

Экспериментальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Репина Э.Ф.¹, Каримов Д.О.¹, Тимашева Г.В.¹, Хуснутдинова Н.Ю.¹, Гимадиева А.Р.², Мусина Л.А.³,
Мухаммадиева Г.Ф.¹, Байгильдин С.С.¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОЙ КОМПОЗИЦИИ ОКСИМЕТИЛУРАЦИЛА С КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

¹Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа;

²Уфимский институт химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, 450054, Уфа;

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450075, Уфа

Введение. Высокая частота отравлений химическими веществами сопровождается увеличением абсолютного количества случаев химического поражения печени. Накапливается всё больше данных о том, что в России острые отравления химической этиологии находятся в ряду ведущих неинфекционных заболеваний, приводящих к преждевременной смерти мужского и женского трудоспособного населения. Представляется актуальным поиск новых фармакологических средств, обладающих низкой токсичностью и высокой гепатопротекторной активностью, повышающих устойчивость организма в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Перспективно применение в качестве гепатопротекторов препаратов метаболического действия, сочетающих антиоксидантную и противогипоксическую активности. Цель настоящего исследования – экспериментальная оценка гепатопротекторной активности новой композиции оксиметилурацила с янтарной и fumarовой кислотами.

Материал и методы. Композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной и fumarовой кислотами впервые синтезирована в Уфимском институте химии УФИЦ РАН. На модели острого токсического поражения печени лабораторных животных тетрахлорметаном изучено профилактическое действие нового препарата в сравнении с «Гептором» (адеметионином). Проведены биохимические и морфологические исследования биоматериала лабораторных животных.

Результаты. Анализ показал, что при применении изучаемых препаратов биохимические показатели приближались к уровню контрольных животных. Морфологические изменения печени были менее выражены в группе животных, получавших новую композицию, по сравнению с изменениями в структуре печени животных, получавших «Гептор» (адеметионин).

Заключение. Новая композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной и fumarовой кислотами оказывает защитное действие на печень лабораторных животных при остром токсическом воздействии тетрахлорметана, сопоставимое с профилактическим действием «Гептора» (адеметионина).

Ключевые слова: острое токсическое поражение печени; тетрахлорметан; композиция 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной и fumarовой кислотами; «Гептор» (адеметионин); гепатопротекторное действие.

Для цитирования: Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Гимадиева А.Р., Мусина Л.А., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка гепатопротекторной активности новой композиции оксиметилурацила с карбонными кислотами. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(9): 1004-1010. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-1004-1010>

Для корреспонденции: Репина Эльвира Фаридовна, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Финансирование. Работа проведена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения» на 2011–2015 гг. по теме 3.2, № гос. регистрации 01201180369.

Синтез композиции 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной и fumarовой кислотами выполнен в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН (№ гос. регистрации АААА-А19-119011790021-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Репина Э.Ф., Каримов Д.О.; сбор и обработка материала – Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Гимадиева А.Р., Мусина Л.А., Мухаммадиева Г.Ф., Байгильдин С.С.; статистическая обработка – Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю.; написание текста – Репина Э.Ф.; редактирование – Каримов Д.О.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 01.07.2019

Принята к печати 23.07.19

Опубликована: октябрь 2019

Repina E.F.¹, Karimov D.O.¹, Timasheva G.V.¹, Khusnutdinova N.Yu.¹, Gimadieva A.R.², Musina L.A.³, Mukhammadieva G.F.¹, Baygildin S.S.¹

EXPERIMENTAL EVALUATION OF HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF A NEW COMPOSITION OF OXIMETHURACIL WITH CARBONIC ACIDS

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russia;

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

³All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery of the Russian Health Ministry, Ufa, 450075, Russian Federation

Introduction. The high frequency of chemical poisoning is accompanied by an increase in the absolute number of cases of chemical damage to the liver. There is growing evidence that acute chemical poisoning in Russia is among the leading non-infectious diseases leading to premature death of male and female working-age people. It seems relevant to search for new pharmacological agents with low toxicity and high hepatoprotective activity, which increase the body's stability under the influence of adverse environmental factors. The use of metabolic action drugs combining antioxidant and antihypoxic activity as hepatoprotectors is promising. The purpose of this study is an experimental evaluation of the hepatoprotective activity of a new composition of oxymethyluracil with succinic and fumaric acids.

Material and methods. The composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic and fumaric acids was first synthesized at the Ufa Institute of Chemistry. Using the model of acute liver toxic damage with carbon tetrachloride in laboratory animals, the prophylactic effect of a new drug was studied in comparison with heptor (ademetonine). Biochemical and morphological studies of laboratory animals' biomaterial were conducted.

Results. The analysis showed that when using the studied drugs, biochemical parameters were close to the level of control animals. Morphological changes in the liver were less pronounced in the group of animals treated with the new composition, compared with changes in the structure of the liver of animals treated with heptor (ademetonine).

Conclusion. The new composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic and fumaric acids has a protective effect on the liver of laboratory animals with the acute toxic effects of carbon tetrachloride, comparable, and in some cases, exceeding the preventive effect of heptoperam (ademetonine).

Keywords: acute toxic liver damage; carbon tetrachloride; 5-hydroxy-6-methyluracil composition with succinic and fumaric acids; heptor (ademetonine); hepatoprotective effect.

For citation: Repina E.F., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Gimadieva A.R., Musina L.A., Mukhammadieva G.F., Baygildin S.S. Experimental evaluation of hepatoprotective activity of a new composition of oximethyluracil with carbonic acids. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(9): 1004-1010. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-9-1004-1010>

For correspondence: Elvira F. Repina, MD, Ph.D., senior researcher of the department of toxicology and genetics with an experimental clinic of laboratory animals Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Information about authors:

Repina E.F. <http://orcid.org/0000-0001-8798-0846>; Karimov D.O. <http://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Timasheva G.V. <http://orcid.org/0000-0003-2435-6939>; Khusnutdinova N.Y. <http://orcid.org/0000-0001-5596-8180>

Gimadieva A.R. <http://orcid.org/0000-0002-2995-310X>; Musina L.A. <http://orcid.org/0000-0003-1237-9284>

Mukhammadieva G.F. <http://orcid.org/0000-0002-7456-4787>; Baigildin S.S. <http://orcid.org/0000-0002-1856-3173>

Acknowledgment. The work was carried out at the expense of the subsidy for the fulfillment of the state task within the framework of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision branch research program "Hygienic substantiation of minimizing risks to public health" for 2011-2015 on the topic 3.2, number of state. Registration 01201180369.

