

УДК 616.36-008.6

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-08>



Влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах

В. Ю. Земко¹, А. М. Дзядзько²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах.

Материалы и методы. Исследование проведено на 39 самцах белых крыс весом 250–400 г. Животным инициировали развитие септического процесса путем внутрибрюшинного введения взвеси культуры *Klebsiella pneumoniae* с одномоментным внутривенным введением поливинилпирролидона (ПВП) и гадолиния в объеме 0,6 мл. На 14-й день животных выводили из эксперимента методом декапитации под легким эфирным наркозом, забирали кровь и печень для биохимического и гистологического исследований.

Результаты. При анализе морфометрических показателей препаратов печени установлен рост количества ядер и незначительное увеличение площади ядер в трех опытных группах в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной, что отражает происходящие процессы регенерации гепатоцитов за счет возможных механизмов, а именно гипертрофии ядер и пролиферации как при применении ПВП, так и гадолиния при системном воспалительном ответе и сепсисе. Более того, использование ПВП и гадолиния привело к снижению вероятности перинуклеарного отека, белковой дистрофии и крупнокапельной вакуолизации ($p < 0,05$). При использовании гадолиния диаметр просвета синусоидов был наибольшим и составил 4,47; 3,22–5,63 мкм ($p < 0,05$), причем при септическом шоке не отличался от группы, где использовали ПВП ($p > 0,05$). Из лабораторных показателей выживших особей наиболее низкий уровень АЛт отмечен в опытной группе гадолиния — 53,7; 51,8–55,1 U/L ($p < 0,05$), в то время как наименьший уровень мочевины отмечен при использовании ПВП (5,0; 4,99–5,15 ммоль/л) ($p < 0,05$) в рамках системного воспалительного ответа.

Заключение. Гадолиний и в большей степени ПВП оказывают положительное влияние на детоксикационную функцию печени. Более того, действие ПВП на морфологию и функцию печени различается на этапах септического процесса.

Ключевые слова: септический процесс, печень, поливинилпирролидон, гадолиний

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках финансируемой темы НИР «Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа», договор БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023 г.

Для цитирования: Земко ВЮ, Дзядзько АМ. Влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(1):67–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-08>

Effect of drugs regulating acute immune responses on the liver in septic processes

Viktoryia Yu. Ziamko¹, Alexander M. Dzyadzko²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To study the effect of drugs regulating acute immune responses on liver in septic processes.

Materials and methods. The study was conducted on 39 male white rats weighing 250–400 g. The animals were initiated septic process development by intraperitoneal injection of *Klebsiella pneumoniae* culture suspension with simultaneous intravenous injection of polyvinylpyrrolidone (PVP) and gadolinium in the volume of 0.6 ml. On the 14th day the animals were removed from the experiment by decapitation under light ether anesthesia, blood and liver were taken for biochemical and histological studies.

© В. Ю. Земко, А. М. Дзядзько, 2024

Results. When analyzing the morphometric parameters of liver preparations, an increase in the number of nuclei and a slight increase in the area of nuclei in three experimental groups was established by 1,2 times ($p < 0,05$) compared to the control group, which reflects the ongoing processes of hepatocyte regeneration due to possible mechanisms, namely hypertrophy nuclei and proliferation with both PVP and gadolinium in systemic inflammatory response and sepsis. Moreover, the use of PVP and gadolinium led to a decrease in the likelihood of perinuclear edema, protein degeneration and large droplet vacuolization ($p < 0,05$). When using gadolinium, the lumen diameter of the sinusoids was the largest and amounted to 4,47; 3,22-5,63 μm ($p < 0,05$), and in septic shock it did not differ from the group where PVP was used ($p > 0,05$). Of the laboratory parameters of surviving individuals, the lowest ALaT level was noted in the gadolinium experimental group – 53,7; 51,8-55,1 U/L ($p < 0,05$), while the lowest urea level was observed when using PVP (5,0; 4,99-5,15 mmol/l) ($p < 0,05$) as part of a systemic inflammatory response.

Conclusion. Gadolinium and PVP have a positive effect on the detoxification function of liver. Moreover, the effect of PVP on the morphology and function of the liver differs at the stages of septic process.

Keywords: *septic process, liver, polyvinylpyrrolidone, gadolinium*

Author contributions. All authors made significant contributions to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the funded research topic «The influence of liver dysfunction on the development of a systemic inflammatory response», BRFFR contract №. M23M-046 dated 05.02.2023.

