

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.111965>

# Влияние пассивного курения на структуру гепатоцитов и состояние микроциркуляторного русла в печени крыс

И.И. Малышев<sup>1</sup>, О.В. Воробьева<sup>2</sup>, Л.П. Романова<sup>2</sup><sup>1</sup> Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Российская Федерация;<sup>2</sup> Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Курение рассматривается как один из факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье.

**Цель** — изучить влияние пассивного курения табака на структурную организацию гепатоцитов у крыс.

**Материалы и методы.** В эксперименте участвовали 46 беспородных белых крыс-самцов. Контрольная группа: интактные животные ( $n=10$ ). Опытные крысы: группа 1 ( $n=12$ ) — животные находились в атмосфере табачного дыма 7 дней, группа 2 ( $n=12$ ) — 14 дней, группа 3 ( $n=12$ ) — 21 день.

**Результаты.** Наибольшие изменения в печени отмечались у животных группы 3: мелкие очаги некроза, вокруг которых развивалась перифокальная воспалительная реакция. Наблюдались признаки вакуольной дистрофии и наличия ацидофильных глыбок вокруг ядер, тромботические массы в сосудах. Выявлялись признаки капилляризации синусоидов.

Во всех опытных группах значительно увеличилось число клеток диаметром до 10 мкм. У животных в группе 1 в центральных зонах долек печени (ЦЗДП) наблюдалась тенденция к увеличению процентного содержания клеток диаметром до 10–20 мкм. В группе 2 их процентное содержание повысилось в 3 раза в ЦЗДП и в 2,6 раза — в периферических зонах долек печени (ПЗДП); в группе 3 — увеличилось в 3,4 раза в ЦЗДП и в 2,8 раза — в ПЗДП ( $p < 0,001$ ).

Относительное количество клеток диаметром до 20–30 мкм в группе 1 уменьшилось в 1,2 раза; в группе 2 в ЦЗДП — в 1,9 раза, в ПЗДП — в 1,5 раза; в группе 3 — в 2,7 раза, в ПЗДП — в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ).

В группах 1 и 2 в ПЗДП уменьшалось процентное содержание клеток диаметром более 30 мкм в 2,7 раза, в группе 3 — в 2,9 раза.

**Заключение.** При интоксикации табачным дымом в печени крыс отмечены дистрофические и некробиотические изменения, включающие снижение числа двуядерных клеток, нормальных гепатоцитов диаметром 20–30 мкм, а также увеличение относительного количества клеток диаметром до 10 и 10–20 мкм.

**Ключевые слова:** курение; двуядерные клетки; некроз; печень.

## Как цитировать:

Малышев И.И., Воробьева О.В., Романова Л.П. Влияние пассивного курения на структуру гепатоцитов и состояние микроциркуляторного русла в печени крыс // Морфология. 2022. Т. 160, № 1. С. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.111965>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.111965>

# The effect of passive smoking on the structure of hepatocytes and the state of the microcirculatory bed in the liver in rats

Igor I. Malyshev<sup>1</sup>, Olga V. Vorobeva<sup>2</sup>, Lyubov P. Romanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mari State University, Yoshkar-Ola, Russian Federation;

<sup>2</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Cheboksary, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Smoking is an important societal problem that greatly threatens the health of the population.

**AIMS:** To study the effect of smoking on the hepatobiliary system of rats.

**MATERIALS AND METHODS:** We used 46 outbred white male rats. The control group comprised intact animals ( $n=10$ ). The experimental rats in groups 1 ( $n=12$ ), 2 ( $n=12$ ), and 3 ( $n=12$ ) were exposed to an atmosphere of tobacco smoke for 7, 14, and 21 days, respectively.

