

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-48-59>

Влияние эмульсии перфторорганических соединений и полоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса

Земко В.Ю.^{1*}, Дзядзько А.М.², Пушкин С.Ю.³, Аршинцева Е.В.³, Руммо О.О.²

¹ УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”; 210009, г. Витебск, проспект Фрунзе, д. 27, Республика Беларусь

² ГУ “Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии”; 220045, г. Минск, ул. Семашко, д. 8, Республика Беларусь

³ ООО “Эмульсии медицинские”; 142200, Московская обл., г. Серпухов, ул. Советская, д. 31/21, Российская Федерация

Цель. Изучить влияние перфторорганических соединений и полоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса.

Материал и методы. Сепсис моделировали на 52 крысах-самцах линии Вистар. Крысам опытной группы 1 ($n = 16$) внутривенно однократно вводили “Оксифтем”, крысам опытной группы 2 ($n = 15$) – “Миотив”, крысам контрольной группы ($n = 21$) – 0,9% раствор NaCl. В интактной группе крыс ($n = 11$) сепсис не моделировали, никаких препаратов не применяли. В течение 14 сут осуществляли ежедневное наблюдение. Крыс выводили из эксперимента на 15-е сутки в состоянии легкого эфирного наркоза. Изучали биохимические показатели сыворотки, результаты гистологического исследования печени с иммуногистохимической оценкой экспрессии CD68.

Результаты. В паренхиме печени крыс интактной группы нарушений не было. При сепсисе в печени крыс контрольной группы отмечено нарушение структуры печеночных пластинок, перинуклеарный отек гепатоцитов, жировая дистрофия печени, полнокровие сосудов портального тракта – морфологические проявления некроза печени, а также пролиферация желчных протоков, являющаяся гистологическим последствием холестаза. В опытной группе крыс наблюдали сохранение структуры печеночных пластинок, увеличение общего числа ядер, двоядерные гепатоциты; синусоиды были не расширены. Пролиферация гепатоцитов и увеличение числа двоядерных печеночных клеток свидетельствовали о регенераторном ответе на системное воспалительное повреждение и метаболический запрос. Уменьшение содержания в печени CD68-позитивных клеток при введении как перфторорганических соединений, так и полоксамера 188 может быть обусловлено подавлением макрофагальной активности и фагоцитоза. Это указывает на блокаду иммунных функций клеток Купфера в условиях экспериментальной модели сепсиса.

Заключение. Применение перфторорганических соединений и полоксамера 188 усиливает регенерацию печени и уменьшает амплитуду реакций системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса.

Ключевые слова: печень; сепсис; перфторорганические соединения; полоксамер 188; регенерация; клетки Купфера

Ссылка для цитирования: Земко В.Ю., Дзядзько А.М., Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В., Руммо О.О. Влияние эмульсии перфторорганических соединений и полоксамера 188 на регенерацию печени и выраженность системного воспалительного ответа в условиях экспериментальной модели сепсиса. *Анналы хирургической гепатологии*. 2025; 30 (1): 48–59. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-48-59>

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы НИР “Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа” (договор с БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023).

Effect of perfluoroorganic compound emulsion and poloxamer 188 on liver regeneration and the severity of systemic inflammatory response in an experimental model of sepsis

Ziamko V.Yu.^{1*}, Dzyadzko A.M.², Pushkin S.Yu.³, Arshintseva E.V.³, Rummo O.O.²

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; 27, Frunze Ave., Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

² State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology"; 8, Semashko str., Minsk, 220045, Republic of Belarus

³ Medical Emulsions LLC; 31/21, Sovetskaya str., Serpukhov, 142200, Russian Federation

Aim. To investigate the effect of perfluoroorganic compounds and poloxamer 188 on liver regeneration and the severity of systemic inflammatory response in an experimental model of sepsis.

Materials and methods. Sepsis was induced in 52 male Wistar rats. Rats in experimental group 1 ($n = 16$) received a single intravenous injection of Oxiftem, rats in experimental group 2 ($n = 15$) were injected with Myotiv, and rats in the control group ($n = 21$) received a 0.9% NaCl solution. An intact group of rats ($n = 11$) was not subjected to sepsis modeling and received no treatment. Daily observations were conducted for 14 days. On the 15th day, rats were euthanized under light ether anesthesia. Biochemical serum parameters and the results of histological examination of liver tissue with immunohistochemical assessment of CD68 expression were studied.

Results. No abnormalities were observed in the liver parenchyma of the intact group of rats. In the liver of the control group during sepsis, structural alterations of hepatic plates, perinuclear edema of hepatocytes, fatty degeneration of the liver, and congestion of portal tract vessels were noted, indicating morphological manifestations of liver necrosis, as well as proliferation of bile ducts, which is a histological consequence of cholestasis. In the experimental group, preservation of hepatic plate structure, an increase in the total number of nuclei, and binucleated hepatocytes were observed; sinusoids were not dilated. Hepatocyte proliferation and an increase in the number of binucleated liver cells indicated a regenerative response to systemic inflammatory damage and metabolic demand. A reduction in CD68-positive cell content in the liver following administration of both perfluoroorganic compounds and poloxamer 188 may be attributed to the suppression of macrophage activity and phagocytosis. This indicates a blockade of the immune functions of Kupffer cells in the experimental model of sepsis.

Conclusion. The application of perfluoroorganic compounds and poloxamer 188 enhances liver regeneration and reduces the amplitude of systemic inflammatory response reactions in an experimental model of sepsis.

Keywords: liver; sepsis; perfluoroorganic compounds; poloxamer 188; regeneration; Kupffer cells

For citation: Ziamko V.Yu., Dzyadzko A.M., Pushkin S.Yu., Arshintseva E.V., Rummo O.O. Effect of perfluoroorganic compound emulsion and poloxamer 188 on liver regeneration and the severity of systemic inflammatory response in an experimental model of sepsis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2025; 30 (1): 48–59. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2025-1-48-59> (In Russian)

The authors declare no conflict of interest.

Funding. This work was performed as part of the research project "Impact of Liver Dysfunction on the Development of Systemic Inflammatory Response" (Contract with the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research No. M23M-046 dated May 2, 2023).

● Введение

Сепсис, опасная для жизни дисфункция органов, вызванная сложной нерегулируемой реакцией организма на инфекцию, является основной причиной смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии во всем мире [1–3]. В отличие от местных инфекций, сепсис представляет собой системное и многогранное изменение иммунологической функции. Изменение регуляции как провоспалительных, так и противовоспалительных путей приводит к значительному увеличению высвобождения хемокинов и молекул, связанных с патогенами. В современном понимании нерегулируемая реакция хозяина на инфекцию вызывает чрезмерные первоначальные провоспалительные и неадекватные проти-

вовоспалительные реакции, которые должны контролировать эффективность выведения патогенов и ограничивать повреждение тканей [4].

При сепсисе печень повреждается бактериальными патогенами, токсинами или медиаторами воспаления, причем дисфункция печени часто является ранним признаком сепсиса [5]. В свою очередь ранняя печеночная дисфункция у пациентов с сепсисом является специфическим и независимым фактором риска неблагоприятного исхода. Средняя частота дисфункции печени у пациентов с сепсисом составляет 39,9%, что меньше, чем частота респираторной, почечной и неврологической дисфункции, и почти такая же, как частота сердечно-сосудистой дисфункции. Меньшая частота печеночной

недостаточности может быть связана со способностью печени противостоять атакам, а также ее высокой регенеративной способностью, которая активируется у пациентов с сепсисом, но нарушается в случае развития печеночной недостаточности [6].