For citation: *Ziamko VYu, Dzyadzko AM. Effect of drugs regulating acute immune responses on the liver in septic processes. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):67–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-08>*

Введение

Иммунomodулирующая функция макрофагов печени косвенно связана с регенераторной способностью различных тканевых пулов печени. Управляемое угнетение клеток Купфера может приводить к подавлению иммунных реакций и, следовательно, уменьшению повреждения гепатоцитов. Так, в ряде экспериментальных работ было установлено ослабление гиперактивации клеток Купфера на фоне введения гадолиния и ПВП с целью повышения выживаемости трансплантированного органа и снижения риска его отторжения [1]. Это является актуальным, учитывая увеличивающееся количество выполняемых трансплантаций печени, в том числе и в Республике Беларусь.

Недавние исследования показали, что предварительная обработка грызунов хлоридом гадолиния предотвращает липополисахарид-индуцированную смертность, повреждение печени и легких и ослабляет продукцию провоспалительных цитокинов и повышенную продукцию противовоспалительных цитокинов в этих тканях [2]. Это связано с селективным эффектом гадолиния на клетки Купфера, которые выражено ингибируются и истощаются этим соединением, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов легочными макрофагами [2]. Учитывая блокирование клеток Купфера с помощью гадолиния и вследствие этого ослабление липополисахарид-индуцированного повреждения легких в результате угнетения апоптоза паренхимы легких, представляет практический интерес

изучение влияния вышеупомянутого препарата на повреждение печени в рамках системного воспалительного ответа (СВО) для возможного использования в трансплантологии. Более того, исследования *in vitro* показали, что гадолиний оказывает сильное ингибирующее действие на способность клеток Купфера к фагоцитозу, которая является дозозависимой, и что только при относительно высоких концентрациях гадолиния, а именно 10–15 мг/кг, он оказывает влияние на жизнеспособность этих клеток [3].

Возможно, предварительная обработка гадолинием ослабляет системные реакции на липополисахарид, ингибируя фагоцитарные свойства клеток Купфера, и тем самым ослабляет патологический каскад цитокинов, инициированный этими клетками, что в конечном итоге приводит к подавлению местной продукции цитокинов клетками легочной паренхимы. Это мнение подтверждается недавним отчетом, в котором описывают ингибирование *in vitro* и *in vivo* индуцированной липополисахаридом активации клеток Купфера, ослабление экспрессии провоспалительных генов цитокинов, таких как TNF- α и MIP-2, и рост экспрессии генов высвобождения противовоспалительных цитокинов, включая IL-10 и MCP-1 [4].

В то же время, согласно данным, полученным Т. Мерсантере и соавт., гадолиамид вызывает гепатоцеллюлярный некроз и апоптоз, приводя к повреждению гепатоцитов, хотя никаких изменений в антиоксидантной способности не происходит, о чем свидетельствовал рост показателей гистологической активности, а также значений

каспазы-3, АсАТ и АлАТ ($p < 0,05$) [5].

Поливинилпирролидон также оказывает депрессивное воздействие на систему мононуклеарных фагоцитов, что подтверждается снижением накопления акридинового оранжевого макрофагами печени на 1-е сутки, уменьшением содержания в крови моноцитов и их фагоцитарной активности на 3-и и 7-е сутки [6]. Кроме того, наночастицы ПВП (10 нм) селективно ингибируют широкий спектр других цитокинов и хемокинов, продуцируемых инфицированными макрофагами. Важно отметить, что наночастицы ПВП вызывали активацию толл-подобного рецептора 2 [TLR2], нуклеотид-связывающего олигомеризационного белка 2 [NOD2], кластера дифференцировки [CD]40, CD80 и CD86 и нисходящих (рецептор-ассоциированная киназа IL-1 3 [IRAK3] и матриксная металлопептидаза 9 [MMP9]) воспалительных сигнальных путей, подавляя экспрессию их транскриптов генов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), индуцированную бактериями в макрофагах. В совокупности эти данные предоставляют дополнительные доказательства противовоспалительных свойств наночастиц ПВП и открывают новые возможности для их использования в качестве регуляторов воспалительных реакций, вызванных бактериальными агентами, в том числе и в трансплантологии для предотвращения отторжения органа через снижение выраженности системной воспалительной реакции [7].

