

© Коллектив авторов, 2026
УДК 615.917'2/9

Репина Э.Ф.¹, Каримов Д.Д.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Ахмадеев А.Р.¹, Гизатуллина А.А.¹, Якупова Т.Г.¹,
Хмель А.О.¹, Рябова Ю.В.¹, Каримов Д.О.^{1,2}

Патоморфологические изменения в печени экспериментальных животных и их коррекция при тиацетамид-индуцированном повреждении

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия, ул. Степана Кувыкина, д. 94

²ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», 105064, Москва, Россия, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

Введение. Хронические заболевания печени и осложнения, связанные с ними, приводят ежегодно более чем к двум миллионам смертей. Исследования на людях показали, что фиброз и даже цирроз печени могут быть обратимы. При наличии определенных успехов в области воздействия на процесс фиброгенеза, эффективность лечения фиброза и цирроза печени на сегодня невелика. Важным является поиск новых и эффективных способов коррекции фиброзных изменений в печени. **Цель исследования:** изучить патоморфологические изменения в печени экспериментальных животных и эффективность их коррекции при длительном воздействии тиацетамида.

Методика. Исследования проведены на 56 аутобредных конвенциональных крысах-самцах в течение 100 дней. Тиацетамид вводили внутривенно 2 раза в неделю в дозе 50 мг/кг м.т. Носителем и контрольным веществом служил физраствор. Коррекцию проводили за 1 час до токсиканта адеметионином и комплексным соединением оксиметилурацила с ацетилцистеином. На сроках 50 и 100 дней изучены морфологические показатели печени. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 21.0 (IBM, США).

Результаты. В результате проведенных исследований установлено, что тиацетамид в дозе 50 мг/кг м.т. через 100 дней вызывает заметное повреждение печени у лабораторных животных, которое проявлялось в виде смешанного цирроза, гидропической дистрофии и некроза гепатоцитов. Анализ морфометрических показателей показал, что при воздействии тиацетамида на обоих сроках эксперимента площадь ядер гепатоцитов увеличивается, а площадь цитоплазмы – уменьшается, происходит увеличение ядерно-плазматического отношения. При профилактическом введении комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином разрастания фиброзной ткани в печени и инфильтрация ее лейкоцитами визуализировались в меньшей степени, что нашло подтверждение в морфометрических результатах.

Заключение. Тиацетамид при длительном введении в дозе 50 мг/кг м.т. вызывает гепатотоксическое действие, проявляющееся в патологических изменениях в ткани печени. Профилактическое введение комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином оказывает некоторое гепатопротекторное и антифиброзное действие.

Ключевые слова: тиацетамид; крысы; длительное воздействие; печень; морфология; фиброз; коррекция

Для цитирования: Репина Э.Ф., Каримов Д.Д., Хуснутдинова Н.Ю., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Якупова Т.Г., Хмель А.О., Рябова Ю.В., Каримов Д.О. Патоморфологические изменения в печени экспериментальных животных и их коррекция при тиацетамид-индуцированном повреждении. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 123–133.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.123-133

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Репина Э.Ф.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Каримов Д.О., Рябова Ю.В.; сбор и обработка материала – Каримов Д.Д., Хуснутдинова Н.Ю., Ахмадеев А.Р., Гизатуллина А.А., Якупова Т.Г.; подготовка иллюстративного материала – Хмель А.О. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

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

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 повышения качества жизни населения России» на 2021–2025 гг. п. 6.1.8, № гос. регистрации 121062100058-8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2025

Принята к печати 05.08.2025

Опубликована 27.03.2026

Repina E.F.¹, Karimov D.D.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Akhmadeev A.R.¹, Gizatullina A.A.¹, Yakupova T.G.¹, Khmel A.O.¹, Ryabova Yu.V.¹, Karimov D.O.^{1,2}

Pathomorphological changes in the liver of experimental animals and their correction in thioacetamide-induced damage

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94, Kuvykina st., Ufa, 450106, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

²The Semashko National Research Institute of Public Health, 12 Vorontsovo Pole st., Bld. 1, Moscow, 105064, Russian Federation

Introduction. Chronic liver diseases and their complications cause to more than two million deaths per one year. Fibrosis and even liver cirrhosis can be reversible, as shown in human studies. Fibrosis and cirrhosis treatment success is currently standing low despite certain successes in the field of influencing the process of fibrogenesis. Finding new and effective ways to correct fibrotic changes in the liver is important task today. **The aim of study:** Pathomorphological changes research in the liver of experimental animals and the treatment success of long-term exposure to thioacetamide.

Methods. The studies were conducted using 56 outbred conventional male rats for 100 days. Thioacetamide was made on saline and was administered intraperitoneally 2 times per week in dose of 50 mg/kg b.w. Saline served as control substance too. Correction had been performed 1 hour before the toxicant administration using ademetionine and a complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine. At the stages of 50 and 100 days, the morphological indices of the liver were studied. Statistical analysis was performed by using the SPSS Statistics 21.0 software (IBM, USA).

Results. As a result of the studies, was established that thioacetamide in dose of 50 mg/kg b.w. after 100 days causes noticeable damage to liver in laboratory animals, which had been manifested itself as mixed cirrhosis, hydropic dystrophy and necrosis of hepatocytes. Analysis of morphometric indices showed that the area of the nuclei of hepatocytes increases, and the area of the cytoplasm decreases. There is increasing in the nuclear-plasmic ratio at both stages of thioacetamide administration. The growth of fibrous tissue in the liver and its infiltration with leukocytes were visualized to a lesser extent after preventive administration of the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine.

Conclusion. Thioacetamide administration for a long time in dose of 50 mg/kg b.w., caused a hepatotoxic effect, manifested in pathological changes in the liver tissue. Preventive treatment using the complex compound of oxymethyluracil with acetylcysteine had some hepatoprotective and antifibrotic effect.