Сепсис-ассоциированные поражения печени хорошо изучены на животных моделях. Ранние реакции печени на сепсис у крыс заключаются в подавлении ее функций, таких как метаболизм глюкозы, лекарственная детоксикация и окисление, без существенных гистологических изменений. Изменения в печеночном транскриптоме, например, в метаболических процессах, происходили через 6 ч после начала сепсиса. Через 15 ч после начала сепсиса у животных наблюдали глубокие расстройства конъюгации с повышенным содержанием неконъюгированных желчных кислот. После этих молекулярных, биохимических и физиологических изменений наблюдали стеатоз, холестаз и гепатоцеллюлярное повреждение, связанное с апоптозом, некрозом и накоплением нейтрофилов, и в то же время процессы регенерации гепатоцитов [5, 6].

В ответ на сепсис печень функционирует как лимфоидный орган. При этом опосредованный печенью иммунный ответ направлен на элиминацию бактерий и токсинов, и вместе с тем он же вызывает воспаление, иммуносупрессию и повреждение органов. Ослабление повреждения печени и восстановление баланса провоспалительных и противовоспалительных реакций печени позволят уменьшить заболеваемость и смертность от сепсиса за счет регулирования системных иммунных реакций и защиты органов от повреждений [7]. Потенциальными терапевтическими мишенями для уменьшения повреждения печени являются как противовоспалительная модуляция, так и профилактическое воздействие на иммунные функции печени [8]. Расшифровка молекулярного механизма органной недостаточности и клеточной коммуникации в печени в настоящее время стала стимулом для поиска лекарственных средств, позволяющих целенаправленно модулировать ее иммунную, воспалительную и метаболическую функции. Предполагается, что восстановление ее толерогенной сигнализации, регенерации и метаболизма позволит органу “вырваться” из порочного круга полиорганной недостаточности [9]. Перспективной идеей представляется возможность использования управляемой фармакологической блокады иммунной функции макрофагов печени для предупреждения неуправляемых реакций системного воспалительного ответа (СВО). Таким образом, применение лекарственных средств, в частности эмульсий перфторорганических соединений (ПФО-эмульсий), поглощаемых клетками Купфера, для временного

угнетения их функции по индукции реакций СВО является обоснованным [10, 11].

Установленная пролиферация печеночных клеток, увеличение численности двуядерных гепатоцитов свидетельствовали об усилении компенсаторно-приспособительных механизмов при воздействии ПФО-эмульсий, что рассматривали как проявление адаптации к повышенной функциональной нагрузке и возрастающей интоксикации при развитии СВО [11]. Однако остается открытым вопрос о сохранении возможности ПФО-эмульсии и его компонента полоксамера 188 (П188) управлять выраженностью реакций СВО при сепсисе, направленного на ограничение неконтролируемого самоповреждения печени, при котором присутствует конкуренция СВО и регенерации за энергоресурсы [10, 11].

Цель — изучить влияние ПФО-эмульсии и раствора П188 на регенерацию печени и выраженность СВО в условиях экспериментальной модели сепсиса.

● Материал и методы

Исследование проводили на 63 крысах-самцах линии Вистар массой 297 (254–345,5) г. Эксперимент был одобрен комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными при учреждении образования “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет” (протокол № 15 от 02.06.2023). Сформировали 4 экспериментальные группы: интактная — 11 крыс, контрольная — 21 крыса, опытная 1 — 16 крыс, опытная 2 — 15 крыс. Контрольной и опытным группам крыс моделировали сепсис внутрибрюшинным введением 0,5 мл взвеси суточной культуры *Klebsiella pneumoniae* $1,5 \times 10^{10}$ КОЕ/мл, предварительно приготовленной на бульоне Мюллера–Хинтона. Крысам опытной группы 1 одновременно вводили ПФО-эмульсию из расчета 4 мл/кг массы тела в латеральную хвостовую вену. Крысам опытной группы 2 вводили водно-солевой раствор П188 в дозе 4 мл/кг. Крысам контрольной группы вводили 0,9% раствор NaCl в том же объеме, что и лекарственные средства, с учетом максимального однократного объема болюсного внутривенного введения лекарственных средств не более 5 мл/кг массы тела [12]. В качестве исследуемых лекарственных средств использовали “Оксифтем”, содержащий ПФО-соединения, и “Миотив”, в состав которого входит П188 (Эмульсии медицинские, Российская Федерация). В качестве интактной группы использованы крысы, которым не выполняли манипуляций. Ежедневно в фиксированное время в течение 14 дней осуществляли наблюдение за крысами. Критериями оценки моделирования сепсиса служили уровень прокальцитонина и патоморфологические изменения паренхи-

мы печени. Критерием моделирования сепсиса был уровень прокальцитонина 2–10 нг/мл. Для полуколичественного определения прокальцитонина в сыворотке крови применяли метод иммунохроматографии с использованием экспресс-теста на прокальцитонин.

При выведении крыс из эксперимента осуществляли забор образцов печени для гистологического исследования и крови для биохимического исследования следующих лабораторных показателей: глюкозы, общего белка, альбумина, АсАТ, АлАТ, общего билирубина, амилазы, мочевой кислоты, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ), мочевины, креатинина, кальция, фосфора, магния. Для гистологического исследования печень фиксировали в 10%-ном забуференном формалине в течение 24–48 ч. Затем готовили гистологические срезы по общепринятой методике с окрашиванием гематоксилином и эозином. Вырезали участки печени, материал проводили в автоматическом процессоре Leica TP 1020 и часть заливали в парафиновые блоки для хранения. Далее материал нарезали на микротоме Leica PM 2125RT. Препараты окрашивали в процессоре для гистологической окраски Leica ST 5020 гематоксилином и эозином, после чего стекла с окрашенным материалом покрывали полистироловым покровным предметным стеклом. Для подтверждения жировой дистрофии печени проводили окрашивание суданом III. Изучение препаратов проводили с использованием микроскопа Leica 2000 при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$ в 9 случайных полях зрения с последующим микрофотографированием. Оценивали численность двуядерных гепатоцитов, ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), сохранение пластинчатой структуры долек, четкость границ между гепатоцитами, интенсивность клеточной инфильтрации, наличие перинуклеарного отека, вакуолизации цитоплазмы и некробиозов. Измерение морфометрических показателей (площадь гепатоцитов, число и площадь ядер, диаметр просвета синусоидов) проводили в компьютерной программе Measure Pixels в мкм.

С помощью иммуногистохимического исследования оценивали степень экспрессии иммунологического маркера макрофагов CD68. Использовали моноклональное мышинное антитело anti-human CD68 в разведении 1:500 по стандартному протоколу, рекомендуемому фирмой-производителем (Elabscience, Китай), набор системы для визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System/with DAB Solution (Elabscience, Китай), систему для демаскировки антигенов Retrieve-All Antigen, буфер для разведения антител, фосфатно-солевой буфер. Иммунореактивность первичных

моноклональных антител CD68 выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов, по стандартной методике [13]. Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили с помощью светового микроскопа Leica 2000 (ув. $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$) со встроенной фотокамерой и программы анализа изображений ImageScore. Для количественной оценки результатов иммуногистохимического исследования применяли программное обеспечение с открытым исходным кодом ImageJ (US National Institutes of Health, США). Поля зрения с дефектами тканей и артефактами были удалены из снимков. В качестве критерия выраженности иммуногистохимических реакций использовали коэффициент площади окрашивания (КПО) – процентное отношение суммарной площади окрашенных объектов к площади биоптата.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10. Нормальность распределения данных проверяли с применением критерия Шапиро–Уилка. Учитывая непараметрическое распределение данных, анализ не связанных между собой выборок проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с представлением полученных результатов в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для количественного определения силы связи между двумя группами рассчитывали отношение шансов. Анализ качественных данных гистологического исследования печени выполняли путем построения таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , при частоте признака хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот < 10 использовали поправку Йейтса, < 5 – точный критерий Фишера. Критической величиной уровня значимости при проверке статистических гипотез принимали 0,05.