The synthesis of the composition of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic and fumaric acids was carried out in accordance with the research plan of the Ufa Institute of Physics and Physics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (No. State registration AAAA-A19-119011790021-4).

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

Contribution: Research concept and design – Repina E.F., Karimov D.O.; Collection and processing of material – Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Gimadieva A.R., Musina L.A., Mukhammadieva G.F., Baigildin S.S.; Statistical processing – Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu.; Writing a text – Repina E.F.; Editing – Karimov D.O.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: July 01, 2019

Accepted: July 23, 2019

Published: October, 2019

Введение

Высокая частота отравлений химическими веществами сопровождается увеличением абсолютного количества случаев химического поражения печени. Накапливается всё больше данных о том, что в России острые отравления химической этиологии находятся в ряду ведущих неинфекционных заболеваний, приводящих к преждевременной смерти мужского и женского трудоспособного населения [1].

Кроме того, состояние дел в различных сферах обеспечения химической безопасности говорит о том, что защищённость населения и среды его обитания на территории России от опасных химических факторов не доведена до уровня, при котором отсутствуют риски причинения вреда жизни и здоровью людей. В России в настоящее время функционирует свыше 10 тыс. потенциально опасных химических объектов [2]. Прогнозные оценки на ближайшую перспективу показывают, что тенденция повышения вероятности аварий химической природы в ближайшем будущем будет сохраняться.

В сложившейся ситуации представляется актуальным поиск новых фармакологических средств, обладающих низкой токсичностью и высокой гепатопротекторной активностью, повышающих

устойчивость организма в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды [2, 3]. К подобным мерам защиты можно отнести использование различных растительных и фармакологических средств, повышающих устойчивость организма к неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды [4].

К ксенобиотикам, поступающим в организм человека и животных и способным вызвать поражения печени, относятся производственные токсиканты, медикаментозные средства, всего более 40 групп химических веществ [5]. К ним относятся также природные соединения, продуцируемые растениями, грибами, микроорганизмами; минералы, продукты химической и фармацевтической промышленности, отходы этих видов производственной деятельности. Поражение печени могут вызывать свыше 290 различных препаратов [6].

Получившая признание концепция свободнорадикальных механизмов повреждения клетки предполагает, что свободные радикалы могут играть важную роль в патогенезе химического поражения печени, а антиоксиданты являются средствами патогенетического лечения. Известно, что гепатопротекторное действие многих лекарственных средств, применявшихся ранее эмпирически, впоследствии было объяснено обнаруженными у них антиоксидантными свойствами [7–11].

Дизайн исследования

Группа животных	Пол	Количество животных	Препарат <i>per os</i> , за 2 ч до введения токсиканта в течение 6 дней	Доза препарата, мг/кг массы тела	Контрольное вещество / токсикант, подкожно в течение 4 дней	Доза токсиканта или объём	Эвтаназия, забор материала, день
1-я	Самцы	6	–	–	Оливковое масло	эквивалентный объём	7-й
2-я	Самцы	6	–	–	Тетрахлорметан	2 г/кг массы тела	7-й
3-я	Самцы	6	Композиция	50	Тетрахлорметан	2 г/кг массы тела	7-й
4-я	Самцы	6	«Гептор»	В дозах, рекомендуемых производителем	Тетрахлорметан	2 г/кг массы тела	7-й

Другим патогенетическим механизмом химического поражения печени является ишемия [12], которая в свою очередь может усиливать процессы свободнорадикального окисления в мембранах гепатоцитов [13–17]. Это определило перспективу применения для защиты печени препаратов метаболического действия, сочетающих антиоксидантную и противогипоксическую активность. К числу подобных средств, положительно зарекомендовавших себя в клинике, относятся препараты, содержащие янтарную кислоту [12, 18–24].

По нашим данным, эффективные средства фармакологической коррекции гепатотоксического действия ксенобитотиков могут быть найдены на основе малотоксичных ингибиторов свободнорадикальных реакций со стимулирующим действием на систему энергетического обмена [25, 26].

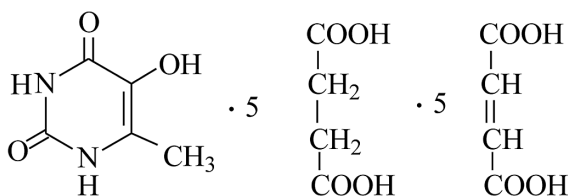
Среди производных пиримидина высоким гепатозащитным эффектом обладает препарат оксиметилурацил, его ближайшие аналоги, а также некоторые комплексные соединения сукцината и производных пиримидина с высокой антирадикальной и антиоксидантной активностью [27, 28].

Антиоксидантные и антигипоксические свойства у оксиметилурацила и его производных были обнаружены в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что позволило в дальнейшем успешно развивать это направление исследований, используя различные экспериментальные модели интоксикаций и химически индуцированных видов патологии [29–32].

Цель настоящего исследования – экспериментальная оценка гепатопротекторной активности новой композиции оксиметилурацила с янтарной и фумаровой кислотами.