Keywords: thioacetamide; rats; long-term exposure; liver; morphology; fibrosis; correction

For citation: Repina E.F., Karimov D.D., Khusnutdinova N.Yu., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A., Yakupova T.G., Khmel A.O., Ryabova Yu.V., Karimov D.O. Pathomorphological changes in the liver of experimental animals and their correction in thioacetamide-induced damage. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 123–133. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.123-133

Authors' contribution: the concept and design of the study, writing the text – Repina E.F.; the concept and design of the study, editing the text – Karimov D.O., Ryabova Yu.V.; collection and processing of material – Karimov D.D., Khusnutdinova N.Yu., Akhmadeev A.R., Gizatullina A.A., Yakupova T.G.; preparation of illustrative material – Khmel A.O. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Elvira F. Repina*, Cand. Sc. (Medicine), Senior researcher, Toxicology laboratory, Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, e-mail: e.f.repina@bk.ru

Information about the authors:

Repina E.F., <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846>

Karimov D.D., <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>

Khusnutdinova N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>

Gizatullina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864>

Yakupova T.G., <https://orcid.org/0000-0002-1236-8246>

Ryabova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Financing. The work was carried out as part of the state assignment for the industry research program of Rospotrebnadzor "Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological welfare, health risk management and improving the quality of life of the Russian population" for 2021–2025. p. 6.1.8, state. No. registration 121062100058-8.

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

Received 02.04.2025

Accepted 05.08.2025

Published 27.03.2026

Введение

В настоящее время более 2 миллиардов человек в мире страдают различными, в том числе и неинфекционными, заболеваниями печени [1–3]. Во многом это обусловлено тем, что большинство химических веществ, воздействующих на организм, являются гепатотоксикантами [4, 5]. Хронические заболевания печени и осложнения, связанные с ними, приводят ежегодно более чем к двум миллионам смертей. В странах с доходом ниже среднего одной из основных причин смерти является цирроз печени [6, 7]. Около 45% всех смертей в западных странах связывают также с фиброзом печени [8].

Тиоацетамид (далее – ТАА) является искусственно созданным веществом, которое получают путем нагревания ацетата аммония и сульфида алюминия [6, 7]. Токсичные свойства тиоацетамида известны давно. Так, еще в 1987 году он был внесен в перечень веществ, возможно канцерогенных для человека (категория 2B) [8]. ТАА является модельным токсикантом для воспроизведения в эксперименте острых и хронических поражений печени [9]. Имеются данные, что ТАА вызывает у лабораторных животных дозозависимый характер повреждения печени, близкий к проявлению фиброзных и цирротических изменений в печени у человека [10]. Исследования на людях показали, что фиброз и даже цирроз могут быть обратимы, особенно если основное заболевание искоренено. Важным является установление неинвазивных способов оценки стадии и прогрессирования фиброза для выработки тактики эффективной антифиброзной терапии [11] и поиск эффективных способов коррекции возникших нарушений здоровья [12–14]. Однако, при наличии определенных успехов в области воздействия на процесс фиброгенеза [15, 16], эффективность лечения фиброза и цирроза печени на сегодня невелика. По мнению некоторых авторов, механизм повреждения печени ТАА достаточно сложный и пока далек от полного понимания [17–19].

Цель исследования: изучить патоморфологические изменения в печени экспериментальных животных и эффективность их коррекции при длительном воздействии тиоацетамида.

Методика

Исследования проведены на 56 аутбредных конвенциональных крысах-самцах возрастом 10–12 недель на начало работы и начальным весом 170–190 г. Крыс содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме и температуре 21–26°C. Животные были распределены по 14 особей в 4 группы: I группа слу-

жила отрицательным контролем, животным вводили внутрижелудочно (в/ж) эквивалентный объем физраствора; II группа – положительный контроль (введение раствора ТАА в разовой дозе 50 мг/кг м.т. [20] внутривентриально 2 раза в неделю); III группа – ТАА в той же дозе + в/ж Адemetионин («Самеликс», производитель ООО Фирма «Фермент», Россия) в разовой дозе, рекомендованной производителем, - 25 мг/кг м.т. за 1 час до ТАА; IV группа – ТАА в той же дозе + в/ж препарат МГ-10 (комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацила с ацетилцистеином) в разовой дозе 500 мг/кг м.т. за 1 час до ТАА. Доза соединения МГ-10 была выбрана как самая эффективная по его антигипоксическим свойствам [21]. Выбор адemetионина в качестве препарата сравнения обусловлен его гепатопротекторными, в том числе антифиброзирующими, свойствами [22]. В качестве контрольного вещества и носителя использовали физиологический раствор.

Условия проведения и вывода животных из эксперимента осуществляли с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Патоморфологические исследования были проведены через 50 и через 100 дней от начала эксперимента после эвтаназии с помощью углекислого газа и последующей декапитации по 7 животных из каждой группы на обоих сроках. Оценен внешний вид печени, определены коэффициенты ее относительной массы. Ткани печени для гистологического исследования были фиксированы в 10% нейтрально забуференном формалине, затем их подвергали стандартной гистологической проводке. Из залитой парафином ткани на ротационном микротоме «Leica RM 2125 RTS» («Leica Biosystems», Германия) готовили срезы толщиной 5–7 микрон. Препараты окрашивали гематоксилином-эозином и помещали в среду для закаливания препаратов Limonen mounting medium, затем визуализировали с помощью имиджинговой системы Celena X («Logos Biosystems», Южная Корея) с увеличением x200. Морфометрический анализ паренхимы печени крыс проводили с помощью открытого программного обеспечения QuPath-0.5.1. По полям зрения осуществляли расчет площади ядер и цитоплазмы на 50 клеток, ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) и площади разрастания соединительной ткани. Статистический анализ полученных данных 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 апосте-

приорные критерии Тьюки и Тамхейна. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 50 дней эксперимента при визуальном осмотре печени крыс контрольной группы, проведенном на этапе препарирования, определялась ее типичная анатомическая форма и размеры. Поверхность печени была гладкая, блестящая, темно-красного цвета, консистенция – плотная, эластичная. При осмотре печени крыс экспериментальных групп были замечены отклонения от анатомической нормы разной степени. Печень имела неравномерный цвет от красного до темно-коричневого; ее консистенция была более плотной, чем у крыс группы отрицательного контроля. На поверхностях и на срезах органа были видны неравномерные мелкозернистые узлы диаметром до 3 мм.

