

Влияние возраста на эффективность комплексной терапии экспериментального цирроза печени

А.В. Пахомова^{1,2}, О.В. Першина^{1,2}, Э.С. Пан¹, Л.А. Сандрикина^{1,2}, В.А. Крупин¹,
Л.В. Когай¹, Н.В. Позднякова², И.А. Узянбаев^{1,2}

¹ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Цирроз печени, широко распространенное заболевание во всем мире, может быть следствием различных причин, таких как гепатиты, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя. Эффективность терапии цирроза печени низкая, так как назначенные препараты не способствуют регрессии фиброза и восстановлению гепатоцитов. Поэтому исследование и разработка новых методов лечения цирроза печени остаются актуальной задачей. При этом следует учитывать возрастные особенности течения заболевания и реакции на терапию. Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность комплексного лечения цирроза печени у самцов крыс Wistar разного возраста. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 12- и 36-недельных самцах крыс Wistar. Цирроз печени индуцировали введением 40%-го масляного раствора CCl_4 животным, получавшим 5%-й раствор этанола и глюкозы в свободном доступе на протяжении всего эксперимента. Комплексное лечение проводили по схеме: кетансерин с 85-х по 95-е сутки от первого введения CCl_4 , резерпин на 96-е и 100-е сутки, фактор роста эндотелия с 96-х по 102-е сутки, фактор роста гепатоцитов на 100-е сутки. В сыворотке крови измеряли содержание общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), АсАТ, АлАТ и холестерина. На гистологических препаратах печени оценивали воспаление, фиброз и степень повреждения печени, подсчитывали количество капилляров и площадь соединительной ткани. **Результаты.** При курсовом введении CCl_4 и алкоголя у крыс обеих возрастных групп в ткани печени отмечалось развитие мультилобулярного цирроза, уменьшение количества синусоидных капилляров, увеличение площади соединительной ткани в печени, повышение уровней сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ. Комплексное лечение животных с циррозом печени приводило к снижению интенсивности воспалительной инфильтрации паренхимы печени, уменьшению площади соединительной ткани в печени (у 12-недельных крыс на 22 %, у 36-недельных крыс на 57 %), увеличению количества синусоидных капилляров в печени, значительному снижению уровней сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ, у 36-недельных крыс отмечалась нормализация содержания общего и прямого билирубина. **Заключение.** Продемонстрирована перспективность комплексного подхода для лечения токсического цирроза печени у крыс разных возрастных групп: политерапия препятствует развитию воспалительной реакции, уменьшает площадь соединительной ткани и повреждения в печени, способствует нормализации биохимических показателей сыворотки крови, при этом у 36-недельных крыс эффекты препаратов более выражены, чем у 12-недельных.

Ключевые слова: экспериментальный цирроз печени, комплексное лечение, кетансерин, резерпин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов, возрастные особенности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарят Н.Н. Ермакову за помощь в проведении экспериментальных исследований.

Автор для переписки. Пахомова А.В., e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Для цитирования. Пахомова А.В., Першина О.В., Пан Э.С., Сандрикина Л.А., Крупин В.А., Когай Л.В., Позднякова Н.В., Узянбаев И.А. Влияние возраста на эффективность комплексной терапии экспериментального цирроза печени. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):118–127. doi: 10.18699/SSMJ20260213

The influence of age on the effectiveness of complex therapy for experimental liver cirrhosis

A.V. Pakhomova^{1,2}, O.V. Pershina^{1,2}, E.S. Pan¹, L.A. Sandrikina^{1,2}, V.A. Krupin¹, L.V. Kogai¹, N.V. Pozdnyakova², I.A. Uzianbaev^{1,2}

¹ Goldberg ED Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of RAS

634028, Tomsk, Lenina ave., 3

² Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia

634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

Abstract

Liver cirrhosis, a widespread disease worldwide, can be the result of various causes, such as hepatitis, obesity, and excessive alcohol consumption. The effectiveness of liver cirrhosis therapy is low, as the prescribed medications do not promote the regression of fibrosis or the regeneration of hepatocytes. Therefore, the research and development of new treatment methods for liver cirrhosis remains a pressing task. It is also important to consider age-related features in the course of the disease and responses to therapy. Purpose of the study was to investigate the therapeutic effectiveness of multicomponent therapy for liver cirrhosis in male Wistar rats of different ages. **Material and methods.** Experiments were performed on 12- and 36-week-old male Wistar rats. Liver cirrhosis was induced by 40% oil solution of CCl₄ to animals that received 5% ethanol solution and glucose which were freely available throughout the experiment. Polytherapy was carried out according to the following scheme: ketanserin from 85 to 95 days after the first administration of CCl₄, reserpine on days 96 and 100, endothelial growth factor from 96 to 102 days, hepatocyte growth factor on day 100. The content of total and direct bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and cholesterol was measured in the blood serum. On histological preparations of the liver, inflammation, fibrosis and the degree of liver damage were assessed, the number of capillaries and the area of connective tissue were calculated. **Results.** With a course of administration of CCl₄ and alcohol in rats of both age groups, the development of multilobular cirrhosis, a decrease in the number of sinusoidal capillaries, an increase in the area of connective tissue were noted in the liver tissue and the levels of serum alkaline phosphatase, AST and ALT. Polytherapy of animals with the liver cirrhosis led to a decrease in the intensity of inflammatory infiltration of the liver parenchyma, a decrease in the area of connective tissue in the liver (by 22 % in 12-week-old rats, by 57 % in 36-week-old rats), an increase in the number of sinusoidal capillaries in the liver, a significant decrease in the levels of serum alkaline phosphatase, AST and ALT. In 36-week-old rats, normalization of total and direct bilirubin was observed. **Conclusions.** The promise of an integrated approach for the treatment of toxic liver cirrhosis in rats of different age groups has been demonstrated: polytherapy prevents the development of the inflammatory reaction, reduces the area of connective tissue and damage in the liver, helps normalize biochemical parameters of blood serum, while in 36-week-old rats the effects of the drugs were more pronounced in comparison with 12-week-old animals.