**RESULTS:** The greatest changes in the liver were noted in the third group. Small foci of necrosis were detected, around which a perifocal inflammatory reaction occurred. Signs of hydropic dystrophy and the presence of acidophilic lumps around the nuclei and thrombotic masses in the vessels were found. Signs of the capillaryization of the sinusoids were revealed. In all experimental groups, the number of cells up to 10  $\mu\text{m}$  in diameter significantly increased. The percentage of cells with a diameter of up to 10–20  $\mu\text{m}$  increased in the central zone in group 1; that in group 2 increased by 3 and 2.6 times in the central and peripheral zones, respectively; and that in group 3 increased by 3.4 and 2.8 times in the central and peripheral zones, respectively ( $p < 0.001$ ). The number of cells with a diameter of up to 20–30  $\mu\text{m}$  decreased in group 1, that in group 2 decreased by 1.9 and 1.5 times in the central and peripheral zones, respectively; and that in group 3 decreased by 2.7 and 2.0 times in the central and peripheral zones, respectively ( $p < 0.001$ ). The number of cells with a diameter of more than 30 had changed and showed the greatest changes in the peripheral zones: that in groups 1 and 2 decreased by 2.7 times, and that in group 3 decreased by 2.9 times.

**CONCLUSIONS:** Under tobacco smoke intoxication in rats, dystrophic and necrobiotic changes occurred in the liver, the number of binuclear cells decreased, the number of normal hepatocytes with a diameter of 20–30  $\mu\text{m}$  decreased, and the percentage of cells with diameters of up to 10 and 10–20  $\mu\text{m}$  increased.

**Keywords:** smoking; binuclear cells; necrosis; liver.

## To cite this article:

Vorobeva OV, Malyshev II, Romanova LP. The effect of passive smoking on the structure of hepatocytes and the state of the microcirculatory bed in the liver in rats. *Morphology*. 2022;160(1):57–63. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.111965>

Received: 18.10.2022

Accepted: 15.12.2022

Published: 08.01.2023

## ОБОСНОВАНИЕ

Курение рассматривается как один из факторов, неблагоприятно влияющих на здоровье [1, 2], поскольку повышает риск развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний. Так, в анамнезе курение отмечено примерно у 40% пациентов с заболеваниями печени. Токсические эффекты табакокурения включают окислительный стресс, вызванный веществами в сигаретном дыме с цитотоксическими свойствами, курение увеличивает содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ ).

Несмотря на то, что никотин, содержащийся в любой табачной продукции, претерпевает первичный метаболизм в печени, специалисты традиционно уделяют мало внимания процессам, связанным с курением [3]. Это может привести к ошибочному мнению, что курение само по себе не оказывает влияния на структуру печени. Печень — орган, метаболизирующий различные чужеродные вещества, яды и токсины, кроме того, она занимает ключевые позиции в поддержании гомеостаза в организме, играет важную роль в адаптационных реакциях, что определяется её участием в осуществлении метаболических функций, поддержании межорганных и межсистемных связей [3].

**Цель** — изучить влияние пассивного курения табака на структурную организацию гепатоцитов у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено экспериментальное исследование на крысах в условиях вивария Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова. В эксперименте были задействованы 46 беспородных белых крыс-самцов в возрасте 3 мес, массой 230 г. Все животные содержались при одинаковых условиях: температура воздуха составляла +20–23°C, влажность — 70–75%. Животных разделили на 4 группы: интактная группа ( $n=10$ ) — крысы находились в затравочной камере без табачного дыма. Опытные группы 1, 2, 3 ( $n=36$ , по 12 животных в каждой группе) — крысы находились в табачном дыме в течение 7, 14, 21 сут. Применялась пластиковая камера объёмом 0,3 м<sup>3</sup>. Задымление камеры происходило при помощи дыма от сигареты, помещённой в удерживающее устройство. По мере сгорания сигарету заменяли, тем самым обеспечивали постоянное поступление дыма в затравочную камеру. Равномерности распределения дыма достигали за счёт вентилятора.

Расчёт эквивалентной дозы никотина и времени экспозиции животных табачным дымом проводили при помощи апробированной модели [4] и расчётов [5, 6].

Принимая во внимание расчётные данные, в затравочную камеру запускали по пять животных. Одна крыса в одном опыте получала максимум 0,048 мг никотина, что соответствует суточной дозе (в пересчёте) для человека. В эксперименте применялись сигареты, в дыме

которых содержатся следующие вещества (согласно Межгосударственному стандарту от 1 января 2003 г. ГОСТ 3935—2000 «Сигареты. Общие технические условия» и Федеральному закону от 22 декабря 2008 г. № 268-ФЗ «Технический регламент на табачную продукцию»): смолы — 10 мг/сиг., никотин — 1 мг/сиг. После окончания каждого 30-минутного сеанса крыс извлекали из затравочной камеры и содержали в санитарных условиях вивария.