Сравнение весовых коэффициентов печени показало, что через 50 дней они находились практически на одном уровне ($p = 0,095$) в первых трех группах (рис. 1, А).

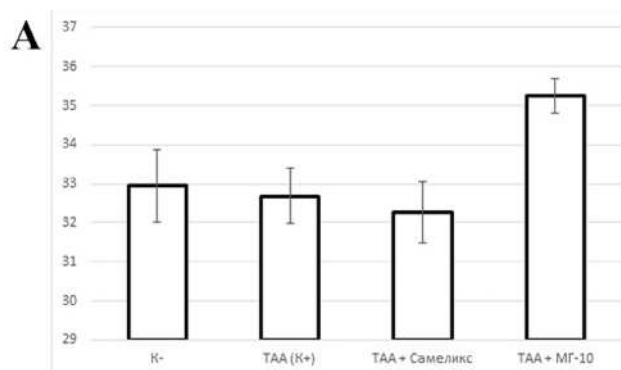


Рис. 1. Весовые коэффициенты относительной массы печени крыс: А – через 50 дней эксперимента; В – через 100 дней эксперимента.

Fig. 1. Weight coefficients of the relative mass of rat liver: A – after 50 days of the experiment; B – after 100 days of the experiment.

В группе отрицательного контроля он составил $32,94 \pm 0,93$ мг/г, в группе положительного контроля – $32,68 \pm 0,71$ мг/г, в третьей группе – $32,27 \pm 0,78$ мг/г. Исключение составил усредненный показатель в 4 группе ($35,26 \pm 0,44$ мг/г), где он статистически значимо ($p = 0,008$) был выше, чем во второй и третьей группах.

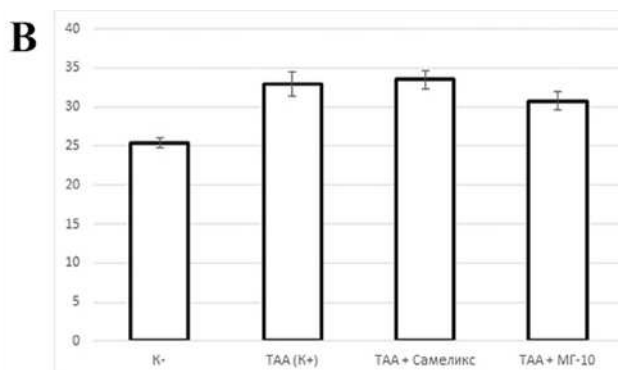
При внешнем осмотре печени крыс через 100 дней в группе отрицательного контроля не было выявлено каких-либо патологических изменений. Печень крыс группы положительного контроля имела неравномерную пеструю окраску. Узелковые разрастания были более выраженными, чем на сроке 50 дней. Изменения печени

крыс, подвергшихся воздействию ТАА на фоне и без коррекции, имели разную степень выраженности.

Среднее значение весового коэффициента относительной массы печени более сильно различалось между группами, чем на сроке 50 дней. Максимальные значения показателя наблюдались во второй ($32,93 \pm 1,64$ мг/г) и третьей ($33,47 \pm 1,14$ мг/г) группах, полученные различия были статистически значимыми ($p < 0,001$). Наименьший уровень показателя печени был зарегистрирован в группе К-, составив $25,38 \pm 0,56$ мг/г (рис. 1. В).

В группе ТАА + МГ-10 средний коэффициент веса печени составил $30,75 \pm 1,17$ мг/г, что также статистически значимо выше по сравнению с группой К- ($p < 0,001$). Вместе с тем, необходимо отметить, что в группе ТАА + МГ-10 показатель был ниже, чем во 2 и 3 группах.

Исследование гистологических срезов печени крыс I группы через 50 дней эксперимента показало, что структура паренхимы органа соответствовала норме. Наблюдалось балочно-радиальное расположение гепатоцитов, минимальное количество соединительной ткани, а также четкие границы порталных трактов и желчных про-



токов. Гепатоциты радиально расходились от центральной вены (рис. 2А).

В печени крыс II группы в середине эксперимента наблюдались структурные изменения в виде нарушения расположения гепатоцитов. В паренхиме печени встречались ложные дольки различной величины. Печеночные балки были практически неразличимы. Участки паренхимы были разделены широкими полями разрастания соединительной ткани, в которых определялись сближенные триады и лимфогистиоцитарные инфильтраты (рис. 2В). В ложных дольках наблюдалось отсутствие балочного строения. Встречались измененные гепатоциты разного размера, с двумя и более ядрами. Также были обнаруже-