Key words: liver cirrhosis, complex treatment, ketanserin, reserpine, vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor, age-related features.

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

Acknowledgments. The authors thank N.N. Ermakova for assistance in conducting the experimental studies.

Correspondence author. Pakhomova A.V., e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Citation. Pakhomova A.V., Pershina O.V., Pan E.S., Sandrikina L.A., Krupin V.A., Kogai L.V., Pozdnyakova N.V., Uzianbaev I.A. The influence of age on the effectiveness of complex therapy for experimental liver cirrhosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):118–127. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260213

Введение

Печень является жизненно важным органом, и ее заболевания остаются серьезной проблемой здравоохранения. Ежегодно статистика фикси-

рует свыше двух миллионов летальных исходов, причиной которых становятся заболевания печени, при этом около 1,3 млн случаев обусловлены циррозом печени (ЦП) и его последствиями [1]. В

Российской Федерации болезни печени и, в частности, ЦП являются одной из основных гастроэнтерологических причин смерти [2]. ЦП представляет собой прогрессирующую стадию фиброза печени, развивающуюся в результате воздействия различных факторов, таких как вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, неалкогольная жировая болезнь печени, а также аутоиммунные процессы [3]. ЦП возникает в результате различных механизмов повреждения печени, но все они приводят к некровоспалительному процессу и фиброгенезу. Гистологически ЦП характеризуется диффузной узловой регенерацией, окруженной плотными фиброзными перегородками с последующим отмиранием паренхимы и коллапсом структур печени [4]. Хотя методы лечения ЦП активно развиваются на протяжении многих лет, все же заболевание носит необратимый характер, и его терапия является симптоматической, а на терминальной стадии единственным методом лечения остается трансплантация печени [5], которой большинство пациентов не дожидается из-за нехватки доноров, высокой стоимости и иммунного отторжения. Более того, трансплантация печени возможна не для всех больных ЦП [5].

Клеточная терапия имеет определенные преимущества перед пересадкой печени, тем не менее эффективная трансплантация гепатоцитов предполагает восстановление лишь 1 % функциональной ткани печени [6]. В настоящее время различные клеточные терапевтические стратегии, изучаемые у пациентов с ЦП, включают инфузию аутологичных гепатоцитов, стволовых клеток печени плода, дифференцированных или недифференцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и др. При этом убедительных доказательств улучшения выживаемости без трансплантации или устойчивого улучшения показателей тяжести заболеваний печени при использовании этих методов лечения не получено [7]. ЦП приводит к различным осложнениям (печеночной недостаточности, портальной гипертензии, повышенному риску канцерогенеза), что обуславливает неблагоприятный прогноз, поэтому разработка новых методов его лечения является важной задачей [3]. В то же время не исключается зависимость фармакологического эффекта от возраста.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности комплексного лечения (кетансерин, резерпин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов) ЦП у самцов крыс Wistar разного возраста.

Материал и методы

Работа проведена с использованием самцов крыс Wistar, возраст составлял 12 ($n = 24$) и 36 ($n = 24$) недель. Все процедуры с животными осуществлялись в строгом соответствии с этическими нормами, закрепленными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (протокол № 167A032020 от 10.03.2020).

Животные были случайным образом разделены на три группы в каждой возрастной категории: 1-я группа – интактные крысы, 2-я группа – крысы с ЦП, 3-я группа – крысы с ЦП, получавшие лечение. Модель ЦП воспроизводили внутрижелудочным введением 40%-го масляного раствора CCl_4 («ЭКОС-1», Россия) в объеме 0,2 мл на 100 г массы тела 1 раз в неделю в течение всего периода исследования и водного раствора, содержащего по 5 % этанола и глюкозы, который находился в свободном доступе [8]. Схема терапии (срок указан от первого введения CCl_4): 1-й этап – внутрибрюшинное введение раствора кетансерина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 0,2 мг/кг с 85-х по 95-е сутки, 2-й этап – внутрибрюшинное введение резерпина (Sigma-Aldrich) в дозе 1 мг/кг на 96-е и 100-е сутки, 3-й этап – внутривенное введение фактора роста эндотелия сосудов (Sigma-Aldrich) в дозе 200 нг/животное с 96-х по 102-е сутки, 4-й этап – внутривенное введение фактора роста гепатоцитов (Sigma-Aldrich) в дозе 300 нг/животное на 100-е сутки [9]. Растворителем для кетансерина, резерпина, фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста гепатоцитов служил 0,9%-й раствор NaCl, животные 2-й группы каждой возрастной категории в аналогичных условиях получали растворитель в эквивалентном объеме. Крыс выводили из эксперимента передозировкой CO_2 .