Материал и методы

Композиция 5-гидрокси-6-метилурацила (оксиметилурацила) с янтарной и фумаровой кислотами (далее – композиция) впервые синтезирована Гимадиевой А.Р. в Уфимском институте химии УФИЦ РАН. Ниже представлена её структурная формула:



Композицию состава 1:5:5 получали по следующей схеме. К смеси 1,18 г (0,01 моль) янтарной и 1,16 г (0,01 моль) фумаровой кислот, растворённых при комнатной температуре в 150 мл дистиллированной воды, присыпали 0,28 г (0,002 моль) 5-гидрокси-6-метилурацила. Реакционную смесь нагревали до 60 °С и при этой температуре перемешивали до полного растворения оксиметилурацила. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выдерживали в течение 12 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и получали 2,54 г (97%) кристаллов белого цвета. ИК-спектр ($\nu \cdot \text{см}^{-1}$): 810, 930 (=N–), 1010 (C=C), 1200, 1264 (=N–), 1380 (CH₃), 1510, 1650, 1684, 1700 (C=O, =N–C=O), 2940, 3020, 3100 (OH). УФ-спектр оксиметилурацила (10^{-4}M ; H₂O): λ_{max} 272,0; λ_{min} 240,0. УФ спектр компо-

зиции (10^{-4}M ; H₂O): λ_{max} 212,0; 264,0; λ_{min} 254,0. Найдено, %: С 40,90; Н 4,32; N 2,08; C₄₆H₅₆N₂O₄₃. Вычислено, %: С 41,17; Н 4,30; N 2,13; O 52,40.

Экспериментальные исследования проводились в ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» под руководством ведущего научного сотрудника отдела токсикологии д.м.н., профессора В.А. Мышкина. В исследованиях были использованы белые аутбредные крысы-самцы (ФГУП «ПЛЖ «Рапполово») массой тела 180–200 г. Животные получали сухой сбалансированный комбикорм «Чара» производства фирмы ООО «МультиТорг» (Россия) и воду в режиме неограниченного доступа. Для содержания использовался сертифицированный подстилочный материал Рехофикс МК 2000 производства компании Й.РЕТТЕНМАЙЕР унд Зёне ГмБХ + КоКГ (Германия), поставщик: ООО «Реттенмайер Рус» (Россия). Крыс в количестве 24 голов методом случайной выборки разделили на 4 группы и содержали в клетках по 6 особей при температуре воздуха 21 ± 1 °С.

Модель острого токсического поражения печени лабораторных животных воспроизводили по методике, приведённой в литературе [33]. В качестве токсиканта использовали 50% раствор тетрахлорметана, носителя и контрольного вещества (отрицательный контроль) – рафинированное оливковое масло, реализуемое в торговой сети. Препаратом сравнения служил лекарственный препарат «Гептор» (производитель ОАО «Верофарм», Россия). Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Условия проведения и вывода животных из эксперимента проводили с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755). Животные выводились из эксперимента путём эвтаназии с помощью углекислого газа с последующей декапитацией.

Для проведения биохимических исследований использовали сыровотку крови лабораторных животных. На фотометре лабораторном медицинском «Stat Fax 3300» (производство США, фирма «Awareness Technology») определяли биохимические показатели, отражающие метаболизм и функциональное состояние печени: уровень общего и прямого билирубина, активность ферментов уруканиназы [34], аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержание мочевины, креатинина, показатели белковосинтетической функции печени: общий белок, альбумины; показатели липидного обмена – содержание холестерина и триглицеридов, уровень мочевой кислоты с использованием клинических тест-наборов и контрольных материалов производства Human (Германия) [35].

Результаты исследования обработаны с использованием пакета прикладных программ статистического анализа «Statistica for Windows». Расчёт включал определение средних величин, стандартной ошибки, вероятности принятия нуль-гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок согласно критерию Стьюдента, Манна–Уитни. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

После вскрытия животных печень извлекали и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили через спирты и заливали в парафин по стандартной методике приготовления гистологических препаратов [36]. Срезы печени окрашивали

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при воздействии тетрахлорметаном и его профилактической коррекции

Показатель	Группы животных			
	1-я	2-я	3-я	4-я
Общий билирубин, мкмоль/л	3,78 ± 0,14	3,67 ± 0,05	3,16 ± 0,09**	2,86 ± 0,04***
Прямой билирубин, мкмоль/л	0,33 ± 0,08	1,50 ± 0,08*	1,00 ± 0,07**	1,13 ± 0,04***
Аспаргат-аминотрансфераза, ед./л	222,70 ± 11,70	193,50 ± 8,20	218,67 ± 9,49	238,30 ± 5,86***
Аланин-аминотрансфераза, ед./л	64,50 ± 1,50	82,90 ± 4,30*	60,50 ± 3,02**	91,40 ± 5,14
Щелочная фосфатаза, ед./л	271,67 ± 12,50	192,30 ± 9,56*	311,80 ± 15,37**	308,50 ± 16,32***
Холестерин, ммоль/л	2,13 ± 0,05	1,62 ± 0,06*	1,68 ± 0,09	1,75 ± 0,10
Триглицериды, ммоль/л	1,56 ± 0,13	0,67 ± 0,08*	0,77 ± 0,06	1,04 ± 0,16
Мочевина, ммоль/л	5,33 ± 0,34	4,09 ± 0,19*	4,47 ± 0,36	6,31 ± 0,54***
Креатинин, мкмоль/л	29,70 ± 1,12	24,00 ± 2,11*	31,67 ± 3,33	36,90 ± 4,18***
Мочевая кислота, ммоль/л	79,80 ± 5,50	69,67 ± 3,70	79,50 ± 3,00	92,80 ± 3,20***
Альбумин, г/л	28,58 ± 0,70	25,72 ± 0,32*	26,32 ± 1,00	27,23 ± 0,64
Общий белок, г/л	55,50 ± 1,49	48,50 ± 1,39	48,68 ± 1,24	51,03 ± 1,06
Уроканиназа, мкмоль/ч · 100 мл	2,08 ± 0,15	4,48 ± 0,47*	1,97 ± 0,25**	0,85 ± 0,15***

Примечание. * – достоверные различия между 1-й и 2-й группами; ** – достоверные различия между 2-й и 3-й группами; *** – достоверные различия между 2-й и 4-й группами.

