

© Коллектив авторов, 2019

УДК 615.244:616.36.018:616.8-008.615:599.323.4

Е. В. Фоменко¹, А. В. Иванов^{1, 3}, И. И. Бобынцев^{2, 3},
А. Е. Белых^{2, 3}, Л. А. Андреева⁴, Н. Ф. Мясоедов⁴

ВЛИЯНИЕ СЕЛАНКА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ КРЫС НА ФОНЕ СТРЕССА

¹ Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии (зав. — проф. А. В. Иванов); ² кафедра патофизиологии (зав. — проф. И. И. Бобынцев), ³ НИИ общей патологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; ⁴ отдел химии физиологически активных веществ (зав. — академик РАН проф. Н. Ф. Мясоедов), ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва

Цель — изучение состояния паренхимы печени крысы после моделирования в эксперименте хронического иммобилизационного стресса и введения противострессорного препарата «Селанк».

Материал и методы. Препарат вводили внутривенно крысам-самцам породы Вистар (n=50) в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг за 15 мин до начала стрессорного воздействия в виде 2-часовой иммобилизации животных в течение 5 дней. Проводили подсчет числа одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов, измерение площади гепатоцитов и их ядер в периферических и центральных отделах печеночной дольки.

Результаты. Воздействие стресса вело к развитию гидропической дистрофии гепатоцитов, снижению числа гепатоцитов с несколькими ядрышками в периферическом отделе дольки. Введение селанка во всех дозах сопровождалось снижением выраженности дистрофических изменений в гепатоцитах и увеличением их ядерно-цитоплазматического отношения. Выявленные изменения имели дозозависимый характер и нарастали при увеличении вводимой дозы препарата.

Выводы. Применение селанка при хроническом иммобилизационном стрессе оказывает стресслимитирующее гепатопротекторное действие.

Ключевые слова: печень, гепатоциты, ядерно-цитоплазматическое отношение, иммобилизационный стресс, регуляторные пептиды

В настоящее время негативное влияние стресса на состояние печени показано во многих исследованиях. В частности, хроническая иммобилизация, вызывающая выраженную эмоционально-негативную реакцию, оказывает значительное влияние на развитие неалкогольной жировой болезни печени, проявляющейся очагами воспалительной инфильтрации, развитием фокальных некрозов с нарушением структуры печеночной дольки и, как следствие, усилением процессов фиброзного замещения активной паренхимы печени [9, 12]. Также стрессиндуцированное увеличение уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов вызывает нарушение микроциркуляции в дольке и усиление процессов перекисного окисления [10], что сопровождается повреждением белков и молекул ДНК и морфологически проявляется в виде гидропической и/или жировой дистрофии [12, 14].

В связи с этим интерес представляет исследование морфофункционального состояния гепато-

цитов на фоне применения фармакологических препаратов с противострессорным действием, в частности, анксиолитиков на основе регуляторных пептидов. Известно, что регуляторные пептиды с нейротропным действием способны вызывать морфофункциональные изменения в печени [8]. Одним из представителей данной группы является препарат «Селанк», который обладает выраженными анксиолитическими и антидепрессантными [1], адаптогенными свойствами [5], снижает ulcerогенное действие стресса [4], принимает участие в регуляции воспалительной реакции [3] и нормализует процессы свободно-радикального окисления в печени [7], что и обусловило выбор его для исследования как препарата, потенциально лимитирующего повреждающее действие стресса на гепатоциты.

С учетом вышеизложенного, целью данной работы являлось изучение влияния селанка на структуру паренхимы печени крыс на фоне

Сведения об авторах:

Фоменко Екатерина Владимировна, Иванов Александр Викторович, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, Бобынцев Игорь Иванович (e-mail: bobig@mail.ru), Белых Андрей Евгеньевич, кафедра патофизиологии, НИИ общей патологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

Андреева Людмила Александровна, Мясоедов Николай Федорович, отдел химии физиологически активных веществ, ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, 123182, Москва, пл. акад. Курчатова, 2

моделирования хронического иммобилизационного стресса в эксперименте.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на крысах-самцах породы Вистар массой 250–280 г ($n=50$), разделенных на группы по 10 животных. 1-й группе внутрибрюшинно вводили изотонический раствор NaCl, 2-я группа получала изотонический раствор NaCl на фоне стрессирования, 3-, 4-я и 5-я — селанк в различных дозировках на фоне стрессирования. Животные содержались в условиях вивария и получали стандартный гранулированный корм и воду в свободном доступе при 12-часовом световом режиме и контролируемой температуре воздуха (22 ± 2 °C). Все исследования проводили с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и в соответствии с решением этического комитета Курского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 08.04.2012 г.).