С использованием автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter AU480 (США) и стандартных наборов реагентов фирмы Beckman Coulter в сыворотке крови определяли концентрацию общего и прямого билирубина, холестерина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), АсАТ, АлАТ.

Гистологическое исследование препаратов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, применяли для оценки выраженности воспалительных изменений, степени фиброза и общего характера повреждения ткани печени. Для изу-

чения состояния микроциркуляторного русла гистологические срезы анализировали с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, ФРГ) при увеличении 16×. На каждом срезе определяли количество капилляров в пяти последовательных полях зрения [10]. Для количественной оценки площади соединительной ткани гистологические срезы печени окрашивали по методу ван Гизона с использованием пикрофуксина. Для каждого животного были получены микрофотографии срезов ткани печени при 100-кратном увеличении. Площадь, занимаемую соединительной тканью, определяли с помощью функции подсчета площади объекта в изображении и рассчитывали по формуле

$$X = \Sigma a \times 100 / (S - \Sigma b),$$

где Σa – сумма пикселей, занятых тканью с фиброзом на всей поверхности среза одного образца; S – количество пикселей, соответствующих всей площади изображения; b – сумма пикселей, занимаемых пустой частью слайда [8].

Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего (SEM). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое введение CCl_4 в сочетании с этанолом приводило к формированию мультилобулярного ЦП у подопытных животных как молодой, так и зрелой возрастных групп (рис. 1, б). Гистологический анализ выявил признаки воспаления в портальных трактах, характеризующиеся скоплением лимфоцитов и гистиоцитов. Наблюдались фокальные некрозы гепатоцитов, распространяющиеся по периферии долек. В результате обширных некротических изменений формировались разрастания соединительной ткани, образующие капсулы вокруг небольших островков сохранившейся паренхимы, формируя так называемые ложные дольки. Внутри ложных долек обнаруживались как участки свежих некрозов, так и признаки регенерации печеночной ткани. В гепатоцитах ложных долек отмечались признаки дистрофических изменений, включая жировую и гидропическую дистрофию. Встречались аномальные гепатоциты увеличенных размеров с гиперхромными ядрами, а также клетки с пикнотизированными ядрами, свидетельствующие о клеточной гибели. Нарушение балочного строения печеночной ткани приводило к дезорганизации желчных и кровеносных ка-

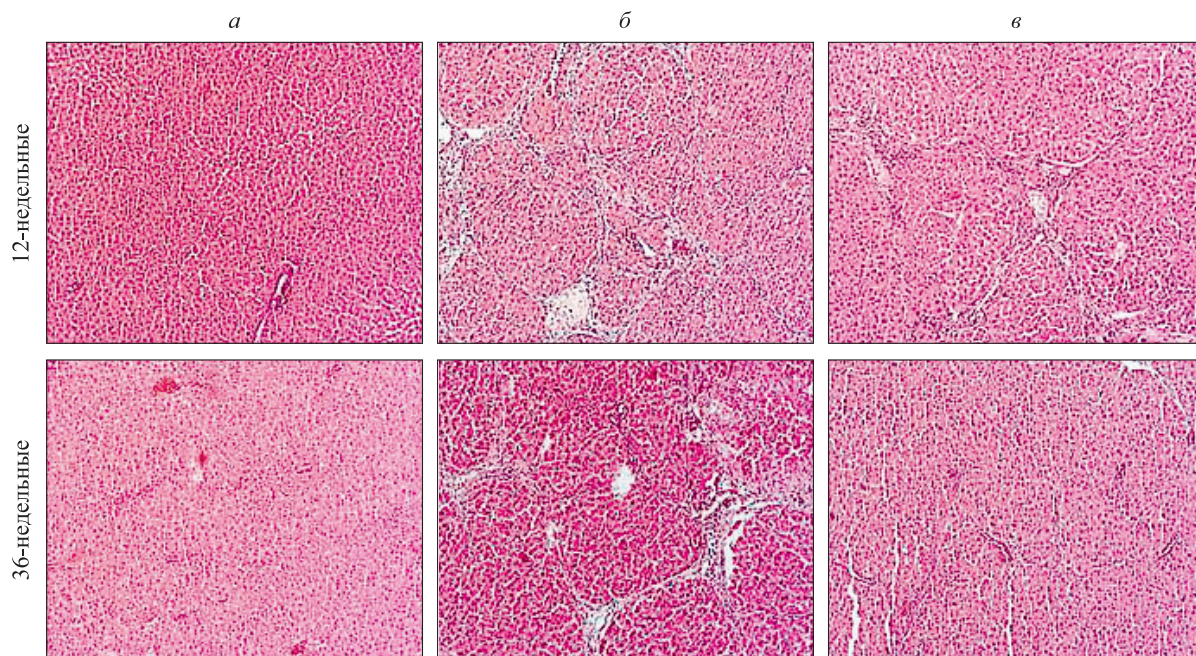


Рис. 1. Печень 12-недельных и 36-недельных самцов крыс Wistar интактного контроля (а), с ЦП (б) и с ЦП, получавших комплексное лечение (в). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