Привлекательной идеей является возможность применения управляемой фармакологической блокады иммунных функций клеток Купфера для предупреждения развития неуправляемых

реакций СВО. С этой точки зрения обсуждается возможность использования лекарственных средств, которые полностью поглощаются макрофагами, блокируя на время их активность [8].

Цель исследования

Изучить влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах.

Материалы и методы

Одобренное биоэтическим комитетом Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (протокол № 7 от 02.02.2023 г.) исследование проводилось на белых крысах-самцах линии Вистар ($n = 39$) весом 250–400 г. Выделено 6 групп животных: интактная, 2 контрольные и 3 опытные. Интактная группа не подвергалась каким-либо воздействиям. Контрольной группе 1 и опытной группе 1 инициировали развитие СВО путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл заранее приготовленной суточной взвеси культуры клебсиеллы оптической плотностью 0,5 McF, что соответствовало $1,5 \times 10^8$ КОЕ. Контрольной группе 2 и опытным группам 2 и 3 инициировали развитие сепсиса путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл взвеси культуры *Klebsiella pneumoniae*, содержащей 3×10^8 КОЕ. Одновременно контрольным группам 1 и 2 вводили 0,6 мл 0,9 % раствора NaCl внутривенно, опытным группам 1 и 3 — ПВП из расчета 2 мг/кг, опытной группе 2 — гадолиний также в объеме 0,6 мл (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование групп животных ($n = 39$)

Table 1. Characteristics of the groups of rats included in the study ($n=39$)

№	Группа	Количество в группе	Количество умерших	Модель	Количество вводимой <i>K. pneumoniae</i> , КОЕ	Уровень прокальцитонина, нг/мл (полуколичественный тест)	Лекарственное средство	Доза, мг
1	Интактная	6	0	Не подвергалась воздействиям	—	< 0,5	—	—
2	Контроль 1	4	0	СВО	$1,5 \times 10^8$	0,5–2	0,9 % NaCl	0,6
3	Контроль 2	6	4	Сепсис	3×10^8	> 2	0,9 % NaCl	0,6
4	Опыт 1	5	0	СВО	$1,5 \times 10^8$	0,5–2	ПВП	0,6
5	Опыт 2	10	7	Сепсис	3×10^8	> 2	Гадолиний	0,6
6	Опыт 3	8	3	Сепсис	3×10^8	> 2	ПВП	0,6

В течение 14 дней за группами проводили ежедневное наблюдение, оценивая активность животных, поведение, прием воды и пищи.

Развитие септического процесса подтверждали определением в сыворотке крови уровня прокальцитонина полуколичественным методом с помощью тест-полосок BRAHMS PCT-Q, который составил 0,5–2 нг/мл при СВО, > 2 нг/мл при сепсисе. Среди крыс, у которых инициировали развитие сепсиса, 14 особей погибли (4 — из контрольной группы 2, 7 — из опытной группы 2 и 3 — из опытной группы 3) в течение первых 5 дней эксперимента, 10 выжили на момент выведения из эксперимента. У погибших крыс уровень прокальцитонина составил более 10 нг/мл, что указывало на развитие септического шока. При преждевременной гибели животных проводилось их вскрытие и морфологическая оценка изменений в органах.

При выведении животных из эксперимента проводили забор крови и печени для последующего биохимического и гистологического исследований. Препараты печени изучали с использованием электронного микроскопа Leica 2000. Анализ морфометрических показателей (количество ядер, двуядерных гепатоцитов, площадь (S) гепатоцитов и их ядер, четкость границ между гепатоцитами, балочную структуру синусоидов, перинуклеарный отек, диаметр (D) синусоидов и т.д.) проводили в программе Measure Pixels.

Статистический анализ данных проводили в программе «Statistica», 10.0. Необходимое ко-

личество в группах рассчитывали по мощности исследования, при этом результаты, представленные в работе, получены исходя из предположения, что уровень ошибки I рода равен 0,05. Учитывая ненормальное распределение в выборках в ходе проверки на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка, для анализа результатов использовали непараметрический метод статистики Манна – Уитни. Результаты биохимических и морфометрических показателей представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для количественного определения силы связи между двумя группами рассчитывали отношение шансов (OR). Результаты принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех погибших особей была выявлена жидкость в брюшной полости, раздутые петли кишечника, увеличенная в размерах печень и увеличенные полнокровные легкие темно-вишневого цвета. При анализе морфометрических показателей препаратов печени установлен рост количества ядер и незначительное увеличение площади ядер в трех опытных группах в 1,2 раза по сравнению с контрольной, что отражает происходящие процессы регенерации гепатоцитов за счет возможных механизмов, а именно гипертрофии ядер и пролиферации (таблица 2) как при применении ПВП, так и гадолиния при СВО и сепсисе.

