



## Морфофункциональная характеристика печени и поджелудочной железы при воздействии гепатопротектора «Ремаксол» на фоне острого алкогольного повреждения у крыс

Глушкова Т. Г., Ленцова С. И., Горбунова М. А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, (ул. Коммунаров, 281, г. Ижевск, 426034, Удмуртская Республика, Россия)

**Для цитирования:** Глушкова Т. Г., Ленцова С. И., Горбунова М. А. Морфофункциональная характеристика печени и поджелудочной железы при воздействии гепатопротектора «Ремаксол» на фоне острого алкогольного повреждения у крыс. 2023; 218(10): 216–220. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-216-220

✉ Для переписки:

Ленцова Софья

Ивановна

sonyalenc@mail.ru

Глушкова Татьяна Геннадьевна, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, кандидат биологических наук, доцент

Ленцова Софья Ивановна, студент 3 курса лечебного факультета

Горбунова Мария Александровна, студент 3 курса лечебного факультета

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние гепатопротекторного лекарственного препарата «Ремаксол» на морфологию печени и поджелудочной железы, а также на показатели сыворотки крови у крыс с алкогольным повреждением.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на половозрелых самцах белых лабораторных крыс, разделенных на три группы: первая (контрольная группа) — интактные животные, вторая и третья (экспериментальные группы) — ежедневно получали 40% водный р-р этанола (96% этанола в дозе 8мл/кг веса) в течении 7 суток, затем части крыс из экспериментальной группы вводили «Ремаксол» в дозе 5 мг/кг веса ежедневно в течении 7 дней. Проведено морфологическое исследование печени, ее макроструктуры, измерены диаметры гепатоцитов и ацинусов поджелудочной железы у животных контрольной и опытных групп, оценены общий и биохимические параметры крови.

**Результаты.** Анализы крови свидетельствуют о наступлении острого алкогольного отравления в экспериментальных группах; непродолжительное (7 суток) алкогольное повреждение в меньшей степени влияет на размеры гепатоцитов, чем на размеры ацинусов поджелудочной железы; ацинусы поджелудочной железы оказались более реактивными на токсическое воздействие алкоголя; в поджелудочной железе наблюдались признаки воспалительной реакции (набухание клеток, инфильтрация лимфоцитами).

**Заключение.** Гистологическая картина печени и поджелудочной железы животных с острым алкогольным отравлением на фоне лечения «Ремаксолом» показала снижение токсического влияния 40% спирта на гепатоциты и панкреатоциты, нормализацию их морфологических показателей.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, острый панкреатит, гепатопротектор, «Ремаксол»

EDN: JDTKAI





# Morphofunctional characteristics of the liver and pancreas under the influence of the hepatoprotector “Remaxol” against the background of acute alcohol damage in rats

T. G. Glushkova, S. I. Lentsova, M. A. Gorbunova

Izhevsk State Medical Academy, (281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia)

**For citation:** Glushkova T. G., Lentsova S. I., Gorbunova M. A. Morphofunctional characteristics of the liver and pancreas under the influence of the hepatoprotector “Remaxol” against the background of acute alcohol damage in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023; 218(10): 216–220. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-216-220

✉ *Corresponding author:*

**Sofya I. Lentsova**  
sonyalenc@mail.ru

**Tatiana G. Glushkova**, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor; ORCID: 0000-0002-5907-2426

**Sofya I. Lentsova**, 3rd year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0005-1048-3629, Researcher ID: HOC-1538-2023

**Maria A. Gorbunova**, 3rd year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0006-9274-5385

## Summary

**The goal.** To study the effect of hepatoprotective drug “Remaxol” on morphology of the liver and pancreas as well as on blood serum indices in rats with alcohol damage.

**Materials and Methods.** The study was conducted on mature male white laboratory rats divided into three groups: the first (control group) — intact animals, the second and third (experimental groups) — daily part of the rats received 40% aqueous ethanol solution (96% ethanol in a dose of 8ml/kg weight) for 7 days, then part of the rats from the experimental group were injected “Remaxol” in a dose 5 mg/kg weight daily for 7 days. Morphological study of the liver and its macrostructure was carried out; diameters of hepatocytes, sinusoid capillaries and pancreatic acini in animals of the control and experimental groups were measured; general and biochemical blood parameters were assessed.