● Результаты

Через 24 ч после моделирования сепсиса и введения ПФО-эмульсии 1 крыса из опытной группы была выведена из эксперимента. При гистологическом исследовании образцов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, были выявлены перфторофаги – макрофаги, фагоцитирующие ПФО-соединения, в результате чего цитоплазма становилась вакуолизированной (рис. 1). Изменения в печени при развитии СВО, а также влияние ПФО-соединений на развитие компенсаторно-приспособительных механизмов печени изложены в предыдущих работах [10, 11]. Поэтому остановимся только на изменениях, характеризующих воспалительный процесс в печени при развитии сепсиса, а также влиянии ПФО-эмульсии и раствора П188 на них.

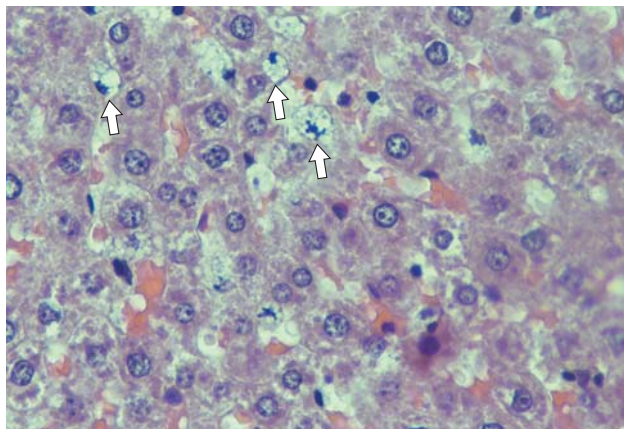


Рис. 1. Микрофото. Фрагмент печени крысы опытной группы 1 через 24 ч после введения перфторорганических соединений. Стрелками указаны перфторофаги. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

Fig. 1. Microscope image. Fragment of the liver from experimental group 1 at 24 hours after administration of perfluororganic compounds. Arrows indicate perfluorophages. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$.

С момента инициирования сепсиса в течение первых 48 ч умерли 4 (19%) крысы контрольной группы. В образцах печени умерших крыс наблюдали вакуолизацию цитоплазмы гепатоцитов, указывающую на жировую дистрофию, сосуды портального тракта с признаками полнокровия – морфологические проявления некроза печени, а также пролиферацию желчных протоков, являющуюся гистологическим последствием холестаза (рис. 2–4). Жировая дистрофия печени развивается при гипоксии, когда уменьшено окисление триглицеридов до ацетил-КоА и поступающий с кровью и лимфой жир не окисляется. Острая жировая дистрофия печени является признаком массивного прогрессирующего некроза печени. При острой жировой дистрофии печени триглицериды накапливаются в цитоплазме периферических отделов долек как маленькие, ограниченные мембраной вакуоли [14].

В контрольной группе при развитии сепсиса перинуклеарный отек и нарушение балочной структуры описывали статистически значимо чаще, чем в интактной группе: перинуклеарный отек – 85,7 и 0% ($p = 0,0002$), нарушение балочной структуры – 23,8 и 9,1% ($p = 0,0002$).

Использование ПФО-эмульсии позволяет сохранить пластинчатую структуру печени, четкость границ между гепатоцитами: сохранение балочной структуры – 93,3 и 76,2% ($p = 0,0199$), четкость границ между гепатоцитами – 86,7 и 57,1% ($p = 0,0021$). Раствор П188 оказал более выраженное влияние на сохранение балочной структуры, отсутствие перинуклеарного отека, клеточной инфильтрации и вакуолизации цитоплазмы: отсутствие нарушения балочной структуры – 100 и 76,2% ($p = 0,0002$), отсутствие

перинуклеарного отека – 100 и 71,4% ($p = 0,0000$), клеточной инфильтрации – 100 и 90,5% ($p = 0,0398$), вакуолизации цитоплазмы – 100 и 90,5% ($p = 0,0398$). Морфометрические показатели печени исследованных групп животных при сепсисе представлены в табл. 1.

При развитии сепсиса в контрольной группе установлено уменьшение площади ядер в 1,2 раза ($p = 0,0000$) и в большей степени гепатоцитов – в 1,5 раза ($p = 0,0000$), что отразилось на увеличении ЯЦО в 1,2 раза ($p = 0,0000$). Внутривенное введение ПФО-эмульсии при сепсисе стимулировало регенерацию печени за счет увеличения числа двуядерных гепатоцитов в 1,7 раза ($p = 0,0017$). Также оно препятствовало расширению синусоидов, диаметр которых в опытной группе 1 был в 1,5 раза меньше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0039$).

При гистологическом исследовании установлено, что применение раствора П188 повышает репаративную регенерацию печени при сепсисе за счет статистически значимого увеличения общего числа ядер в 1,3 раза ($p = 0,0000$) и двуядерных гепатоцитов в 2 раза ($p = 0,0006$) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). Причем применение раствора П188 показало более выраженную стимуляцию пролиферации гепатоцитов по сравнению с ПФО-эмульсией, что отразилось в значительном увеличении общего числа ядер ($p = 0,0049$), при этом площадь гепатоцитов оказалась статистически значимо меньше при использовании раствора П188 ($p = 0,0060$). Это свидетельствует о пролиферативно-регенераторном ответе гепатоцитов на интоксикацию при применении ПФО-эмульсии и, в большей степени, раствора П188.

Выраженность иммуногистохимических реакций с маркером макрофагов CD68 определяли как процентное отношение суммарной площади окрашенных объектов к площади биоптата. При сепсисе в контрольной группе КПО вырос в 2 раза ($p = 0,001$), при применении ПФО-эмульсии показатель уменьшился в 1,3 раза ($p = 0,001$), при использовании раствора П188 – в 1,7 раза ($p = 0,037$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2, рис. 5). Результаты исследования указывают на присутствие макрофагов в воспалительном инфильтрате препаратов печени при сепсисе. Уменьшение экспрессии CD68 в препаратах печени опытных групп 1 и 2 свидетельствует о подавлении фагоцитарной активности тканевых макрофагов ПФО-соединениями и П188.

При анализе биохимических показателей установлено, что при развитии сепсиса в контрольной группе развивалась гипомagneмия ($p = 0,0083$ при сравнении с интактной группой), остальные показатели статистически значимо не различались ($p > 0,05$; табл. 3).