Fig. 1. The liver of 12-week-old and 36-week-old male Wistar rats of intact control (a), with liver cirrhosis (б) and with liver cirrhosis treated with complex treatment (в). Hematoxylin and eosin staining, ×100

Таблица 1. Количество синусоидных капилляров и площади соединительной ткани в печени самцов крыс Wistar разного возраста**Table 1.** The number of sinusoidal capillaries and the area of connective tissue in the liver of male Wistar rats of different ages

Группа	Количество синусоидных капилляров		Площадь соединительной ткани, %	
	12-недельные крысы	36-недельные крысы	12-недельные крысы	36-недельные крысы
Интактный контроль	10,66 ± 0,35	10,40 ± 0,39	6,69 ± 1,11	7,76 ± 2,57
ЦП	6,20 ± 0,42*	8,10 ± 0,34*#	24,97 ± 5,43*	29,76 ± 0,50*
ЦП + терапия	10,00 ± 0,33^	9,67 ± 0,35^	16,57 ± 5,16*^	12,70 ± 1,46^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы интактного контроля, # – 12-недельных животных той же группы, ^ – группы животных с ЦП.

пилляров, сопровождаемая признаками холестаза (см. рис. 1, б). Несмотря на общую схожесть гистологической картины, степень выраженности патологических изменений в печени была более значительной у 12-недельных крыс по сравнению с 36-недельными особями.

У 12-недельных животных с индуцированным ЦП комплексное лечение, включающее кетансерин, резерпин, фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста гепатоцитов, демонстрировало существенное снижение дистрофических изменений в гепатоцитах, проявляющееся в уменьшении жировой и белковой дистрофии (рис. 1, в). Терапия также приводила к ослаблению воспалительного процесса в печеночной ткани, уменьшению числа погибших гепатоцитов и сокращению площади фиброзной ткани. Визуально отмечалось появление обширных зон печени с нормальной гистологической структурой. Кроме того, наблюдалась стимуляция регенеративных процессов в печени, о чем свидетельствовали увеличение размеров гепатоцитов, гипертрофия ядер и появление двуядерных клеток. У 36-недельных крыс, получавших комплексное лечение на фоне ЦП, была слабо выраженная дольчатость паренхимы печени вследствие незначительного разрастания фиброзной ткани, жировая дистрофия практически не встречалась, воспалительные инфильтраты были единичными (см. рис. 1, в). Таким образом, у животных обеих возрастных групп, получавших терапию, замедлялось прогрессирование патологических изменений в печени – снижалась интенсивность воспалительных и дистрофических процессов, а также ингибировалось отложение фиброзной ткани в паренхиме.

При исследовании микроциркуляторного русла у животных с ЦП также обнаружены патологические изменения. Так, количество синусоидных

капилляров у крыс с ЦП в обеих возрастных группах было статистически значимо меньше, чем у животных контрольной группы того же возраста (табл. 1). Эти изменения были более выражены у 12-недельных, чем у 36-недельных животных. У крыс, получавших комбинированную терапию, количество синусоидных капилляров увеличивалось по сравнению с нелечеными животными с ЦП того же возраста (см. табл. 1).

Интенсивное повреждение гепатоцитов, вызванное СС14 и алкоголем, у 12-недельных крыс приводило к значительному увеличению активности в сыворотке крови ЩФ, АсАТ и АлАТ (в 6,5, 16,5 и 31,0 раза соответственно), содержания общего и прямого билирубина, холестерина (в 5,0, 7,5 и 1,7 раза соответственно) по сравнению с интактными животными (табл. 2). У 36-недельных крыс с ЦП наблюдалось повышение активности ЩФ в 2,6 раза, АсАТ – в 1,4 раза, АлАТ – в 1,5 раза, концентрации прямого билирубина – в 4,0 раза, общего билирубина – в 3,0 раза. Важно отметить, что у 36-недельных крыс с ЦП уровень холестерина практически не менялся. Комбинированная терапия привела к существенному снижению активности сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ у крыс с ЦП обеих возрастных групп, а у 36-недельных крыс наблюдалась нормализация содержания общего и прямого билирубина (см. табл. 2).

Индукция ЦП вызывала значительное увеличение площади соединительной ткани в печени крыс обеих возрастных групп (рис. 2, б, см. табл. 1). Применение комбинированной терапии способствовало ее уменьшению на 22 % у 12-недельных крыс и на 57 % у 36-недельных крыс по сравнению с соответствующими группами нелеченых животных (рис. 2, в, см. табл. 1).

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови самцов крыс Wistar разного возраста

Table 2. Biochemical parameters of blood serum of male Wistar rats of different ages