**Results.** Blood tests demonstrated acute alcohol poisoning in experimental groups (leukocytosis); short-term (7 days) alcohol damage had less effect on the size of hepatocytes than on the size of pancreatic acini; pancreatic acini were more reactive on toxic influence of alcohol; in the liver and pancreas there were signs of inflammatory reaction (cell swelling, lymphocytes infiltration).

**Conclusion.** Histological picture of the liver and pancreas of the animals with acute alcohol poisoning on the background of “Remaxol” treatment showed a decrease in the toxic effect of 40% alcohol on hepatocytes and pancreatocytes, normalization of their morphological parameters.

**Key words:** alcoholic liver disease, acute pancreatitis, hepatoprotector, “Remaxol”

## Введение

Алкоголь остается одним из наиболее значимых этиологических факторов, оказывая разрушающее влияние на ткани поджелудочной железы и на печень. Алкогольная болезнь печени (АБП) и хронический панкреатит (ХП) в настоящее время являются одними из актуальных и значимых проблем медицины. Заболеваемость ХП в мире составляет 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год, в развитых странах Запада от АБП умирает около 2 млн человек. Много больных (15–20%) погибают от осложнений АБП и ХП, к летальному исходу также могут приводить вторичные нарушения пищеварения и инфекционные осложнения заболевания.

Алкогольная болезнь печени представляет собой спектр болезненных состояний, который включает стеатоз (жировая дистрофия печени), стеатогепатит и, в тяжелых случаях, фиброз и / или цирроз печени. На более поздних стадиях АБП отложение коллагена и регенеративные узелки могут привести к развитию фиброза и цирроза печени [1]. Велика вероятность роста заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой лиц с АБП, у которых цирроз трансформируется в рак печени в 1–2% случаев ежегодно. Важно отметить, что стеатоз, алкогольный гепатит и фиброз печени до стадии цирротической трансформации, являются обратимыми состояниями, достигаемыми стойким отказом от спиртного

и проведением гепатопротекторной лекарственной терапии. Клеточные и молекулярные механизмы алкогольного поражения печени до настоящего времени остаются не до конца изученными, однако накопленный опыт позволяет утверждать, что заболевание формируется в результате взаимодействия комплекса поведенческих и генетических факторов с факторами окружающей среды [2]. Еще чаще встречается ОАП (острое алкогольное повреждение, которое может привести к вышеперечисленным последствиям).

Современный арсенал лекарственных средств, обладающих протективным воздействием на печень при ее повреждении различной этиологии, довольно широк и включает как лекарственные формы растительного происхождения, так и синтетические лекарственные средства. В клинической практике одним из эффективных гепатопротекторов

является «Ремаксол», представляющий собой препарат, в состав которого входят янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид. Помимо гепатопротекторного действия, «Ремаксол» так же оказывает антиоксидантное действие за счет увеличения синтеза макроэргов и повышения устойчивости мембран клеток к перекисному окислению липидов [3]. В ряде исследований отражены результаты влияния алкогольного поражения, но отсутствуют работы, отражающие морфологические изменения органов при токсическом действии алкоголя и лечении «Ремаксолом».

**Цель работы** — Исследовать влияние гепатопротекторного лекарственного препарата «Ремаксол» на морфологию печени и поджелудочной железы, а также на биохимические показатели сыворотки крови у крыс с острым алкогольным повреждением.

## Материалы и методы исследования

Исследование проведено на половозрелых белых лабораторных крысах мужского пола массой тела 210–370 г. Животные были разделены на 3 группы: 1-я — контрольная группа — интактные животные; 2-я — экспериментальные животные, на которых моделировали острый панкреатит на фоне алкогольного отравления путем ежедневного введения 40% водного раствора этанола в течение 7 суток, затем, части крыс из экспериментальной группы вводили гепатопротектор «Ремаксол» в дозе 5 мг/кг веса ежесуточно в течение еще 7 дней. Все три группы находились в условиях вивария на стандартном рационе, без добавления молока.

Животные выводились из эксперимента на 8-й и на 15-й день. Для гистологического исследования забирались печень, поджелудочная железа и кровь для проведения общего и биохимического анализов. Органы подвергались стандартной гистологической проводке и окраске гематоксилин-эозином. Проводились морфометрические измерения с применением окуляр-микрометра, при этом оценивали форму и размеры гепатоцитов, размеры ацинусов поджелудочной железы, индекс Гертвига панкреатоцитов.

Полученные данные статистически обрабатывались.