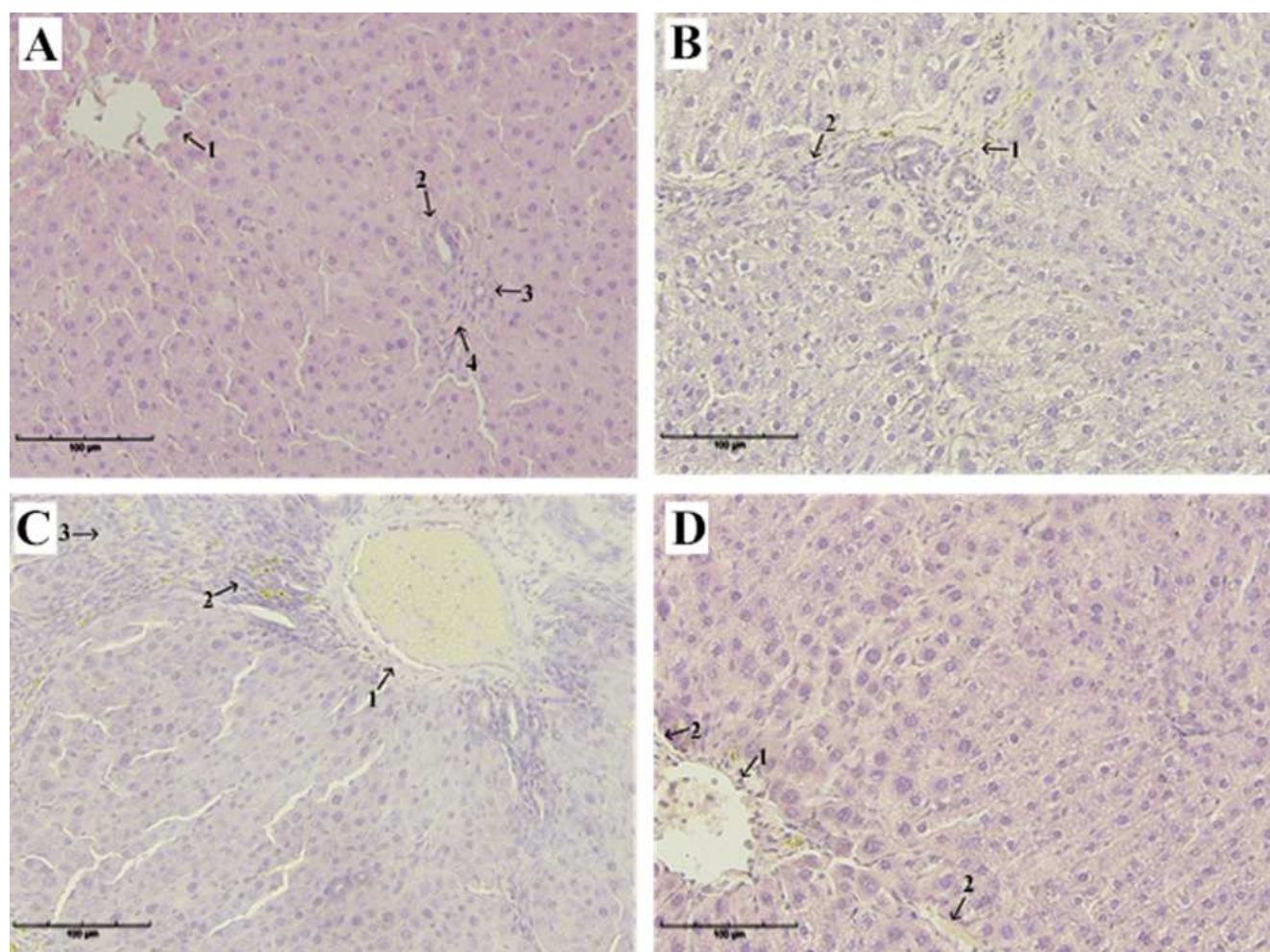


Рис. 2. А – Печень крысы I группы через 50 дней эксперимента. Трабекулы гепатоцитов расположены радиально вокруг центральных вен (1). Желчный проток (2), междольковая вена (3) и артерия (4) находятся в составе печеночной триады. Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200. В – Печень крысы II группы через 50 дней эксперимента. Участки разрастания фиброзной ткани (1) и лимфогистиоцитарные инфильтраты (2). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200. С – Печень крысы III группы через 50 дней эксперимента. Сильное кровенаполнение междольковой вены (1), густая инфильтрация ткани лимфогистиоцитарными клетками (2) и разрастание соединительной ткани (3). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200. D – Печень крысы IV группы через 50 дней эксперимента. Центральная вена печени (1) и соединительнотканые тяжи (2). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200.

Fig. 2. A – Liver of the rat of group I after 50 days of the experiment. Trabeculae of hepatocytes are located radially around the central veins (1). The bile duct (2), interlobular vein (3) and artery (4) are part of the hepatic triad. Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200. B – Liver of the rat of group II after 50 days of the experiment. Areas of fibrous tissue proliferation (1) and lymphohistiocytic infiltrates (2). Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200. C – Liver of the rat of group III after 50 days of the experiment. Strong blood filling of the interlobular vein (1), dense tissue infiltration with lymphohistiocytic cells (2) and proliferation of connective tissue (3). Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200. D – Liver of a rat from group IV after 50 days of the experiment. Central vein of the liver (1) and connective tissue strands (2). Hematoxylin and eosin staining. Magnification: X200.

ны гепатоциты с явлениями кариорексиса и кариолизиса, характерные для некроза клеток. Выявлены изменения, свидетельствующие о гидропической дистрофии гепатоцитов: в поле зрения встречались клетки, резко увеличенные в размере, в ядрах которых определялся пикноз.

В структуре печени крыс III группы на этом сроке исследования были выявлены нарушения в строении пе-

ченочных балок. Наблюдалось разрастание междольковой соединительной ткани и инфильтрация густо расположенными лимфогистиоцитарными клетками. Дольки печени были неодинаковой величины, границы гепатоцитов были трудно различимы (**рис. 2 С**).

На гистологических препаратах печени крыс IV группы центральная вена имела слабое кровенаполнение, на-

блюдались тонкие тяжи соединительной ткани, соединяющие центрлобулярные участки с портальными полями. Границы гепатоцитов были плохо различимы (**рис. 2D**). При детальном осмотре портальных 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 были более различимы, чем в других экспериментальных группах. Явления кариорексиса и кариолизиса сохранялись.

Через 100 дней эксперимента структура паренхимы печени крыс I группы соответствовала норме: наблюдалось балочно-радиальное расположение гепатоцитов, небольшое количество соединительной ткани и четко выраженные границы портальных трактов и желчных протоков (**рис. 3A**). Не было обнаружено нарушений в реологии крови, дефектов ткани, кровоизлияний, воспалительных инфильтратов или очагов разрастания атипичной ткани.