Таблица 2. Патогистология препаратов печени исследуемых групп животных, Ме; LQ-UQ

Table 2. Pathohistology of liver preparations of the studied groups of animals, Me; LQ-UQ

Показатель	Интактная группа (и)	Контроль 1 (к1)	Контроль 2 (к2)	Опыт 1 (о1)	Опыт 2 (о2)	Опыт 3 (о3)
n	6	4	6	5	10	8
Количество ядер	68; 56,5–72,8	74; 66,3–79,0	71,5; 59,0–80,0	69; 43,8–84,3	70,5; 62–88	72; 63,5–82
Количество двуядерных гепатоцитов	2; 1–3,8	3; 1,3–5,0	3; 2–4	3; 1,8–6,3	3; 2–4	4; 3–4,5
S ядер, мкм ²	64,7; 58,6–71,1	157,3; 99,1–191,3 ¹	70,4; 55,8–80,2 ^{2,3}	86,5; 77,0–96,3 ^{4,7}	87,7; 69,9–111,3 ^{5,8}	84,4; 72,5–95,7 ^{6,9}
S гепатоцитов, мкм ²	441,2; 356,1–495,6	853,6; 519,4–1080,6 ¹	395,8; 317,8–483,5 ³	414,8; 356,9–519,9 ⁴	504,6; 404,5–628,0 ⁸	458,5; 342,0–509,0 ^{6,9,11,12}
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,15; 0,13–0,17	0,18; 0,15–0,21	0,18; 0,15–0,21 ²	0,21; 0,18–0,24 ⁷	0,17; 0,14–0,20 ^{5,8}	0,19; 0,17–0,24 ^{9,11,12}
D просвета синусоидов, мкм	1,19; 0,99–1,44	3,5; 3,1–4,2 ¹	3,85; 2,53–5,31 ^{2,3}	3,00; 1,84–5,51 ⁷	4,47; 3,22–5,63 ^{5,8}	3,26; 2,32–3,87 ⁹

Примечание. $p < 0,05$ для ¹ — ик1, ² — ик2, ³ — к1к2, ⁴ — к1о1, ⁵ — к2о2, ⁶ — к2о3, ⁷ — оо1, ⁸ — оо2, ⁹ — оо3, ¹⁰ — о1о2, ¹¹ — о1о3, ¹² — о2о3.

Так, по данным Ельчанинова А. В. и соавт., в раннем постнатальном периоде масса печени восстанавливается в основном за счет гиперплазии гепатоцитов, а у взрослых и стареющих животных все большее значение приобретает гипертрофия [9].

Для сепсиса характерно нарушение балочной структуры гепатоцитов и расширение синусоидных капилляров, в том числе и в опытных группах 1–3, как при применении ПВП, так и гадолиния. В просвете синусоидов прослеживались плотно упакованные эритроциты. В опытной группе гадолиния диаметр просвета синусоидов был наибольшим и составил 4,47; 3,22–5,63 мкм, а отношение шансов составило OR = 4,5, что свидетельствовало о том, что гадолиний повышал вероятность дископлексации печеночных балок на 45 %, в то время как ПВП незначительно снижал — на 3 %. Вероятность перинуклеарного отека при воздействии ПВП и гадолиния ниже — OR = 0,3 и OR = 0,5 соответственно. Паренхиматозная белковая дистрофия (наличие белковых зернистых включений) несколько реже развивалась при использовании ПВП — OR = 0,1 и гадолиния — OR = 0,2, чем в контрольной группе. Синусоидные капилляры были полнокровны с эритроцитарными сладжами

в контрольной группе, при использовании ПВП и гадолиния риск полнокровия с эритроцитарными сладжами был ниже на 6 % (OR = 0,6). Крупнокапельная вакуолизация встречалась в 83,3 % в контрольной группе, 25 % — в опытной группе ПВП и 50 % — в опытной группе гадолиния.