Показатель	12-недельные крысы			36-недельные крысы		
	Интактный контроль	ЦП	ЦП + терапия	Интактный контроль	ЦП	ЦП + терапия
Активность ЩФ, Ед/л	113,00 ± 10,00	739,00 ± 72,00*	371,00 ± 35,00*,^	94,1 ± 12,82	244,775 ± 88,48*.#	107,14 ± 22,58#
Активность АЛАТ, Ед/л	48,00 ± 5,00	1503,00 ± 144,00*	126,00 ± 13,00*,^	30,8 ± 7,63	47,275 ± 6,91#	36,98 ± 2,53#
Активность АсАТ, Ед/л	154,00 ± 13,00	2534,00 ± 247,00*	389,00 ± 36,0*,^	128,55 ± 14,00	181,775 ± 28,25#	124,8 ± 11,62#
Содержание билирубина прямого, мкмоль/л	0,53 ± 0,06	3,95 ± 0,31*	4,13 ± 0,37*	0,33 ± 0,10	1,35 ± 0,69	0,3 ± 0,05*.#
Содержание билирубина общего, мкмоль/л	1,93 ± 0,18	9,20 ± 0,89*	8,02 ± 0,74*	1,8 ± 0,47	5,23 ± 1,98	1,52 ± 0,34#
Содержание холестерина, мкмоль/л	1,52 ± 0,14	2,61 ± 0,24*	2,91 ± 0,26*	2,97 ± 0,56	2,29 ± 0,25	2,79 ± 0,37

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы интактного контроля, # – 12-недельных животных той же группы, ^ – группы животных с ЦП.

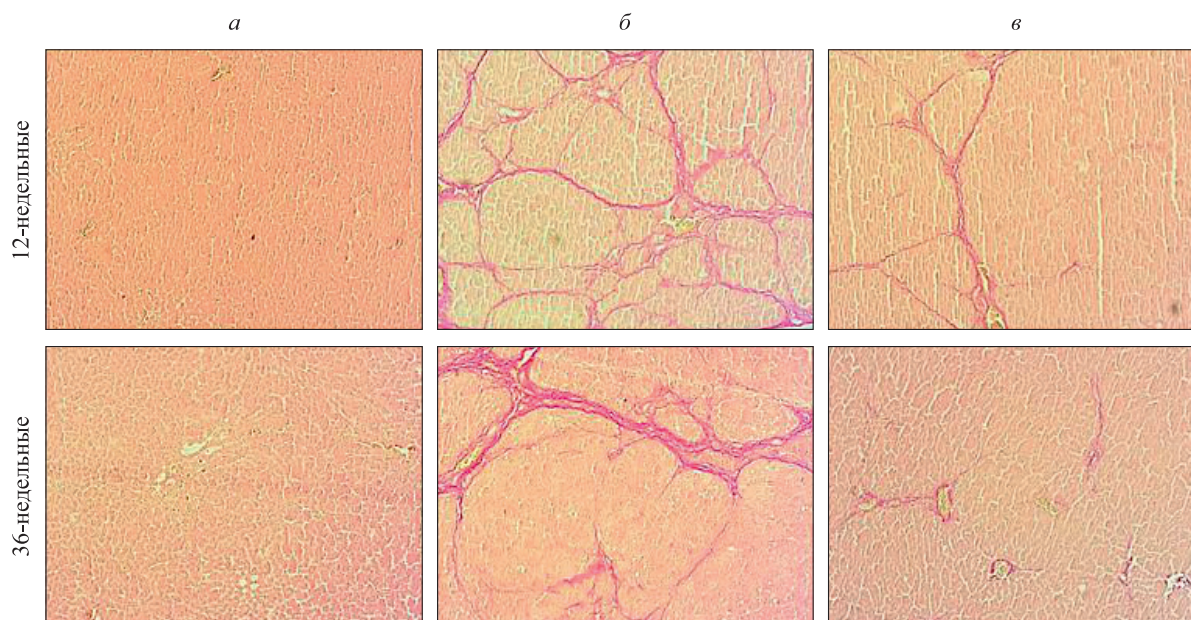


Рис. 2. Печень 12-недельных и 36-недельных самцов крыс Wistar интактного контроля (а), с ЦП (б) и с ЦП, получавших комплексное лечение (в). Окраска пикрофуксином по ван Гизону, увеличение $\times 100$

Fig. 2. The liver of 12-week-old and 36-week-old male Wistar rats of intact control (a), with liver cirrhosis (б) and with liver cirrhosis treated with polytherapy (в). Van Gieson staining, $\times 100$

Обсуждение

ЦП – широко распространенное заболевание во всем мире [11], которое ежегодно уносит около миллиона жизней [12]. В настоящее время лечение ЦП сосредоточено на замедлении его прогрессирования и устранении осложнений. Отказ от алкоголя и соблюдение диеты являются необходимым условием для положительного ответа на проводимую терапию [13, 14]. Единственным эффективным вариантом лечения ЦП для пациентов с печеночной недостаточностью на терминальной стадии является трансплантация печени, которая имеет значительные ограничения, включая нехватку донорских органов, высокий риск отторжения трансплантата, продолжительную иммуносупрессивную терапию и риск развития злокачественных опухолей [15].