Выведение животных из эксперимента проводилось через 7 (группа 1), 14 (группа 2) и 21 (группа 3) сут. Крыс усыпляли углекислым газом и извлекали печень. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 6 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, изучали под микроскопом Leica DM4000B (Leica Microsystems, Германия), и используя лицензионную программу Leica Application Suite 3.8.0. На гистологических препаратах ткани печени с помощью окулярной микрометрической линейки и сетки Автандилова вычисляли объёмные доли очагов некроза, сосудистого русла, дистрофически изменённых клеток и нормальных гепатоцитов, а также измеряли диаметр клеток.

### Статистический анализ

Данные обрабатывали в программе Statistica 6.0. Использовали непараметрический статистический U-критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney  $U$  test). Показатели по сравнению с контрольной группой оказались значимы при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  (табл. 1).

### Этическая экспертиза

Эксперименты основывали на принципах гуманности, изложенных в Директиве Совета Европейского Союза (86/609/ЕЭС), а также в ГОСТ Р 53434—2009 от 1 марта 2010 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD). Проведение эксперимента одобрено этическим комитетом медицинского факультета Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова (протокол № 5/8 от 18 июня 2015 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*У интактных животных:* строение печени дольчатое; гистологическое исследование показало, что гепатоциты долек многогранной формы. Печеночные клетки образовали неправильные ряды, которые, ветвясь, располагались от периферии дольки в сторону центральной вены. Ядра гепатоцитов — округлые, с хорошо выраженной кариолеммой, отчётливо видимыми ядрышками и глыбками хроматина. Среди печёночных клеток встречались двуядерные, количество которых составило 12,5±0,8%. Между рядами гепатоцитов

**Таблица 1.** Морфологические изменения в печени при экспозиции животных в условиях табачного дыма**Table 1.** Morphological changes in the liver during the exposure of animals to tobacco smoke

Показатели / Parameters	Группа / Group			
	контроля / control	1	2	3
Доля области / Lobe area, %:				
сосудов / vessels	26,1±1,2***	27,3±0,9	28,2±1,2	31,1±2,2**
некроза / necrosis	0***	1,0±0,2	5,2±0,9*	12,3±1,1
Количество клеток / number of cells, %:				
с вакуольной дистрофией / with hydropic degeneration	5,2±1,1***	11,3±1,7***	12,3±1,2	19,2±1,9***
с гиалиново-капельной дистрофией / with hyaline-drop dystrophy	4,3±1,2***	13,5±1,9**	15,8±1,9	23,5±2,3**
нормальных / normal	90,5±2,2***	75,2±3,9	71,1±2,1**	57,3±2,1**
диаметром до 10 мкм / with a diameter up to 10 µm:				
ЦЗДП / CAL	0***	15,3±0,9**	30,9±1,8	47,3±2,8
ПЗДП / PAL	0***	14,9±1,2**	31,3±1,7***	42,5±2,6***
диаметром 10–20 мкм / with a diameter 10–20 µm:				
ЦЗДП / CAL	5,1±0,9***	8,9±1,5***	16,3±2,2	17,4±1,1
ПЗДП / PAL	5,0±0,8***	8,7±1,3	12,9±1,7	14,1±0,9***
диаметром 20–30 мкм / with a diameter 20–30 µm:				
ЦЗДП / CAL	84,4±0,8***	67,6±1,8***	44,2±2,7**	30,2±1,7
ПЗДП / PAL	75,2±0,6***	69,1±2,2	47,9±2,5**	36,7±1,5**
диаметром более 30 мкм / with a diameter of more than 30 µm:				
ЦЗДП / CAL	10,5±0,8**	8,2±1,9	8,6±0,3**	5,1±0,9***
ПЗДП / PAL	19,8±0,6*	7,3±1,6**	7,9±0,8*	6,7±1,1*
двухъядерных / binuclear	12,5±0,8***	19,2±1,1	26,1±1,2	16,3±1,5***

*Примечание.* ЦЗДП — центральные зоны долек печени; ПЗДП — периферические зоны долек печени. Достоверность показателей по сравнению с контрольной группой: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

*Note.* CAL — central areas of the liver; PAL — peripheral areas of the liver. Significance of parameters compared with the control group: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

располагались синусоиды, выстланные изнутри эндотелием с овально-вытянутыми гиперхромными ядрами.