При проведении сравнительного анализа влияния ПВП при СВО и сепсисе статистически значимых различий при оценке морфометрических показателей получено не было, что возможно требует введения препарата на ранних стадиях септического процесса для предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Из всех проанализированных лабораторных показателей статистически значимый более низкий уровень АЛтАТ отмечен во всех опытных группах — 55,3; 55–57,6 и 53,7; 51,8–55,1 U/L и 69,6; 60,5–75,8 U/L по сравнению с интактной — 76,7; 70,8–83,5 U/L, ($p = 0,017$, $p = 0,024$ и $p = 0,038$ соответственно). Выявлен более низкий уровень мочевины в опытной группе ПВП (5,0; 4,99–5,15 ммоль/л) по сравнению с интактной (5,78; 5,61–6,1 ммоль/л), что может свидетельствовать о положительном влиянии препарата на детоксикационную функцию печени лишь на начальном этапе развития системного воспалительного ответа (таблица 3).

Таблица 3. Биохимические показатели печени исследуемых групп животных, Ме; LQ-UQ
Table 3. Biochemical parameters of the liver of the studied groups of animals, Me; LQ-UQ

Показатель	Интактная группа (и)	Контроль 1 (к1)	Контроль 2 (к2)	Опыт 1 (о1)	Опыт 2 (о2)	Опыт 3 (о3)
n	6	4	6	5	10	8
Глюкоза, ммоль/л	6,2; 5,9–6,3	6,9; 6,7–7,2	6,2; 6,15–6,25	6,8; 6,3–6,9 ⁴	6,8 6,35–6,95	6,6; 6,4–6,6
Общий белок, г/л	87,3; 84,8–88,8	81,6; 74,3–88,9	84,1; 82,8–85,3	83,6; 82,6–86,1	84,2 83,25–86,3	78,8; 68,7–79,1 ¹¹
Альбумины, г/л	45,1 42,4–45,9	40,6; 37,6–43,3	40,3; 40,2–40,3	41,6; 41,6–42,3	40,2 39,7–41,5 ¹⁰	35,7; 35,1–36,1 ¹¹
АлАТ, U/L	76,7; 70,8–83,5	23,8; 20,8–26,7	57,3; 56,9–57,7 ³	55,3; 55–57,6 ⁷	53,7; 51,8–55,1 ⁸	69,6; 60,5–75,8 ⁹
АсАТ, U/L	150,3; 147,4–180,6	100,9; 89,2–116,0	119,6; 118,9–120,3	135,9; 115,2–170,8	132,3; 119,4–140,1 ¹⁰	255,2; 247,6–266,6
Билирубин общий, мкмоль/л	4,5; 3,7–5,2	16,7; 15,6–17,1	6,5; 6,2–6,7 ³	4,6; 3,8–4,6	9,7; 7,2–10,5 ¹⁰	18,1; 18,1–18,8 ¹¹
Амилаза, U/L	1658,5; 1086,8–1979,8	435; 317,8–568,3	1665,5; 1641,3–1689,8	1250; 1095–1371 ⁴	2113; 1951,5–2212	2093; 2054–2185 ^{11, 12}
Мочевина, ммоль/л	5,78; 5,61–6,1	2,91; 2,73–3,2	5,83; 5,64–6,02	5,0; 4,99–5,15 ⁷	6,76 5,97–6,80	6,3; 5,98–6,92 ^{9, 11}
Креатинин, мкмоль/л	78,4; 77,0–81,2	55,8; 53,0–60,0	78,95; 78,4–79,5	84,7; 77,9–87,4	87,2 82,7–87,5 ¹⁰	73,3; 69,9–74,8 ¹¹
Са, ммоль/л	2,41; 1,48–2,81	1,09; 1,03–1,12	2,47; 2,24–2,69	2,63; 2,1–2,65	2,03; 2,02–2,39 ¹⁰	2,73; 2,72–2,88 ¹¹

Окончание таблицы 3
End of Table 3.