Во II группе крыс на этом сроке эксперимента в печени были обнаружены структурные изменения, выражавшиеся в нарушении порядка расположения гепатоцитов. Выявлялись ложные дольки различного размера, разделенные соединительнотканнми разрастаниями (**рис. 3B**). В ложных дольках границы между клетками были трудноразличимы. Измененные гепатоциты были разного размера, с двумя или более ядрами. Также встречались гепатоциты с признаками кариопикноза и кариолизиса, что свидетельствует о развитии некротических процессов в клетках.

На фоне профилактического введения адеметионина (III группа крыс) через 100 дней были обнаружены изменения в строении печеночных балок. В местах повреждения печеночной паренхимы наблюдалось разрастание фиброзной ткани, границы гепатоцитов были трудноразличимы. Междольковая соединительная ткань была утолщена и густо инфильтрирована клетками лимфогистиоцитарного типа (**рис. 3C**).

Через 100 дней эксперимента в гистологических препаратах печени крыс IV группы центральная вена имела слабое кровенаполнение, наблюдались более тонкие тяжи соединительной ткани, соединяющие центрлобулярные участки с портальными полями. Границы гепатоцитов местами были слаборазличимы, однако балочное расположение гепатоцитов визуализировалось лучше по сравнению с предыдущими группами (**рис. 3D**).

В группе, получавшей ТАА на фоне адеметионина, дегенеративные процессы печени были визуальнее 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, хотя балочная структура и была нарушена.

В **таблице 1** приведены данные морфометрических исследований через 50 дней эксперимента. Приведенные данные свидетельствуют, что при воздействии ТАА через 50 дней эксперимента площадь ядер гепатоцитов статистически значимо увеличивается, а площадь цитоплазмы – уменьшается. Соответственно, происходит увеличение ядерно-плазматического отношения (ЯЦО), отражающего функциональное состояние клетки.

Между экспериментальными группами крыс, получавших ТАА, не установлено статистически значимых различий. Следовательно, корректирующие препараты не оказывают значимого влияния на данные показатели.

К концу эксперимента (**табл. 2**) наблюдалась аналогичная картина, за исключением площади цитоплазмы в четвертой группе, где данный показатель меньше отличался от группы отрицательного контроля.

Более заметное влияние корректирующих препаратов было установлено по площади разрастания соединительной ткани (μm^2) в ткани печени под воздействием ТАА. И если на сроке 50 дней различия между группами коррекции и группой положительного контроля не достигли статистической значимости (**рис. 4A**), то к концу эксперимента различия по данному показателю оказались более существенными и статистически значимыми (**рис. 4B**).

Обсуждение

Роль печени в процессе метаболизма в организме очень значима. Любые серьезные ее повреждения могут представлять даже потенциальную опасность для жизни. Проведенные исследования показали, что ТАА в невысокой дозе (50 мг/кг м.т.) через 100 дней вызывает заметное повреждение печени у лабораторных животных, которое проявлялось в виде смешанного (постнекротического и атрофического) цирроза, гидропического дистрофии и некроза гепатоцитов, дезорганизации строения долек соединительнотканнми тяжами, узлового разрастания паренхимы. Патологические изменения в ткани печени имели тенденцию к хронизации: наблюдалось разрастание соединительнотканнми тяжей в зрелой форме с большим количеством фибробластов и коллагеновых волокон, меньшим – лимфоидных и плазматических клеток.

