

zovannoj populjacii (dannye odnomomentnogo issledovanija). Kardiolog v Belarusi. 2012;(4):76–88. (In Russ.)

2. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova JuA, Kapustina AV, Lel'chuk IN, Shal'nova SA, Deev AD. Jepidemiologija arterial'noj gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiolog Ter i Profilaktika. 2018;10(1):9–13. (In Russ.)

3. Chazova IE, Zhenakova JuV, Oshhepkova EV, Shal'nova SA, Jarovaja EB, Konradi AO, Bojcov SA. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populjacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Kardiolog. 2014;54(10):4–12. (In Russ.)

4. Booth JN 3rd, Li J, Zhang L, Chen L, Muntner P, Egan B. Trends in Prehypertension and Hypertension risk factors in US adults: 1999–2012. Hypertension. 2017;70(2): 275–84.

5. Fedina IN. Ocenka riska razvitiya arterial'noj gipertonii v uslovijah vozdeystvija shumovogo i himicheskogo faktorov proizvodstva. Medicina Truda i Prom Jekologija. 2017;(2):21–25. (In Russ.)

6. Gimaeva ZF, Bakirov AB., Karimova LK., Gimranova GG, Muhammadieva GF, Karimov DO. Proizvodstvennye i geneticheskie faktory riska razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij u rabotnikov neftehimicheskix proizvodstv. Ter Arhiv. 2018;90(1):49–53. (In Russ.)

7. Telkova IL. Professional'nye osobennosti truda i serdechno-sosudistye zabolevaniya: risk razvitiya i problemy profilaktiki. Kliniko-jepidemiologicheskij analiz. Sib Med Zhurn. 2012;27(1). (In Russ.)

8. Chalmers JI, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee of the World Health Organization. Clin. Exp. Hypertens. 1999;21(5-6):1009–60.

9. Chazova LV. Mnogofaktornaja profilaktika ishemiceskoy bolezni serdca sredi naselenija. Kardiolog. 1984(4):627–24. (In Russ.)

10. Glazunov IS, Potemkina RA, Popovich MV. Razrabotka sistemy monitorirovanija povedencheskix faktorov riska razvitiya

hronicheskix neinfekcionnyh zabolevanij v Rossii. Moskva, Rossija: MAKSS Press, 2002. (In Russ.)

11. Nekrasova AA, Suvorov JuI, Musaev ZM. Patofiziologicheskaja rol' vkusovoj chuvstvitel'nosti k povarennoj soli i opredelenie ego pri lechenii bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'ju diuretikami. Bjul Vsesojuz Kardiolog Nauch Centra AMN SSSR. 1984;(1):68–72. (In Russ.)

12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499–502.

13. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32(14):1769–1818.

14. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013;34(39):3035–87.

15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007;28(12):1462–1536.

16. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko Iju, Livenceva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii. Nacional'nye rekomendacii. Minsk, Belarus': GU «Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr «Kardiologija» MZ RB; 2010. 53 p. (In Russ.)

Поступила 12.03.2019

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 576.311.347:577.171.5

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ НУКЛЕОЗИДНОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ АЗИДОТИМИДИН

*М. Н. Курбат, Р. И. Кравчук, О. Б. Островская*

Учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Цель:** изучить микроскопические и ультраструктурные изменения печени крыс при воздействии AZT.

**Материалы и методы.** Проведено гистологическое и электронно-микроскопическое исследование образцов печени с морфометрией митохондрий.

**Результаты.** 7-суточное введение AZT не вызывает существенных структурных изменений печени. Воздействие препарата на протяжении 21 суток приводит к развитию умеренных воспалительных и дегенеративных процессов в печени, в том числе к изменению структуры митохондрий гепатоцитов.

**Заключение.** Одним из патогенетических механизмов гепатотоксического эффекта AZT является его влияние на структурно-функциональные свойства митохондрий гепатоцитов.

**Ключевые слова:** азидотимидин, печень, ультраструктура, митохондрии.

**Objective:** to study the microscopic and ultrastructural changes in the liver of rats exposed to AZT.

**Material and methods.** The histological and electron microscopic examination of the liver samples with mitochondrial morphometry has been performed.

**Results.** The 7-day administration of AZT does not cause any significant structural changes in the liver. The exposure to the drug for 21 days leads to the development of moderate inflammatory and degenerative processes in the liver, including changes in the structure of hepatocyte mitochondria.

