

Оригинальное исследование / Research article

Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброзирования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени

М.А. Карпов^{1,2}, В.Д. Клочин¹, В.А. Шкурупий^{1,2}¹ *ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*² *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Резюме

Цель исследования – изучить противοфибротическую эффективность окисленного декстрана (ОД) при пост-токсическом остром, хроническом гепатозах и циррозе печени. **Материал и методы.** 150 самцам крыс породы Wistar массой 280–320 г интраперитонеально вводили 50%-й масляный раствор CCl_4 из расчета 1 мл/кг массы тела животного и перорально – 6,5%-й водный раствор этилового спирта (40 мл на крысу в сутки), а также интраперитонеально – по 2 мл 5%-го водного раствора ОД с молекулярной массой 40 кДа. Раствор CCl_4 вводили один раз в день, раствор этилового спирта – в течение трех дней. Одна группа животных получала раствор ОД с первого дня после токсикантов в течение 60 суток, другая – с 30-х по 90-е сутки. Токсиканты отменяли на 60-е сутки. Еще одной группе крыс в течение 60 дней вводили токсиканты и после их отмены до 90-х суток вводили только ОД. Контролем служили животные, которым 60 суток вводили только токсиканты, а также интактные крысы. **Результаты и их обсуждение.** У животных, которым вводили токсиканты, и получавших ОД с 60-х суток, наблюдали гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии и некроза, микрофиброз; в перипортальных и междольковых зонах коллагена было существенно больше. Кроме того, наблюдали так называемые ложные дольки из гепатоцитов в период с 60-х до 90-х суток после введения токсикантов. Включение ОД в лечение уменьшало содержание коллагена в паренхиме печени в целом, особенно – в перипортальных зонах, но более всего (до 5-кратного увеличения) – в междольковых пространствах по сравнению с животными, не получавшими ОД. Это свидетельствует о высокой антифибротической эффективности ОД при остром и хроническом гепатозах, а также циррозе печени.

Ключевые слова: крысы, печень, острый гепатоз, хронический гепатоз, цирроз печени, окисленный декстран, гепатопротекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Карпов М.А., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Для цитирования: Карпов М.А., Клочин В.Д., Шкурупий В.А. Исследование влияния окисленного декстрана на процессы фиброзирования в печени крыс при токсических гепатозах и циррозе печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022;42(1):49–55. doi: 10.18699/SSMJ20220105

Research on the oxidized dextran effect on fibrosis in the liver of rats with toxic hepatitis and liver cirrhosis

M.A. Karpov^{1,2}, V.D. Klochin¹, V.A. Shkurupiy^{1,2}¹ *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*² *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52*

Abstract

The aim of the study was to investigate the anti-fibrotic efficacy of oxidized dextran (OD) in post-toxic acute, chronic hepatitis and liver cirrhosis. **Material and methods.** 150 male Wistar rats weighing 280–320 g were injected intraperitoneally with 50 % CCl₄ oil solution (1 ml/kg b.w.) and per os with 6.5 % aqueous solution of ethyl alcohol (40 ml per rat per day), as well as intraperitoneally – 2 ml of 5 % aqueous solution of oxidized dextran (OD) with a molecular weight of 40 kDa to the animal. The CCl₄ solution has been injected once daily, the ethyl alcohol aqueous 6.5 % solution for 3 days. One group of rats has been injected with OD solution for 60 days till the first day after toxicants introduction. Another group has been administered with OD from the 30th days after the toxicants introduction to the 90th day. Toxicants were canceled on the 60th day. The third group of rats has been injected with toxicants for 60 days, and after toxicant cancel only OD has been injected for 30 days until the 90th day. The control group has been injected only with toxicants for 60 days, and there was still an “intact” control. **Results and discussion.** In animals that were injected with toxicants, and received OD from the 60th day, hepatocytes in a state of vacuolar degeneration and necrosis, microfibrosis were observed. But there was much more collagen in the periportal and interlobular zones. In addition, the so-called, false lobules from hepatocytes have been revealed in the period from 60 to 90 days after the introduction of toxicants. The OD introducing in treatment reduced the collagen content in the liver parenchyma as a whole, especially in the periportal zones, but most of all (up to 5 times) in the interlobular spaces as compared with animals that did not receive OD. This indicates a high antifibrotic efficacy of OD in acute, chronic hepatitis and cirrhosis of the liver.