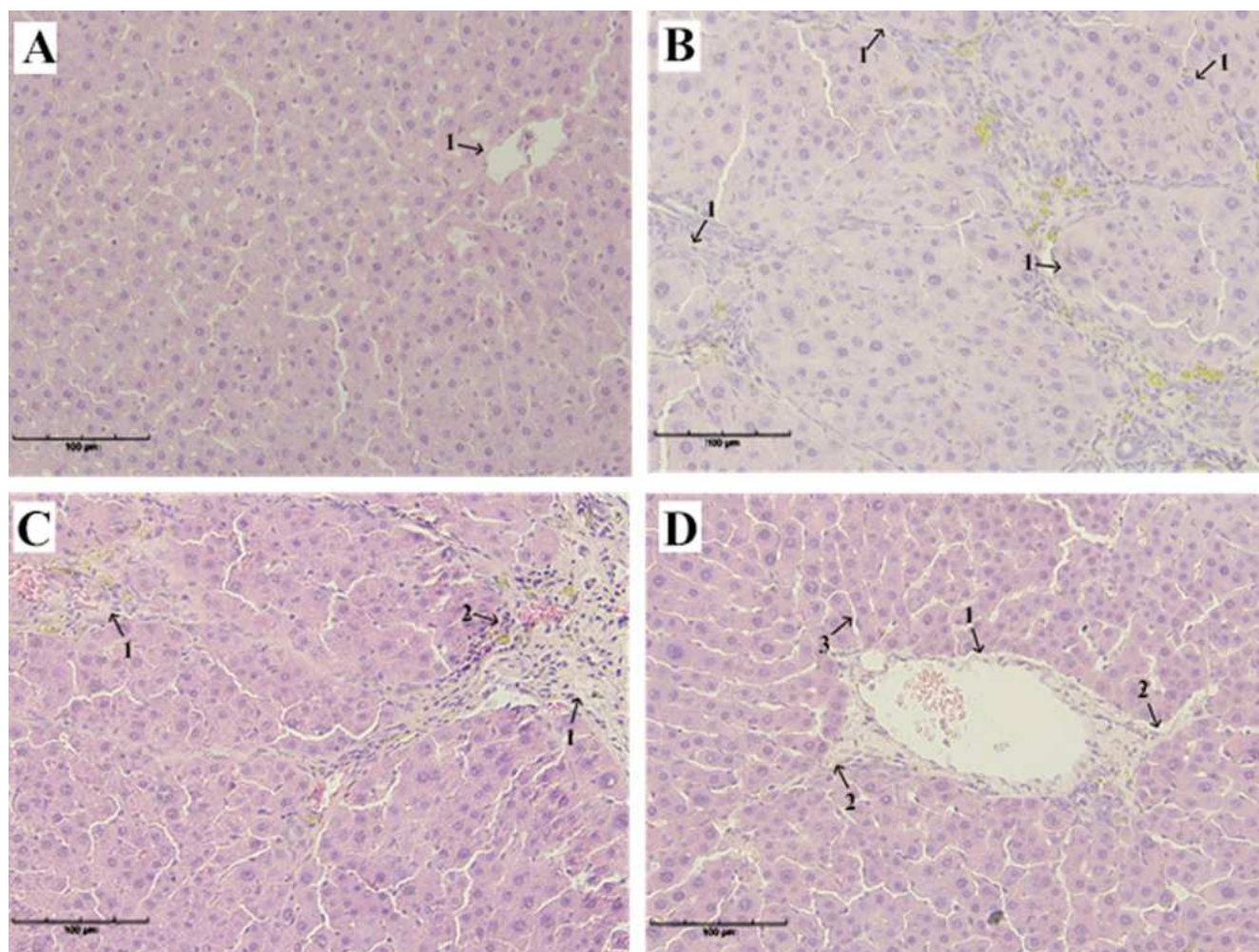


Рис. 3. А – Печень крысы I группы через 100 дней эксперимента. Трабекулы гепатоцитов расположены радиально вокруг центральных вен (1). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200. В – Печень крысы II группы через 100 дней эксперимента. Ложные дольки в паренхиме печени (1). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200. С – Печень крысы III группы через 100 дней эксперимента. Разрастание соединительной ткани (1) с инфильтрацией лимфогистиоцитарными клетками (2). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200. D – Печень крысы IV группы через 100 дней эксперимента. Центральная вена (1) с отходящими от нее тонкими тяжами соединительной ткани (2) и сохранившие балочное расположение гепатоциты (3). Окраска гематоксилин-эозин. Увел. X200.

Fig. 3. A – Liver of the rat of group I after 100 days of the experiment. Trabeculae of hepatocytes are located radially around the central veins (1). Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200. B – Liver of the rat of group II after 100 days of the experiment. False lobules in the liver parenchyma (1). Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200. C – Liver of the rat of group III after 100 days of the experiment. Proliferation of connective tissue (1) with infiltration by lymphohistiocytic cells (2). Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200. D – Liver of the rat of group IV after 100 days of the experiment. Central vein (1) with thin strands of connective tissue extending from it (2) and hepatocytes that have retained the beam arrangement (3). Hematoxylin and eosin staining. Magnification X200.

Изучение весового коэффициента относительной массы печени показало, что в конечной точке эксперимента он значительно повысился по сравнению с контролем. Некоторые авторы указывают, что при цирротическом поражении печени ее размеры могут быть увеличенными, нормальными или уменьшенными [23]. Вероятно, сроки 50 и 100 дней для формирования фиброзных изменений являются ранними. На поздних сроках фиброз-

ного процесса печень, как правило, уменьшается в размерах [24].

Морфометрические исследования подтвердили прогрессирование патологических процессов в печени к концу эксперимента. Увеличилось ЯЦО, что может быть связано с компенсаторными процессами в клетке, такими как активация синтеза ДНК и РНК в ответ на повреждение, что приводит к увеличению размера ядра [25]. Кроме то-

Таблица 1 / Table 1

Морфометрические показатели печени крыс через 50 дней эксперимента
Morphometric indices of rat liver after 50 days of the experiment

Группы Groups	Площадь ядра гепатоцита, μm^2 / Hepatocyte nuclear area, μm^2	Площадь цитоплазмы, μm^2 / Cytoplasm area, μm^2	Ядерно-цитоплазматическое отношение, % / Nuclear-cytoplasmic ratio, %
К-	$31,51 \pm 0,86$	$246,69 \pm 6,28$	13,00
К+	$36,35 \pm 1,28^*$	$217,21 \pm 6,74^*$	16,00
ТАА+Адеметионин TAA + Ademetionine	$42,13 \pm 1,42^*$	$217,08 \pm 8,00^*$	19,00
ТАА+МГ-10 TAA+MG-10	$44,52 \pm 1,72^*$	$229,58 \pm 7,17^*$	19,00

Примечание. * статистически значимые различия с группой отрицательного контроля.

Note. * statistically significant differences with the negative control group.

Таблица 2 / Table 2

Морфометрические показатели печени крыс через 100 дней эксперимента
Morphometric indices of rat liver after 100 days of the experiment

Группы / Groups	Площадь ядра гепатоцита, μm^2 / Hepatocyte nuclear area, μm^2	Площадь цитоплазмы, μm^2 / Cytoplasm area, μm^2	Ядерно-цитоплазматическое отношение, % / Nuclear-cytoplasmic ratio, %
К-	$29,15 \pm 0,55$	$179,75 \pm 3,22$	16,00
К+	$43,03 \pm 1,73^*$	$215,84 \pm 7,84^*$	20,00
ТАА+Адеметионин TAA + Ademetionine	$41,61 \pm 2,28^*$	$227,14 \pm 9,60^*$	18,00
ТАА+МГ-10 TAA+MG-10	$41,05 \pm 2,29^*$	$198,13 \pm 9,05$	20,00

Примечание. * статистически значимые различия с группой отрицательного контроля.

Note. * statistically significant differences with the negative control group.