Возрастные особенности развития и течения ЦП на сегодняшний день не учитываются ни в одной из схем лечения данной патологии. Согласно методическим рекомендациям по доклиническому исследованию лекарственных средств, в физиологических и фармакологических работах часто используются крысы в возрасте 2–5 месяцев. Важно учитывать, что физиологическое состояние взрослых крыс может меняться в зависимости от их точного возраста, что способно сказываться на итогах экспериментов [16]. В предыдущем исследовании мы показали, что изменения в организме, происходящие с возрастом на клеточном и биохимическом уровнях, определяют повышенную предрасположенность к развитию хронических заболеваний печени [17]. Кроме того, мы обнаружили, что кетансерин обладает антифибротической активностью, при этом у старых крыс эффекты препарата были более выражены, чем у молодых [8]. Установлено, что применение симпатолитика резерпина при легочном фиброзе приводит к уменьшению инфильтрации ткани воспалительными клетками и препятствует отложению соединительной ткани в паренхиме легких у мышей в условиях введения блеомицина [18]. Фактор роста гепатоцитов подавляет апоптоз гепатоцитов, но способствует апоптозу миофибробластов, ответственных за фиброз тканей [19]. Печень известна своей высокой регенеративной способностью посредством пролиферации гепатоцитов, однако при хроническом повреждении пролиферация гепатоцитов истощается. F. Rizvi с соавторами в качестве терапевтического средства для ускорения преобразования билиарных эпителиальных клеток в гепатоциты показали эффективность фактора роста эндотелия сосудов [20]. Исходя из вышеизложенного, нами разработан комплексный терапевтический подход к лечению

ЦП, основанный на последовательной коррекции ключевых патологических механизмов: купировании воспалительного процесса, редукции фиброза, стимуляции ангиогенеза и активации неогенеза гепатоцитов. Новизна предложенного метода заключается в комбинированном и последовательном применении кетансерина, резерпина, фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста гепатоцитов в терапии экспериментального ЦП у крыс разных возрастных групп. На модели токсического ЦП у 12-недельных крыс нами показано, что такая комплексная терапия оказывает выраженное противовоспалительное, антифибротическое действие, происходит восстановление функции печени [9, 21]. Дальнейший научный интерес заключался в сравнении эффективности нового способа лечения ЦП у крыс более старшего возраста с ранее полученными результатами у молодых животных.

Сравнительное исследование гистологических параметров выявило возрастные различия в течении токсического ЦП. В частности, у 12-недельных крыс наблюдалась более выраженная воспалительная реакция, а также более значительные повреждения сосудов, гепатоцитов и других структур печени по сравнению с 36-недельными крысами (см. рис. 1). Формирование ЦП сопровождалось замещением функциональной паренхимы печени фиброзной тканью. Гистологическое исследование образцов печени, окрашенных по методу ван Гизона, показало увеличение площади соединительной ткани почти в 4 раза по сравнению с интактным контролем у животных обеих возрастных групп (см. рис. 2, табл. 1). Кроме того, значительное повреждение гепатоцитов под воздействием токсических факторов отразилось на биохимических показателях крови у крыс обеих возрастных групп: наблюдалось повышение активности АсАТ, АлАТ, ЩФ, уровня общего и прямого билирубина относительно интактного контроля, причем эти изменения были более выражены у 12-недельных крыс, чем у 36-недельных (см. табл. 2).

Известно, что этанол и другие гепатотоксичные факторы негативно влияют на микроциркуляцию в печени, вызывая структурные изменения в синусоидных капиллярах [22]. Прогрессирующий фиброз приводит к ремоделированию сосудистой сети и дефенестрации синусоидов, что ухудшает газообмен, фильтрацию и кровоснабжение печени [23, 24]. Токсическое воздействие CCl_4 и этилового спирта на капилляры печени приводило к уменьшению количества синусоидных капилляров у 12-недельных (на 42 %) и 36-недельных крыс (на 22 %) по сравнению с

контрольными животными соответствующего возраста (см. табл. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном повреждении печени под воздействием CCl_4 и этанола у 12-недельных крыс по сравнению с 36-недельными животными. Это может быть объяснено гормональными изменениями, происходящими в организме с возрастом: снижается уровень половых гормонов [25], которые принимают участие в регуляции биохимических процессов в печени [26]. Следует отметить, что возраст животных является критическим фактором при моделировании ЦП, влияя на скорость фиброгенеза, выраженность воспаления, способность к регенерации и ответ на токсические воздействия [17, 27]. Поэтому при разработке терапевтических подходов перспективно проводить исследования на животных разных возрастных групп.

Далее мы изучили влияние политерапии на измененные морфофункциональные показатели печени при циррозе. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что поликомпонентная терапия экспериментального ЦП в обеих возрастных группах приводила к значительному снижению выраженности жировой и белковой дистрофии гепатоцитов, а также к ослаблению интенсивности воспалительной инфильтрации паренхимы печени. Отмечалось уменьшение образования соединительной ткани в печени у 12-недельных животных на 22 % и у 36-недельных крыс на 57 % по сравнению с животными соответствующих возрастных групп с ЦП без лечения (см. табл. 1). При этом наблюдалось усиление процессов регенерации печеночных клеток, что подтверждается наличием крупных гепатоцитов с гипертрофией ядер и увеличением числа двуядерных клеток. В обеих возрастных группах животных, получавших поликомпонентную терапию, увеличивалось количество синусоидных капилляров в печени по сравнению с животными соответствующего возраста с ЦП без лечения (см. табл. 1). Кроме того, под влиянием политерапии происходила нормализация функционального состояния печени: значительно снижалась активность сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ, а у 36-недельных крыс еще и нормализовалось содержание общего и прямого билирубина (см. табл. 2).

Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что предложенная терапия демонстрирует противовоспалительный и антифибротический эффекты, стимулирует процессы регенерации в печени.