Key words: rats, liver, acute hepatitis, chronic hepatitis, liver cirrhosis, oxidized dextran, hepatoprotection.

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

Correspondence author: Karpov M.A., e-mail: karpov-ma@mail.ru

Citation: Karpov M.A., Klochin V.D., Shkurupiy V.A. Research on the oxidized dextran effect on fibrosis in the liver of rats with toxic hepatitis and liver cirrhosis. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):49–55. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220105

Введение

Печень выполняет многочисленные функции, в том числе осуществляя детоксикацию ксенобиотиков. Это может быть сопряжено с развитием деструктивных процессов в гепатоцитах их метаболитами и, как следствие, постнекротического фиброзирование органа. Полагают, что постнекротический фиброз – это основная причина фибротических осложнений в печени [1–3]. По данным ВОЗ, около двух миллиардов людей контактируют с промышленными токсикантами и около семидесяти шести миллионов заболевают от употребления алкоголя [4], что в 20 % случаев приводит к хронизации патологических процессов в печени, ее фиброзу и циррозу. За последние 20 лет смертность от токсических и алкогольных поражений печени достигла 59 % [5]. Но эффективных средств профилактики и лечения фиброза, цирроза печени не создано и поэтому они считаются необратимыми [6]. В этой связи исследования в данной области представляются актуальными.

Ранее нами показано существенное снижение фибротических осложнений при лечении туберкулезного гранулематоза у мышей окисленным декстраном (ОД) в составе композиции с изониазидом [2], при профилактике ОД птичьего вирусного гриппа АН5N1 [7] и образовании фиброзных спаек при спаечной болезни в брюшной полости

у крыс [8]. В экспериментах также установлены высокая биосовместимость и отсутствие токсичности у ОД [2, 9].

Цель исследования – изучить противофибротическую эффективность ОД и особенности ее проявления при посттоксическом остром, хроническом гепатозах и циррозе печени в эксперименте.

Материал и методы

Исследование проводили на 150 крысах-самцах породы Wistar с массой тела 280–320 г. Животные получены из вивария ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Эксперимент проводили в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и принципами гуманного обращения с лабораторными животными. Крыс содержали при оптимальном температурном режиме, они имели свободный доступ к воде и пище.

Токсический гепатоз моделировали путем введения 50%-го раствора CCl₄ в оливковом масле (интраперитонеально) и 6,5%-го водного раствора этилового спирта (через поилку). Модель [10, 11] была модифицирована нами с целью снижения летальных исходов у крыс в ходе эксперимента.

Животные были разделены на пять групп. Крысам первой группы («нелеченые», $n = 30$) в первые сутки в брюшную полость вводили 50%-й масляный раствор CCl_4 из расчета 1 мл/кг массы тела, на вторые, третьи и четвертые сутки – 6,5%-й водно-спиртовой раствор (40 мл раствора в сутки в среднем). Введение токсикантов по данной схеме продолжали до 60-х суток включительно. Образцы печени нелеченых крыс забирали на 31-е, 61-е и 91-е сутки. Второй группе крыс по той же схеме назначали оба токсиканта, но после введения раствора CCl_4 на следующие сутки животные получали интраперитонеально по 2 мл 5%-го водного раствора ОД (молекулярная масса 40 кДа). Образцы печени получали на 31-е и 61-е сутки от начала эксперимента, в каждый срок от 10 крыс. Третьей группе крыс ($n = 20$) вводили оба токсиканта, но ОД начинали назначать только с 30-х суток. Животных выводили из эксперимента на 61-е и 91-е сутки. Четвертая группа ($n = 10$) с первых суток получала оба токсиканта по схеме (см. выше), затем начиная с 61-х суток по 90-е включительно им вводили только ОД. Пятая группа состояла из десяти «интактных» животных.

По окончании эксперимента крыс вводили в состояние наркоза (50 мг тилетамина и 50 мг золазепама, разведенных в 10 мл воды для инъекций, из расчета 0,1 мл раствора на 100 г массы тела животного, внутримышечно). Животных декапитировали, получали образцы печени, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин. Из каждого образца на микротоме Microm HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) готовили по 4–6 срезов толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону.