**Conclusion.** One of the pathogenetic mechanisms of the hepatotoxic effect of AZT is its impact on the structural and functional properties of hepatocyte mitochondria.

**Key words:** azidothymidine, liver, ultrastructure, mitochondria.

**Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 61-67**

**The Morphological Assessment of Rats' Liver after the Introduction of the Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor of Azidothymidine**

**M. N. Kurbat, R. I. Kravchuk, O. B. Ostrovskaya**

### **Введение**

Применение антиретровирусной терапии (АРТ) существенно повышает продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных больных. В соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, утвержденным Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 41 от 01.06.2017 г., схемы АРТ (как стартовые, так и последующие) включают нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

Нуклеозидный аналог азидотимидин (AZT, 3'-азидо-3'-дезокситимидин, зидовудин) был первым эффективным средством лечения ВИЧ-инфекции и продолжает широко использоваться в качестве одного из элементов АРТ в настоящее время. Однако данные о его цитотоксическом эффекте незначительны и противоречивы. Но есть мнение, что накопление AZT-ТР в клетке индуцирует апоптоз, приводящий, в частности, к гепатотоксичности [1, 2].

Длительное применение AZT нередко сопровождается такими побочными эффектами, как миопатия, гепатопатия и лактоацидоз, в патогенетической основе которых лежит нарушение функционирования митохондрий. Ряд исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на возможные механизмы, приводящие к AZT-индуцированной цитопатии, связанные с митохондриальной токсичностью. Выяснено, что продолжительное воздействие препарата может вызывать истощение митохондриальной ДНК (мтДНК), напрямую воздействовать на митохондриальную биоэнергетику, провоцировать окислительный стресс, понижать содержание L-карнитина и т. д. [3].

Выдвигается гипотеза о том, что AZT-индуцированная патология митохондрий обусловлена главным образом снижением содержания мтДНК [4]. Согласно этой гипотезе, истощение мтДНК приводит к дисфункции комплексов цепи переноса электронов, тем самым снижая окислительное фосфорилирование и производство АТФ, что не соответствует минимальным потребностям в энергии, необходимым для поддержания нормальной жизнедеятельности [3]. Кроме того, превалирование анаэробного гликолиза приводит к накопле-

нию молочной кислоты [5]. Действительно, было показано, что вызванное AZT истощение мтДНК в клетках крови предшествовало молочной ацидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов [6]. В дополнение к этому AZT вызывает дисрегуляцию процессов формирования и деградации аутофагосом и накопление этих структур в гепатоците [7], что может вести к замедлению естественного процесса удаления неполноценных митохондрий, необходимого для поддержания их нормальной функции.

Среди морфологических проявлений отмечаются липидная инфильтрация паренхимы, очаговые воспалительные изменения, некроз отдельных гепатоцитов и расширение синусоидов [8, 9]. Однако в научных публикациях практически отсутствуют сведения о влиянии AZT на ультраструктуру гепатоцитов и, в частности, на состояние их митохондриального аппарата.

### **Цель исследования**

Изучить характер микроскопических и ультраструктурных изменений печени при воздействии AZT в эксперименте.

### **Материал и методы**

Исследование проведено на 21 особи белых нелинейных крыс-самцов массой  $232,5 \pm 20,35$  грамма. Животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Эксперимент выполнен с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Крысы были разделены на 3 группы: контрольную и две опытные по 7 особей в каждой группе. Все препараты вводили внутривенно (в/в) через зонд в суспензии на 0,9 % растворе натрия хлорида. Животным 1-й опытной группы вводили AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 7 суток («AZT-7»). Животным 2-й группы вводили AZT в аналогичной дозе 21 сутки («AZT-21»). Контрольные животные получали в/в эквивалентное количество 0,9 % раствора натрия хлорида. Для гистологического исследования образцы печени фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для

электронно-микроскопического исследования образцы печени фиксировали 1% раствором четырехоксида осмия ( $\text{OsO}_4$ , «Fluca», USA) на 0,1M буфере Миллонига (натрий фосфорнокислый, «Анализ-Х», Беларусь, NaOH, «Stanlab», Poland), pH 7,4, при +4 °C в течение 2 часов и заливали в аралдитную смолу (Araldite, «Fluca», Germany). Ультратонкие срезы (35 нм) изготавливали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Austria), контрастировали 2 % раствором уранилацетата (Uranyl acetate, «SERVA») и цитратом свинца (нитрат свинца, «MERCK»; натрий лимоннокислый, «Анализ-Х») по E. S. Reynolds. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Japan). Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Germany) и программы iTEM (Version 5.0 (Build 1224); Serial Number A3766900-7E852FAB).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica», 10.0 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Оценку распределения осуществляли с помощью критерия Shapiro-Wilk. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25%–75% интерквартильного интервала.