## Результаты исследования

В таблице 1 представлены результаты гематологических исследований крови крыс. При ОАП уровень лейкоцитов значительно снижен, по сравнению с контрольной группой и группой крыс с лечением. Показатели эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов снижены как животных, принимающих препарат «Ремаксол», так и у группы животных без лечения.

Результаты биохимических анализов крови (повышение АСТ, АЛТ, ЩФ, амилазы, липазы, общего билирубина) использовали для констатации наступления алкогольного поражения у животных экспериментальных групп и для оценки функциональной активности печени после лечения.

При проведении морфометрических измерений печени и поджелудочной железы у всех трех групп были получены следующие результаты: средние размеры ацинусов поджелудочной железы у группы

с острым алкогольным повреждением и у контрольной групп (интактные животные) составили  $43,6 \pm 0,06$  мкм и  $39,5 \pm 0,05$  мкм соответственно. У группы животных, получавших лечение препаратом «Ремаксол», средний размер ацинусов поджелудочной железы составил  $35,8 \pm 0,05$  (график 1).

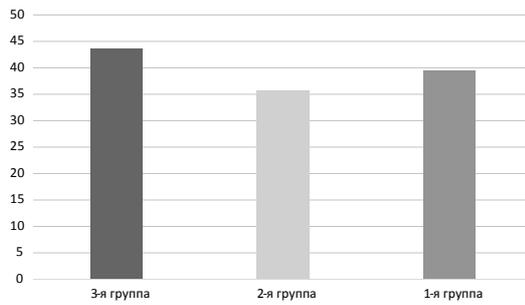
Морфометрия гепатоцитов показала, что размеры клеток печени в группе с острым алкогольным повреждением и в группе с лечением, составили  $22,9 \pm 0,05$  и  $22,45 \pm 0,05$  мкм соответственно, тогда как размеры клеток у интактных животных —  $24,05 \pm 0,05$  мкм (график 2).

При гистологическом исследовании печени и поджелудочной железы обнаружено, что печень животных с алкогольным повреждением соответствует микроскопической картине алкогольного гепатита на начальных стадиях [2]. Выявлена

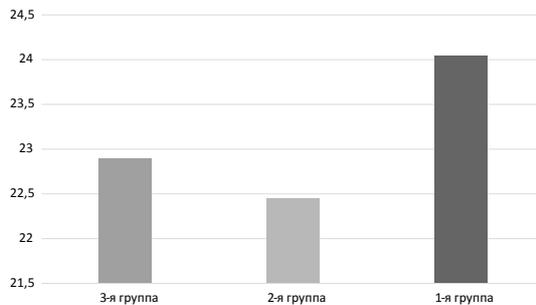
**Таблица 1**  
Гематологические показатели крыс на фоне острого алкогольного поражения раствором 40% спирта (96% этанола в дозе 8мл/кг веса)

Группа	WBC 10 <sup>9</sup> /л	RBC 10 <sup>12</sup> /л	HGB Г/л	Гематокрит %	PLT 10 <sup>9</sup> /л	СОЭ мм/ч
1	2	3	4	5	6	7
1-я группа	12	8,26	169	45,8	338	3
2-я группа	4,8	4,89	106,5	29,92	105	2
3-я группа	8,3	4,65	93,5	23,55	104,5	2

**График 1.**  
Размеры ацинусов  
поджелудочной  
железы в мкм.  
 $p \geq 0,05$



**График 2.**  
Размеры  
гепатоцитов в мкм.  
 $p \geq 0,05$



## Обсуждение

Для оценки наступления острого алкогольного повреждения (ОАП) оценивали показатели крови (общие и биохимические). Отмечается развитие анемии, на что указывает изменение красной крови (эритропения, снижение количества гемоглобина). Применение «Ремаксол» не повлияло на изменение количества эритроцитов и цветовой показатель экспериментальных животных. Эти показатели статистически не отличаются у животных экспериментальных групп (см. табл. 1). Известно, что для восстановления характеристик красной крови при анемиях, вызванных токсическим эффектом необходимо от 5 до 15 дней [6].

Биохимические анализы крови, полученные у животных 1-й экспериментальной группы, свидетельствовали о наступлении ОАП (см. табл. 2), что соответствует описанию метода моделирования ОАП, который был применен в эксперименте [7]. Несмотря на то, что ОАП в эксперименте сопровождается в большей степени функциональными нарушениями, в силу кратковременности (7 дней введения 40-% спирта), в органах были обнаружены и некоторые морфологические изменения.