гематоксилином и эозином. Изготовленные препараты изучали в светопрозрачном микроскопе Leica DMD 108 (Германия). Окуляр × 10, объектив × 10, × 20 (100 и 200-кратное увеличение). Сравнительный анализ полученных результатов проводили по комплексу морфологических признаков:

- морфологическим проявлениям повреждения паренхимы (некротические и некробиотические морфологические признаки, распространённость, форма дистрофии, нарушение балочного строения);
- наличию и характеру стромальных клеточных реакций;
- характеру и степени выраженности компенсаторно-приспособительных процессов.

Результаты

Результаты биохимических исследований сыворотки крови лабораторных животных представлены в табл. 2.

Из представленных в таблице данных видно, что во 2-й группе по сравнению с первой статистически достоверно изменились 9 показателей из 13: уровень прямого билирубина, активность ферментов – уроканиназы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержание альбумина, триглицеридов, холестерина, мочевины и креатинина.

По сравнению со 2-й группой в 3-й группе достоверно изменилось 5 биохимических показателей (уровень общего и прямого билирубина, активность ферментов аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, уроканиназы).

Сравнение данных, полученных по лабораторным животным 4-й и 2-й группы, выявило достоверное изменение по большинству биохимических показателей (8 из 13): уровень общего и прямого билирубина, активность ферментов – уроканиназы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, содержание мочевины и креатинина, мочевой кислоты.

Полученные нами данные свидетельствуют о значительном нарушении биохимического статуса лабораторных животных при воздействии на организм тетрахлорметана. Профилактическое введение изучаемой композиции и препарата «Гептор» статистически значимо вносило изменения в уровни многих показателей. Причём в 3-й группе животных, получавших в профилактическом режиме изучаемую композицию, активность маркерных ферментов цитолитической аспаргатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы приближалась к уровню этих показателей в 1-й группе. По активности фермента уроканиназы наиболее значимое улучшение показателя наблюдалось в 4-й группе животных, получавших профилактически «Гептор».

При проведении морфологических исследований установлено, что в 1-й группе крыс структура печени соответствовала норме: орган был покрыт глассоновой капсулой в виде тонкой соединительнотканной полоски, отдающей в глубь органа тонкие прослойки, разделяющие паренхиму печени на дольки (рис. 1, см. на 3-й стр. обложки). Границы печёночных долек определялись только по расположению центральных вен, а также междольковых сосудов и желчных протоков, вместе составляющих «триады», характерные для печени млекопитающих (рис. 2, см. на 3-й стр. обложки).

В паренхиме печени крыс 2-й группы, которые подвергались интоксикации тетрахлорметаном, выявлялись выраженные патоморфологические изменения. Гепатоциты в большинстве случаев были в состоянии мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии, наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация (рис. 3, см. на 3-й стр. обложки). Определялись обширные очаги некроза с воспалительными инфильтрациями. В неповреждённых частях печени увеличивалось число высокоплодных клеток (рис. 4, см. на 3-й стр. обложки). Таким образом, на гистологических препаратах печени крыс данной группы выявлялись патоморфологические признаки средней и тяжёлой степени токсического гепатита.

В 3-й группе животных, подвергавшихся воздействию тетрахлорметана на фоне профилактического введения композиции, определялись признаки мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии, начиная с 3–4-го ряда гепатоцитов от центральной вены. Большая часть трабекулярного строения от центральной вены (ЦВ) сохранялась (рис. 5, см. на 3-й стр. обложки). В области портальных трактов-триад выявлялись довольно большие участки печёночных клеток с неизменной структурой даже в случае, если сосуды были несколько расширены и кровенаполнены. Таким образом, на гистологических препаратах печени данной группы выявлялись признаки слабо- и умеренно выраженной жировой дистрофии гепатоцитов. Патоморфологические изменения в данной группе были значительно менее выражены, чем у крыс 2-й группы.

В 4-й группе животных, подвергавшихся воздействию тетрахлорметана на фоне профилактического введения лекарственного препарата «Гептор», наблюдались в основном крупнокапельная жировая дистрофия, стаз крови в сосудах печени, пролиферация междольковой соединительной ткани (рис. 6, см. на 3-й стр. обложки). Таким образом, на гистологических препаратах у большинства крыс данной группы патологические изменения паренхимы печени были более выраженными, хотя часть гепатоцитов вокруг портальных трактов сохраняла свою структуру.

Обсуждение

Гепатопротекторное действие препаратов с антиоксидантными и антигипоксическими свойствами было показано многими авторами [7–24, 28]. Данный факт неоднократно был подтвержден и нашими исследованиями [25–27, 29–32]. Поэтому изученная нами композиция, состоящая из оксиметилурацила, янтарной и фумаровой кислот, могла обладать определёнными гепатопротекторными свойствами. Как показали результаты эксперимента, при профилактическом введении указанной композиции и «Гептора» статистически достоверно улучшились показатели антиоксидантной (содержание прямого билирубина), желчевыделительной (щелочная фосфатаза) функций печени по сравнению с группой животных, подвергшихся воздействию тетрахлорметана. Активность маркерных ферментов цитолитической (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) приближалась к уровню показателей 1-й группы. Метаболизм таких продуктов, как мочевина, креатинин, мочевая кислота, значительно улучшился у животных, получавших профилактически как композицию, так и препарат «Гептор», хотя достоверными оказались только различия в группе животных, получавших «Гептор».

У здоровых экспериментальных животных активность урканиназы не определяется в крови, но фермент обнаруживается в сыворотке крови при малейшей дисфункции печени, в ответ на предоперационный стресс, гипоксию и другие экстремальные воздействия. Активность фермента в крови достигает большой величины при токсическом или вирусном гепатите, коррелируя со степенью цитолиза и клинической картиной [37]. В настоящее время урканиназный тест является одним из лучших энзиматических тестов в гепатологии [37–40]. Результаты проведенных нами исследований наглядно это подтвердили. Уровень активности этого фермента значительно вырос при воздействии на организм тетрахлорметана. При введении композиции и препарата «Гептор» в профилактическом режиме активность урканиназы достоверно снижалась.