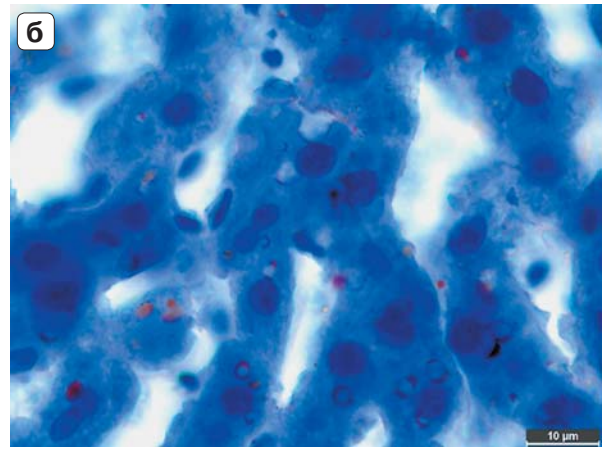
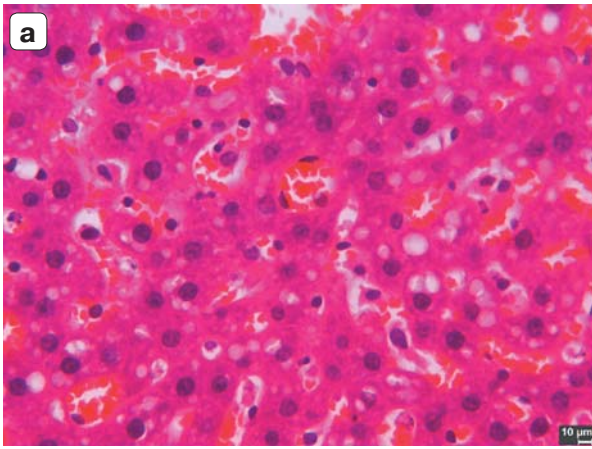


Рис. 2. Микрофото. Периферическая жировая дистрофия: **а** — окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$; **б** — окраска суданом III, ув. $\times 63$. В цитоплазме гепатоцитов видны вакуоли на месте включений липидов, растворившихся при обработке срезов ткани в спиртах и ксилоле.

Fig. 2. Microscope image. Peripheral fatty degeneration: **a** — staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$; **b** — staining with Sudan III, $\times 63$. Vacuoles are visible in the cytoplasm of hepatocytes at the sites of lipid inclusions dissolved during tissue section processing with alcohols and xylene.

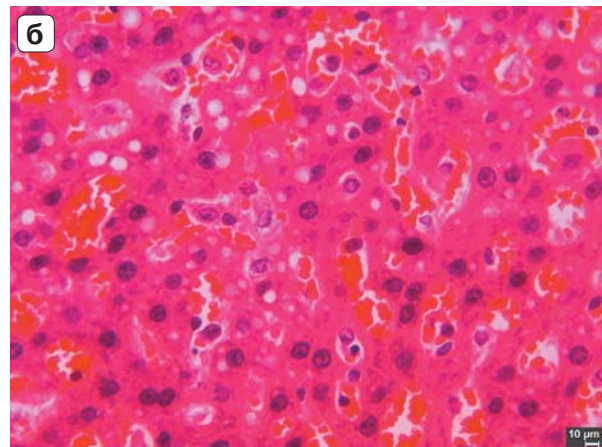
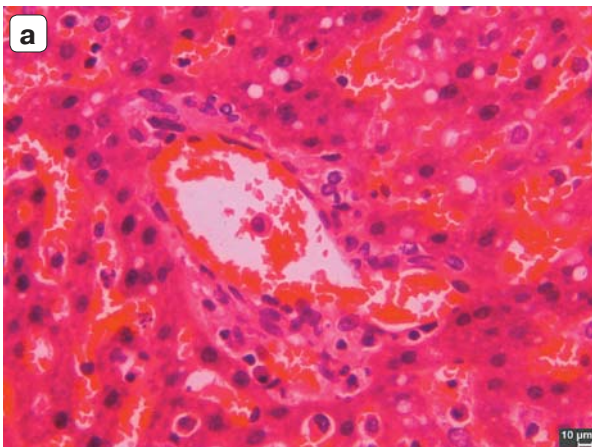


Рис. 3. Микрофото. Фрагменты печени крыс контрольной группы, умерших в течение 48 ч после инициирования сепсиса: **а** — пролиферация желчных протоков; **б** — очаг некробиоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$.

Fig. 3. Microscope image. Fragments of the liver from control group rats that died within 48 hours after sepsis initiation: **a** — proliferation of bile ducts; **b** — focus of necrobiosis. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 40$.

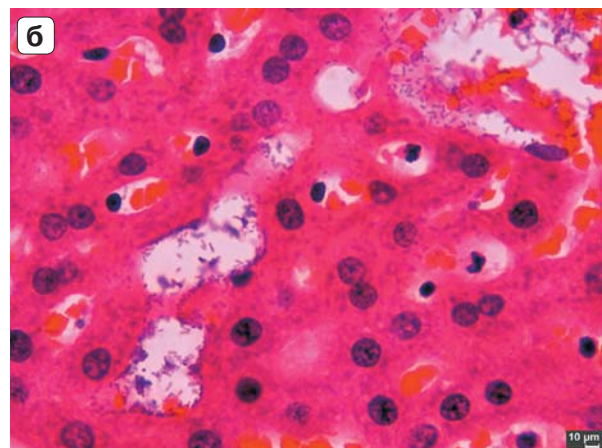
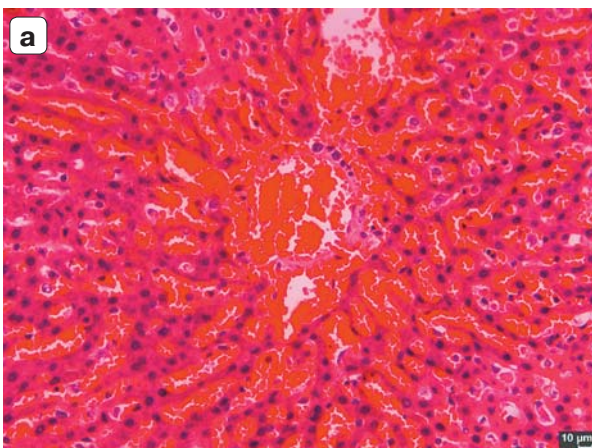


Рис. 4. Микрофото. Некроз печени: **а** — полнокровие и расширение синусоидов, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 20$; **б** — *Kl. pneumoniae* в синусоидных капиллярах, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 63$.

Fig. 4. Microscope image. Liver necrosis: **a** — congestion and dilation of sinusoids, staining with hematoxylin and eosin, $\times 20$; **b** — *Kl. pneumoniae* in sinusoid capillaries, staining with hematoxylin and eosin, $\times 63$.

Таблица 1. Морфометрические показатели препаратов печени при сепсисе**Table 1.** Morphometric parameters of liver preparations in sepsis

Показатель	Группа животных			
	интактная	контрольная	опытная 1	опытная 2
Лекарственное средство	—	NaCl 0,9%	ПФО-эмульсия	Раствор П188
Число крыс, абс.	11	21	15	15
Число ядер, абс.	73 (63–78) ^{4,5}	81 (65,5–88,5) ³	86 (72–99) ^{4,6}	103 (91–120) ^{3,5,6}
Двухъядерных гепатоцитов, абс.	3 (2–5) ⁵	3 (2–5) ^{2,3}	5 (3–7) ²	6 (3–9) ^{3,5}
Площадь ядер, мкм ²	76,7 (62,8–150) ^{1,4,5}	65,4 (55,3–73,4) ^{1,3}	58,7 (51,5–69) ⁴	56,8 (51,7–61,2) ^{3,5}
Площадь гепатоцитов, мкм ²	513,6 (417–803,1) ^{1,4,5}	339,3 (282,9–399,5) ^{1,3}	333,8 (286,9–392,5) ^{4,6}	280,3 (250,9–339,3) ^{3,5,6}
ЯЦО	0,163 (0,137–0,19) ^{1,5}	0,189 (0,156–0,221) ¹	0,175 (0,148–0,201)	0,189 (0,163–0,223) ⁵
Диаметр синусоидов, мкм	1,53 (1,12–4,01) ^{4,5}	2,48 (1,93–3,7) ^{2,3}	1,7 (1,48–2,25) ^{2,4}	1,56 (1,16–2,17) ^{3,5}

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ для интактной и контрольной группы; ² – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 1; ³ – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 2; ⁴ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 1; ⁵ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 2; ⁶ – $p < 0,05$ для опытных групп 1 и 2.

