

*Джалилова Д. Ш.*

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ У  
ВЫСОКОУСТОЙЧИВЫХ И НИЗКОУСТОЙЧИВЫХ К ГИПОКСИИ  
КРЫС ВИСТАР ПРИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ  
РЕАКЦИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ  
ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

*Научно-исследовательский институт морфологии человека, г. Москва,  
Россия*

*Проведено морфологическое и биохимическое исследование печени самцов крыс Вистар с разной устойчивостью к гипоксии через сутки после внутрибрюшинного введения липополисахарида (ЛПС) в дозе 1,5 мг/кг. По сравнению с высокоустойчивыми к гипоксии животными ЛПС-индуцированная системная воспалительная реакция более выражена у низкоустойчивых крыс, что характеризуется большей площадью некрозов в печени и высоким уровнем активности АЛТ и АСТ. Полученные данные следует учитывать при разработке новых подходов к терапии инфекционно-воспалительных заболеваний с учетом индивидуальной чувствительности к гипоксии.*

**Ключевые слова:** *печень, гипоксия, воспаление.*

*Dzhalilova D. Sh.*

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF TOLERANT AND SUSCEPTIBLE TO HYPOXIA WISTAR RATS WITH A SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION INDUCED BY LIPOPOLYSACCHARIDE**

*Science Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia*

*The study of morphological and biochemical changes in the liver of male Wistar rats with different resistance to hypoxia a day after intraperitoneal administration of lipopolysaccharide (LPS) at a dose of 1.5 mg/kg was conducted. Compared with tolerant to hypoxia animals, LPS-induced systemic inflammatory response is more pronounced in susceptible rats, which is characterized by a larger area of liver necrosis and a high level of ALT and AST activity. The obtained data should be taken into consideration throughout the development of new approaches to the treatment of infectious and inflammatory diseases, according to the individual sensitivity to hypoxia.*

**Key words:** *liver, hypoxia, inflammation.*

Индивидуальная устойчивость к гипоксии может определять выраженность воспалительных реакций, так как по сравнению с высокоустойчивыми (ВУ) у низкоустойчивых (НУ) к гипоксии животных в норме выше содержание HIF-1 [1], который взаимосвязан с NF- $\kappa$ B, регулирующим воспалительные процессы.

**Материалы и методы.** Устойчивость к гипоксии половозрелых самцов крыс Вистар определяли в вентилируемой барокамере на «высоте» 11 500 м [2]. К ВУ к гипоксии относили крыс, время жизни (до принятия бокового положения) которых «на высоте» составляло более 240 с ( $n = 15$ ), к НУ — менее 80 с ( $n = 13$ ).

Для моделирования системного воспалительного ответа через месяц после определения устойчивости к гипоксии ВУ ( $n = 10$ ) и НУ ( $n = 8$ ) крысам внутрибрюшинно вводили ЛПС *E. coli* O26:B6 (Sigma-Aldrich) в дозе 1,5 мг/кг, которая вызывает патологические изменения во внутренних органах [3]. ВУ ( $n = 5$ ) и НУ ( $n = 5$ ) к гипоксии крысам контрольной группы внутрибрюшинно вводили физиологический раствор. Через 24 ч после введения ЛПС животных выводили из эксперимента передозировкой золетила (Virbac Sante Animale).

Изготавливали гистологические срезы толщиной 5–8 мкм, у животных с некрозами в печени их площадь в мкм<sup>2</sup> оценивали в программе Image Score M. В сыворотке крови определяли активность ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Для оценки статистической значимости полученных результатов использовали U-критерий Манна–Уитни (Statistica 8.0). Данные выражали в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Low-High)).

**Результаты и обсуждение.** После введения ЛПС у ВУ и НУ к гипоксии крыс в печени выявлялись альтеративные изменения — выраженная и

распространенная дистрофия гепатоцитов, очаговые и субтотальные ландшафтообразные некрозы (рис.). Выражено неравномерное полнокровие центральных вен и синусоидных капилляров, стазы и сладжи.

