. 2024;32(3):876. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(3\).876](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(3).876)

Резюме. Известные экспериментальные модели цирроза печени не позволяют воспроизвести на лабораторных животных моделирование структурной перестройки паренхимы печени с разобщением ее кровообращения, в связи с чем требуются новые подходы к разработке таких моделей. Цель исследования – морфологическая и функциональная оценка печени при экспериментальном моделировании острого очагового постнекротического цирроза инъекцией в ее паренхиму различных концентраций раствора этанола. Моделирование острого очагового постнекротического цирроза печени осуществлялось под общей анестезией на крысах-самцах массой 250 г. В асептических условиях выполнялась микро-лапаротомия в области правого подреберья для обеспечения хирургического доступа к правой доли печени и под печеночную капсулу вглубь паренхимы печени с помощью шприца вводился раствор этанола различных концентраций от 40% до 89% в объеме от 0,1 до 0,6 мл. В настоящее исследование включены только животные с наличием визуально верифицированного очага постнекротического цирроза, который развивался при введении 0,3-0,5 мл 60-80% этанола и не вызывал ни тотального поражения печени, ни гибель животных. Указанным группам животных через 14 дней от начала эксперимента была произведена эвтаназия и морфологическое исследование печени с биохимическим исследованием крови. В результате исследования установлено, что в целом структура печеночной ткани у экспериментальных животных была нарушена. Структура печени дольчатая за счет выраженных очагов фиброза, гепатоциты дистрофичны, с признаками вакуольной дистрофии, отмечаются двуядерные регенерирующие клетки, наибольшая их часть сконцентрирована в краевой зоне очага цирроза. Картину формирования цирроза печени подтвердили данные лабораторного биохимического исследования крови животных. Таким образом при экспериментальном моделировании острого очагового постнекротического цирроза путем инъекции в ткань печени лабораторных крыс 0,3-0,6 мл раствора этанола различных концентраций через 14 дней наблюдается типичные морфологические изменения, характеризующие этот процесс.

Ключевые слова: печень, цирроз, экспериментальное моделирование, крысы, этанол

Статья поступила в редакцию 17 июля 2024
Статья принята к публикации 01 октября 2024

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL ESTIMATION OF THE RAT'S LIVER AT EXPERIMENTAL MODELING OF ACUTE FOCAL POST-NECROTIC CIRRHOSIS

¹Kapralov SV, ²Polidanov MA, ¹Vysotsky LI,
¹Volkov KA, ¹Abramov AM, ¹Marchenko VS

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, ²REAVIZ Private University, Saint-Petersburg, Russia,
e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

For the citation:

Kapralov SV, Polidanov MA, Vysotsky LI, Volkov KA, Abramov AM, Marchenko VS. Morphological and functional estimation of the rat's liver at experimental modeling of acute focal post-necrotic cirrhosis. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2024;32(3):876. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32\(3\).876](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024.32(3).876)

Summary. Known experimental models of liver cirrhosis do not allow to reproduce on laboratory animals the modeling of structural reorganization of liver parenchyma with disconnection of its blood circulation, and therefore new approaches to the development of such models are required. The aim of the study is morphological and functional assessment of the liver in experimental modeling of acute focal post-necrotic cirrhosis by injection of various concentrations of ethanol solution into its parenchyma. Modeling of acute focal post-necrotic cirrhosis of the liver was carried out under general anesthesia on male rats weighing 250 g. Under aseptic conditions, micro-laparotomy was performed in the area of the right hypochondrium to provide surgical access to the right lobe of the liver and under the liver capsule deep into the liver parenchyma using a syringe, ethanol solution of various concentrations from 40% to 89% in a volume of 0.1 to 0.6 ml was injected. The present study included only animals with a visually verified focus of post-necrotic cirrhosis, which developed with the introduction of 0.3-0.5 ml of 60-80% ethanol and did not cause either total liver damage or death of animals. Euthanasia and morphological examination of the liver with a biochemical blood test were performed for these groups of animals 14 days after the start of the experiment. The study found that the overall structure of the liver tissue in the experimental animals was disrupted. The liver structure is lobular due to pronounced foci of fibrosis, hepatocytes are dystrophic, with signs of vacuolar dystrophy, binuclear regenerating cells are noted, most of them are concentrated in the marginal zone of the cirrhosis focus. The picture of the formation of liver cirrhosis was confirmed by the data of a laboratory biochemical study of the blood of animals. Thus, in experimental modeling of acute focal post-necrotic cirrhosis by injecting 0.3-0.6 ml of ethanol solution of various concentrations into the liver tissue of laboratory rats, typical morphological changes characterizing this process are observed after 14 days.