Показатель	Интактная группа (и)	Контроль 1 (к1)	Контроль 2 (к2)	Опыт 1 (о1)	Опыт 2 (о2)	Опыт 3 (о3)
P, ммоль/л	1,30; 0,78–1,4	0,75; 0,71–0,77	1,17; 1,08–1,26	1,36; 0,98–1,41	1,1; 1,09–1,25 ¹⁰	2,2; 2,16–2,4 ¹¹
Mg, ммоль/л	0,82; 0,79–0,86	0,78; 0,74–0,85	0,75; 0,74–0,75	0,82; 0,81–0,82	0,84; 0,78–0,85 ¹⁰	1,13; 1,12–1,17

Примечание. $p < 0,05$ для ¹ — $ик1$, ² — $ик2$, ³ — $к1к2$, ⁴ — $к1о1$, ⁵ — $к2о2$, ⁶ — $к2о3$, ⁷ — $о1$, ⁸ — $о2$, ⁹ — $о3$, ¹⁰ — $о1о2$, ¹¹ — $о1о3$, ¹² — $о2о3$.

Уровень гликемии был ниже нормы и не различался во всех исследуемых группах животных, учитывая, что крыс выводили из эксперимента утром и кровь забирали натощак, $p > 0,05$. Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимого повышения значения креатинина при использовании гадолиния, учитывая его незначительную нефротоксичность, что требует производить четкий расчет дозы с учетом скорости клубочковой фильтрации, что согласуется с литературными данными [10]. При оценке влияния ПВП на биохимические показатели при СВО и сепсисе установлены статистически значимые более высокие показатели АсАТ, креатинина, общего билирубина, амилазы и более низкие уровни альбумина, кальция, фосфора в группе сепсиса,

что указывает на различное влияние препарата на разных этапах септического процесса. При изучении влияния гадолиния на печень при ишемии-реперфузии отмечено снижение активности трансаминаз, что также наблюдается и в нашей работе в рамках запуска септического процесса ($p < 0,05$) [11]. Уровень электролитов (кальция, фосфора и магния) не различался между опытными, контрольными и интактными группами животных, включенных в исследование, что указывает на отсутствие влияния ПВП и гадолиния на электролитный обмен в организме, $p > 0,05$.

Нами также проведен сравнительный анализ морфометрических показателей препаратов печени умерших и выживших крыс исследуемых групп (таблица 4).

Таблица 4. Морфометрические показатели препаратов печени умерших и выживших крыс исследуемых групп, Me; LQ-UQ

Table 4. Morphometric parameters of liver preparations from deceased and surviving rats of the study groups, Me; LQ-UQ

Показатель	Контроль 2		Опыт 2		Опыт 3	
	выжившие	погибшие	выжившие	погибшие	выжившие	погибшие
n	2	4	3	7	5	3
Количество ядер	72; 68–80,5	70; 58–77,8	74; 55–78,5	44; 38–103	63; 62–64*	78; 67–93*
Количество двуядерных гепатоцитов	5; 1–6,8	2,5; 2–3	3; 3–9,5	2; 1–5	4; 3–4	2; 2–4
S ядер, мкм ²	73,9; 58,9–79,2	68,9; 54,5–80,4	89,9; 82,6–95,9	85,3; 72,9–95,5	100,6; 86,0–112,6*	80,4; 63,8–108,0*
S гепатоцитов, мкм ²	452,3; 364,1–582,5*	364,2; 280,3–417,7*	393,8; 355,1–492,3	442,0; 365,6–568,8	606,1; 511,3–668,8*	455,4; 381,2–563,3*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,15; 0,12–0,17*	0,20; 0,17–0,24*	0,21; 0,19–0,25*	0,18; 0,16–0,21*	0,16; 0,14–0,19	0,18; 0,14–0,21
D просвета синусоидов, мкм	2,78; 2,53–2,78	5,20; 3,26–5,46	1,96; 1,67–2,26*	5,90; 4,95–6,03*	3,63; 2,43–4,51*	5,18; 4,11–6,31*

* $p < 0,05$ между погибшими и выжившими крысами в группах.

В группе гадолиния у погибших в ходе эксперимента крыс выявлен рост количества ядер, составивший 78; 67–93 ядер ($p = 0,032$), при этом площадь гепатоцитов и их ядер была меньшей, чем в группе выживших крыс, и составила 455,4; 381,2–563,3 мкм² и 80,4; 63,8–108,0 мкм² соответственно. В то же время отмечен более широкий просвет синусоидальных капилляров умерших крыс в обеих опытных группах ($p < 0,05$). У 40 % умерших крыс при гистологическом исследовании образцов печени встречались колонии клебсиеллы в синусоидальных капиллярах печени ($p < 0,05$), что является результатом блокады клеток Купфера. Остальные морфометрические показатели печени статистически значимо не различались между группами.