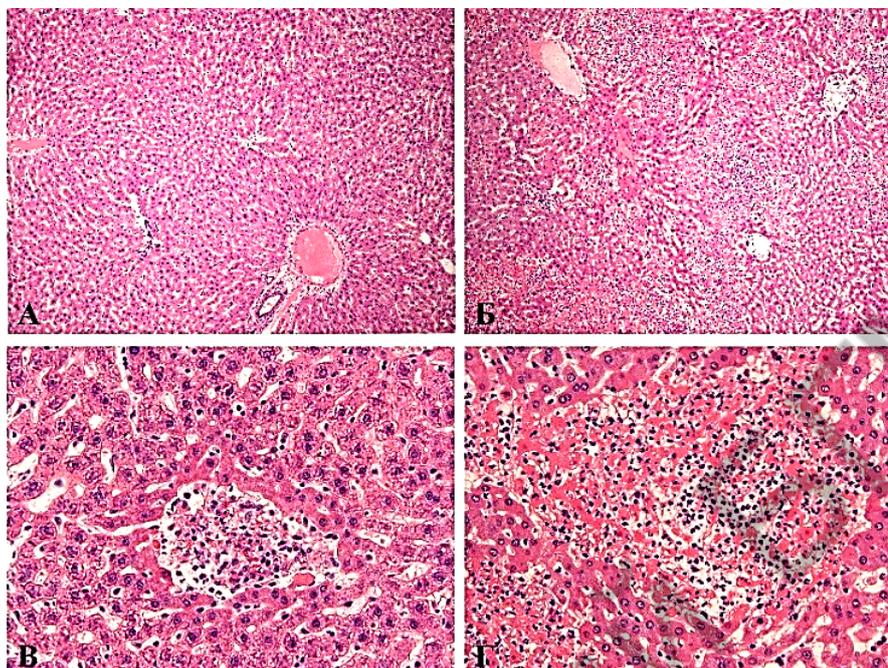


Рис. Морфологические изменения в печени у ВУ (А, В) и НУ (Б, Г) к гипоксии крыс Вистар на 1-е сут после введения ЛПС:

А, В — ВУ, очаговые некрозы, неравномерное полнокровие междольковых вен и артерий, синусоидных капилляров; Б, Г — НУ, обширные некрозы. Окраска гематоксилином и эозином. А, В — ув. 100, В, Г — ув. 320

В печени у 5 из 8 (63 %) ВУ к гипоксии крыс выявлялись очаговые некрозы, у 3 из 8 (37 %) животных наблюдалась умеренно выраженная мелкокапельная дистрофия гепатоцитов, у всех 5 (100 %) НУ крыс были обнаружены некрозы, причем у 3 крыс из 5 (60 %) они были ландшафтообразными. При морфометрической оценке площади некрозов было показано, что, по сравнению с ВУ (3911,6 (3572,3–17506,5) мкм<sup>2</sup>), у НУ к гипоксии крыс (71317,2 (30750,5–127131,6) мкм<sup>2</sup>) этот показатель был статистически значимо выше ( $p = 0,028$ ).

По данным биохимического анализа показано, что через сутки после введения ЛПС в сыворотке крови как у ВУ, так и у НУ к гипоксии крыс уровень активности ферментов печени — АСТ и АЛТ, повышался по сравнению с контрольными группами (табл.). У НУ к гипоксии крыс уровни активности АСТ и АЛТ были, соответственно, в 5,6 и 5,2 раза выше по сравнению с ВУ.

**Выводы.** По сравнению с высокоустойчивыми у низкоустойчивых к гипоксии крыс при ЛПС-индуцированной системной воспалительной реакции в печени альтеративные изменения более выражены, что характери-

зуется большей площадью некрозов и высоким уровнем активности АЛТ и АСТ.

**Уровень активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови у ВУ и НУ к гипоксии крыс Вистар (n = 23) контрольных групп и через 24 ч после введения ЛПС (Me; 25–75 %)**

Показатель	Группа	Контрольная	24 ч ЛПС	p
АСТ, МЕ/л	ВУ (n = 13)	147,6 (132,2–157,3)	895,5 (378,7–1290,9)	<b>0,03</b>
	НУ (n = 10)	152,4 (140,8–168,9)	5048,3 (1599,5–6691,0)	<b>0,02</b>
	p	0,67	0,35	
АЛТ, МЕ/л	ВУ (n = 13)	64,8 (55,6–74,5)	790,4 (246,2–1046,9)	<b>0,01</b>
	НУ (n = 10)	67,6 (64,3–72,4)	4132,0 (1490,8–4420,4)	<b>0,006</b>
	p	0,83	0,25	

Примечание: p — статистическая значимость различий, критерий Манна–Уитни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Кирова, Ю. И.* Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 $\alpha$  в неокортексе крыс при различных режимах гипоксии / Ю. И. Кирова, Э. Л. Германова, Л. Д. Лукьянова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. № 12. С. 681–686.

2. *Лукьянова, Л. Д.* Влияние гипоксического прекондиционирования на свободно-радикальные процессы в тканях крыс с различной толерантностью к гипоксии / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. № 3. С. 263–268.

3. *Sex differences of inflammation in target organs, induced by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide, depend on its dose / A. M. Kosyreva [et al.] // J. Inflamm. Res. 2018. № 11. P. 431–445.*