В работе использовали гептапептид селанк (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro), синтезированный в ФГБУН «Институт молекулярной генетики» Российской академии наук. Препарат растворяли в изотоническом растворе NaCl и вводили внутрибрюшинно за 15 мин до начала стрессорного воздействия в дозах 100, 300 и 1000 мкг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы изотонического раствора NaCl из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Забой животных и забор материала проводили на 5-е сутки от начала исследования.

Хронический иммобилизационный стресс (ХИС) создавали путем помещения крыс в индивидуальные пластиковые боксы, соответствующие размерам животных. Иммобилизацию проводили в течение 2 ч на протяжении 5 дней. По окончании иммобилизации животных выводили из эксперимента обескровливанием под эфирным наркозом путем забора крови из правого желудочка сердца.

Состояние гепатоцитов и распределение поражения в отделах печеночной долики оценивали по микрофотографиям парафиновых срезов толщиной 5–7 мкм, окрашенных гематоксилином — эозином (3 среза от каждого животного). Морфометрическое исследование было проведено после создания электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). С помощью программы для просмотра сканированных изображений PannoramicViewer 1.15.4 (3DHISTECH Ltd, Венгрия) оценивали площади гепатоцитов и их ядер в выборке из 100 клеток центрального и периферического отделов печеночных долек в нескольких непересекающихся полях зрения каждого препарата при увеличении 400. Расчет площади цитоплазмы и ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) производили в программе MS Excel. Подсчет одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов в центральном и периферическом отделах долики проводили с помощью пакета программ ImageJ.

После определения типа распределения данных с помощью вычисления стандартных описательных статистических показателей (среднее арифметическое, стандартное отклонение, мода, медиана, скос и эксцесс) и установления факта несоответствия распределения характеристикам кривой нормального распределения данных для подтверждения статистической гипотезы применяли вычисление критерия Манна—Уитни.