У животных группы 1 в печени отмечались признаки дистрофии гепатоцитов. Подсчёт дистрофически изменённых клеток выявил повышенное их количество по сравнению с контрольными цифрами (см. табл. 1). Центральные и воротные вены печени умеренно полнокровные, по портальным трактам местами наблюдались клеточные инфильтраты.

У животных группы 2 также отмечалось увеличение числа дистрофически изменённых клеток по сравнению с контрольными животными (см. табл. 1). Выявили полнокровие центральной вены, расширенные отёчные синусоиды (рис. 1). Появилось небольшое количество гепатоцитов с признаками некробиоза и в состоянии кариопикноза.

У животных группы 3 наблюдалось не только полнокровие сосудов и мелкие кровоизлияния, но и в некоторых печёночных сосудах отмечались тромботические

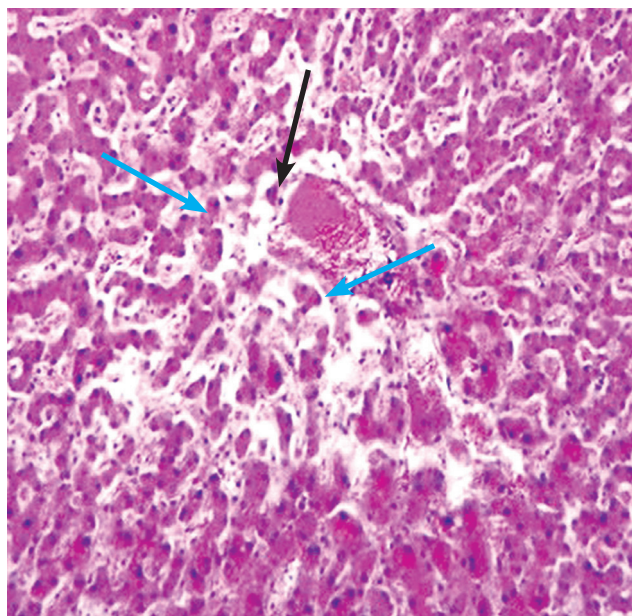
массы, дистрофические изменения в цитоплазме гепатоцитов (рис. 2). Число таких клеток возрастало по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

У животных группы 3 в печени выявили ацидофильные глыбки, мелкие очаги некроза, вокруг которых развивалась перифокальная воспалительная реакция в виде клеточных инфильтратов. Инфильтрацию также наблюдали по ходу портального тракта. В синусоидах — признаки капилляризации.

Митозов у животных опытных групп, как и в контрольной, не отмечено. Подсчёт показал уменьшение числа двухъядерных клеток у опытных крыс по сравнению с интактными (см. табл. 1).

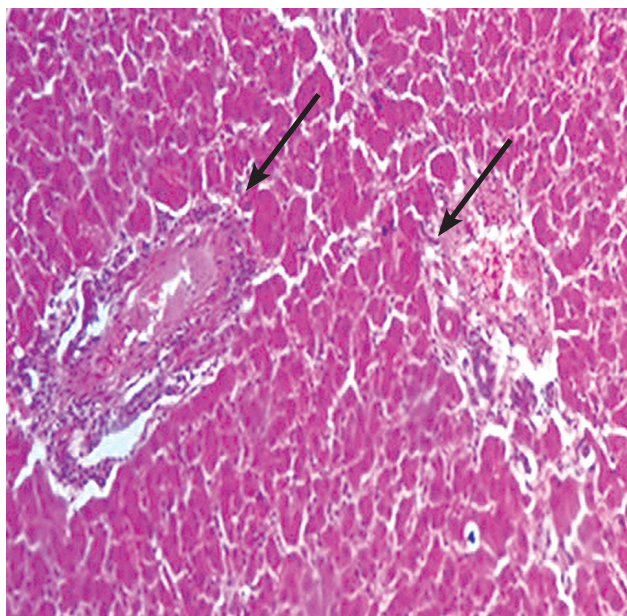
Наряду с гепатоцитами, которые подверглись некробиотическим и дистрофическим изменениям, отмечено некоторое число клеток с признаками достаточной или повышенной функциональной активности. Ядра таких гепатоцитов — крупные, округлой формы, с неглубокими