Keywords: liver, cirrhosis, experimental modeling, rats, ethanol

Article received 17 July 2024
Article accepted 01 October 2024

Введение Цирроз печени широко распространен во всем мире и может быть следствием таких причин, как ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, потребление алкоголя, гепатита В или С, аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, холестатических заболеваний и избытка железа или меди в пище [1-4]. Процесс развивается после длительного периода воспаления, которое приводит к замещению здоровой паренхимы печени фиброзной тканью и регенеративными узлами, что ведет к портальной гипертензии [5-8]. Заболевание переходит из бессимптомной фазы компенсированного цирроза в симптоматическую фазу декомпенсированного цирроза, осложнения которой приводят к госпитализации, снижению качества жизни и высокой смертности [9-11]. Исход заболевания определяется прогрессирующей портальной гипертензией, системным воспалением и печеночной недостаточностью [12-15]. В настоящее время актуальной научной задачей являются разработки способов коррекции портальной гипертензии при циррозе печени. Вместе с тем известные экспериментальные модели цирроза печени не позволяют воспроизвести на лабораторном животном моделирование структурной перестройки паренхимы печени с разобщением ее кровообращения [16-18] в связи с чем требуются новые подходы к разработке таких моделей.

Цель исследования – морфологическая и функциональная оценка печени при экспериментальном моделировании острого очагового постнекротического цирроза инъекцией в ее паренхиму различных концентрации раствора этанола.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования эксперименты по моделированию были проведены в оперативном блоке кафедры факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. Всего было использовано 80 крыс-самцов породы «Стандарт» массой 200 ± 50 г. Все манипуляции и содержание животных было регламентировано этической комиссией Саратовского государственного медицинского университета

имени В.И. Разумовского (протокол № 2 от 15.09.2023). Условия содержания в виварии лабораторных животных соответствовали регламенту РД-АПК 3.10.07.02-09 «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений», утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (актуализированным от 01.01.2021).

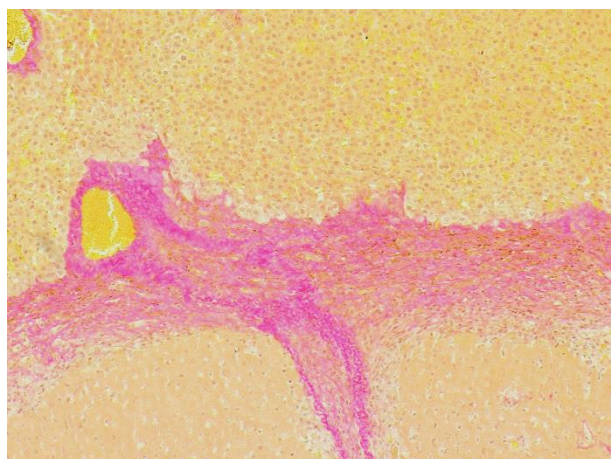
Моделирование острого очагового постнекротического цирроза печени осуществлялось под общей анестезией препаратами рометар и золетил в соответствующих дозировках. В асептических условиях выполнялась микролапаротомия в области правого подребра для обеспечения хирургического доступа к правой доли печени. Под печеночную капсулу вглубь паренхимы печени с помощью шприца вводился раствор этанола различных концентраций от 40% до 89% в объеме от 0,1 до 0,6 мл. В настоящее исследование включены только животные с наличием визуально верифицированного очага постнекротического цирроза, который развивался при введении 0,3-0,5 мл 60-80% этанола и не вызывал ни тотального поражения печени, ни гибель животных. Указанным группам животных через 14 дней от начала эксперимента была произведена эвтаназия передозировкой препаратов золетил-100 и рометар. После вскрытия брюшной полости производился визуальный осмотр печени, обнаружение очага(ов) постнекротического цирроза, печень выделялась, взвешивалась и подвергалась стандартному гистологическому исследованию. Препараты печени фиксировались в 12% формалине, после стандартной проводки заливались в парафин, после чего изготовленные срезы толщиной 6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону, исследовались в микроскопе «Olympus» «BX43F» (Япония) и фотографировались.