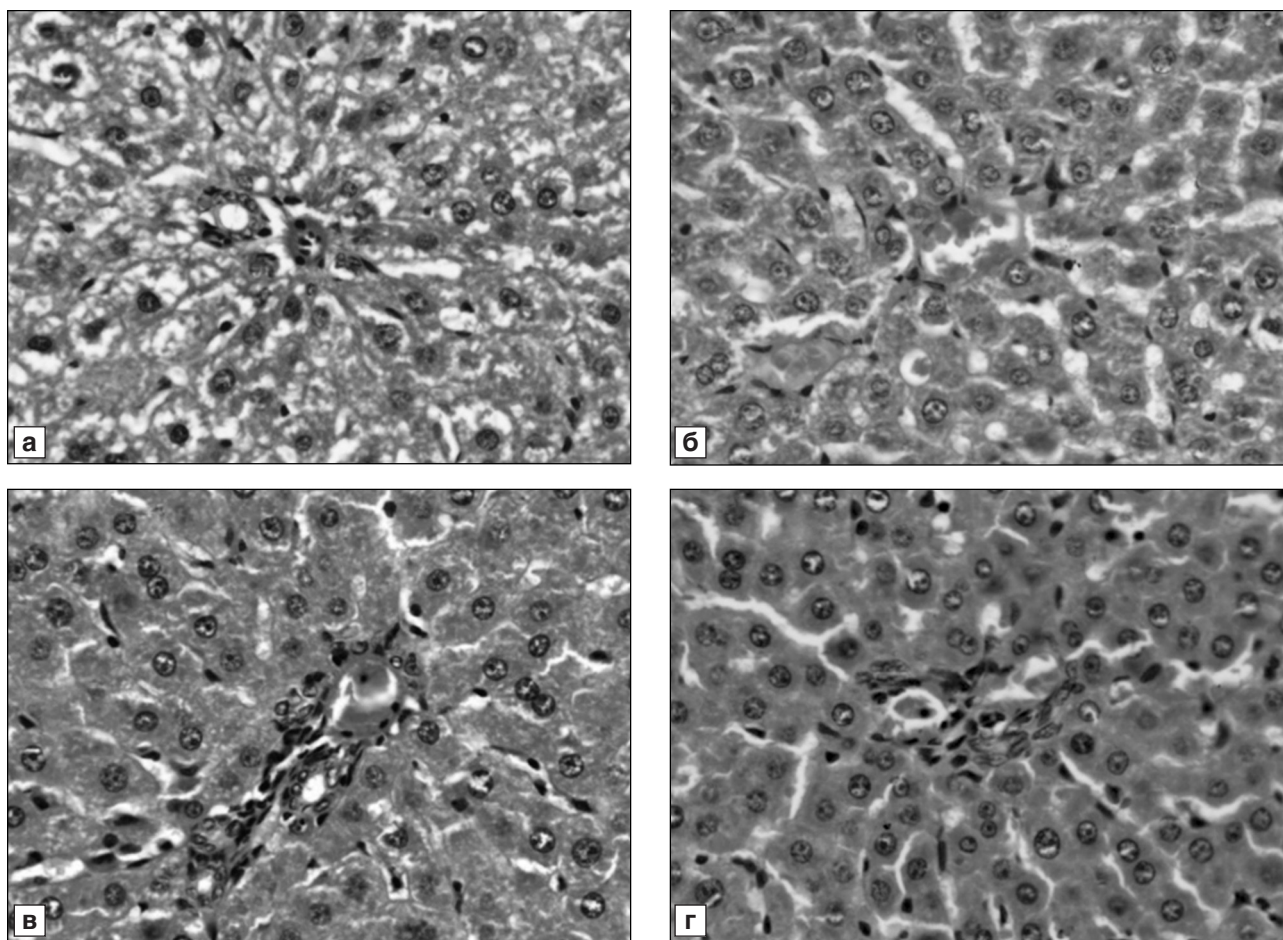
Результаты исследования. Установлено, что при гистологическом исследовании препаратов печени стрессированных живот-

ных (2-я группа) наблюдались признаки выраженной гидропической дистрофии гепатоцитов на всем протяжении печеночной долики, более выраженные на периферии (рисунк, а).

Моделирование ХИС вызывало значимое снижение числа многоядрышковых гепатоцитов на 1,5 % ($p<0,05$) в периферическом отделе долики (табл. 1), а также увеличение площадей гепатоцитов как периферического, так и центрального отделов (на 4,9 и 4,5 % соответственно), за счет роста площадей как цитоплазмы (на 5,1 и 5,6 % соответственно), так и ядра (на 5,6 и 2,4 % соответственно) (табл. 2).

Применение селанка на фоне стрессорного воздействия оказывало дозозависимое корректирующее влияние на морфофункциональное состояние гепатоцитов в виде снижения выраженности белковой дистрофии. Так, при введении селанка в дозе 100 мг/кг отмечалось уменьшение проявлений гидропической дистрофии преимущественно в периферическом отделе долики. Однако в гепатоцитах центрального отдела сохранялись признаки гиалиново-капельной дистрофии (см. рисунок, б). При использовании селанка в дозе 300 мг/кг корректирующий эффект был более выраженным — отмечались лишь остаточные явления внутриклеточного гиалиноза в виде умеренной зернистости цитоплазмы гепатоцитов преимущественно на периферии печеночной долики (см. рисунок, в). В случае увеличения вводимой дозы препарата до 1000 мг/кг признаки белковой дистрофии практически отсутствовали (см. рисунок, г).