Таблица 2. Экспрессия в печени маркера макрофагов CD68**Table 2.** Expression of macrophage marker CD68 in the liver

Маркер	КПО, Ме (LQ–UQ), %			
	интактная группа	контрольная группа	опытная группа 1	опытная группа 2
CD68	0,219 (0,058–0,446) ¹	0,442 (0,383–0,580) ^{1,2,3}	0,345 (0,116–0,491) ²	0,257 (0,151–0,430) ³

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ для интактной и контрольной группы; ² – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 1; ³ – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 2.

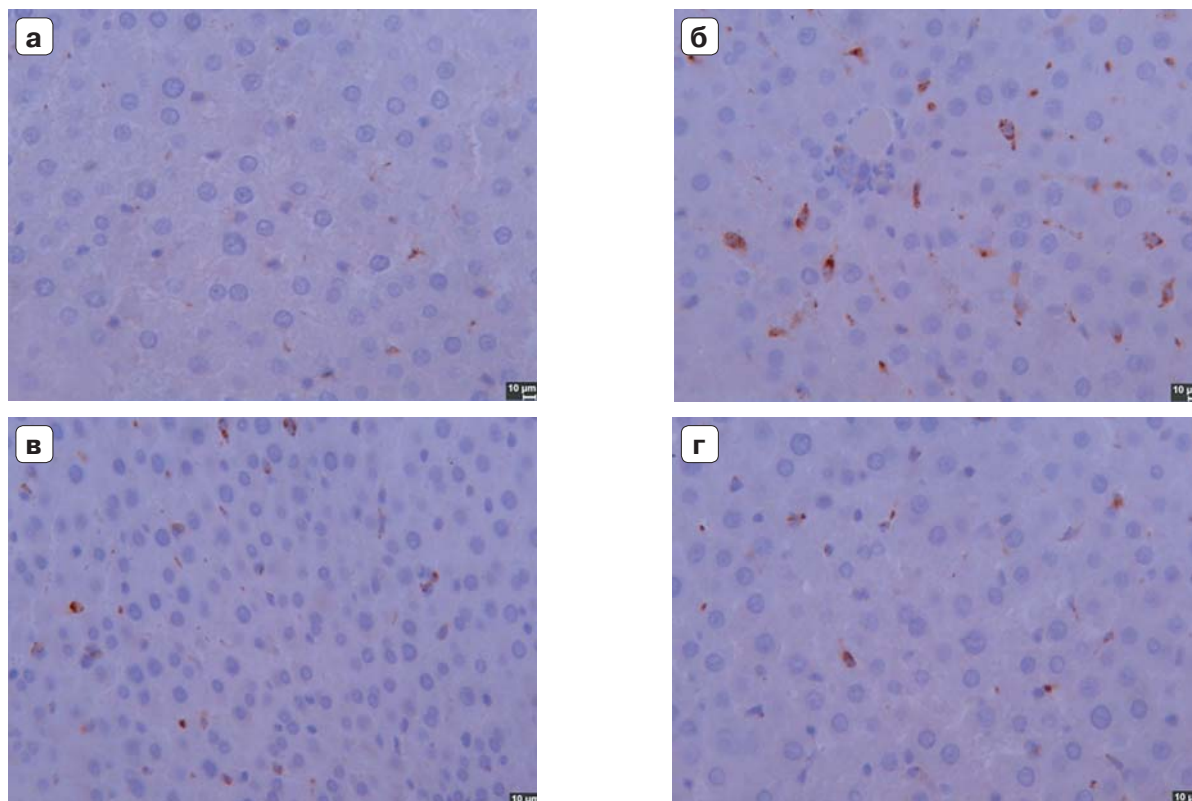


Рис. 5. Микрофото. Скопления CD68-положительных макрофагов в печени: **а** – интактная группа; **б** – контрольная группа; **в** – опытная группа 1; **г** – опытная группа 2. Иммунопероксидазный метод, ув. $\times 40$.

Fig. 5. Microscope image. Clusters of CD68-positive macrophages in the liver: **a** – intact group; **б** – control group; **в** – experimental group 1; **г** – experimental group 2. Immunoperoxidase method, $\times 40$.

Таблица 3. Биохимические показатели печени
Table 3. Biochemical parameters of the liver

Показатель	Группа животных			
	интактная	контрольная	опытная 1	опытная 2
Лекарственное средство	—	NaCl 0,9%	ПФО-эмульсия	Раствор П188
Число крыс, абс.	11	21	15	15
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (6,2–7,1) ¹	8,2 (7,3–8,6) ¹	7,5 (7,2–8,3)	6,9 (6,2–7,3)
Общий белок, г/л	84,1 (76–87,3) ^{4, 5}	81,6 (80,1–84,5) ³	74,3 (72,1–77,3) ⁴	73,8 (70,9–75,7) ^{3, 5}
Альбумины, г/л	40,2 (37,5–45,1)	37,9 (35,7–39,3) ³	38,8 (34,75–39,5) ⁶	42,5 (39,95–43,45) ^{3, 6}
АлАТ, ед/л	69 (42,5–81,4)	38,3 (29–46,6)	39,6 (31,2–48,9)	54,9 (46,7–60,8)
АсАТ, ед/л	146,6 (114–156,8)	112,2 (85,7–129,8) ³	150,8 (89,3–171,6)	175,4 (161,8–224,9) ³
ЛДГ, ед/л	2652 (2164,9–3277,3)	2054,9 (1382,2–2594,3)	2596,9 (2348,4–3091,6)	1987,7 (729,4–2741,1)
Мочевая кислота, мкмоль/л	98,6 (65,3–163,8)	89,3 (83,0–95,5)	82,7 (76,8–94,6)	92,5 (88,2–109,6)
Щелочная фосфатаза, ед/л	266,2 (161,4–327,1)	242,6 (185,6–267,3)	245,1 (191,3–285,6)	210,7 (159,9–242,5)
γ-ГТ, ед/л	10,8 (7,6–12,7) ⁵	20,8 (11,8–29,1) ^{2, 3}	4,6 (3,0–8,9) ²	3,4 (2,1–5) ^{3, 5}
Билирубин общий, мкмоль/л	5,7 (4,5–13,4)	5,9 (4,8–6,7)	6,7 (5,4–8,5)	4,6 (3,7–5,8)
Амилаза, ед/л	1073 (786–1658,5) ⁵	1297 (1102–1479) ³	1584 (1103–1873)	1953 (1819–2168,5) ^{3, 5}
Мочевина, ммоль/л	5,56 (3,3–6)	5 (4,49–5,47) ³	6,36 (5,03–6,76)	6,64 (5,68–7,82) ³
Креатинин, мкмоль/л	78,2 (73,6–80,6)	81,1 (79–84,7) ²	62,8 (58,1–65,3) ²	73,1 (68,6–75,7)
Ca, ммоль/л	2,06 (1,3–2,78) ⁵	2,42 (1,88–2,8) ³	2,32 (1,97–2,37) ⁶	3,59 (3,29–3,96) ^{3, 5, 6}
P, ммоль/л	1,08 (0,78–1,4) ⁵	2,08 (1,91–2,39) ³	2,28 (2,19–2,31) ⁶	3,38 (3,24–3,62) ^{3, 5, 6}
Mg, ммоль/л	0,78 (0,74–0,85) ¹	0,72 (0,71–0,72) ¹	0,72 (0,71–0,73)	0,74 (0,73–0,75)

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ для интактной и контрольной группы; ² – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 1; ³ – $p < 0,05$ для контрольной и опытной группы 2; ⁴ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 1; ⁵ – $p < 0,05$ для интактной и опытной группы 2; ⁶ – $p < 0,05$ для опытных групп 1 и 2.