#### **Результаты и обсуждение**

Через 7 суток после введения AZT по описанной выше схеме в печени животных микроскопически регистрировались некоторые структурные особенности, аналогичные печени контрольных крыс: слабовыраженная перипортальная лимфогистиоцитарная инфильтрация (ЛГИ) и проникновение воспалительного инфильтрата в дольку печени с формированием мелкоочаговых скоплений в просвете синусоидов (5–10 клеток). У 50 % животных отмечено умеренное расширение синусоидных капилляров в центрлобулярной области, у 30 % крыс имела место микровакуолизация цитоплазмы гепатоцитов в перипортальной области за счет повышенного накопления липидных включений различных размеров, в то время как в гепатоцитах печени контрольных животных липидные включения единичные, мелкие и скопления не образуют. Практически у всех крыс цитоплазма многих гепатоцитов в этой области была несколько темнее, чем в центрлобулярной, что может быть обусловлено большим содержанием органелл.

Электронно-микроскопически установлено, что после краткосрочного воздействия азидотимидина в гепатоцитах регистрировались морфологические признаки, указывающие на активное биосинтетическое состояние клеток. Об этом свидетельствовала морфология ядер, которые содержали одно или два крупных, периферически локализованных ядрышка с преимущественным содержанием гранулярного ком-

понента, многочисленные широкие поры в кариемме, преобладание эухроматина в кариемме (рисунок 1а). Визуализировалась хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС) с обилием ассоциированных с ее цистернами рибосом (рисунки 1б, в). Ультраструктура многочисленных митохондрий, отличающихся полиморфизмом, матриксом умеренной электронной плотности, наличием многочисленных, упорядоченно ориентированных крист, а также множество делящихся органелл (рисунок 1в) также указывают на активные биосинтетические процессы в печени, сопоставимые с печенью контрольных животных. При этом визуально количество митохондрий и их делящихся форм представлялось большим.

В соответствии с центральной ролью митохондрий в клеточном метаболизме и тесной корреляционной связью между их структурой и функцией для оценки ультраструктурных изменений, наблюдаемых нами при лекарственном поражении печени AZT, мы провели детальное морфометрическое исследование этих органелл [10]. Согласно полученным данным, объемная плотность, количество, размеры, форма митохондрий и их насыщенность кристами в данной группе животных не имели достоверных отличий в сравнении с контролем (таблица 1).

Местами обнаруживались единичные измененные митохондрии, которые имели набухший, просветленный матрикс, укороченные и редуцированные кристы (рисунок 1г). Подобные органеллы характеризуются пониженным биосинтетическим и биоэнергетическим потенциалом и могут указывать на токсический эффект азидотимидина на отдельные гепатоциты.

В большинстве гепатоцитов наблюдалась гиперплазия профилей ГлЭС (рисунок 1б), что, по-видимому, связано с усилением процесса детоксикации и изменением липидного обмена. В соответствии с этим нами отмечено умеренное возрастание количества липидных включений в цитоплазме части гепатоцитов (рисунок 1а), что согласуется с микровакуолизацией их цитоплазмы на микроскопическом уровне и считается показателем дополнительного энергетического обеспечения клеток. На билиарных полюсах гепатоцитов регистрировалось возрастание числа первичных и вторичных лизосом (преимущественно липидолизосом) (рисунок 1д), которое может свидетельствовать об активации процессов деградации клеточных компонентов.

В просветах синусоидных капилляров выявлялись мелкие очаги внутридольковой инфильтрации, в составе которых находились преимущественно лимфоциты и макрофаги. Последние отличались повышенной фагоцитарной активностью с содержанием в их цито-

плазме многочисленных плотных телец (лизосом), фагосом и мелких червеобразных структур, являющихся своеобразным депо мембран для фагоцитарной активности (рисунок 1е). В

некоторых участках дольки отмечались деструктивные изменения эндотелиальных клеток, при этом имело место набухание и разветвление их отростков.