На исследованные морфометрические показатели селанк оказывал дозозависимое влияние, которое по направленности было противоположным эффектам, индуцированным стрессом. Так, введение селанка в дозе 1000 мкг/кг вызвало достоверное увеличение числа одноядерных гепатоцитов. Использование селанка во всех исследуемых дозах сопровождалось достоверным повышением до уровня у нестрессированных животных числа многоядрышковых гепатоцитов в периферическом отделе долики (см. табл. 1), а также снижением площади гепатоцитов периферического и центрального отделов за счет уменьшения площади цитоплазмы (см. табл. 2). Площадь ядра при этом значимо не изменялась за исключением использования селанка в дозе 100 мкг/кг, при котором установлено снижение площади ядра на 14 % ($p<0,01$), что вело к статистически значимому увеличению ЯЦО клеток во всех группах, получавших селанк. Вышеуказанные изменения носили дозозависимый характер и были наиболее выражены при



Гепатоциты периферического (а, в, г) и центрального (б) отделов печеночной дольки у крыс при моделировании хронического иммобилизационного стресса (а) и на фоне введения селанка в дозах 100 (б), 300 (в) и 1000 (г) мкг/кг.

Окраска гематоксилином — эозином. Ув. 400

использовании селанка в дозе 1000 мкг/кг: в периферическом отделе площадь гепатоцитов снизилась на 21 %, площадь цитоплазмы — на 26 %, ЯЦО увеличилось на 37 %; в центральном отделе площадь гепатоцитов уменьшилась на 27 %, площадь их цитоплазмы — на 32 %, ЯЦО увеличилось на 45 % ($p < 0,01$).

Обсуждение полученных данных. На основании полученных данных, можно заключить, что использованная в работе модель стрессорного воздействия путем многократной иммобилизации крыс способствует развитию гидропической дистрофии гепатоцитов, а также перестройки их нуклеарного аппарата, проявляющейся увеличением числа одноядерных клеток в периферическом отделе дольки. Введение селанка стрессированным животным оказывало дозозависимое стресслимитирующее влияние на морфофункциональное состояние гепатоцитов. В основе данного эффекта селанка может лежать его выраженный анксиолитический эффект, обусловленный уси-

лением процессов торможения пирамидных нейронов гиппокампа [6] вследствие увеличения плотности тормозных ГАМК_A-рецепторов [1], регуляции метаболизма моноаминов [2]. Снижение уровня тревожности потенциально уменьшает уровень активации гипоталамо-гипофизарной оси и способствует компенсации стрессовых изменений. Способность селанка ингибировать процессы перекисного окисления в тканях печени, установленная у крыс при использовании аналогичной модели стресса [7], также могла ограничивать развитие дистрофических процессов гепатоцитов.

Длительное стрессиндуцированное повышение уровня глюкокортикостероидов приводит к гипертрофии гепатоцитов [13], что может объяснять увеличение площадей гепатоцитов и их ядер. Незначительная степень изменения данных показателей может свидетельствовать об адаптации животных к стрессорному воздействию из-за небольшой продолжительности сеансов иммобилизации.

Таблица 1

Соотношение одно- и многоядерных, одно- и многоядрышковых гепатоцитов после моделирования ХИС на фоне введения селанка ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группа	Контрольная без стресса	Стрессированные животные			
		Контрольная	Введение селанка в дозе, мкг/кг		
			100	300	1000
Относительное содержание гепатоцитов в периферическом отделе (%)					
Одноядерные	96,6±0,4	95,9±0,4	95,6±0,4	96,2±0,4	96,9±0,3*
Многоядерные	3,4±0,4	4,1±0,4	4,4±0,4	3,8±0,4	3,1±0,3*
Одноядрышковые	7,4±0,6	8,9±0,5 ¹	7,1±0,4*	7,3±0,4*	7,5±0,4*
Многоядрышковые	92,7±0,6	91,1±0,5 ¹	92,9±0,4*	92,7±0,4*	92,5±0,4*
Относительное содержание гепатоцитов в центральном отделе (%)					
Одноядерные	96,7±0,4	96,0±0,4	95,9±0,4	95,9±0,4	97,2±0,3*
Многоядерные	3,3±0,4	3,96±0,4	4,1±0,4	4,1±0,4	2,8±0,23*
Одноядрышковые	6,7±0,6	6,7±0,5	7,0±0,4	7,0±0,5	6,3±0,4
Многоядрышковые	93,3±0,6	93,3±0,5	93,0±0,4	93,1±0,5	93,7±0,4

Здесь и в табл. 2: * различия значимы при $p < 0,05 - 0,001$ по сравнению с контрольной группой крыс, подвергавшихся стрессу; ¹ различия значимы при $p < 0,05 - 0,001$ по сравнению с контрольной группой животных, не подвергавшихся стрессу.