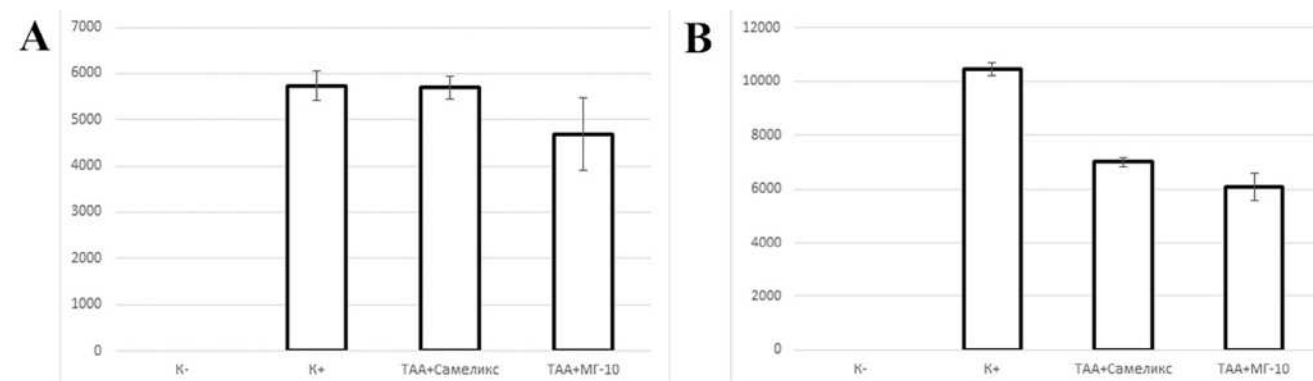


Рис. 4. Площадь разрастания соединительной ткани (μm^2) в печени крыс: А – через 50 дней эксперимента; В – через 100 дней эксперимента.

Fig. 4. The area of connective tissue proliferation (μm^2) in the liver of rats: А – after 50 days of the experiment; В – after 100 days of the experiment.

го, установлен значимый рост площади разрастания соединительной ткани.

При введении крысам ТАА защитное действие на печень по морфологическим показателям, по сравнению с адеметионином, больше выражено у препарата МГ-10. В патогенезе гепатотоксических изменений, индуцированных ТАА, существенную роль, по-видимому, играет гипоксия. Хроническое токсическое поражение печени нередко сопровождается снижением снабжения тканей кислородом и нарушением окислительного фосфорилирования, что усиливает гибель гепатоцитов и препятствует их регенерации, поскольку для восстановления клеточных структур требуется адекватный уровень оксигенации. Кроме того, формирование фиброзных изменений при гепатотоксическом воздействии зачастую связано с ухудшением кровоснабжения, которое дополнительно усугубляет дефицит кислорода и стимулирует избыточное разрастание соединительной ткани. Препарат МГ-10, обладающий выраженными антигипоксическими свойствами [21], вероятно, способствует более активному поддержанию аэробного метаболизма в гепатоцитах даже в условиях токсического стресса, что может замедлять прогрессирование фиброзных процессов. При этом серосодержащая природа обоих корректирующих препаратов (адеметионина и МГ-10) способствует синтезу глутатиона, повышающего устойчивость клеток к свободнорадикальному повреждению, возникающему

при гипоксии. Следует предположить, что при ТАА-индуцированном повреждении печени наибольший защитный эффект проявляется при сочетании препаратов с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами.

Ограничения исследования заключаются в том, что они носили предварительный поисковый характер. Для более полной оценки гепатопротекторного действия и антифиброзной активности нового комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином необходимо продолжить исследования, сопоставляя полученные результаты с другими показателями токсического действия ТАА.

Заключение

Тиаоацетамид при длительном введении в дозе 50 мг/кг м.т. вызывает гепатотоксическое действие, проявляющееся в патологических изменениях в ткани печени. Профилактическое введение комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином оказывает некоторое гепатопротекторное и антифиброзное действие.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату химических наук, старшему научному сотруднику лаборатории фармакофорных циклических систем «Уфимского Института химии УФИЦ РАН» Гимадиевой Альфии Раисовне за синтез комплексного соединения оксиметилурацила с ацетилцистеином и оказание содействия в проведении исследований.

Литература

(п.п. 6–8; 10–12; 15; 17–20; 23; 24 см. References)

- Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Рожков П.Г. и др. Проблемы стандартизации стационарной медицинской помощи в клинической токсикологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 11–5.
- Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы химической и биологической безопасности. Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда: Сборник Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Уфа, 2010: 17–9.
- Рыжов В.М., Шаповалова В.П., Рудоманова И.В. и др. Гепатобилиарная система у работающих с гепатотропными химическими веществами. *Медицина труда и промышленная экология*. 2004; 8: 41–4.
- Вышкаталюк А.Б., Семенов В.Э., Зобов В.В. и др. Синтез и первичная оценка гепатопротекторных свойств новых производных пиримидинового ряда. *Биоорганическая химия*. 2017; 43(5): 572–80. <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170> EDN: ZFQYQX
- Кудояров Э.Р., Галимова Р.Р., Бакиров А.Б. Условия труда и токсическое повреждение печени в нефтехимическом производстве (обзор литературы). *Медицина труда и экология человека*. 2023; 2: 6–19. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10201> EDN: DXFAQL
- Новгородская Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И. и др. Способ моделирования экспериментального тиаоацетамидного поражения печени у крыс. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020; 4(1): 90–5. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95> EDN: ZWHCJQ
- Кондратович И.А., Андреев В.П., Кравчук Р.И. и др. Влияние ретинола на развитие тиаоацетамид-индуцированного фиброза у крыс. *Вестник ВГМУ*. 2021; 20(6): 23–34. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.23> EDN: MBODGU
- Дергачева Д.И., Кляйн О.И., Мариничев А.А. и др. Гепатопротекторное действие полифенолов при экспериментальной токсической патологии печени, вызванной тиаоацетамидом. *Вестник РГМУ*. 2019; 6: 6–82. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.075>
- Могилевец Э. В., Гарелик П. В., Батвинков Н. И. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени. *Новости хирургии*. 2013; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-stimulyatsii-regeneratsii-pri-tsirroze-pecheni> (дата обращения: 11.03.2026).
- 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): 1098–02. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102>

22. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С., Каграманова А.В. Патогенетические подходы к лечению хронических заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом. *Фарматека*. 2009; 8(182): 26–32.
25. Ващекин Е.П., Минченко В.Н., Костюковский П.В., Родина И.В. Морфофункциональное состояние печени и почек быч-

ков при скормливании им зерна узколистного люпина. *Вестник ФГОУ ВПО Брянская ГСХА*. 2008; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnoe-sostoyanie-pecheni-i-pochek-bychkov-pri-skarmlivanii-im-zerna-uzkolistnogo-lyupina> (дата обращения: 11.03.2025).