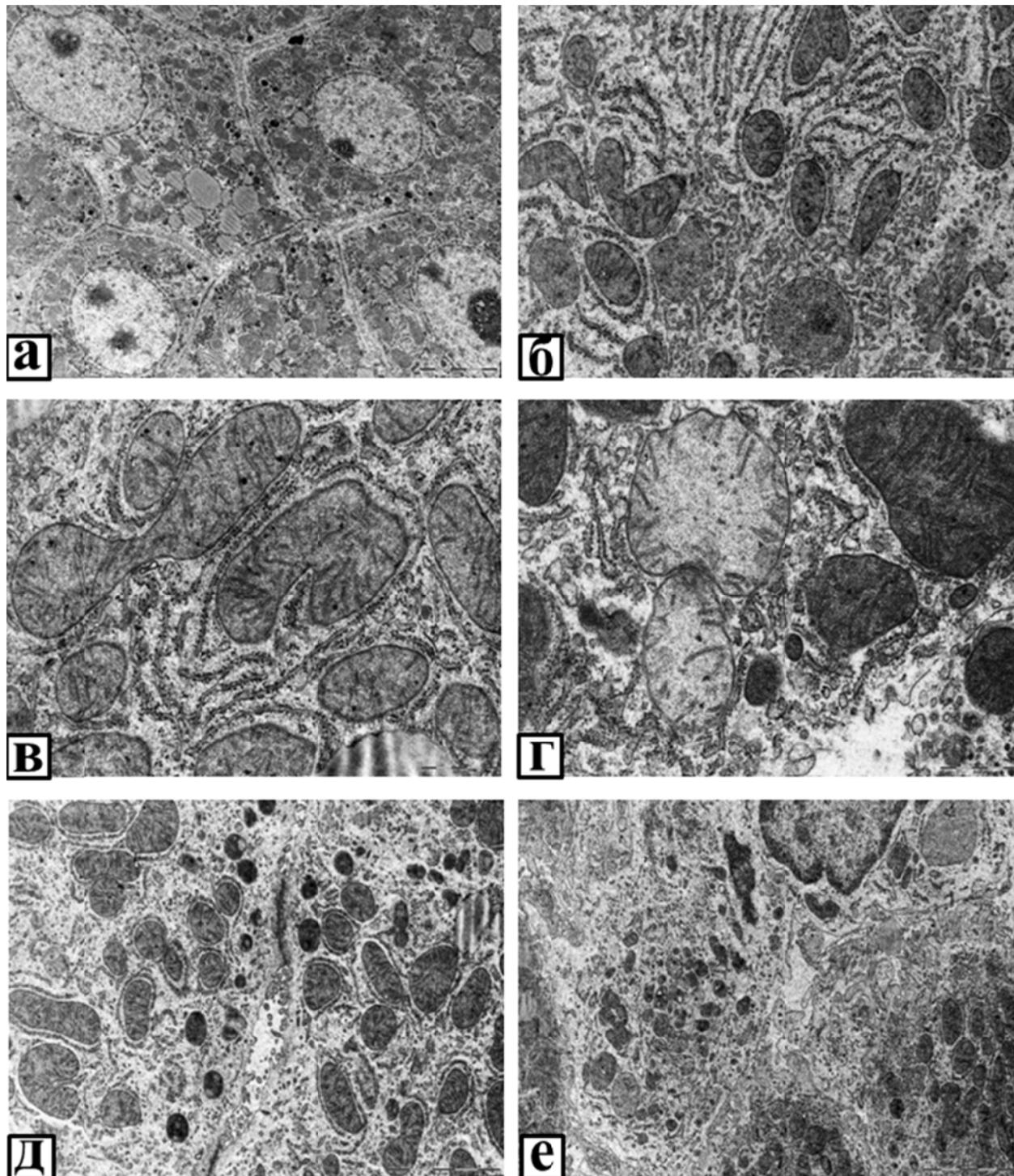


Рисунок 1 — Ультраструктурные особенности печени у животных группы «AZT-7»:

- а) ядра гепатоцитов содержат преимущественно эухроматин, крупные ядрышки; в цитоплазме — многочисленные митохондрии, хорошо развитая ГрЭС, липидные включения;  $\times 4\ 000$ ;
- б) хорошо развитая ГрЭС и гиперплазия ГлЭС в цитоплазме гепатоцита и их взаимосвязь;  $\times 30\ 000$ ;
- в) ГрЭС с множеством связанных рибосом; митохондрии с многочисленными кристами;  $\times 40\ 000$ ;
- г) измененные митохондрии: редукция крист и просветление матрикса;  $\times 40\ 000$ ; д) многочисленные лизосомы на билиарном полюсе гепатоцитов;  $\times 15\ 000$ ;
- е) гипертрофированная клетка Купфера в состоянии высокой фагоцитарной активности;  $\times 12\ 000$