Внутривенное введение ПФО-эмульсии при сепсисе способствовало уменьшению уровня креатинина в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0000$), не влияя на остальные показатели. Раствор П188 в свою очередь незначительно повышал уровень альбуминемии – в 1,1 раза ($p = 0,0062$), более того, как общий белок, так и уровень альбумина находились в допустимых пределах (норма для общего белка 59–78 г/л, для альбумина 33–46 г/л). Показатель АсАТ был увеличен в 1,6 раза ($p = 0,0002$), а амилазы – в 1,3 раза ($p = 0,0133$) в опытной группе 2 по сравнению с контрольной, что свидетельствует о метаболизме П188 через печень и нарушении оттока желчи. ПФО-эмульсия и раствор П188 в большей степени уменьшали γ-ГТ – в 4,5 и 6,1 раза. В то же время П188 способствовал росту кальция в 1,5 раза ($p = 0,0085$) и фосфора в 1,6 раза ($p = 0,0048$) по сравнению с контрольной группой. Показатели трансаминаз всех исследуемых групп крыс были в пределах референсных значений, что подтверждает отсутствие негативного влияния ПФО-соединений и П188 на функцию печени.

Обсуждение

Печень является единственным солидным органом, который использует регенеративные механизмы, так как в норме для гарантированного поддержания гомеостаза организма необходимо постоянное соотношение массы печени к массе тела [15]. Экспериментальные модели, включающие резекцию печени или химическое повреждение, выявили внеклеточные и внутриклеточные сигнальные пути, которые используются для возвращения печени к размеру и массе, эквивалентным тем, которые были до травмы. В то же время хроническая потеря гепатоцитов, которая может произойти при хроническом заболевании печени любой этиологии, часто имеет неблагоприятные последствия, включая фиброз, цирроз и неоплазию печени. Регенеративная активность гепатоцитов и холангиоцитов, как правило, характеризуется фенотипической точностью. Однако когда регенерация одного из двух типов клеток не происходит, гепатоциты и холангиоциты функционируют как факультативные стволовые клетки и трансдифференцируются друг в друга для восстановления нормальной

структуры печени [16, 17]. Модели реколонизации печени продемонстрировали, что гепатоциты обладают неограниченной регенеративной способностью. Однако в нормальной печени обновление клеток происходит очень медленно [15]. Регенерация печени после резекции печени является очень сложным и хорошо организованным процессом и осуществляется при участии всех типов зрелых клеток печени. Этот процесс связан с сигнальными каскадами, включающими факторы роста, цитокины, матриксное ремоделирование и несколько обратных связей стимуляции и ингибирования сигналов, связанных с ростом [16].

Наиболее изученной формой регенерации печени является регенерация, происходящая после потери гепатоцитов при травме, например, после резекции печени или введения повреждающих химических веществ: четыреххлористый углерод, ацетаминофен, гадолиний и др. Альтернативные регенеративные пути активируются, когда нормальная регенерация нарушается и запускается продукция клеток-предшественников. Несмотря на то что в нормальной печени очень небольшое количество гепатоцитов пролиферирует в любой момент времени, механизмы, участвующие в поддержании веса печени этим медленным процессом при отсутствии повреждения органа, изучены недостаточно [17]. Однако известно, что клеточная гипертрофия вносит первый вклад в регенерацию печени, то есть регенерация после резекции 30% паренхимы достигается исключительно за счет гипертрофии без деления клеток, а гипертрофия предшествует пролиферации после резекции 70% паренхимы [18].

Описанная в более ранней работе пролиферация печеночных клеток, увеличение численности двуядерных гепатоцитов свидетельствовали об усилении компенсаторно-приспособительных механизмов при воздействии ПФО-соединениями; это рассматривали как проявление адаптации к повышенной функциональной нагрузке и возрастающей интоксикации при развитии СВО [11]. Полученные результаты согласуются с литературными данными [18, 19]. Таким образом, в представленном исследовании стремились установить, проявляется ли “защитное” действие ПФО-соединений, направленное на ограничение неконтролируемого самоповреждения при сепсисе, при котором присутствует конкуренция СВО и регенерации за энергоресурсы? В ряде работ показано, что ПФО-соединения обладают протекторным действием на печень — уменьшают активность свободнорадикального окисления примерно на 37%, воздействуя на цитохром Р-450 [5, 6].

В ответ на повреждение, вызванное воспалительным процессом или механическим повреждением, происходит чрезмерное разраста-

ние соединительной ткани за счет звездчатых клеток, расположенных в перисинусоидальном пространстве Диссе. Реагируя на повреждение, гепатоциты и клетки иммунной системы выделяют медиаторы воспаления, различные факторы роста, активные формы кислорода и другие молекулы, активирующие клетки Ито [20, 21]. Помимо воспалительных цитокинов и факторов роста, фиброгенез может быть запущен в результате активации макрофагов печени липополисахаридом грамотрицательных бактерий и лептином, гормоном жировой ткани [22]. В то же время присутствие в зоне фиброгенеза активных макрофагов блокирует процесс фиброгенеза и обеспечивает органотипическую репаративную регенерацию. При фиброзе печени тормозится воспаление *in situ* и нарастает депрессия клеток системы мононуклеарных фагоцитов, что выводит систему клеток Ито из-под их контроля [23].

Для обеспечения условий органотипической репаративной регенерации была предложена идея создания условий для постоянного пребывания активных макрофагов в зоне фиброгенеза за счет реализации феномена фагоцитоза ПФО-соединениями с образованием перфторофагов и перфторофагальных гранул в паренхиматозных органах. Перфторофаги сохраняют функциональную активность и участвуют в процессе регенерации, при этом ускоряя регенеративные процессы [24]. Обнаружен феномен стойкого повышения парциального давления кислорода в тканях в зоне присутствия перфторанов, их присутствие обеспечивает оксигенацию тканей, стимулирует репаративную регенерацию и замедляет патологический фибро- и коллагеноз [25]. Основной механизм уменьшения гипоксии тканей реализуется за счет кислорода, растворенного в перфторане и переходящего в них по градиенту парциального давления, что выражается в уменьшении частоты инфекционных осложнений, увеличении численности жизнеспособных клеток в зоне повреждения ткани [25]. Важно, что на месте вторичных гранул, представляющих собой скопления лимфоцитов, замесивших перфторофаги, не образуется соединительной ткани, в гранулах практически отсутствуют фибробласты, не происходит образование коллагена [26].