Морфометрическое исследование печени проводили с использованием светового микроскопа AxioStar (Carl Zeiss, Германия) в соответствии с рекомендациями, изложенными в работах, посвященных методам теоретического обоснования морфометрии и их применению в практике морфологических исследований [12]. Объемные плотности коллагеновых волокон в междольковых пространствах и в перипортальных зонах печеночных долек определяли с помощью закрытых тестовых систем из 25 точек площадью 1600 мкм². Кроме того, определяли численные плотности фибробластов, клеток Ито и кровеносных сосудов, объемные плотности коллагена. Проводили корреляционный анализ морфометрических величин ряда исследованных параметров печени.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее ариф-

метическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты

Исследовали эффекты ОД в профилактическом режиме после введения токсикантов при остром и хроническом гепатозах (30 и 60 суток их введения), в режиме лечения ОД уже сформированного цирроза печени, начиная с 61-х суток после прекращения введения токсикантов до 90-х суток включительно. Основными признаками цирроза было формирование так называемых ложных долек наряду с фиброзом.

Во все периоды эксперимента в паренхиме печени наблюдали диффузно расположенные гепатоциты в состоянии вакуольной дистрофии и реже – некроза. У животных первой группы (нелеченых) через 30, 60 и 90 суток введения токсикантов в паренхиме печени наблюдали также диффузно расположенные микроволокна коллагена, видимо, в местах расположения ранее погибших гепатоцитов. Их количество несколько возрастало по мере увеличения длительности периода воздействия токсикантов (таблица). В печени через 30 суток наблюдали структурные проявления острого гепатоза. Спустя 60 суток развивался хронический гепатоз, а к концу этого периода наблюдали ложные дольки. Затем в период с 60-х по 90-е сутки количество их существенно увеличивалось, знаменуя формирование цирроза печени.

Содержание коллагена и количество фибробластов после воздействия токсикантов у крыс, не получавших ОД (1-я группа), значительно возрастало с увеличением времени от начала эксперимента (см. таблицу), так же как и количество клеток Ито. В целом численная плотность клеток Ито превышала таковую в «интактном» контроле в два раза (рисунок, а). Фибротические осложнения в паренхиме в целом были существенно меньшими, чем в ее междольковых и перипортальных пространствах, где содержание коллагена и до введения ОД было значительно большим (см. таблицу). Поэтому исследование эффектов от введения ОД было сосредоточено на особенностях процессов формирования фиброза в этих микроанатомических зонах печени.

Содержание коллагена в печени крыс в различные периоды формирования гепатозов и цирроза печени
 Collagen and fibroblast content in rat liver at various periods of hepatosis and liver cirrhosis formation

Область исследования	Период после начала токсического воздействия (сут)	Нелеченые	ОД с 1-х суток	ОД с 30-х суток	ОД с 60-х суток
Объемная плотность коллагена (Vv)					
Паренхима	30	$1,6 \pm 0,29$	$0,6 \pm 0,18^*$	—	—
	60	$2,2 \pm 0,36$	$0,9 \pm 0,21^*$	$1,0 \pm 0,24^*$	—
	90	$2,4 \pm 0,46$	—	$1,0 \pm 0,30^*$	$1,7 \pm 0,34$
Перипортальные зоны	30	$26,3 \pm 1,25$	$19,1 \pm 0,85^*$	—	—
	60	$56,7 \pm 1,74$	$29,2 \pm 1,20^*$	$30,6 \pm 1,21^*$	—
	90	$54,4 \pm 1,58$	—	$23,7 \pm 0,95^*$	$21,0 \pm 0,80^*$
Междольковые зоны	30	$14,1 \pm 0,64$	$5,9 \pm 0,54^*$	—	—
	60	$22,2 \pm 0,76$	$7,5 \pm 0,47^*$	$12,6 \pm 0,69^*$	—
	90	$26,5 \pm 0,86$	—	$6,4 \pm 0,45^*$	$5,0 \pm 0,50^*$
Численная плотность фибробластов (Nai)					
Перипортальные зоны	30	$18,8 \pm 0,60$	$19,6 \pm 0,56$	—	—
	60	$29,7 \pm 0,58$	$12,2 \pm 0,37^*$	$28,8 \pm 0,67$	—
	90	$28,4 \pm 0,77$	—	$15,4 \pm 0,49^*$	$19,3 \pm 0,45^*$
Междольковые зоны	30	$16,0 \pm 0,55$	$10,3 \pm 0,37^*$	—	—
	60	$23,6 \pm 0,52$	$6,9 \pm 0,27^*$	$12,5 \pm 0,39^*$	—
	90	$16,5 \pm 0,51$	—	$6,5 \pm 0,24^*$	$8,1 \pm 0,32^*$