Таблица 1 — Морфометрические параметры митохондрий (Mx) гепатоцитов (Me [Q1; Q2])

Морфометрические параметры	Контроль (n = 5)	«AZT-7» (n = 5)	«AZT-21» (n = 5)
Объемная плотность Mx на 100 мкм <sup>2</sup> цитоплазмы, мкм <sup>2</sup>	24,9 [23; 29,1]	22 [21,5; 26,2]	17,4 [16,2; 19,1] ■♦
Среднее количество Mx/100мкм <sup>2</sup> , шт.	68,8 [67,7; 75]	77,1 [74,7; 79,3]	74,1 [69,2; 75,0]
Area (средняя площадь сечения одной Mx), мкм <sup>2</sup>	0,38 [0,33; 0,43]	0,33 [0,29; 0,35]	0,23 [0,23; 0,25] ■♦
Perimeter (средний периметр одной Mx), мкм	2,49 [2,36; 2,6]	2,36 [2,22; 2,43]	1,95 [1,85; 2,03] ■
Aspect Ratio (соотношение сторон)	1,82 [1,77; 1,83]	1,83 [1,83; 1,93]	1,82 [1,69; 1,82]
Elongation (фактор элонгации)	1,89 [1,83; 1,9]	1,92 [1,90; 2,02]	1,87 [1,73; 1,88]
GrayValue Mean (средняя относительная электронная плотность Mx)	120 [105,1; 125]	109,8 [108; 117,5]	104,9 [101,9; 111,8]
Diameter Mean	0,81 [0,79; 0,85]	0,77 [0,75; 0,78]	0,64 [0,61; 0,68] ■
Sphericity (сферичность)	0,38 [0,37; 0,38]	0,36 [0,33; 0,38]	0,39 [0,38; 0,41]
Shape Factor (фактор формы)	0,76 [0,74; 0,76]	0,73 [0,72; 0,74]	0,77 [0,76; 0,78] ■
Средняя длина 1 кристы, мкм	0,15 [0,15; 0,16]	0,16 [0,16; 0,18]	0,14 [0,13; 0,15] ●
Средняя суммарная длина крист в 1 Mx, мкм	2,14 [1,41; 3,07]	3,09 [2,21; 3,25]	2,16 [1,54; 2,78]
Среднее количество крист в 1 Mx, шт.	14 [9,6; 18,9]	17,7 [11,7; 19,1]	14,1 [11,3; 19]
KBMM/100мкм <sup>2</sup> , мкм <sup>-1</sup>	25,5 [23,5; 30,3]	27,2 [26,1; 36,2]	24,1 [19,4; 28,6]