Измерялись размеры (диаметр) ацинусов поджелудочной железы (ПЖ). В контрольной группе среднее значение данного показателя составило  $39,5 \pm 0,05$  мкм (см. график 1). Производилось измерение более 100 срезов ацинусов с максимальным диаметром (не измерялись срезы краевых зон ацинусов) в разных областях гистологического препарата [8]. В экспериментальной группе исследуемые показатели составили  $43,6 \pm 0,06$  мкм, что достоверно отличается от контрольных значений. Размеры ациноцитов увеличивались за счет набухания цитоплазмы и увеличения базофильной зоны клеток. Данная картина соответствует воспалительной стадии алкогольного панкреатита, что согласуется с данными [9], когда алкоголь стимулирует функцию ПЖ через усиление выделения секретина, гастрин и панкреозимина. Так же в паренхиме органа

гистиолимфоцитарная инфильтрация внутريدольковой стромы, баллонная дистрофия гепатоцитов. Вакуольная дистрофия гепатоцитов является патогномичным морфологическим признаком алкогольного поражения печени. Гепатоциты заметно увеличены в размере с разреженной цитоплазмой.

При изучении препаратов поджелудочной железы выявлены участки инфильтрации лимфоцитами, увеличение ацинусов.

Гистологическая картина печени и поджелудочной железы у крыс с острым алкогольным повреждением на фоне лечения гепатопротектором «Ремаксол» выявила снижение дистрофических изменений в печени, уменьшение инфильтративных участков в строме органа, снижение количества двуядерных гепатоцитов. Поджелудочная железа у животных под микроскопом была без значительных изменений.

наблюдалась инфильтрация лимфоцитами. После недельного применения терапии «Ремаксолом» размеры ацинусов ПЖ экспериментальных животных уменьшились до  $35,8 \pm 0,05$  мкм, что достоверно несколько ниже контрольных значений. Уменьшение диаметра ацинусов у группы пролеченных животных происходило за счет абсолютного уменьшения апикальной (оксифильной) зоны ациноцитов, что мы связываем с активацией экзокринной функции в период восстановления после острого состояния.

Анализ размеров гепатоцитов говорит о том, что при ОАП популяция печеночных клеток становится гетерогенной по размерам, большая часть клеток демонстрировала уменьшение за счет объема цитоплазмы. Так, в контрольной группе средний диаметр гепатоцитов составил  $24,05 \pm 0,05$  мкм, в группе с ОАП  $22,9 \pm 0,05$  мкм (см. график 2). Однако часть клеток морфологически соответствовала картине гидропической дистрофии. Большая часть таких клеток сосредоточена на периферии печеночных долек. В данных гепатоцитах наблюдалось появление вакуолей разных размеров, плохо окрашиваемых при использовании гематоксилин-эозина. У части таких клеток ядра сморщены и пикнотизированы. После применения «Ремаксол» не наблюдалось достоверного изменения диаметров гепатоцитов, что возможно связано с краткосрочностью применения препарата и недостаточностью времени для компенсации токсического воздействия на клетки печени. Стоит отметить, что в обоих органах (печень, ПЖ) у животных 2-й экспериментальной группы наблюдалось расширение и полнокровие кровеносных сосудов. В печени увеличивалось пространство Диссе.

После применения антиоксидантной терапии данные признаки сохранились, но были менее выражены. Препарат «Ремаксол», основным действующим веществом которого является янтарная кислота, оказывает положительный эффект на состояние гепатоцитов и экзокринной части ПЖ. По данным литературы, в основе гепатопротекторного действия

препарата лежит его способность уменьшать явления оксидативного стресса, подавлять избыточную фосфолипазную активность, уменьшать явления гипоксии [5]. Гистологическая картина печени и поджелудочной железы животных с острым алкогольным повреждением на фоне лечения «Ремаксолом» показала снижение токсического влияния 40% спирта на гепатоциты и панкреатоциты, нормализацию их морфологических показателей. Полученные результаты могут свидетельствовать об уменьшении

воспалительного процесса в тканях поджелудочной железы, снижении вероятности возникновения отека паренхимы на фоне терапии гепатопротектором. Снижение железа вызывает гемолиз и малокровие, в результате снижается гематокрит. Полученные данные указывают на острую интоксикацию на фоне алкогольного поражения и говорят о том, что непродолжительное (7 суток) алкогольное повреждение в меньшей степени влияет на размеры гепатоцитов.