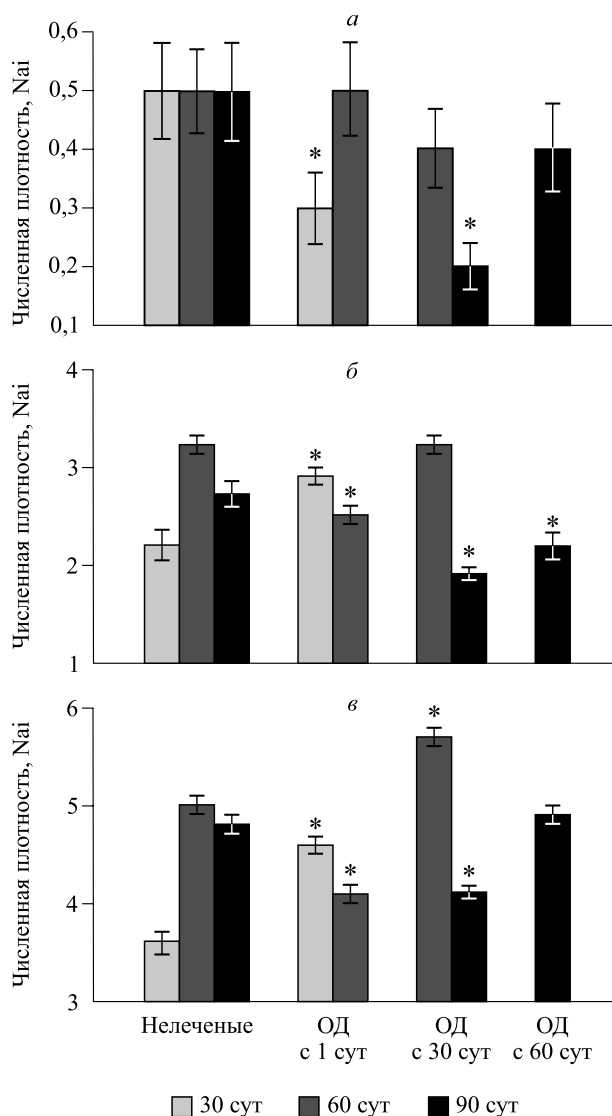
Примечание: * — отличие от величины соответствующего показателя группы контроля (нелеченых) статистически значимо при $p < 0,05$. Содержание коллагена в паренхиме интактных животных (Vv) составляло $0,40 \pm 0,10$.

Введение животным 2–4 групп ОД было сопряжено с уменьшением количества фибробластов (см. таблицу), механизм этого феномена не ясен. В перипортальных пространствах количество фибробластов и объем коллагена были значительно большими, чем в междольковых пространствах (см. таблицу). При этом численная плотность клеток Ито, за исключением крыс в третьей группе, оставалась повышенной, так же как и у первой группы животных (см. рисунок, а). В целом содержание коллагеновых волокон в паренхиме печени после введения крысам ОД уменьшалось. Возможно, это было обусловлено уменьшением численной плотности фибробластов (см. таблицу). Однако существенных корреляционных связей между величинами объемных плотностей коллагена и численных плотностей фибробластов в обеих исследованных зонах не обнаружено. Так, величина коэффициента корреляции между исследуемыми показателями у нелеченых крыс (1-я группа) в междольковых и перипортальных пространствах в зависимости от периода после введения токсикантов составляла от $-0,015$ до $-0,225$ ($p > 0,05$) в обеих исследованных зонах. У крыс 2–4 групп, получавших ОД, коэффициент корреляции не превышал $+0,282$ ($p > 0,05$). Лишь в перипортальных пространствах на 60-е сутки эксперимента у крыс, получавших ОД с первых суток (2-я группа), корре-

ляционная связь между численной плотностью фибробластов и объемной плотностью коллагена была значимой ($r = +0,330$, $p < 0,05$).