Таблица 2

Кариоцитоплазматические показатели гепатоцитов после моделирования ХИС на фоне введения селанка ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Показатель \ Группа	Контрольная без стресса	Стрессированные животные			
		Контрольная	Введение селанка в дозе, мкг/кг		
			100	300	1000
Показатели гепатоцитов в периферическом отделе					
Площадь гепатоцита, мкм ²	313,6±8,3	329,8±8,8	295,8±5,8*	288,1±5,4*	260,3±5,6*
Площадь ядра, мкм ²	52,5±1,1	55,6±1,6	53,6±0,8	56,8±0,9	55,4±0,9
Площадь цитоплазмы, мкм ²	261,1±7,6	275,2±6,6	242,2±5,4*	231,4±5,0*	204,9±5,1*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,213±0,005	0,211±0,005	0,232±0,005*	0,257±0,005*	0,288±0,007*
Показатели гепатоцитов в центральном отделе					
Площадь гепатоцита, мкм ²	362,3±8,2	379,5±8,3	299,7±5,6*	312,0±5,4*	275,4±6,3*
Площадь ядра, мкм ²	62,0±1,5	63,5±1,4	54,5±0,8*	64,9±0,9	60,5±1,0
Площадь цитоплазмы, мкм ²	300,3±7,5	316,0±7,5	245,2±5,3*	247,1±5,0*	215,0±5,9*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,216±0,006	0,210±0,005	0,234±0,006*	0,273±0,005*	0,303±0,008*

Изменение кариоцитоплазматических показателей гепатоцитов на фоне введения пептида (повышение ЯЦО за счет уменьшения площади цитоплазмы) может свидетельствовать о меньшей степени их дифференцировки вследствие усиления процессов пролиферации. На данное обстоятельство может указывать и снижение числа многоядерных клеток при введении пептида в дозе 1000 мкг/кг. Процессы пролиферации гепатоцитов ингибируются глюкокортикоидами и регулируются сигнальными воздействиями клеток микроокружения, в том числе клеток Купфера [13]. J. Fu и соавт. показали значимую роль усиленного *de novo* синтеза серотонина и экспрессии серотониновых рецепторов гепа-

тоцитами в развитии опосредованных стероидами эффектов хронического иммобилизационного стресса [14]. Учитывая способность селанка регулировать обмен серотонина за счет влияния на активность триптофангидроксилазы [2], можно предположить, что он ослабляет ингибирующие влияния глюкокортикостероидов на пролиферацию гепатоцитов. Одним из возможных механизмов стимуляции пептидом деления гепатоцитов может быть прямое влияние селанка на клетки Купфера, учитывая его влияние на экспрессию генов иммунокомпетентных клеток [3]. Однако для подтверждения данного предположения необходимо проведение дополнительных

исследований, в частности, по изучению взаимодействия пептида с рецепторами гепатоцитов.

Таким образом, на основании полученных данных, можно заключить, что внутрибрюшинное введение селанка крысам в условиях хронического иммобилизационного стресса оказывает стресс-лимитирующее и гепатопротекторное действие, проявляющееся снижением выраженности гидропической дистрофии и усилением процессов пролиферации гепатоцитов с наибольшей выраженностью эффектов при применении пептида в дозе 1000 мкг/кг.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. В. Ф., И. И. Б., А. В. И., Л. А. А., Н. Ф. М.

Сбор и обработка материала: Е. В. Ф., А. Е. Б.

Статистическая обработка данных: Е. В. Ф., А. Е. Б., И. И. Б.

Анализ и интерпретация данных: Е. В. Ф., А. В. И., И. И. Б., А. Е. Б.