Заключение

Гадолиний и в большей степени ПВП оказывают положительное влияние на функцию печени, что подтверждается снижением активности АлаТ. Более того, действие ПВП на морфологию и функцию печени различается на этапах септического процесса. Использование ПВП и гадолиния снижает риск развития перинуклеарного отека, белковой дистрофии и крупнокапельной вакуолизации, а также приводит к росту количества ядер и увеличению площади ядер, что отражает происходящие процессы регенерации гепатоцитов за счет возможных механизмов, а именно пролиферации и гипертрофии ядер как при СВО, так и сепсисе.

Список литературы / References

1. Isozaki H, Fujii K, Nomura E, Hara H. Calcium concentration in hepatocytes during liver ischaemia-reperfusion injury and the effects of diltiazem and citrate on perfused rat liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(3):291-297. DOI: <https://doi.org/10.1097/00042737-200012030-00006>
2. Лобанова В.В., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. Значимость активности аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести. *Доклады Национальной академии наук*. 2022;66(1):77-82. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-1-76-82>
3. Лобанова VV, Vismont FI, Gubkin SV. The significance of the activity of liver arginase and Kupffer cells in the processes of detoxification and the formation of thyroid status in rats under chronic alcohol intoxication of varying severity. *Doklady Nacional'noj akademii nauk*. 2022;66(1):77-82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-1-76-82>
4. Ли К.М., Йео Г.К., Олынык Дж.К. Дифференциальное влияние хлорида гадолиния на клетки Купфера in vivo и in vitro. *Международный журнал биохимии и клеточной биологии*. 2004;36(3):481-488. DOI: <https://doi.org/10.5402/2012/393481>
5. Mercantepe T, Tmkaya L, eliker FB, Suzan ZT, inar S, Akyildiz K, et. al. Effects of gadolinium-based MRI contrast agents on liver tissue. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;48(5):1367-1374. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.26031>
6. Пупышев А.Б., Позднякова С.В., Архипов С.А. Влияние плазмозамещающих полимеров декстрана и поливинилпирролидона на макрофаги печени крыс и моноциты крови. *Гематология и трансфузиология*. 2013;58(4): 53-56. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.26031>
7. Pupyshv AB, Pozdnjakova SV, Arhipov SA. Effect of plasma-substituting polymers dextran and polyvinylpyrrolidone on rat liver macrophages and blood monocytes. *Gematologija i transfuziologija*. 2013;58(4): 53-56. (In Russ.).
8. Yilma AN, Singh SR, Dixit S, Dennis VA. Anti-inflammatory effects of silver-polyvinyl pyrrolidone (Ag-PVP) nanoparticles in mouse macrophages infected with live *Chlamydia trachomatis*. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;(8):2421-2432. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S44090>
9. Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О., Катин М.Л., Минов А.Ф., Коротков С.В. и др. Парадокс: печеночная недостаточность «защищает» больного? (гипотеза). *Трансплантология*. 2017;9(1):52-70. DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
10. Dzyadz'ko AM, Shcherba AE, Rummo OO, Katin ML, Minov AF, Korotkov SV, et al. Paradox: Does liver insufficiency protect the patient? A hypothesis. *Transplantologiya*. 2017;9(1):52-70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
11. Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б. Размер гепатоцитов и их ядер в регенерирующей фетальной печени крыс. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011;19(2):1-4. DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
12. El'chaninov A.V., Bol'shakova G.B. The size of hepatocytes and their nuclei in the regenerating fetal liver of rats. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2011;19(2):1-4. (In Russ.).
13. Камышова Е.С., Шимановский Н.Л. МРТ с контрастированием у пациента с хронической болезнью почек: контрастировать нельзя отказать. Где поставить запятую? *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;100(1):58-66. DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-58-66>
14. Kamyshova ES, Shimanovskii NL. MRI with contrast enhancement in a patient with chronic kidney disease: to contrast have not be denied. Where should we put the comma? *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2019;100(1):58-66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-58-66>
15. Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Settmacher U, Rauchfuss F. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6135-6144. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i27.6135>

Информация об авторах / Information about the authors

Земко Виктория Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК/ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Дзядзько Александр Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>

e-mail: 2726996@gmail.com

Viktoryia Yu. Ziamko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Alexander M. Dzyadzko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>

e-mail: 2726996@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Земко Виктория Юрьевна

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Viktoryia Yu. Ziamko

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 18.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 21.11.2023

Принята к публикации / Revised 21.02.2024