Заключение

В ходе экспериментов на модели ЦП у крыс разных возрастных групп установлено, что патологические изменения в печени проявляются по-разному в зависимости от возраста, а комплексное лечение оказывает выраженное противовоспалительное и антифибротическое действие, стимулирует рост новых сосудов и образование новых гепатоцитов в печени, что способствует восстановлению ее функций. Важно отметить, что у 36-недельных крыс политерапия продемонстрировала более выраженный терапевтический эффект, чем у 12-недельных.

Список литературы / References

1. Wang W., Zhuang Z., Song Z., Zhao Y., Huang T. Sleep patterns, genetic predisposition, and risk of chronic liver disease: A prospective study of 408,560 UK Biobank participants. *J. Affect. Disord.* 2024;352: 229–236. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.010
2. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. *Доктор.Ру.* 2021;20(4):21–25. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
3. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The burden of hepatic cirrhosis in the modern world. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2021;20(4):21–25. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25
4. Nishikawa K., Osawa Y., Kimura K. Wnt/ β -catenin signaling as a potential target for the treatment of liver cirrhosis using antifibrotic drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10):3103. doi: 10.3390/ijms19103103
5. Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749–1761. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5
6. Tian S., Guo, G., Zhou X., Liu Y., Jia G., Zheng L., Cui L., Wang K., Zhang M., Sun K., Ma S., Yang C., Zhou X., Guo C., Shang Y., Han Y. Identifying optimal candidates for autologous peripheral blood stem cell therapy in patients with decompensated liver cirrhosis: a prognostic scoring system. *Stem. Cell Res. Ther.* 2024;15(1):8. doi: 10.1186/s13287-023-03622-y
7. Dwyer B.J., Macmillan M.T., Brennan P.N., Forbes S.J. Cell therapy for advanced liver diseases: Repair or rebuild. *J. Hepatol.* 2021;74(1):185–199. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.014
8. Philips C.A., Augustine P., Ahamed R., Rajesh S., George T., Valiathan G.C., John S.K. Role of granulocyte colony-stimulating factor therapy in cirrhosis, 'Inside any deep asking is the answering'. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2019;7(4):371–383. doi: 10.14218/JCTH.2019.00034
9. Пан Э.С., Пахомова А.В., Ермакова Н.Н., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Жукова М.А., Сандрикина Л.А., Путрова О.Д., Когай Л.В., Першина О.В., Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Возрастные

особенности эффектов кетансерина при экспериментальном циррозе печени. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2022;174(8):166–171. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-8-166-171

Pan E.S., Pakhomova A.V., Ermakova N.N., Afanas'ev S.A., Rebrova T.Yu., Zhukova M.A., Sandrikinina L.A., Putrova O.D., Kogai L.V., Pershina O.V., Dygai A.M., Skurikhin E.G. Age-related feature of ketanserin effects in experimental liver cirrhosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;174(2):205–209. doi: 10.1007/s10517-023-05674-9

9. Пахомова А.В., Пан Э.С., Ермакова Н.Н., Першина О.В., Сандрикина Л.А., Жукова М.А., Когай Л.В., Крупин В.А., Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Способ лечения цирроза печени. Пат. РФ № 2800017; опубл. 14.07.2023.

Pakhomova A.V., Pan E.S., Ermakova N.N., Pershina O.V., Sandrikinina L.A., Zhukova M.A., Kogai L.V., Krupin V.A., Dygai A.M., Skurikhin E.G. Method of treating liver cirrhosis. Patent RF № 2800017; published 14.07.2023. [In Russian].

10. Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Фомина Т.И. Параметры капиллярной сети коры головного мозга крыс линии SHR в периоды развития артериальной гипертензии и стабильно высокого артериального давления. *Рос. физиол. ж.* 2016;102(5):558–566.

Plotnikov M.B., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidekhnemova A.V., Shamanaev A.Yu., Fomina T.I. Parameters of cerebral cortex capillary network in SHR rats during the development of arterial hypertension and stable high blood pressure. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology (J. Evol. Biochem. Physiol.)*. 2016;102(5):558–566. [In Russian].

11. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X

12. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

13. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306–333. doi: 10.1002/hep.30866

14. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaka Y., Ueno Y., Ogawa K., Kawaguchi T., Kurosaki M., Sakaida I., Shimizu M., Taniai M., Terai S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hidaka H., Miwa H., Chayama K., Enomoto N., Shimosegawa T., Takehara T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *J. Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x

15. Marroni C.A., Fleck A.M. Jr, Fernandes S.A., Galant L.H., Mucenic M., de Mattos Meine M.H., Marriante-Neto G., Brandão A.B.M. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(26):2785–2805. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2785

16. Sudakov S.K., Alekseeva E.V., Nazarova G.A., Bashkatova V.G. Age-related individual behavioural characteristics of adult Wistar rats. *Animals (Basel)*. 2021;11(8):2282. doi: 10.3390/ani11082282

17. Першина О.В., Узьянбаев И.А., Пахомова А.В., Пан Э.С., Когай Л.В., Ермакова Н.Н., Сандрикина Л.А., Курбатов Б.К., Крупин В.А. Стволовые и прогениторные клетки и функциональная активность печени крыс Вистар разного возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(5):95–103. doi: 10.18699/SSMJ20240511

Pershina O.V., Uzyanbaev I.A., Pakhomova A.V., Pan E.S., Kogai L.V., Ermakova N.N., Sandrikinina L.A., Kurbatov B.K., Krupin V.A. Stem and progenitor cells and functional activity of the liver of wistar rats of different ages. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):95–103. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240511

18. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Крупин В.А. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. М.: РАН, 2018. 200 с.