## Выводы

1. Применение этилового спирта (8 мл 96% спирт / 1 кг в течении 7 дней) вызывает признаки ОАП;
2. При ОАП наблюдается набухание ацинусов ПЖ и гетерогенность размеров и структуры гепатоцитов;
3. Применение «Ремаксолом» при ОАП нормализует морфологические показатели экзокринной части ПЖ;
4. При однонедельном применении «Ремаксолом» гепатоциты не возвращаются к исходным морфометрическим показателям;
5. На фоне лечения «Ремаксолом» улучшается общая микроскопическая картина печени: снижается инфильтрация лимфоцитами, снижается количество вакуолизованных гепатоцитов, нормализуются размеры сосудов органов.

## Литература | References

1. Massey V. L., Arteel G. E. Acute alcohol-induced liver injury. *Front. Physio.* 2012, Vol. 3, pp. 193. (in Russ.) doi: 10.3389/fphys.2012.00193.  
Мэсси, В. Л. Острое алкогольное повреждение печени / В. Л. Мэсси и Г. Э. Артил // Фронт. Физиотерапевт. — 2012. — Том 3. — С. 193. doi: 10.3389/fphys.2012.00193.
2. Crawford J. M. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2012, Vol. 16, pp. 699–716. (in Russ.) doi: 10.1016/j.cld.2012.08.004.  
Кроуфорд, Дж. М. Гистологические данные при алкогольной болезни печени / Дж. М. Кроуфорд // Клини. печеночная дис. — 2012. — Том 16. — С. 699–716. doi: 10.1016/j.cld.2012.08.004.
3. Pchenko L. U., Okovity S. V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 1. *Archive of Internal Medicine.* 2016, No. 2, pp. 16–21. (in Russ.)  
Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 / Л. Ю. Ильченко, С. В. Оковитый // Архив внутренней медицины. — 2016. — № 2. — С. 16–21.
4. Fedorenko V. N., Nadeev A. P., Pustovetova M. G. Morphometric study of pancreatoduodenal zone organs in acute pancreatitis and its treatment in experiment. *Medical and fundamental sciences.* 2011, No. 5, pp. 1–7. (in Russ.)  
Федоренко В. Н., Надеев А. П., Пустоветова М. Г. Морфометрическое исследование органов панкреатодуоденальной зоны при остром панкреатите и его лечение в эксперименте. Медицинские и фундаментальные науки. — 2011. — № 5. — С. 1–7.
5. Vlasov A. P., Muratova T. A., Rubtsov O. Y. et al. Remaxol in the correction of functional liver disorders in acute biliary pancreatitis. *Antibiotics and chemotherapy.* 2015;60: 5–6. (in Russ.)  
Власов А. П., Муратова Т. А., Рубцов О. Ю. и соавт. Ремаксол в коррекции функциональных расстройств печени при остром билиарном панкреатите. Антибиотики и химиотерапия. — 2015, 60; 5–6.
6. Bogdanov A. N., Mazurov V. I. Hemolytic anemia. *Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education.* 2011, No. 3, pp. 107–114. (in Russ.)  
Богданов А. Н., Мазуров В. И. Гемолитические анемии. / А. Н. Богданов, В. И. Мазуров // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2011. — № 3. — С. 107–114.
7. Methodological recommendations for the study of hepatoprotective activity of medicines / A. I. Vengerovskiy, V. V. Udut, D. V. Reichart, A. M. Dygai. In the book "Guidelines for conducting preclinical studies of medicines", edited by A. N. Mironov. Moscow. GrifiCo Publ., 2012. pp. 710–718. (in Russ.)  
Методические рекомендации по изучению гепатопротекторной активности лекарственных средств / А. И. Венгеровский, В. В. Удут, Д. В. Рейхарт, А. М. Дыгай. — В кн. «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А. Н. Миронова. — М.: ГрифиКо, 2012. — С. 710–718.
8. Avtandilov G. G. Medical morphometry. Moscow. Medicine Publ., 1990. 26 p. (in Russ.)  
Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — Москва: Медицина, 1990. — 26 с.
9. Shcherbakov P. L. On the question of pancreatitis. *Attending Physician. Gastroenterology.* 2011. № 7. (in Russ.)  
Щербakov П. Л. К вопросу о панкреатите // Лечащий Врач. Гастроэнтерология. 2011. № 7.