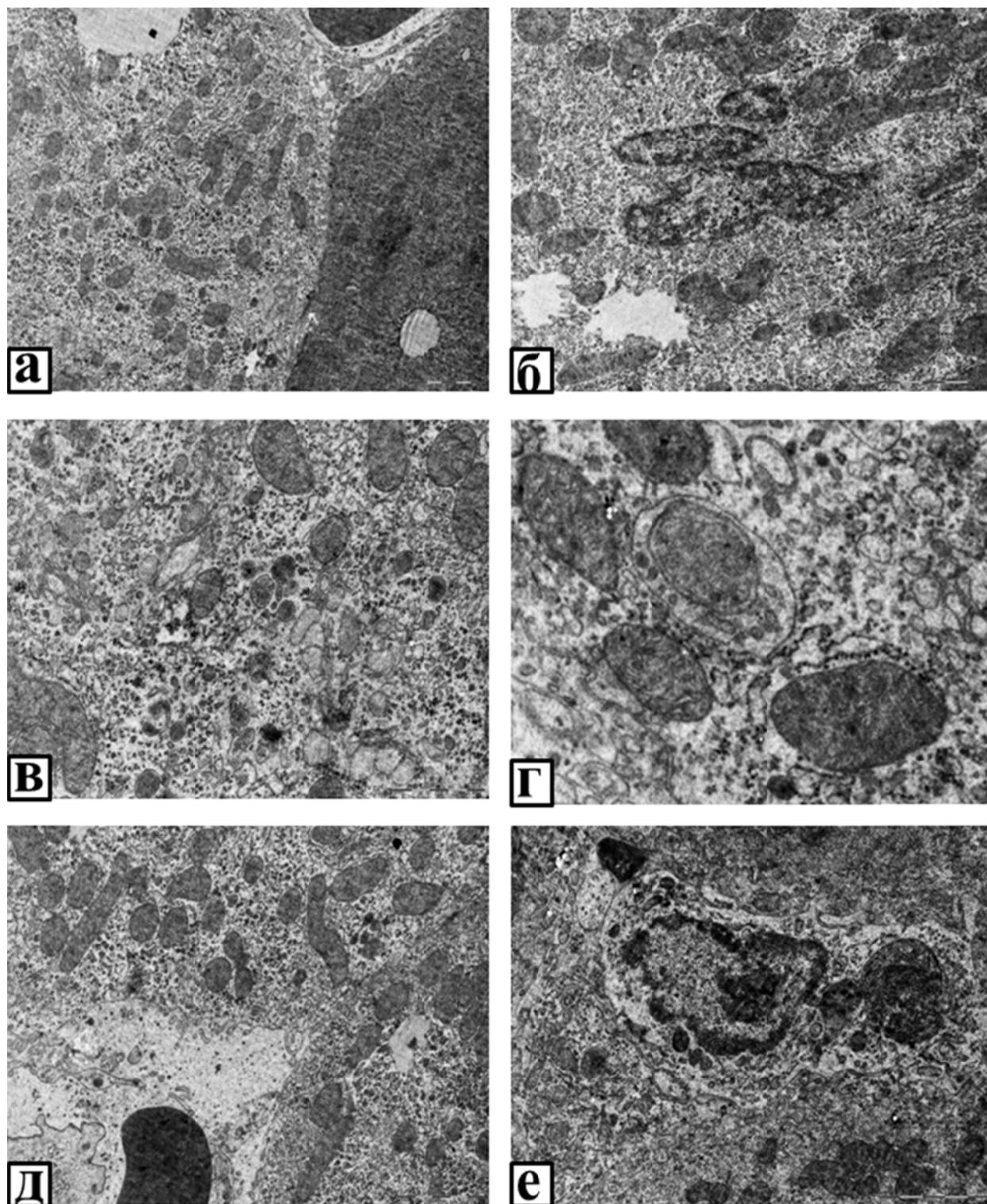
- — достоверно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ );
- ♦ — достоверно по сравнению с группой «AZT-7» ( $p < 0,05$ );
- — тенденция к достоверности по сравнению с группой «AZT-7» ( $p = 0,0864$ )

Через 21 сутки после введения AZT по описанной схеме регистрировалось усиление воспалительной реакции в дольках печени. Микроскопически это проявлялось более выраженной по сравнению с группой «AZT-7» ЛГИ вокруг части портальных трактов, наблюдаемой у 50 % животных. У большинства отмечалось проникновение воспалительного инфильтрата в различные участки дольки печени с формированием более крупных, чем в 1-й опытной группе очаговых скоплений в просвете синусоидов (до 25 клеток). Обнаруживались единичные гибнущие гепатоциты.

На ультраструктурном уровне наблюдалась гетерогенность гепатоцитов в пределах дольки по плотности цитоплазматического матрикса и содержанию органелл и включений, а также отмечалось возрастание числа «темных» клеток по сравнению с контролем и группой «AZT-7» (рисунок 2а). «Темные» гепатоциты содержали более многочисленные, но плохо различимые органеллы. При этом в «светлых» гепатоцитах наблюдалась в одних случаях гипоплазия ГрЭС и гиперплазия ГлЭС, в других — наоборот, ГрЭС хорошо развита, а профили ГлЭС были малочисленны. Ядра в основной популяции гепатоцитов отличались нормальной ультраструктурой. Местами регистрировались отдельные клетки, в которых наблюдался кариорексис (рисунок 2б), при общей сохранности цитоплазматической структуры, с преобладанием ГлЭС и гипоплазией ГрЭС. Все это может указывать на начальную стадию апоптоза клетки.

Митохондрии отличались менее выраженным полиморфизмом и чаще имели овальную или несколько удлинненную форму. Размеры их и количество визуально уменьшались, как и число крист, которые в большинстве из них ориентировались неупорядоченно. В то же время матрикс органелл, также как и у контрольных животных, характеризовался умеренной электронной плотностью. И также, как у животных группы «AZT-7», обнаруживались единичные органеллы, отличающиеся электронно-светлым матриксом.