Результаты проведенных патоморфологических исследований также показали, что при воздействии на организм лабораторных животных тетрахлорметана в клетках печени наблюдались значительные негативные изменения: гепатоциты в большинстве случаев были в состоянии мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии, наблюдалась лимфоцитарная инфильтрация, определялись обширные очаги некроза с воспалительными инфильтрациями и другие патоморфологические признаки средней и тяжелой степени токсического гепатита. На гистологических препаратах печени 3-й группы животных, подвергавшихся воздействию тетрахлорметана на фоне профилактического введения композиции, выявлялись признаки мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии, начиная с 3–4-го ряда гепатоцитов от центральной вены. Большая часть трабекулярного строения от центральной вены (ЦВ) сохранялась. Патоморфологические изменения в данной группе были значительно менее выражены, чем у крыс 2-й группы. В 4-й группе животных, подвергавшихся воздействию тетрахлорметана на фоне профилактического введения лекарственного препарата «Гептор», на гистологических препаратах наблюдались в основном крупнокапельная жировая дистрофия, стаз крови в сосудах печени, пролиферация междольковой соединительной ткани. Патологические изменения в паренхиме печени были более выраженными, чем в 3-й группе, хотя часть гепатоцитов вокруг портальных трактов сохраняла свою структуру.

Заключение

Сравнивая степень биохимических изменений по группам лабораторных животных, можно констатировать, что при профилактическом введении композиции оксиметилурацила с янтарной и фумаровой кислотами наблюдался эффект, близкий к действию «Гептора». Морфологические изменения в печени были менее выражены в группе животных, получавших новую композицию, по сравнению с изменениями в структуре печени животных, получавших «Гептор» (адеметионин). Таким образом, новая композиция 5-гидроксигидрокси-6-метилурацила с янтарной и фумаровой кислотами оказывает определённое защитное действие на печень лабораторных животных при остром токсическом воздействии тетрахлорметана, сопоставимое с профилактическим действием «Гептора» (адеметионина).

Литература

(пп. 10, 11, 17, 24, 38, 39 см. References)

1. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Рожков П.Г., Ильяшенко К.К., Гольдфарб Ю.С. Проблемы стандартизации стационарной медицинской помощи в клинической токсикологии. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 11–15.
2. 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.
3. Саноцкий И.В. К проблеме паллиативных мер защиты при химических воздействиях. *Медицина труда и промышленная экология*. 2007; 2: 10–4.
4. Еременко К.В. *Оптимальное состояние организма и адаптогены*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. 136 с.
5. Куценко С.А. *Основы токсикологии. Научно-методическое издание*. СПб.: Фолиант; 2004. 570 с.
6. Машковский М.Д. *Лекарственные средства: 16-е изд.* М.: Новая волна; 2012. 1216 с.
7. Скакун Н.П. *Поражение печени четырёххлористым углеродом*. М.: НИИТЭХИМ; 1989. 196 с.
8. Скакун Н.П., Мосейчук И.П., Гиль Л.Л. Эффективность антиоксидантов при комбинированном поражении печени четырёххлористым углеродом и этанолом. *Фармакология и токсикология*. 1987; 3: 97–9.
9. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1995; 1: 12–4.
10. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Актуальные направления применения мексидола. *Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Сборник трудов национальной научно-практической конференции*. Смоленск; 2001: 191–2.
11. Голиков С.Н., Саноцкий Н.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия*. М.: Медицина; 1986. 279 с.
12. Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я. *Печень при интоксикации гепатропными ядами*. Ташкент: Медицина; 1989. 96 с.
13. Биленко М.В. *Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения)*. М.: Медицина; 1989. 368 с.
14. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2001; 64 (3): 76–80.
15. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Зарубина И.В. и др. Исследование гепатопротекторного эффекта бемитила на модели длительного токсического поражения печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 2: 52–4.
16. Ивницкий Ю.Ю., Головки А.И., Софронов Г.А. *Янтарная кислота в системе метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма*. СПб.; 1998.
17. Семиголовский Н.Ю. Клиническая классификация антигипоксантов. *Фармакотерапия гипоксии и её последствий при критических состояниях. Материалы Всероссийской конференции. Санкт-Петербург, 7–8 октября 2004 г.* СПб.; 2004.
18. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. *Вестник РАМН*. 2000; 9: 3–12.
19. Лукьянова Л.Д. Фармакологическая коррекция митохондриальной дисфункции при гипоксии. В кн.: Ушаков И.Б., Лукьянова Л.Д., ред. *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и аспекти*. М.: Истоки; 2004: 456–87.
20. Зарубина И.В., Лук М.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические и антиоксидантные эффекты экзогенной янтарной кислоты и аминокислотных сукцинатсодержащих антигипоксантов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153 (3): 313–7.
21. Мышкин В.А., Еникеев Д.А. *Преодоление гепатотоксичности антиоксидантами: реальность и перспектива*. Уфа: Полиграфдизайн; 2014. 182 с.
22. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф., Каримов Д.О. *Экспериментальная фармакокоррекция токсических поражений печени антиоксидантами*. Уфа: Принт-2; 2016. 173 с.
23. Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Срубиллин Д.А., Гимадиева А.Р. Экспериментальная оценка производных пиримидина на моделях токсического поражения печени: обзор. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 03: 88–98.
24. Вышкаталюк А.Б., Семенов В.Э., Зобов В.В., Галяметдинова И.В., Гумарова Л.Ф., Парфенов А.А. и др. Синтез и первичная оценка гепатопротекторных свойств новых производных пиримидинового ряда. *Биоорганическая химия*. 2017; 43 (5): 572–80.