Написание текста: Е. В. Ф., А. В. И., И. И. Б., А. Е. Б., Л. А. А., Н. Ф. М.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Васильева Е.В., Кондрахин Е.А., Салимов Р.М., Ковалёв Г.И. Сравнение фармакологических эффектов гептапептида селанка при внутрибрюшинном и интраназальном введении мышам BALB/C и C57BL/6 // Экспер. и клин. фармакол. 2016. Т. 79, вып. 9. С. 3–11 [Vasil'eva E.V., Kondrakhin E.A., Salimov R.M., Kovalev G.I. Comparison of pharmacological effects of heptapeptide selank after intranasal and intraperitoneal administration to BALB/C and C57BL/6 mice // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2016. Vol. 79, № 9. P. 3–11. In Russ.].
- Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С., Каст П.В., Габаева М.В., Соколов О.Ю., Серебрякова Е.В., Сиранчиева О.А., Андрущенко А.В., Телешева Е.С., Сюняков С.А., Смулевич А.Б., Мясоедов Н.Ф., Середеним С.Б. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008. Т. 108, вып. 4. С. 38–48 [Zozulya A.A., Neznamov G.G., Syunyakov T.S., Kast N.V., Gabaeva M.V., Sokolov O.Yu., Serebryakova E.V., Siranchieva O.A., Andryushchenko A.V., Telesheva E.S., Syunyakov S.A., Smulevich A.B., Myasoedov N.F., Seredenin S.B. Efficacy and possible mechanisms of action of a new peptide anxiolytic selank in the therapy of generalized anxiety disorders and neurasthenia // Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2008. Vol. 108, № 4. P. 38–48. In Russ.].
- Коломин Т.А., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Лимборская С.А., Мясоедов Н.Ф. Изменение экспрессии генов хемокинов, цитокинов и их рецепторов под действием селанка и его фрагментов // Генетика. 2011. Т. 47, вып. 5. С. 711–714 [Kolomin T.A., Shadrina M.I., Slominsky P.A., Limborska S.A., Myasoedov N.F. Changes in expression of the genes for chemokines, cytokines, and their receptors in response to selank and its fragments // Genetika. 2011. Vol. 47, № 5. P. 711–714. In Russ.].
- Павлов Т.С., Самонина Т.Е., Бакаева З.В., Золотарев Ю.А., Гусева А.А. Селанк и его метаболиты поддерживают гомеостаз слизистой оболочки желудка // Бюл. exper. биол. 2007. Т. 143, вып. 1. С. 57–59 [Pavlov T.S., Samonina G.E., Bakaeva Z.V., Zolotarev Yu.A., Guseva A.A. Selank and its metabolites maintain homeostasis in the gastric mucosa // Bulletin' experimental'noi biologii i meditsiny. 2007. Vol. 143, № 1. P. 57–59. In Russ.].
- Петровский А.К., Петровская А.Ю., Косенко М.В., Андреева Л.А., Смирнов Н.А., Федоров В.Н. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование // Медицинский альманах. 2017. Т. 1, вып. 46. С. 114–118 [Petrovsky A.K., Petrovskaya A.Yu., Kosenko M.V., Andreeva L.A., Smirnov N.A., Fedorov V.N. Adaptogenic activity of Semax and Selang: experimental research // Meditsinskii al'manakh. 2017. Vol. 1, № 46. P. 114–118. In Russ.].
- Скребицкий В.Г., Касян А.П., Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Сломинский П.А. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия // Нервные болезни. 2016. Вып. 4. С. 52–57 [Skrebitsky V.G., Kasyan A.P., Povarov I.S., Kondratenko R.V., Slominsky P.A. Biological activity and basic mechanisms of action of Selang — a neuropeptide product // Nervnye bolezni. 2016. № 4. P. 52–57. In Russ.].
- Фоменко Е.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Иванов А.В., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние селанка на функциональное состояние гепатоцитов крыс при иммобилизационном стрессе // Бюл. exper. биол. 2017. Вып. 4. С. 407–410 [Fomenko E.V., Bobyntsev I.I., Kryukov A.A., Ivanov A.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Effect of selank on functional state of rat hepatocytes under conditions of restraint stress // Bulletin' experimental'noi biologii i meditsiny. 2017. № 4. P. 407–410. In Russ.].
- Шепелева О.М., Иванов А.В., Бобынцев И.И., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние АКГ4–7-PGP (семакса) на морфологию печени крыс в условиях острого эмоционально-болевого стресса // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. Вып. 3. С. 81–85 [Shepeleva O.M., Ivanov A.V., Bobyntsev I.I., Kryukov A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. The effect of ACTH₄₋₇-PGP peptide (semex) on the liver structure in rats under acute foot-shock stress // Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2017. № 3. P. 81–85. In Russ.]. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/14
- Amin S.N., El-Aidi A.A., Zickri M.B., Rashed L.A., Hassan S.S. Hepatoprotective effect of blocking N-methyl-D-aspartate receptors in male albino rats exposed to acute and repeated restraint stress // Can J. Physiol. Pharmacol. 2017. Vol. 95, № 6. P. 721–731. doi: 10.1139/cjpp-2016-0556
- Caixeta D.C., Teixeira R.R., Peixoto L.G., Machado H.L., Baptista N.B., de Souza A.V., Vilela D.D., Franci C.R., Salmen Espindola F. Adaptogenic potential of royal jelly in liver of rats exposed to chronic stress // PloS one. 2018. Vol. 13, № 1. P. 1–13. doi: org/10.1371/journal.pone.0191889
- Chida Y., Sudo N., Kubo C. Does stress exacerbate liver diseases? // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 21, № 1. P. 202–208. doi: 10.1111/j.1440-1746.2006.04110.x
- Corona-Pérez A., Díaz-Muñoz M., Rodríguez I.S., Cuevas E., Martínez-Gómez M., Castela F., Rodríguez-Antolín J., Nico-