**Рис. 1.** Группа 2: микроскопическая картина полнокровия центральной вены (чёрная стрелка), расширенных отёчных синусоидов (синие стрелки). Окраска гематоксилином–эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 1.** Group 2: microscopic presentation of the plethora of the central vein (black arrow), and dilated edematous sinusoids (blue arrows). Hematoxylin–eosin staining,  $\times 400$ .



**Рис. 2.** Группа 3: микроскопическая картина тромботических масс в печёночных сосудах (чёрные стрелки). Окраска гематоксилином–эозином,  $\times 900$ .

**Fig. 2.** Group 3: microscopic presentation of the thrombotic masses in the hepatic vessels. Hematoxylin–eosin staining,  $\times 900$ .

инвагинациями кариолеммы. Визуализируются одно–два ядрышка, в некоторых клетках — до четырёх. Ядрышки округлой формы, локализовались эксцентрично.

Увеличилась объёмная доля внутридольковых синусов по сравнению с группой контрольных животных (см. табл. 1). Вероятно, это отражение застойных процессов в паренхиме печени. В междольковых структурах также выявили венозное полнокровие, которое сопровождалось периваскулярной лейкоцитарной инфильтрацией и кровоизлияниями. Исследование показало, что увеличилось число дистрофически изменённых клеток. В цитоплазме гепатоцитов сформированные вакуоли имели разные размеры, часто можно было встретить крупные, имеющие неправильную форму. В редких случаях наблюдались баллонные клетки. При подсчёте нормальных клеток во всех группах выявлено их снижение по сравнению с контрольной группой.

В группе 1 опытных животных в ЦЗДП и ПЗДП наблюдали тенденцию к росту процентного содержания клеток диаметром до 10 и 10–20 мкм (см. табл. 1), а процентное содержание клеток диаметром до 20–30 мкм и более 30 мкм снизилось в 1,2 и в 2,7 раза.

Во группе 2 — увеличилось процентное содержание клеток диаметром до 10 мкм как в ЦЗДП, так и в ПЗДП, процентное содержание клеток диаметром до 10–20 мкм повысилось в 3 раза в ЦЗДП, в 2,6 — в ПЗДП. Содержание клеток диаметром до 20–30 мкм в ЦЗДП уменьшилось в 1,9 раза, в ПЗДП — в 1,5 раза. Процентное содержание клеток диаметром более 30 мкм уменьшилось в 2,7 раза.

В группе 3 процентное содержание клеток диаметром до 10 мкм увеличилось как в ЦЗДП, так и в ПЗДП (см. табл. 1). Процентное содержание клеток диаметром до 10–20 мкм повысилось в 3,4 раза в ЦЗДП, а в ПЗДП — в 2,8 раза, клеток диаметром до 20–30 мкм в ЦЗДП — уменьшилось в 2,7 раза, в ПЗДП — в 2,0 раза. Процентное содержание клеток диаметром более 30 мкм уменьшилось в 2,9 раза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании наибольшие изменения отмечались у животных группы 3, у которых, помимо полнокровия сосудов, появились кровоизлияния. Увеличилось процентное содержание клеток с вакуольной дистрофией, некрозом. Возможно, вследствие развития тканевой гипоксии с нарушением микроциркуляции, эти процессы сопровождаются оксидативным стрессом, характеризующимся усилением перекисного окисления липидов клеточных мембран, что служит ведущим механизмом повреждения клеток. Вероятно, что именно этим и можно объяснить формирование участков некроза и дистрофических процессов в печеночной ткани [4]. В сосудах печени обнаружены тромботические массы. Наблюдались признаки капилляризации синусоидов, вследствие преобразования фенестрированных печеночных синусоидов в нефенестрированные капилляры с одновременным отложением ламинина и коллагена в перисинусоидном пространстве Диссе, что приводит к формированию