29. Кудояров Э.Р., Каримов Д.Д., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Репина Э.Ф., Мышкин В.А. и др. Оценка репаративной активности оксиметилурацила на фоне генотоксического воздействия на лимфоциты мышей. *Гигиена, профпатология и риски здоровью населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Уфа, 5–6 октября 2016 г.* Уфа; 2016: 208–12.
30. Репина Э.Ф., Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю. и др. Антигипоксическая активность нового комплексного соединения оксиметилурацила с сукцинатом натрия. *Токсикологический вестник.* 2017; 2: 40–2.
31. Репина Э.Ф., Мышкин В.А., Каримов Д.О., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.А. и др. Антигипоксическая активность комплексного соединения оксиметилурацила с аскорбиновой кислотой. *Токсикологический вестник.* 2018; 4: 20–3.
32. Репина Э.Ф., Хуснутдинова Н.Ю., Тимашева Г.В., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Мусина Л.А. и др. Морфологические особенности гепатопротекторного действия антигипоксантов при остром поражении тетраглорметаном в эксперименте. *Токсикологический вестник.* 2019; 1: 43–8.
33. Гонский Я.И., Корда М.М., Клиц И.Н. Влияние ацетилцистеина на антиоксидантную систему при экспериментальном токсическом поражении печени. *Фармакология и токсикология.* 1991; 54 (5): 44–6.
34. Буробин В.А., Пономарева О.В., Николаева Т.Г., Юрченко Н.Я. Изучение биологической активности урোকаниновой кислоты. *Вопросы медицинской химии.* 1985; 1: 102–6.
35. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике.* М.: Медпресс-информ; 2009. 320 с.
36. Меркулов Г.А. *Курс патогистологической техники.* М.: Медицина; 1969. 423 с.
37. Буробин В.А., Лихачева Н.В., Абгафарова Г.Е. Определение активности урোকаниназы в сыворотке крови и ткани печени. *Микрометод. Лабораторное дело.* 1978; 11: 650–3.
38. Мышкин В.А., Репина Э.Ф., Галимов Д.М., Тимашева Г.В., Гимадиева А.Р. Урোকаниназа в качестве биохимического маркера поражения печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1» и эффективность её коррекции метаболическими средствами. *Актуальные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Уфа, 25–27 сентября 2013 г.* Уфа; 2013.
12. Voronina T.A., Smirnov L.D., Dyumayev K.M. Actual directions of use of Mexidol. *Free radicals, antioxidants and human diseases. Proceedings of the national scientific-practical conference [Svobodnyye radikaly. antioksidanty i bolezni cheloveka: sbornik trudov natsionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii].* Smolensk; 2001: 191–2. (in Russian)
13. Golikov S.N., Sanotskiy N.V., Tiunov L.A. *General mechanisms of toxic action. [Obshchiye mekhanizmy toksicheskogo deystviya].* Moscow: Meditsina; 1986. 279 p. (in Russian)
14. Abdullayev N.Kh., Karimov Kh.Ya. *The liver during intoxication jatrovymi poisons. [Pechen pri intoksikatsii gepatopronnymi yadamii].* Tashkent: Meditsina; 1989. 96 p. (in Russian)
15. Bilenko M.V. *Ischemic and reperfusion injuries of organs (molecular mechanisms, ways of prevention and treatment) [Ishemicheskkiye i reperfusionnyye povrezhdeniya organov (molekulyarnyye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya)].* M.: Meditsina. 1989. 368 p. (in Russian)
16. Okovityy S.V., Smirnov A.V. *Antigipoksanty. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 2001; 64 (3): 76–80. (in Russian)
17. Li J., Li R.J., Lv G.Y., Liu H.Q. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19 (11): 2036–47.
18. Okovityy S.V., Bezborodkina N.N., Zarubina I.V. Study of hepatoprotective effect bemitil on the model of prolonged toxic hepatic damage. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 2006; 2: 52–4. (in Russian)
19. Ivnitkiy Yu.Yu., Golovko A.I., Sofronov G.A. *Succinic acid in the system of metabolic correction of the functional state and resistance of the body [Yantar'naya kislota v sisteme metabolicheskoy korreksii funktsionalnogo sostoyaniya i rezistentnosti organizma].* Saint Petersburg; 1998. (in Russian)
20. Semigolovskiy N.Yu. Clinical classification of antihypoxants. *Pharmacotherapy of hypoxia and its consequences in critical conditions: Proceedings of the all-Russian conference. [Farmakoterapiya gipoksii i yeye posledstviy pri kriticheskikh sostoyaniyakh: Materialy Vserossiyskoy konferentsii].* Saint Petersburg; 2004. (in Russian)
21. Lukianova L.D. Modern problems of hypoxia. *Vestnik RAMN.* 2000; 9: 3–12. (in Russian)
22. Lukianova L.D. Pharmacological correction of mitochondrial dysfunction in hypoxia. In: Ushakov I. B., Lukyanova L. D., ed. *Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects.* Moscow: Istoki; 2004: 456–87. (in Russian)
23. Zarubina I.V., Lukk M.V., Shabanov P.D. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiols accentuate antihypoxants. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2012; 153 (3): 313–7. (in Russian)
24. Leleka M., Zalis'ka O., Kozyr G. Screening research of pharmaceutical compositions based on succinic acid, ascorbic acid and rutin. *J Pharm Pharmacol.* 2016; 4: 486–91.
25. Myshkin V.A., Enikeyev D.A. *Overcoming hepatotoxicity with antioxidants: reality and perspective [Preodoleniye gepatotoksichnosti antioksidantami: realnost i perspektiv].* Ufa: Poligrafizayn; 2014. 182 p. (in Russian)
26. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F., Karimov D.O. *Experimental pharmacocorrection of toxic liver lesions with antioxidants. [Eksperimentalnaya farmakokorreksiya toksicheskikh porazheniy pecheni antioksidantami].* Ufa: Print-2; 2016. 173 p. (in Russian)
27. Myshkin V.A., Enikeyev D.A., Srubilin D.A., Gimadiyeva A.R. Experimental evaluation of pyrimidine derivatives on models of toxic liver damage: review. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki [Scientific Review. Medical Science].* 2016; 03: 88–98. (in Russian)
28. Vyshkatylyuk A.B., Semenov V.E., Zobov V.V., Galyametdinova I.V., Gumarova L.F., Parfenov A.A. Synthesis and primary assessment of hepatoprotective properties of new pyrimidine derivatives. *Bioorganicheskaya khimiya.* 2017; 43 (5): 572–80. (in Russian)
29. Kudoyarov E.R., Karimov D.D., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Repina E.F., Myshkin V.A. Evaluation of reparative activity of oxymethyluracil against the background of genotoxic effects on lymphocytes of mice. *Hygiene, occupational pathology and public health risks. Materials of the all-Russian scientific-practical conference with international participation. [Gigiya. profpatologiya i riski zdorovyu naseleniya. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem].* Ufa; 2016: 208–12. (in Russian)
30. Repina E.F., Gimadiyeva A.R., Myshkin V.A., Bakirov A.B., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu. et al. Antihypoxic activity of a new complex compound of oxymethyluracil with sodium succinate. *Toksikologicheskii vestnik.* 2017; 2: 40–2. (in Russian)
31. Repina E.F., Myshkin V.A., Karimov D.O., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Smolyankin D.A. et al. Antihypoxic activity of complex