Всем животным кроме морфологического исследования выполнялось лабораторное исследование биохимических показателей крови.

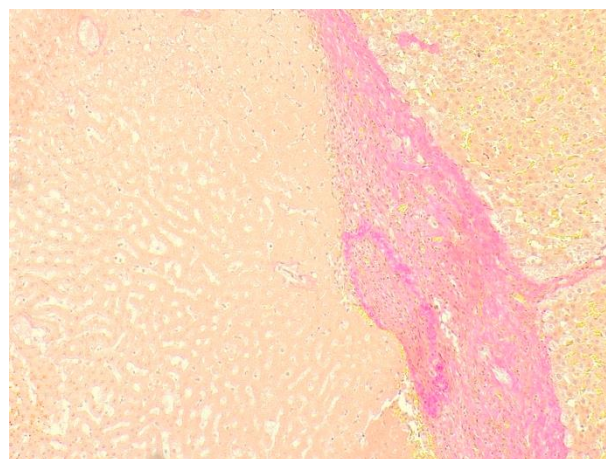
Результаты исследования и обсуждение. Гистологическая картина печени с очагами острого постнекротического цирроза представлена на рис. 1. Изучение микропрепаратов этих очагов и прилегающей печеночной ткани показала, что в целом структура печеночной ткани в них нарушена. Структура печени дольчатая за счет выраженных очагов фиброза, гепатоциты дистрофичны, с признаками вакуольной дистрофии, отмечаются двуядерные регенерирующие клетки, наибольшая их часть сконцентрирована в краевой зоне очага цирроза. Визуализируются крупноочаговые некрозы, слабая инфильтрация лимфоцитами с примесью нейтрофилов. Центральные вены расширены, умеренно полнокровны. Вены пор-

тальных трактов незначительно расширены, умеренно полнокровны, артерии и желчные протоки визуализируются без особенностей. Перипортальный фиброз в препаратах был слабо выражен, лимфоциты единичны, отмечались множественные тонкие, ветвящиеся, а также утолщенные ветви волокнистой фиброзной стромы, идущие вглубь паренхимы с формированием порто-портальных и порто-центральных септ, что является одним из основных критериев формирования цирротических изменений (рис. 1).

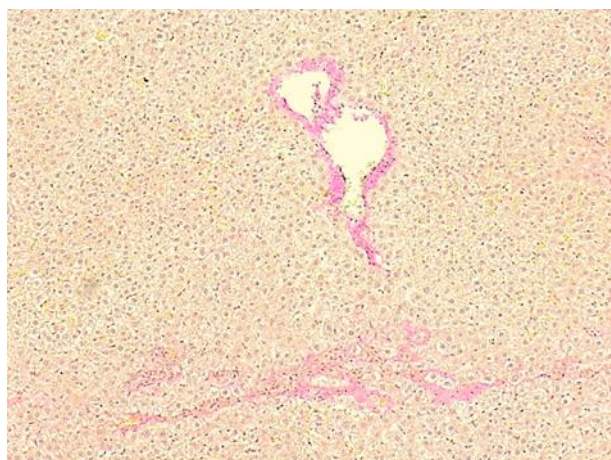
Картину формирования цирроза печени подтвердили данные лабораторного биохимического исследования крови животных. Они продемонстрировали повышение соотношения активности ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, концентраций общего и прямого билирубина, общего белка, амилазы и щелочной фосфатазы, сни-



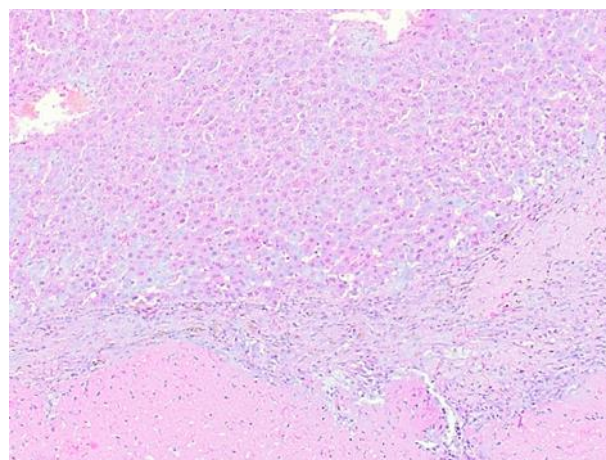
А



Б



В



Г

Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов печени крыс после инъекций раствора этанола при моделировании острого очагового постнекротического цирроза. Окр.: А-В - по Ван-Гизону, Г- гематоксилином и эозином. Ув.: x100

жение протромбинового времени с тромбоцитопенией.