Результаты морфометрического анализа согласовывались с визуальными наблюдениями (таблица 1). Отмечено достоверное уменьшение объемной плотности митохондрий на 30 % по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе и на 12 % — относительно «AZT-7». Существенно уменьшалась средняя площадь одной митохондрии (на 40 % по сравнению с контролем и на 30 % — относительно «AZT-7»). Соответственно уменьшился и периметр органелл (на 22 и 12 %). Однако различия относительно группы «AZT-7» недостоверны. Уменьшился средний диаметр митохондрий — на 21 % по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Показатель, характеризующий степень разветвленности митохондрий (Shape Factor), снизился незначительно, но достоверно. Это согласуется с отмеченным нами снижением выраженности полиморфизма органелл. Определение параметра, характеризующего насыщенность митохондрий кристами (KBMM), показало отсутствие значимых цифровых различий между обеими опытными группами и контролем.



**Рисунок 2 — Ультраструктурные особенности печени у животных группы «AZT-21»:**  
**а) гетерогенность гепатоцитов по плотности цитоплазматического матрикса и содержанию органелл и включений;  $\times 10\ 000$ ; б) кариорексис с сохранением структурных компонентов цитоплазмы в гепатоците;  $\times 15\ 000$ ; в) гипертрофия и гиперплазия компонентов к. Гольджи;  $\times 25\ 000$ ; г) аутомитофагосома в цитоплазме гепатоцита;  $\times 50\ 000$ ; д) локальное расширение пространства Диссе, редукция микроворсинок со стороны гепатоцитов;  $\times 12\ 000$ ; е) клетка Купффера в состоянии высокой фагоцитарной активности;  $\times 15\ 000$**

В гепатоцитах животных данной группы отмечалось повышение активности комплекса Гольджи, который был представлен несколь-

кими диктиосомами с преимущественным содержанием множества зрелых секреторных вакуолей (рисунок 2в). В некоторых клетках об-

наружались ауфагосомы, в том числе ауто-митофагосомы, содержащие дегенерирующие митохондрии (рисунок 2г). В цитоплазме гепатоцитов выявлялись мелкие липидные включения, количество которых резко уменьшалось по сравнению с группой «AZT-7».

Со стороны желчевыводящей и микросудистой системы существенные структурные изменения не отмечены. Местами наблюдалось расширение пространства Диссе, сопровождаемое редукцией микроворсинок со стороны гепатоцитов (рисунок 2д). Выявлялись различного размера очаги внутридольковой инфильтрации, активные клетки Купфера, содержащие крупные фагосомы (рисунок 2е).

### Заключение

1. AZT при исследованных сроках и дозах воздействия не индуцирует фиброзные процессы в печени. Регистрируемые изменения ограничиваются, в разной степени выраженной, перипортальной ЛГИ и внутридольковой инфильтрацией, усиливающейся при увеличении срока воздействия препарата и сопровождаемой возрастанием макрофагальной активности.

2. При краткосрочном применении AZT сохраняются морфологические признаки активность биосинтетических процессов, которые незначительно ингибируются при длительном введении препарата.

3. AZT при более длительном применении ведет к изменению большинства морфометрических показателей, характеризующих структуру митохондрий гепатоцитов.

4. При обоих сроках воздействия AZT вызывает некоторое усиление процессов детоксикации в гепатоцитах. Длительное введение AZT (21 сутки) может провоцировать апоптоз отдельных гепатоцитов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA, Lehrman SN, Bolognesi DP, Broder S, Mitsuya H. Phosphorylation of 3'-azido-3'- deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986 Nov; 83(21): 8333-37. doi: 10.1073/pnas.83.21.8333.
2. Sato T, Neschadim A, Konrad M, Fowler DH, Lavie A, Medin JA. Engineered human tmpk/AZT as a novel enzyme/prodrug axis for suicide gene therapy. *Mol Ther*. 2007 May;15(5):962-70. doi: 10.1038/mt.sj.6300122.
3. Butanda-Ochoa A, Hernández-Espinosa DR, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Rodríguez MR, Chávez-Rentería B, Aranda-Fraustro A, Hernández-Muñoz R. A Single Zidovudine (AZT) Administration Delays Hepatic Cell Proliferation by Altering Oxidative State in the Regenerating Rat Liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;8356175. doi: 10.1155/2017/8356175.
4. Zhang Y, Song F, Gao Z, Ding W, Qiao L, Yang S, Chen X, Jin R, Chen D. Long-term exposure of mice to nucleoside analogues disrupts mitochondrial DNA maintenance in cortical neurons. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1):e85637. doi: 10.1371/journal.pone.0085637.
5. Tolomeo M, Mancuso S, Todaro M, Stassi G, Catalano M, Arista S, Cannizzo G, Barbusca E, Abbadessa V. Mitochondrial

disruption and apoptosis in lymphocytes of an HIV infected patient affected by lactic acidosis after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Pathol*. 2003 Feb;56(2):147-51. doi: 10.1136/jcp.56.2.147.

6. Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):811-20. doi: 10.1056/NEJMoa012035.

7. Santos-Llamas A, Monte MJ, Marin JGG, Perez MJ. Dysregulation of autophagy in rat liver with mitochondrial DNA depletion induced by the nucleoside analogue zidovudine. *Arch Toxicol*. 2018 Jun;92(6):2109-18. doi: 10.1007/s00204-018-2200-5.

8. Raghu R, Jesudas B, Bhavani G, Ezhilarasan D, Karthikeyan S. Silibinin mitigates zidovudine-induced hepatocellular degenerative changes, oxidative stress and hyperlipidaemia in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2015 Nov;34(11):1031-42. doi: 10.1177/0960327114567765.

9. Banerjee A, Abdelmegeed MA, Jang S, Song BJ. Zidovudine (AZT) and hepatic lipid accumulation: implication of inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress mediators. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76850. doi: 10.1371/journal.pone.0076850.

10. Курбат МН, Кравчук РИ, Островская ОБ. Морфометрический анализ ультраструктуры митохондрий гепатоцитов у интактных крыс. *Морфология*. 2018;154(5):39-44.

### REFERENCES

1. Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, Rideout JL, Freeman GA, Lehrman SN, Bolognesi DP, Broder S, Mitsuya H. Phosphorylation of 3'-azido-3'- deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986 Nov; 83(21): 8333-37. doi: 10.1073/pnas.83.21.8333.
2. Sato T, Neschadim A, Konrad M, Fowler DH, Lavie A, Medin JA. Engineered human tmpk/AZT as a novel enzyme/prodrug axis for suicide gene therapy. *Mol Ther*. 2007 May;15(5):962-70. doi: 10.1038/mt.sj.6300122.
3. Butanda-Ochoa A, Hernández-Espinosa DR, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Rodríguez MR, Chávez-Rentería B, Aranda-Fraustro A, Hernández-Muñoz R. A Single Zidovudine (AZT) Administration Delays Hepatic Cell Proliferation by Altering Oxidative State in the Regenerating Rat Liver. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;8356175. doi: 10.1155/2017/8356175.
4. Zhang Y, Song F, Gao Z, Ding W, Qiao L, Yang S, Chen X, Jin R, Chen D. Long-term exposure of mice to nucleoside analogues disrupts mitochondrial DNA maintenance in cortical neurons. *PLoS One*. 2014 Jan 20;9(1):e85637. doi: 10.1371/journal.pone.0085637.
5. Tolomeo M, Mancuso S, Todaro M, Stassi G, Catalano M, Arista S, Cannizzo G, Barbusca E, Abbadessa V. Mitochondrial disruption and apoptosis in lymphocytes of an HIV infected patient affected by lactic acidosis after treatment with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Pathol*. 2003 Feb;56(2):147-51. doi: 10.1136/jcp.56.2.147.
6. Côté HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Wong H, Harris M, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14;346(11):811-20. doi: 10.1056/NEJMoa012035.
7. Santos-Llamas A, Monte MJ, Marin JGG, Perez MJ. Dysregulation of autophagy in rat liver with mitochondrial DNA depletion induced by the nucleoside analogue zidovudine. *Arch Toxicol*. 2018 Jun;92(6):2109-18. doi: 10.1007/s00204-018-2200-5.
8. Raghu R, Jesudas B, Bhavani G, Ezhilarasan D, Karthikeyan S. Silibinin mitigates zidovudine-induced hepatocellular degenerative changes, oxidative stress and hyperlipidaemia in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2015 Nov;34(11):1031-42. doi: 10.1177/0960327114567765.
9. Banerjee A, Abdelmegeed MA, Jang S, Song BJ. Zidovudine (AZT) and hepatic lipid accumulation: implication of inflammation, oxidative and endoplasmic reticulum stress mediators. *PLoS One*. 2013 Oct 11;8(10):e76850. doi: 10.1371/journal.pone.0076850.
10. Курбат MN, Кравчук RI, Островская ОБ. Морфометрический анализ ультраструктуры митохондрий гепатоцитов у интактных крыс. *Морфология*. 2018;154(5):39-44.