References

1. Ostapenko Yu.N., Litvinov N.N., Rozhkov P.G., Pyashenko K.K., Goldfarb Yu.S. Problems of standardization of hospital care in clinical toxicology. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2008; 6: 11–5. (in Russian)
2. Onishchenko G.G. Actual issues of chemical and biological safety. Modern problems of hygienic science and occupational medicine. *All-Russian scientific-practical conference with international participation. [Sovremennyye problemy gigienicheskoy nauki i mediciny truda: Sbornik Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem].* Ufa; 2010: 17–9. (in Russian)
3. Sanotskiy I.V. Palliative to the problem of protective measures for chemical impacts. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational Health and Industrial Ecology].* 2007; 2: 10–4. (in Russian)
4. Eremenko K.V. *Optimal state of the body and adaptogens. [Optimalnoye sostoyaniye organizma i adaptogeny].* Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 136 p. (in Russian)
5. Kutsenko S.A. *Fundamentals of toxicology: Scientific and methodological publication [Osnovy toksikologii: Nauchno-metodicheskiye izdaniye].* SPb.: Folio; 2004. 570 p. (in Russian)
6. Mashkovskiy M.D. *Medicines: 16th edition. [Lekarstvennyye sredstva: 16-e izdanie].* Moscow: Novaya volna; 2012. 1216 p. (in Russian)
7. Skakun N.P. *Liver damage by carbon tetrachloride [Porazheniye pecheni chetyrekhkhloristym uglerodom].* Moscow: NIITEKHIM; 1989. 196 p. (in Russian)
8. Skakun N.P., Moseychuk I.P., Gil L.L. The effectiveness of antioxidants in the combined defeat of the liver carbon tetrachloride and ethanol. *Farmakologiya i toksikologiya.* 1987; 3: 97–9. (in Russian)
9. Saratikov A.S., Vengerovskiy A.I. New medications of natural origin. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* 1995; 1: 12–4. (in Russian)
10. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (25): 8082–91.
11. Singal A.K., Jampana S.C., Weinman S.A. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int.* 2011; 31 (10): 1432–48.

- compound oxymethyluracil with ascorbic acid. *Toksikologicheskij vestnik*. 2018; 4: 20–3. (in Russian)
32. Repina E.F., Khusnutdinova N.Yu., Timasheva G.V., Baygildin S.S., Karimov D.O., Musina L.A. et al. Morphological features of hepatoprotective action of antihypoxants in acute carbon tetrachloride in the experiment. *Toksikologicheskij vestnik*. 2019; 1: 43–8. (in Russian)
33. Gonskiy Ya.I., Korda M.M., Klits I.N. The effect of acetylcysteine on the antioxidant system in experimental toxic liver damage. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1991; 54 (5): 44–6. (in Russian)
34. Burobin V.A., Ponomareva O.V., Nikolayeva T.G., Yurchenko N.Ya. Study of the biological activity Eurocasinobet acid. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1985; 1: 102–6. (in Russian)
35. Kamyshnikov V.S. *Reference book on clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. [Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoj diagnostike]*. Moscow: Medpress-infom; 2009. 320 p. (in Russian)
36. Merkulov G.A. *Course histopathological techniques [Kurs patogistologicheskoy tekhniki]*. Moscow: Meditsina; 1969. 423 p. (in Russian)
37. Burobin V.A., Likhacheva N.V. Determination of the activity of urokinase in serum and liver tissue. Micromethod. *Laboratornoe delo*. 1978; 11: 650–3. (in Russian)
38. Koch A., Zimmermann H., Gassler N., Jochum C., Weiskirchen R., Bruensing J. et al. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (su PAR) in acute liver failure. *Liver Int*. 2014; 34 (9): 1330–9.
39. Sjöwall C., Martinsson K., Cardell K., Ekstedt M., Kechagias S. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2015; 165 (6): 658–66.
40. Myshkin V.A., Repina E.F., Galimov D.M., Timasheva G.V., Gimadiyeva A.R. Urokinase as a biochemical marker of liver PCB-containing drug “Sovtol-1” and the efficiency of correction of metabolic means. Actual problems of preventive medicine, environment and public health. *Collection of scientific papers of the all-Russian scientific-practical conference with international participation. [Aktualnyye problemy profilakticheskoy meditsiny. sredi obitaniya i zdorovia naseleniya. Sbornik nauchnyh trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem]*. Ufa; 2013: 166–8. (in Russian)

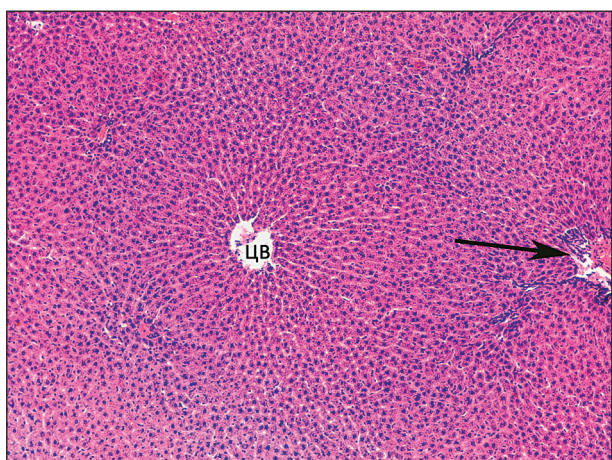


Рис. 1. Структура паренхимы печени крыс 1-й группы. Границы печёночных долек определяются по расположению центральных вен (ЦВ) и «триад» (портальных трактов) (↑), характерных для печени млекопитающих. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