Заключение. Таким образом при экспериментальном моделировании острого очагового постнекротического цирроза путем инъекции в ткань печени лабораторных крыс 0,3-0,6 мл раствора

этанола различных концентраций через 14 дней наблюдается типичные морфологические изменения, характеризующие этот процесс, подтверждающиеся биохимическими индикаторами нарушений функций печени.

Литература

References

1. Gines P, Krag A, Abraldes JG, Sola E *et al.* Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
2. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(5):925-937. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1021905>
3. Polis S, Fernandez R. Impact of physical and psychological factors on health-related quality of life in adult patients with liver cirrhosis: a systematic review protocol. *JB I Database System Rev Implement Rep*. 2015;13(1):39-51. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-1987>
4. Long B, Koifman A. The emergency medicine evaluation and management of the patient with cirrhosis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):689-698. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.047>
5. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-290. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.009>
6. Kakehashi R, Watanabe S, Ikoma J, Suzuki S. Clinical symptoms of patients with liver cirrhosis. *Nihon Rinsho*. 1994;52(1):40-44
7. Bendtsen F, Larsen FS, Ott P, Vilstrup H. Cirrhosis of the liver. *Ugeskr Laeger*. 2014;176(4):V02130126
8. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad Med J*. 1998;74(870):193-202. <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.870.193>
9. Hall EM, Ophüls W. Progressive Alcoholic Cirrhosis: Report of Four Cases. *Am J Pathol*. 1925;1(5):477-494
10. Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):119-152. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.006>
11. Cárdenas A, Ginès P. Management of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2011;60(3):412-421. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.179937>
12. Sargent S. Management of patients with advanced liver cirrhosis. *Nurs Stand*. 2006;21(11):48-56. <https://doi.org/10.7748/ns2006.11.21.11.48.c6384>
13. Barnett R. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2018;392(10144):275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31659-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31659-3)
14. Jang JW. Current status of liver diseases in Korea: liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2009;15(Suppl 6):40-49. <https://doi.org/10.3350/kjhep.2009.15.S6.S40>
15. Grewal P, Martin P. Pretransplant management of the cirrhotic patient. *Clin Liver Dis*. 2007;11(2):431-449. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.04.009>
16. Fisher A. Fiziologiya i eksperimental'naya patologiya pecheni. – Budapesht: Akademiya nauk Vengrii, 1961. – 215 s. In Russian
17. Shalimov SA, Radzikhovskiy AP, Keysevich LV. Rukovodstvo po eksperimental'noy khirurgii. M.: Meditsina. 1989. – 272s. In Russian
18. Popper H. Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. *J Pathol*. 1980;3(98):695-716

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Капралов Сергей Владимирович, доцент, доктор медицинских наук, заведующий кафедры факультетской хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия; e-mail: sergejkapralov@yandex.ru

Полиданов Максим Андреевич, специалист научного отдела, Университет РЕАВИЗ, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

Высоцкий Лев Ильич, студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия; e-mail: lvurgeon@yandex.ru

Волков Кирилл Андреевич, студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия; e-mail: kvolee@yandex.ru

Абрамов Антон Максимович, студент, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия; e-mail: rubickante@gmail.com

Марченко Владислав Сергеевич, врач-ординатор кафедры урологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия; e-mail: mark2019tw@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Kapralov, Docent, Doctor of Medical Sciences, Head of the Razumovsky Saratov State Medical University Faculty Surgery and Oncology Department, Saratov, Russia; e-mail: sergejkapralov@yandex.ru

Maksim A. Polidanov, Specialist of the Scientific Department of the REAVIZ Private University, Saint-Petersburg, Russia; e-mail: maksim.polidanoff@yandex.ru

Lev I. Vysotsky, Student of the Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; e-mail: lvurgeon@yandex.ru

Kirill A. Volkov, Student of the Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; e-mail: kvolee@yandex.ru

Anton M. Abramov, Student of the Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; e-mail: rubickante@gmail.com

Vladislav S. Marchenko, Resident Physician of the Razumovsky Saratov State Medical University Urology Department, Saratov, Russia; e-mail: mark2019tw@gmail.com