- l  s-Toledo L. High sucrose intake ameliorates the accumulation of hepatic triacylglycerol promoted by restraint stress in young rats // *Lipids*. 2015. Vol. 50, № 11. P. 1103–1113. doi: 10.1007/s11745-015-4066-0
13. Fausto N., Campbell J.S. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation // *Mech. Dev.* 2003. Vol. 120, № 1. P. 117–130.
14. Fu J., Ma S., Li X., An S., Li T., Guo K., Lin M., Qu W., Wang S., Dong X., Han X. Long-term stress with hyperglucocorticoidemia-induced hepatic steatosis with VLDL overproduction is dependent on both 5-HT₂ receptor and 5-HT synthesis in liver // *Int. J. Biol. Sci.* 2016. Vol. 12, № 2. P. 219–234. doi: 10.7150/ijbs.13062

Поступила в редакцию 11.04.2018

Получена после доработки 26.06.2018

EFFECT OF SELANG ON LIVER MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF RATS UNDER STRESS

Ye. V. Fomenko¹, A. V. Ivanov^{1, 3}, I. I. Bobyntsev^{2, 3},
A. Ye. Belykh^{2, 3}, L. A. Andreyeva⁴, N. F. Myasoyedov⁴

Objective — to study the state of rat liver parenchyma after modeling of experimental chronic immobilization stress and administration of an anti-stress drug Selang.

Materials and methods. The drug was administered to male Wistar rats (n = 50) intraperitoneally at doses of 100, 300 and 1000 µg/kg 15 min before the start of 2 hour-long immobilization stress for 5 days. The number of mono- and multinucleated hepatocytes and hepatocytes with one and multiple nucleoli were counted and the areas occupied by hepatocytes and their nuclei were measured in perilobular and centrilobular zones of hepatic lobule.

Results. The stress induced hydropic degeneration of hepatocytes and a decrease in the number of hepatocytes with multiple nucleoli in the peripheral zone of the lobule. The application of Selang at all doses led to the decrease in the severity of dystrophic changes in hepatocytes and to the increase in their nucleocytoplasmic ratio. The detected changes were dose-dependent and increased with the enlargement in the administered dose of the drug.

Conclusions. The application of Selang in chronic immobilization stress had a stress-limiting hepatoprotective effect.

Key words: liver, hepatocytes, nucleocytoplasmic ratio, immobilization stress, regulatory peptides

¹ Department of Histology, Embryology, Cytology;
² Department of Pathophysiology; ³ Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk 305041; ⁴ Department of Chemistry of Physiologically Active Substances, RAS Institute of Molecular Genetics, 2 Akademika Kurchatova Sq., Moscow 123182