Одним из механизмов, ведущих к усилению резорбции соединительной ткани, является активация цитохром-Р-450-зависимой монооксигеназной системы. Важной особенностью является то, что активация индукторов цитохрома Р-450 приводит к увеличению относительной массы печени, которое обусловлено как гипертрофией, так и гиперплазией гепатоцитов. Известно, что индукторы митохондриальных монооксигеназ активируют купферовские клетки,

которые запускают процессы, направленные на резорбцию соединительной ткани. Применение ПФО-эмульсии “Перфторан” как кровезаменителя с полифункциональным действием значительно усиливает процессы фиброклазии патологически измененной печени [27].

С позиций обсуждаемого исследования особый интерес представляет обнаруженный исследователями феномен фазного влияния ПФО-соединений на реактивность макрофагов. Установлено, что сразу после введения ПФО-эмульсии происходит временное уменьшение реактивности системы мононуклеарных фагоцитов, проявляющееся замедлением фагоцитоза и проходящей иммуносупрессией, связанное с “выключением” макрофагов после массивного фагоцитоза ими каплей ПФО-соединений [25].

Ограничения исследования заключаются в проведении эксперимента на крысах, что не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на организм человека.

● Заключение

Применение препарата ПФО-эмульсии “Оксифтем” и его компонента раствора П188 “Миотив” для модуляции амплитуды реакций СВО в условиях экспериментальной модели сепсиса усиливает репаративную регенерацию печени за счет увеличения общего числа ядер и двуядерных гепатоцитов. Применение раствора П188 показало более выраженную стимуляцию пролиферации гепатоцитов по сравнению с ПФО-эмульсией, что отразилось в большем увеличении общего числа ядер.

Выраженное уменьшение содержания в печени CD68-позитивных клеток при введении ПФО-эмульсии и раствора П188 может быть обусловлено подавлением макрофагальной активности и фагоцитоза, что указывает на блокаду иммунных функций клеток Купфера.

ПФО-эмульсия способствует уменьшению уровня креатинина, в то время как раствор П188 способствует повышению альбуминемии, а также уровня кальция и фосфора. Показатели трансаминаз во всех исследуемых группах крыс были в пределах референсных значений, что подтверждает отсутствие негативного влияния ПФО-эмульсии на функцию печени.

Участие авторов

Земко В.Ю. — проведение эксперимента, сбор и обработка данных, написание текста.

Дзядько А.М. — концепция и общий план исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Пушкин С.Ю. — редактирование.

Аршинцева Е.В. — редактирование.

Руммо О.О. — утверждение окончательного варианта статьи

Authors contributions

Ziamko V.Yu. — experimentation, collection and analysis of data, writing text.

Dzyadzkо A.M. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Pushkin S.Yu. — editing.

Arshintseva E.V. — editing.

Rummo O.O. — approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D., Soule J., Whippy A., Angus D.C., Iwashyna T.J. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014; 312 (1): 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
2. Woźnica E.A., Inglot M., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018; 27 (4): 547–551. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>
3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
4. Bauer M., Coldewey S.M., Leitner M., Löffler B., Weis S., Wetzker R. Deterioration of organ function as a hallmark in sepsis: the cellular perspective. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01460>
5. Srivastava V., Singh S. Organ support in sepsis: a panoramic view from infection to death. *Med. J. Armed Forces India*. 2024; 80 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2023.10.010>
6. Huang Y., Zang K., Shang F., Guo S., Gao L., Zhang X. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages. *Int. J. Burns Trauma*. 2020; 10 (3): 60–67.
7. Yan J., Li S., Li S. The role of the liver in sepsis. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (6): 498–510. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129>
8. Koyama Y., Brenner D.A. Liver inflammation and fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
9. Beyer D., Hoff J., Sommerfeld O., Zipprich A., Gaßler N., Press A.T. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol. Med.* 2022; 28 (1): 84. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00510-8>
10. Дзядько А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О., Катин М.Л., Минов А.Ф., Коротков С.В., Чугунова О.А., Сантоцкий Е.О., Ефимов Д.Ю., Гурова М.Ю. Парадокс: печеночная недостаточность “защищает” больного? (гипотеза). *Трансплантология*. 2017; 9 (1): 52–70. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
11. Земко В.Ю., Дзядько А.М., Щерба А.Е., Пушкин С.Ю., Аршинцева Е.В., Грушин В.Н. Влияние перфторорганической эмульсии на морфометрические показатели печени при системном воспалительном ответе (экспериментальное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023; 20 (6): 43–51. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-6-43-51>
12. Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Кухаренко А.Е., Вичаре А.С., Рюффер Ф.Р. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. *Ведомости Научного центра эксперти-*

- зы средств медицинского применения. 2018; 8 (4): 207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>.
13. 2-step plus Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System (with DAB solution). Elabscience; 2024 [updated 19 October 2022; Cited June 3, 2024]. Access mode: https://www.elabscience.com/p-2_step_plus_poly_hrp_anti_mouse_rabbit_igg_detection_system_with_dab_solution_-356126.html
 14. Пауков В.С. Патологическая анатомия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 736 с.
 15. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (1): 40–55. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4>
 16. Michalopoulos G.K. Liver regeneration. *J. Cell Physiol.* 2007; 213 (2): 286–300. <https://doi.org/10.1002/jcp.21172>
 17. Michalopoulos G.K. Hepatostat: liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017; 65 (4): 1384–1392. <https://doi.org/10.1002/hep.28988>
 18. Miyaoka Y., Ebato K., Kato H., Arakawa S., Shimizu S., Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr. Biol.* 2012; 22 (13): 1166–1175. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.016>
 19. Далгатов Г.Д., Зубрицкий В.Ф., Сабурова И.Н., Репин В.С., Деев Р.В., Зайцева И.В., Минок М.Н., Далгатова М.А. Применение клеточных и рентгенэндоваскулярных технологий в сочетании с регионарной перфузией перфторуглеродной эмульсии в лечении хронических диффузных заболеваний печени. Гены и клетки. 2009; 4 (2): 76–83.
 20. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015; 64 (5): 830–841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-30684>
 21. Киселева Я.В., Жариков Ю.О., Масленников Р.В., Павлов Ч.С., Николенко В.Н. Молекулярные факторы, ассоциированные с регрессом фиброза печени алкогольной этиологии. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 204–208. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200617>
 22. Aydın M.M., Akçali K.C. Liver fibrosis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (1): 14–21. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330>
 23. Жукова А.Г., Сазонтова Т.Г., Аркадьева И.В., Мороз В.В. Модулирующее действие перфторана на соотношение про- и антиоксидантных систем в разных органах. Общая реаниматология. 2006; 1 (3): 7–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-1-47-50>
 24. Зюзя Е.В., Волчкова Ю.С., Калущий П.В., Иванов Д.А., Пашин Е.Н. Особенности планиметрических показателей репаративной регенерации тканей кожи в условиях моделирования инфицированной раны при воздействии на организм постоянного магнитного поля и на фоне местного введения эмульсии “Перфторан” и антибиотика “Цефотаксим”. Человек и его здоровье. 2013; 1: 11–14.
 25. Шевцов В.И., Мартель И.И., Долганова Т.И., Митин М.М. Перфторан в практике лечения открытых переломов по методу Илизарова. Фундаментальные исследования. Фармакология. 2004; 5: 203–205.
 26. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н., Титаренко Ю.Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях печени. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 3 (132): 70–74.
 27. Зубков И.В., Машковцев О.В., Косых А.А., Распутин Г.Г. Перфторуглеродные эмульсии усиливают резорбцию соединительной ткани печени после частичной гепатэктомии при хроническом гепатите у экспериментальных животных. Вятский медицинский вестник. 2003; 1: 35–38.
- ## References
1. Liu V., Escobar G.J., Greene J.D., Soule J., Whippy A., Angus D.C., Iwashyna T.J. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA.* 2014; 312 (1): 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
 2. Woźnica E.A., Ingłot M., Woźnica R.K., Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018; 27 (4): 547–551. <https://doi.org/10.17219/acem/68363>
 3. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315 (8): 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
 4. Bauer M., Coldewey S.M., Leitner M., Löffler B., Weis S., Wetzker R. Deterioration of organ function as a hallmark in sepsis: the cellular perspective. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1460. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01460>
 5. Srivastava V., Singh S. Organ support in sepsis: a panoramic view from infection to death. *Med. J. Armed Forces India.* 2024; 80 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2023.10.010>
 6. Huang Y., Zang K., Shang F., Guo S., Gao L., Zhang X. HMGB1 mediates acute liver injury in sepsis through pyroptosis of liver macrophages. *Int. J. Burns Trauma.* 2020; 10 (3): 60–67.
 7. Yan J., Li S., Li S. The role of the liver in sepsis. *Int. Rev. Immunol.* 2014; 33 (6): 498–510. <https://doi.org/10.3109/08830185.2014.889129>
 8. Koyama Y., Brenner D.A. Liver inflammation and fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2017; 127 (1): 55–64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>
 9. Beyer D., Hoff J., Sommerfeld O., Zipprich A., Gaßler N., Press A.T. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation. *Mol. Med.* 2022; 28 (1): 84. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00510-8>
 10. Dzyadzko A.M., Shcherba A.E., Rummo O.O., Katin M.L., Minov A.F., Korotkov S.V., Chugunova O.A., Santotskii E.O., Efimov D.Y., Gurova M.Y. Paradox: does liver insufficiency protect the patient? A hypothesis. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2017; 9 (1): 52–70. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70> (In Russian)
 11. Ziamko V.Yu., Dzyadzko A.M., Shcherba A.E., Pushkin S.Yu., Arshintseva E.V., Grushin V.N. Influence of perfluoroorganic emulsion on morphometric parameters of the liver in a systemic inflammatory response (experimental study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2023; 20 (6): 43–51. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-6-43-51> (In Russian)
 12. Rybakova A.V., Makarova M.N., Kukharensko A.E., Vichare A.S., Rueffer F.R. Current requirements for and approaches to dosing in animal studies. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2018; 8 (4): 207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217> (In Russian)
 13. 2-step plus Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System (with DAB solution). Elabscience; 2024 [updated 19 October 2022; Cited June 3, 2024]. Access mode: https://www.elabscience.com/p-2_step_plus_poly_hrp_anti_mouse_rabbit_igg_detection_system_with_dab_solution_-356126.html
 14. Paukov V.S. *Patologicheskaya anatomiya: uchebnik* [Pathological anatomy. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 736 p. (In Russian)
 15. Michalopoulos G.K., Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev.*

- Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18 (1): 40–55.
https://doi.org/10.1038/s41575-020-0342-4
16. Michalopoulos G.K. Liver regeneration. *J. Cell Physiol.* 2007; 213 (2): 286–300. https://doi.org/10.1002/jcp.21172
 17. Michalopoulos G.K. Hepatostat: liver regeneration and normal liver tissue maintenance. *Hepatology.* 2017; 65 (4): 1384–1392. https://doi.org/10.1002/hep.28988
 18. Miyaoka Y., Ebato K., Kato H., Arakawa S., Shimizu S., Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr. Biol.* 2012; 22 (13): 1166–1175. https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.016.
 19. Dalgatov G.D., Zubritsky V.F., Saburina I.N., Repin V.S., Deev R.V., Zaitseva I.V., Minok M.N., Dalgatova M.A. Cell and roentgen endovascular technologies in combination with regional perfusion with perfluorocarbon emulsions in treatment of chronic diffuse liver diseases. *Genes and Cells.* 2009; 4 (2): 76–83. (In Russian)
 20. Lee Y.A., Wallace M.C., Friedman S.L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015; 64 (5): 830–841. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-30684
 21. Kiseleva Y.V., Zharikov Y.O., Maslennikov R.V., Pavlov C.S., Nikolenko V.N. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021; 93 (2): 204–208. https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.20 0617 (In Russian)
 22. Aydın M.M., Akçalı K.C. Liver fibrosis. *Türk. J. Gastroenterol.* 2018; 29 (1): 14–21. https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17330
 23. Zhukova A.G., Sazontova T.G., Arkadyeva I.V., Moroz V.V. The modulating effect of Perfluorane on the ratio of pro- and anti-oxidative systems in different organs. *General Reanimatology.* 2006; 1 (3): 7–50. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2006-1-47-50 (In Russian)
 24. Zyuzya E.V., Volchkova Yu.S., Kalutsky P.V., Ivanov A.V., Pashin E.N. The special features of planimetric parameters of the skin reparative regeneration in simulating an infected wound under the influence of the constant magnetic field and in local introduction of emulsion “Perftoran” and antibacterial drug “Cefotaximum”. *Humans and their health.* 2013; 1: 11–14. (In Russian)
 25. Shevtsov V.I., Martel I.I., Dolganova T.I., Mitin M.M. Perftoran in the treatment of open fractures using the Ilizarov method. *Fundamental research. Pharmacology.* 2004; 5: 203–205. (In Russian)
 26. Kasyanova T.R., Levitan B.N., Titarenko Yu.B. The endothelial dysfunction markers at patients of chronic liver diseases. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2012; 3 (132): 70–74. (In Russian)
 27. Zubkov I.V., Mashkovtsev O.V., Kosykh A.A., Rasputin G.G. Perfluorocarbon emulsions strengthen the resorption of conjunctive tissue of the liver after partial hepatectomy in experimental animals with chronic hepatitis. *Medical Newsletter of Vyatka.* 2003; 1: 35–38. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Земко Виктория Юрьевна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. https://orcid.org/0000-0002-6753-2074. E-mail: viktoryiazia@gmail.com

Дзядзько Александр Михайлович — доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии. https://orcid.org/0000-0003-1965-1850. E-mail: 2726996@gmail.com

Пушкин Сергей Юрьевич — руководитель ООО «Эмульсии медицинские». https://orcid.org/0000-0003-0594-9760. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Аршинцева Елена Валентиновна — технолог ООО «Эмульсии медицинские». https://orcid.org/0009-0002-9194-3727. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Руммо Олег Олегович — доктор мед. наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, директор Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. https://orcid.org/0000-0001-7023-4767. E-mail: olegrumm@tut.by

Для корреспонденции*: Земко Виктория Юрьевна — e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Viktoryia Yu. Ziamko — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation with a Course for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. https://orcid.org/0000-0002-6753-2074. E-mail: viktoryiazia@gmail.com

Alexander M. Dzyadzko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Unit, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology. https://orcid.org/0000-0003-1965-1850. E-mail: 2726996@gmail.com

Sergey Yu. Pushkin — Director, Medical Emulsions LLC. https://orcid.org/0000-0003-0594-9760. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Elena V. Arshintseva — Technologist, Medical Emulsions LLC. https://orcid.org/0009-0002-9194-3727. E-mail: LaboratoryPushkin@yandex.ru

Oleg O. Rummo — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the State Institution “Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”. https://orcid.org/0000-0001-7023-4767. E-mail: olegrumm@tut.by

For correspondence*: Viktoryia Yu. Ziamko — e-mail: viktoryiazia@gmail.com