базальной мембраны между эндотелием и гепатоцитами. Капилляризация синусоидов печени вызывает гипоксию, поскольку печёночный синусоид — самая узкая сосудистая структура в печени и основное место регуляции кровотока [7]. Особо следует отметить, что в цитоплазме гепатоцитов вокруг ядра отмечались ацидофильные глыбки, представляющие собой белковый материал, который не встречается в норме. Данные глыбки представляют собой цитокератины (белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток) [8–10]. Следовательно, данный тип кумулятивной дистрофии развивается по механизму извращённого синтеза. Синтез цитокератинов, вероятно под влиянием табачного дыма, происходит в некоторых гепатоцитах особенно активно. Образованные в большом количестве фибриллярные белки формируют очаговое скопление, расположенное парануклеарно.

В условиях пассивного табакокурения у крыс изменялись размеры гепатоцитов, выявлено значимое увеличение числа клеток диаметром до 10 и 10–20 мкм в центральных и периферических частях долек. При подсчёте двуядерных клеток получены неоднозначные результаты: у крыс в группах 1, 2 — рост показателей, в группе 3 — снижение, что свидетельствует о нарушении регенераторного потенциала под влиянием табачного дыма [11, 12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При интоксикации табачным дымом в печени крыс развивались дистрофические и некробиотические явления, которые в значительной степени изменяли микроскопическое строение органа, что, возможно, отрицательно сказывается на его функциональной активности. Интоксикация табачным дымом приводит к ослаблению регенераторного потенциала печени, что проявляется

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 10 ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень ВОЗ, 2020. [дата обращения: 21.03.2021]. Доступ по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
- Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., et al.; EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies // *J Hepatol.* 2018. Vol. 69, N. 30. P. 718–735.
- Bataller R. Time to ban smoking in patients with chronic liver diseases // *Hepatology.* 2006. Vol. 44, N 6. P. 1394–1396. doi: 10.1002/hep.21484
- Соломина А.С. Влияние афобазола на генетическую и репродуктивную токсичность табачного дыма у крыс: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2011. 139 с. Режим доступа: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01004915335>. Дата обращения: 12.12.2021.
- Лизурчик Л.В., Шейда Е.В. Влияние табачного дыма на содержание токсичных элементов в организме крыс // *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2014. Т. 6, № 167. С. 71–74. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_22011033\\_58612801.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_22011033_58612801.pdf)
- Лизурчик Л.В. Влияние табачной интоксикации на функциональное состояние лабораторных животных и элементный гомеостаз в системе «мать–плацента–плод»: дис... канд. мед. наук. Москва, 2022. 162 с.
- Polidori M.C., Mecocci P., Stahl W., Sies H. Cigarette smoking cessation increases plasma levels of several antioxidant micronutrients and improves resistance towards oxidative challenge // *Br J Nutr.* 2003. Vol. 90, N 1. P. 147–150. doi: 10.1079/bjn2003890
- Jensen K., Gluud C. The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies (Part 1 of a literature survey) // *Hepatology.* 1994. Vol. 20, N 4 (Pt 1). P. 1061–1077. doi: 10.1002/hep.1840200440
- Michel R.P., Limacher J.J., Kimoff R.J. Mallory bodies in scar adenocarcinoma of the lung // *Hum Pathol.* 1982. Vol. 13, N 1. P. 81–85. doi: 10.1016/S0046-8177(82)80143-3
- Stumptner C., Fuchsichler A., Zatloukal K., Denk H. In vitro production of Mallory bodies and intracellular hyaline bodies: the central role of sequestosome 1/p62 // *Hepatology.* 2007. Vol. 46, N 3. P. 851–860. doi: 10.1002/hep.21744

снижением числа двуядерных клеток и значимым уменьшением нормальных гепатоцитов диаметром 20–30 мкм, а также увеличением относительного количества клеток диаметром до 10 и 10–20 мкм как в центральных, так и в периферических зонах долек печени.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов:** И.И. Малышев — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста; О.В. Воробьева, Л.П. Романова — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFO

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors contributions:** I.I. Malyshev created the concept and design of the study, collected and processed the material, and wrote and edited the text, O.V. Vorobieva and L.P. Romanova collected and processed the material and wrote and edited the text. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

11. Fan G., Ya Y., Ni X., Hou J., et al. Application Value of Magnetic Resonance Perfusion Imaging in the early diagnosis of rat hepatic fibrosis // *Biomed Res Int*. 2019. Vol. 2019. P. 5095934. doi: 10.1155/2019/5095934

12. Романова Л.П., Малышев И.И., Воробьева О.В. Физиологические показатели крови у крысят после механической травмы печени на фоне применения биологически активных веществ // *Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева*. 2010. Т. 4, № 68. P. 167–171.

## REFERENCES

1. *The top 10 causes of death*. WHO Fact Sheet, 2020 [cited 21 March 2021]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (In Russ).

2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. EASL HEPATHHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018;69(30):718–735.

3. Bataller R. Time to ban smoking in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44(6):1394–1396. doi: 10.1002/hep.21484

4. Solomina AS. *Vliyanie afobazola na geneticheskuyu i reproduktivnyuyu toksichnost tabachnogo dyma u kryys* [dissertation]. Moscow; 2011. 139 p. Available from: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01004915335>. Accessed: Jan 12, 2021. (In Russ).

5. Lizurchik LV, Sheyda EV. Influence of tobacco smoke on the content of toxic elements in the body of rats. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;6(167):71–4. Available from: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_22011033\\_58612801.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_22011033_58612801.pdf) (In Russ).

6. Lizurchik LV. *The effect of tobacco intoxication on the functional state of laboratory animals and elemental homeostasis in the mother-placenta-fetus system* [dissertation]. Moscow; 2022. 162 p. (In Russ).

7. Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Sies H. Cigarette smoking cessation increases plasma levels of several antioxidant micronutrients and improves resistance towards oxidative challenge. *Br J Nutr*. 2003;90(1):147–1450. doi: 10.1079/bjn2003890

8. Jensen K, Gluud C. The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies (Part 1 of a literature survey). *Hepatology*. 1994;20(4 Pt 1):1061–1077. doi: 10.1002/hep.1840200440

9. Michel RP, Limacher JJ, Kimoff RJ. Mallory bodies in scar adenocarcinoma of the lung. *Hum Pathol*. 1982;13(1):81–85. doi: 10.1016/S0046-8177(82)80143-3

10. Stumtner C, Fuchsichler A, Zatloukal K, Denk H. In vitro production of Mallory bodies and intracellular hyaline bodies: the central role of sequestosome 1/p62. *Hepatology*. 2007;46(3):851–860. doi: 10.1002/hep.21744

11. Fan G, Ya Y, Ni X, Hou J, et al. Application Value of Magnetic Resonance Perfusion Imaging in the early diagnosis of rat hepatic fibrosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5095934. doi: 10.1155/2019/5095934

12. Romanova LP, Malyshev II, Vorobyova OV. Physiological blood indices of young rats after mechanical traumas of liver in the condition of biologically active substances. *Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva*. 2010;4(68):167–171. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Воробьева Ольга Васильевна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 428015, Чебоксары, Московский просп., д. 15;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>;  
eLibrary SPIN: 5084-1379;  
e-mail: olavorobeva@mail.ru

**Малышев Игорь Иванович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8930-5537>;  
eLibrary SPIN: 5905-5397;  
e-mail: malichev\_med@mail.ru

**Романова Любовь Петровна**, к.б.н., доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>;  
eLibrary SPIN: 7016-7283;  
e-mail: samung2008@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Olga V. Vorobeva**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 15 Moskovskii avenue, 428015 Cheboksary, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>;  
eLibrary SPIN: 5084-1379;  
e-mail: olavorobeva@mail.ru

**Igor I. Malyshev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8930-5537>;  
eLibrary SPIN: 5905-5397;  
e-mail: malichev\_med@mail.ru;

**Lyubov P. Romanova**, MD, Cand. Sci. (Biol), Associate Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>;  
eLibrary SPIN: 7016-7283;  
e-mail: samung2008@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author