Dygai A. M., Skurikhin E.G., Krupin V.A. Pulmonary fibrosis and stem cells: new treatment approaches. Moscow: RAN, 2018. 200 p. [In Russian].

19. Nakamura T., Sakai K., Nakamura T., Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;(Suppl. 1):188–202. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06549.x

20. Rizvi F., Lee Y.R., Diaz-Aragon R., Bawa P.S., So J., Florentino R.M., Wu S., Sarjoo A., Truong E., Smith A.R., Wang F., Everton E., Ostrowska A., Jung K., Tam Y., Muramatsu H., Pardi N., Weissman D., Soto-Gutierrez A., Shin D., Gouon-Evans V. VEGFA mRNA-LNP promotes biliary epithelial cell-to-hepatocyte conversion in acute and chronic liver diseases and reverses steatosis and fibrosis. *Cell Stem. Cell*. 2023;30(12):1640–1657.e8. doi: 10.1016/j.stem.2023.10.008

21. Ермакова Н.Н. Патогенетическое обоснование использования симпатолитика в регуляции стволовых клеток и стимуляции регенерации при экспериментальной патологии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2022.

Ermakova N.N. Pathogenetic rationale for the use of sympatholytics in the regulation of stem cells and stimulation of regeneration in experimental pathology.: Abstract of thesis ... doct. med. sci. Tomsk, 2022. [In Russian].

22. Maeso-Díaz R., Ortega-Ribera M., Fernández-Iglesias A., Hide D., Muñoz L., Hessheimer A.J., Vila S., Francés R., Fondevila C., Albillos A., Peral-

ta C., Bosch J., Tacke F., Cogger V.C., Gracia-Sancho J. Effects of aging on liver microcirculatory function and sinusoidal. *Aging Cell*. 2018;17(6):e12829. doi: 10.1111/accel.12829

23. Raskopf E., Gonzalez Carmona M.A., van Cayzeele C.J., Strassburg C., Sauerbruch T., Schmitz V. Toxic damage increases angiogenesis and metastasis in fibrotic livers via PECAM-1. *BioMed Res. Int*. 2014;2014:712893. doi: 10.1155/2014/712893

24. Wake K., Sato T. "The Sinusoid" in the liver: lessons learned from the original definition by Charles Sedgwick Minot (1900). *Anat. Rec*. 2015;298(12):2071–2080. doi: 10.1002/ar.23263

25. Maliković J., Feyissa D.D., Kalaba P., Marouf B.S., Höger H., Hartmann M.F., Wudy S.A., Schul-

er G., Lubec G., Aradska J., Korz V. Age and cognitive status dependent differences in blood steroid and thyroid hormone concentrations in intact male rats. *Behav. Brain Funct*. 2019;15(1):1–10. doi: 10.1186/s12993-019-0161-3

26. Kasarinaite A., Sinton M., Saunders P.T.K., Hay D.C. The influence of sex hormones in liver function and disease. *Cells*. 2023;12(12):1604. doi: 10.3390/cells12121604

27. Zhang G., Cui R., Kang Y., Qi C., Ji X., Zhang T., Guo Q., Cui H., Shi G. Testosterone propionate activated the Nrf2-ARE pathway in ageing rats and ameliorated the age-related changes in liver. *Sci. Rep*. 2019;9(1):18619. doi: 10.1038/s41598-019-55148-0

Сведения об авторах:

Пахомова Ангелина Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0725-1323,

e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Першина Ольга Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0468-0272, e-mail: ovpershina@gmail.com

Пан Эдгар Сергеевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2163-7647, e-mail: artifexpan@gmail.com

Сандрикина Любовь Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva_la@mail.ru

Крупин Вячеслав Андреевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8263-7184, e-mail: vakrupin88@gmail.com

Когай Лена Владимировна, к.м.н., ORCID: 0009-0004-3332-6194, e-mail: kogay-lena@mail.ru

Позднякова Надежда Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0819-2882, e-mail: alfa459@mail.ru

Узянбаев Ильдар Ахметович, ORCID: 0000-0003-1878-4993, e-mail: wertyg233@gmail.com

Information about the authors:

Angelina V. Pakhomova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0725-1323,

e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Olga V. Pershina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0468-0272, e-mail: ovpershina@gmail.com

Edgar S. Pan, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2163-7647, e-mail: artifexpan@gmail.com

Liubov A. Sandrikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva_la@mail.ru

Viacheslav A. Krupin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8263-7184, e-mail: vakrupin88@gmail.com

Lena V. Kogai, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0004-3332-6194, e-mail: kogay-lena@mail.ru

Nadezhda V. Pozdnyakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0819-2882, e-mail: alfa459@mail.ru

Ildar A. Uzianbaev, ORCID: 0000-0003-1878-4993, e-mail: wertyg233@gmail.com

Поступила в редакцию 10.07.2025

После доработки 17.12.2025

После повторной доработки 11.02.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Received 10.07.2025

Revision received 17.12.2025

Second revision received 11.02.2026

Accepted 11.02.2026