Клетки Ито обладают высокой генетической пластичностью и могут трансформироваться в разные типы клеток печени и, в частности, выполнять функцию фибробластов [13]. Гипотетически повышение содержания коллагена у нелеченых ОД крыс могло быть связано и с увеличением содержания клеток Ито в печени. Однако очевидно, что к уменьшению количества коллагена в печени после введения ОД клетки Ито не имели отношения. Об этом свидетельствует отсутствие взаимосвязи между численной плотностью клеток Ито и содержанием коллагена ($r \leq +0,211$, $p > 0,05$) во всех исследованных группах.

У животных второй группы профилактическое введение ОД начинали одновременно с введением токсикантов. К концу 30-х суток содержание коллагена в междольковых пространствах их печени было в 2,4 раза, а через 60 суток – в 3 раза меньше, чем в печени крыс, не получавших ОД (1-я группа) (см. таблицу), в перипортальных зонах – соответственно на 27 и 49 %. У крыс третьей группы, которым ОД начинали вводить через 30 суток после начала введения токсикантов и продолжали это делать вплоть до 90-х суток, объемная плотность коллагеновых волокон в междольковых пространствах к концу 60-х суток



Содержание клеток Ито (а), кровеносных сосудов в междольковых (б) и перипортальной (в) зонах в печени крыс в различные периоды формирования гепатозов и цирроза печени; численная плотность клеток Ито в печени интактных животных составляла $0,20 \pm 0,04$; * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля (нелеченых) статистически значимо при $p < 0,05$

Numerical density (Nai) of Ito cells (a), of blood vessels in the interlobular (б) and periportal regions (в) in rat liver at various periods of hepatosis and liver cirrhosis formation; numerical density of Ito cells in liver of intact rats was $0,20 \pm 0,04$; * $p < 0.05$ vs control (non-treated) rats

была на 43 %, а на 90-е сутки – в 4 раза меньше в сравнении с таковыми в группе нелеченых (1-я группа) животных (см. таблицу). В перипортальных областях через 60 суток содержание коллагеновых волокон уменьшилось на 46 %, к 90 суткам – в 2,3 раза. У крыс четвертой группы (с циррозом печени), которым в течение 60 суток вводили токсиканты, но в последние 30 суток (до

90-х) – только ОД, содержание коллагеновых волокон в междольковых пространствах и перипортальных зонах было меньше, чем у «нелеченых» крыс, в 5,3 и 2,6 раза соответственно (см. таблицу). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в условиях данного эксперимента ОД обладал выраженным антифибротическим действием в печени при остром, хроническом гепатозах и циррозе печени.

Представляет интерес, что же является иницирующим фактором изменения численности клеток Ито и фибробластов у крыс после введения токсикантов. Для этого исследовали корреляционные связи величин численности этих клеток с изменением размеров некротических локусов гепатоцитов. Обнаружили, что величина коэффициента корреляции между объемной плотностью локусов некрозов и численной плотностью клеток Ито у крыс 1–3 групп не превышала $+0,173$ во все периоды исследования ($p > 0,05$), у животных 4-й группы, получавших ОД после формирования цирроза, на 90-е сутки она составляла $+0,313$ ($p < 0,05$). Взаимосвязи между объемной плотностью локусов некрозов и численной плотностью фибробластов в междольковых областях печени у крыс во всех группах не обнаружено ($-0,137 \leq r \leq +0,067$, $p > 0,05$). В перипортальной области у животных 2–4 групп величины коэффициентов корреляции по тем же сравниваемым показателям не превышали $+0,111$ ($p > 0,05$), однако у «нелеченых» крыс (1-я группа) наблюдалась обратная значимая зависимость на 90-е сутки ($r = -0,312$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Инициация фиброза печени, возможно, опосредована макрофагами, активированными продуктами некроза гепатоцитов, а также синтезируемыми ими профибротическими цитокинами [14]. В качестве таковых можно рассматривать и клетки Купфера, и «пришлые» макрофаги. Ранее нами показано [1–3], что фиброз может формироваться и без деструктивных процессов, но при патологических состояниях, «несущих» в себе потенциальную угрозу их развития в органах. Видимо, фиброз является приспособительной реакцией, «направленной» на сохранение структурного гомеостаза [3], без очевидных механизмов контроля ее «достаточности». Вместе с тем привлекают внимание и обнаруженные существенные различия в проявлениях антифибротического эффекта введения ОД в разных микроанатомических зонах печени – междольковых и перипортальных (см. таблицу).