References

1. Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Rozhkov P.G., et al. Problems of standardization of inpatient medical care in clinical toxicology. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2008; 6: 11–5. (In Russian)
2. Onishchenko G.G. Current issues of chemical and biological safety. [Sovremennye problemy gigienicheskoy nauki i meditsiny truda: Sbornik Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem]. Ufa, 2010: 17–9. (In Russian)
3. Ryzhov V.M., Shapovalova V.P., Rudomanova I.V. et al. Hepatobiliary system in workers with hepatotropic chemicals. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2004; 8: 41–4. (In Russian)
4. Vyshkatalyuk A.B., Semenov V.E., Zobov V.V. et al. Synthesis and initial evaluation of hepatoprotective properties of new pyrimidine derivatives. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2017; 43(5): 572–80. (In Russian). <https://doi.org/10.7868/S0132342317040170> EDN: ZFQYQX
5. Kudoyarov E.R., Galimova R.R., Bakirov A.B. Features of the impact of harmful chemicals on the hepatobiliary system of workers in petrochemical production (literature review). *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2023; 2: 6–19. (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10201> EDN: DXFAQL
6. Rowe I.A. Lessons from epidemiology: the burden of liver disease. *Dig Dis*. 2017; 35: 304–9. <https://doi.org/10.1159/000456580> EDN: YFCBVN
7. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahraz S., Lozano R., Mokdad A.H., Stanaway J., et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 2014; 12: 145. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y> EDN: USAMGN
8. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214: 199–210. <https://doi.org/10.1002/path.2277>
9. Novogrodskaya YA.I., Ostrovskaya O.B., Kravchuk R.I., Doroshenko E.M., Gulyaj I.E., Aleshchik A.Yu. et al. Method for modeling 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> EDN: ZWHCJQ
10. Al-Bader A., Mathew T.C., Abul H. et al. Cholangiocarcinoma and liver cirrhosis in relation to changes due to thioacetamide. *Mol Cell Biochem*. 2000; 208(1–2): 1–9. <https://doi.org/10.1023/A:1007082515548>
11. Friedman S.L. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004; 1: 98–105. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0055>
12. Ali S., Ansari K.A., Jafry M.A. et al. 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)
13. Kondratovich I.A., Andreev V.P., Kravchuk R.I. et al. The effect of retinol on the development of thioacetamide-induced fibrosis in rats. *Vestnik VGMU*. 2021; 20(6): 23–34. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.6.23> EDN: MBODGU
14. Dergacheva D.I., Klyajin O.I., Marinichev A.A. et al. Hepatoprotective effect of polyphenols in experimental toxic liver pathology caused by thioacetamide. *Vestnik RGMU*. 2019; 6: 76–82. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.075>
15. 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>
16. Mogilevets E.V., Garelik P.V., Batvinkov N.I. Methods of stimulating regeneration in liver cirrhosis. *Novosti hirurgii*. 2013; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-stimulyatsii-regeneratsii-pri-tsirroze-pecheni> (date accessed: 11.03.2026). EDN: QBNCLV
17. Wallace M.C., Hamesch K., Lunova M., Kim Y., Weiskirchen R., Strnad P., et al. Standard operating procedures in experimental liver research: thio-acetamide model in mice and rats. *Lab. Anim*. 2015; 49(1): 21–9. <https://doi.org/10.1177/0023677215573040>
18. 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> EDN: LEGPLT
19. 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
20. Munoz Torres E., Paz Bouza J.I., López Bravo A. et al. Experimental thioacetamide-induced cirrhosis of the liver. *Histol. Histo-pathol*. 1991; 6(1): 95–100.
21. Repina E.F., Bakirov A.B., Gimadieva A.R. 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*. 2022; 101(9): 1098–102. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1098-1102> EDN: ZKHVYC
22. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Agafonova N.A., Pryanishnikova A.S., Kagramanova A.V. Pathogenetic approaches to the treatment of chronic liver diseases with intrahepatic cholestasis. *Far-mateka*. 2009; 8(182): 26–32.
23. Plauth M., Schütz E.T. Cachexia in liver cirrhosis. *International journal of cardiology*. 2002; 85(1): 83–7. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(02\)00236-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(02)00236-X) PMID: 12163212
24. Wang Z., Jeffrey G.P., Huang Y., De Boer B., Garas G., Wallace M., Adams L.A. Liver fibrosis quantified by image morphometry predicts clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology International*. 2023; 17(5): 1162–9. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10564-3> EDN: WWINXS
25. Vashchekin E.P., Minchenko V.N., Kostyukovskij P.V., Rodina I.V. Morphofunctional state of the liver and kidneys of bulls when fed with grains of narrow-leaved lupine. *Vestnik FGOU VPO Bryanskaya GSKHA*. 2008; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfofunktsionalnoe-sostoyanie-pecheni-i-pochek-bychkov-pri-skarmlivanii-im-zerna-uzkolistnogo-lyupina> (data obrashcheniya: 11.03.2025).

Сведения об авторах:

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

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

Хуснутдинова Надежда Юрьевна, науч. сотр. лаб. токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: h-n-yu@yandex.ru

Ахмадеев Айдар Ринатович, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: dgaar87@gmail.com

Гизатуллина Алина Анваровна, мл. науч. сотр. лаб. генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: alinagisa@yandex.ru

Якупова Татьяна Георгиевна, мл. науч. сотр. лаб. генетики отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: karriden@gmail.com

Хмель Александра Олеговна, мл. науч. сотр. лаб. токсикологии отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», e-mail: khmel.al01@gmail.com

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

Каримов Денис Олегович, канд. мед. наук, зав. отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»; вед. науч. сотр. отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», e-mail: karimovdo@gmail.com