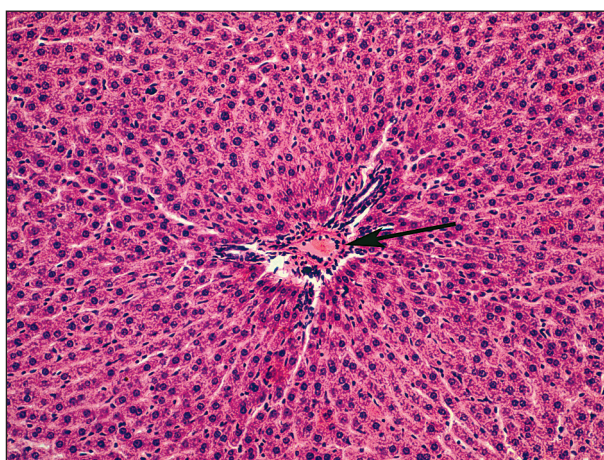


Рис. 2. Структура паренхимы печени крыс 1-й группы. Портальный тракт (↑) представлен междольковыми сосудами и желчным протоком. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

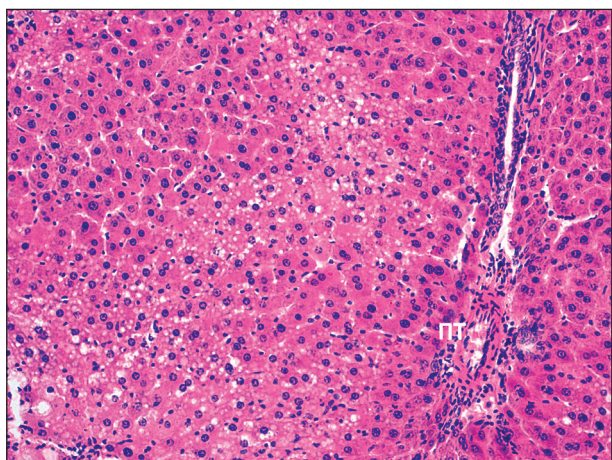


Рис. 3. Структура паренхимы печени крыс после отравления тетрахлорметаном (2-я группа). Мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия и инфильтрация лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

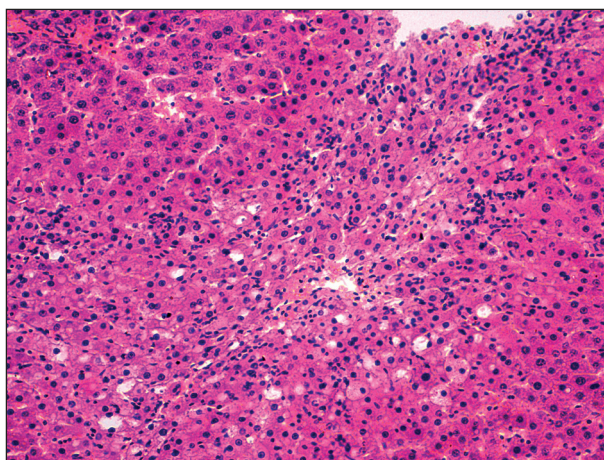


Рис. 4. Структура паренхимы печени крыс после отравления тетрахлорметаном (2-я группа). Обширный очаг некроза с воспалительными инфильтратами. В неповреждённых частях печени увеличивается число высокоплоидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

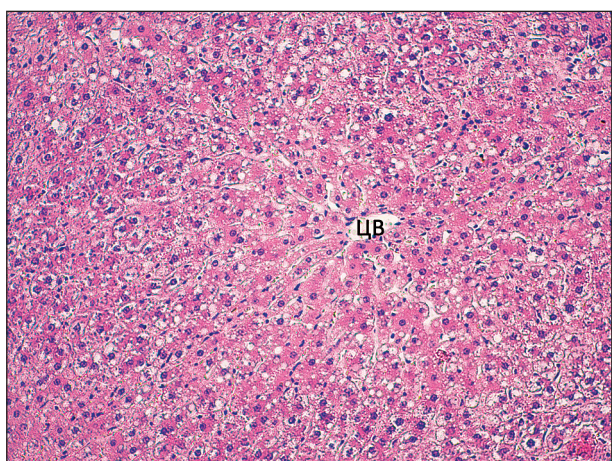


Рис. 5. Структура паренхимы печени крыс после гепатопротекторного приёма композиции (3-я группа). Мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия начиная с 3–4-го ряда гепатоцитов от центральной вены. Большая часть трабекулярного строения от центральной вены (ЦВ) сохраняется. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

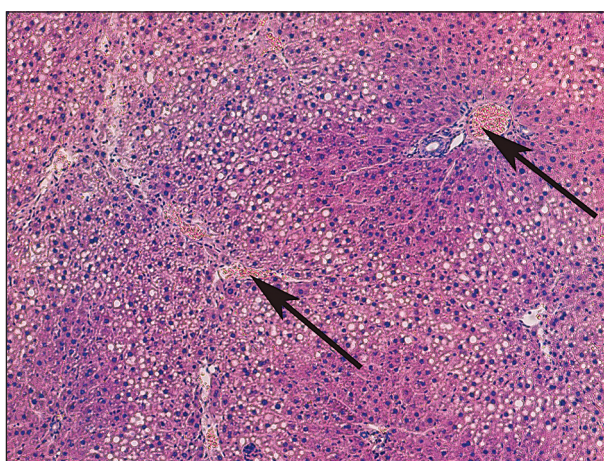


Рис. 6. Структура паренхимы печени крыс после гепатопротекторного приёма «Гептора» (4-я группа). В основном крупнокапельная дистрофия, стаз крови в сосудах печени, пролиферация междольковой соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.