С учетом ранее полученных данных [7] очевидно, что антифибротический эффект ОД может быть детерминирован условиями эксперимента. Он дозозависим [7], что определяется возможностью проникновения ОД к местам сборки коллагена из тропоколлагена. ОД благодаря наличию альдегидных групп [15] может вступать в альдегид-альдегидные взаимодействия с молекулами тропоколлагена, образуя прочные связи и блокируя тем самым сборку коллагеновых волокон, которая происходит вне фибробластов – в интерстиции. Таким образом, видимо, имеет значение доступность тропоколлагена для молекул ОД. Согласно полученным нами данным, в печени крыс всех групп количество кровеносных сосудов в междольковых пространствах было больше, чем в перипортальных (см. рисунок, б, в). Видимо, вместе с увеличением возможности контакта ОД с тропоколлагеном в связи с вновь образованными кровеносными сосудами и синусоидальными капиллярами в указанных микроанатомических зонах это явилось фактором, обеспечившим повышение антифибротической эффективности ОД в междольковых пространствах по сравнению с перипортальными зонами. Об этом свидетельствуют и полученные нами ранее данные: наиболее эффективными по антифибротическому эффекту были максимальные дозы ОД [7, 8], при которых выявили снижение фиброзирования органов у мышей (в 4 раза в печени и более чем в 8 раз в легких).

Заключение

Согласно изложенному выше следует, что фиброзирование печени при гепатозах и циррозе печени реализуется преимущественно в ее междольковых и перипортальных областях, имеет слабую связь с процессами некроза в паренхиме печени. ОД является эффективным антифибротическим средством при посттоксических осложнениях острого, хронического гепатозов и цирроза печени. ОД прямо не влияет на процессы регуляции численности клеток Ито, фибробластов, но, видимо, «блокирует» формирование коллагеновых волокон из тропоколлагена. Этот антифибротический эффект ОД дозозависим и структурно-топологически детерминирован. Механизмы антифибротического и прочих эффектов ОД требуют дальнейших исследований.

Список литературы

1. Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Путятин А.Н., Никонова И.К. Исследование фибротических осложнений и концентрации гидроксипролина в печени мышей в разные периоды развития генерализованного БЦЖ-гранулематоза. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;157(4):463–467.
2. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: РАМН, 2007. 536 с.
3. Шкурупий В.А., Ким Л.Б., Ковнер А.В., Черданцева Л.А. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний. *Бюл. сиб. мед.* 2017;16(4):75–85. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-75-85
4. Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)*. 2013;118(3):38–40.
5. Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Public health successes and missed opportunities: Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. Copenhagen: WHO/Europe, 2015. 88 p.
6. Буко В., Лукивская О., Белоновская Е. Перспективы противofiброзной терапии хронических заболеваний печени. *Наука и инновации*. 2013;130(12):56–60.
7. Шкурупий В.А. Цитоморфологические аспекты патогенеза вирусного гриппа и его неспецифической профилактики. Новосибирск: Наука, 2019: 257 с.
8. Карпов М.А., Шкурупий В.А., Троицкий А.В. Исследование эффективности средства и способа профилактики спаек в брюшной полости крыс. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2021;171(4):418–423. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-418-423
9. Шкурупий В.А., Потапова О.В., Шаркова Т.В., Шестопалов А.М., Троицкий А.В. Влияние профилактического введения окисленного декстрана на процессы повреждения и репаративной регенерации в печени мышей после их инфицирования вирусом гриппа А/Н5N1. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2014;158(10):485–490.
10. Волчек В.С., Сотникова В.В., Колесникова К.И., Дохов О.В. Использование токсического действия тетрахлорметана при индуцировании экспериментального цирроза печени у кроликов и крыс. *Актуал. науч. исслед. в соврем. мире*. 2018;(11-6):124–128.
11. Скуратов А.Г., Лызикиев А.Н., Воропаев Е.В., Ачинович С.Л., Осипов Б.Б. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени. *Пробл. здоровья и экол.* 2011; 4(30):27–33.
12. Weibel E.L. Stereological methods. Practical methods for biological morphometry. London: Academic Press, 1979. 415 p.
13. Kordes C., Bock H., Reichert D., May P., Häussinger D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. *Biol. Chem.* 2021;402(9):1021–1032. doi: 10.1515/hsz-2021-0180

14. Ильин Д.А., Архипов С.А., Шкурупий В.А. Исследование экспрессии IL-1 α , β FGF, TGF- β 1, IFN- γ , MMP-1, CathD многоядерными макрофагами *in vitro*. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2017;164(10):453–455.

15. Шкурупий В.А., Троицкий А.В., Лузгина Н.Г. Способ получения диальдегиддекстрана. Евразийский пат. № 011717 (№ 200801376) ЕАПО; опубл. 28.04.2009.

References

1. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Potapova O.V., Sharkova T.V., Putyatina A.N., Nikonova I.K. Study of fibrotic complications and hydroxyproline content in mouse liver at different stages of generalized BCG-induced granulomatosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;157(4):466–469.

2. Shkurupiy V.A. Tuberculous granulomatosis. Cytophysiology and address therapy. Moscow: RAMN, 2007. 536 p. [In Russian].

3. Shkurupiy V.A., Kim L.B., Kovner A.V., Cherdantseva L.A. Connective tissue and the problems of its pathological conditions. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):75–85. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-75-85

4. Azzhargal B., Batbaatar G., Bira N. Comparative analysis of some laboratory parameters in alcoholic and viral hepatitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;118(3):38–40. [In Russian].

5. Shield K.D., Rylett M., Rehm J. Public health successes and missed opportunities: Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. Copenhagen: WHO/Europe, 2015. 88 p.

6. Buko V., Lukivskaja O., Belonovskaja E. Anti-fibrotic therapy of liver chronic disease. *Nauka i innovatsii = Science and Innovation*. 2013;130(12):56–60. [In Russian].

7. Shkurupiy V.A. Cytomorphological aspects of the pathogenesis of viral influenza and its nonspecific

prophylaxis. Novosibirsk: Nauka, 2019. 257 p. [In Russian].

8. Karpov M.A., Shkurupiy V.A., Troitskii A.V. The study of efficiency of the approach to prevent the adhesions in the abdominal cavity of rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(4):416–420. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-4-418-423

9. Shkurupiy V.A., Potapova O.V., Sharkova T.V., Shestopalov A.M., Troitskii A.V. Effects of preventive administration of oxidized dextran on liver injury and reparative regeneration in mice infected with influenza A/H5N1 virus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;158(10):483–488.

10. Volchek V.S., Sotnikova V.V., Kolesnikova K.I., Dohov O.V. The use of the toxic effect of carbon tetrachloride in the induction of experimental liver cirrhosis in rabbits and rats. *Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire = Actual Scientific Research in the Modern World*. 2018;(11-6):124–128. [In Russian].

11. Skuratov A.G., Lyzikov A.N., Voropaev E.V., Achinovich S.L., Osipov B.B. Experimental modeling of toxic hepatic injury. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2011;4(30):27–33. [In Russian].

12. Weibel E.L. Stereological methods. Practical methods for biological morphometry. London: Academic Press, 1979. 415 p.

13. Kordes C., Bock H., Reichert D., May P., Häussinger D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. *Biol. Chem.* 2021;402(9):1021–1032. doi: 10.1515/hsz-2021-0180

14. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupiy V.A. Analysis of IL-1 α , bFGF, TGF- β 1, IFN γ , MMP-1, and CatD expression in multinuclea macrophages *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;164(10):456–458.

15. Shkurupiy V.A., Troitskij A.V., Luzgina N.G. Method for producing dialdehyde dextran. Eurasian patent №011717 (№ 200801376) ЕАПО; published 28.04.2009.

Сведения об авторах:

Михаил Александрович Карпов, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Виталий Дмитриевич Ключин, ORCID: 0000-0002-5418-1375, e-mail: klo4in@yandex.ru

Вячеслав Алексеевич Шкурупий, проф., академик РАН, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru

Vitalii D. Klochin, ORCID: 0000-0002-5418-1375, e-mail: klo4in@yandex.ru

Viacheslav A. Shkurupiy, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-5078-4216, e-mail: sck@centercem.ru

Поступила в редакцию 11.10.2021

После доработки 15.11.2021

Принята к публикации 26.11.2021

Received 11.10.2021

Revision received 15.11.2021

Accepted 26.11.2021