

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ДИФФУЗНОМ ПОРАЖЕНИИ N-НИТРОСОДИЭТИЛАМИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.Н. Панченков – д.м.н., профессор, зав. лабораторией минимально инвазивной хирургии¹
***С.Д. Леонов** – к.м.н., докторант лаборатории минимально инвазивной хирургии¹
Ю.А. Степанова – д.м.н., профессор кафедры луч. диагностики, ст. науч. сотр. отд. УЗД^{2,3}
Р.Б. Алиханов – к.м.н., зав. отд. хирургии печени, поджелуд. железы и желчных путей⁴
А.В. Родин – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии⁵
С.М. Баженов – к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ⁵

¹ФГБОУ ВО Московский государственный
 медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
 127473 Российская Федерация, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

²ФГАУ ВПО «Первый московский государственный
 медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
 119991 Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России
 117997 Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

⁴ГБУЗ Московский клинический научный центр ДЗ г. Москвы
 111123 Российская Федерация, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86

⁵ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России
 214019 Российская Федерация, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- диффузная патология печени
- биоимпедансометрия
- эксперимент

РЕЗЮМЕ:

Диффузная патология печени занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний гепато-билиарной системы. Несмотря на наличие широкого спектра диагностических методов «золотым стандартом» остается биопсия с последующим гистологическим исследованием ткани печени. Возможным методом оценки морфо-функционального состояния органа является биоимпедансометрия.

Цель исследования: выявить зависимость показателей электрического импеданса ткани печени от ее морфо-функционального состояния и определить общие принципы оценки абсолютных и относительных показателей электрического импеданса органа при диффузной патологии печени в эксперименте.

Материалы и методы: экспериментальное исследование выполнено на 33 белых крысах линии Вистар массой 180-230 г. Животным проводили моделирование диффузных изменений в печени путем введения 0,02% водного раствора N-нитрозодиэтиламина с питьевой водой, которую крысы потребляли *ad libitum* на протяжении всего периода экспериментального исследования продолжительностью 120 суток. Биоимпедансометрию печени выполняли на 14, 30, 60, 90, 120 сутки параллельно с биохимическим исследованием сыворотки крови, УЗИ и морфологическим исследованием печени.

Результаты: биофизические параметры паренхимы печени при токсическом гепатите характеризовались повышением абсолютных значений импеданса более чем на 50% и увеличением коэффициента дисперсии электрического импеданса на 16%. При развитии признаков цирроза печени биофизические характеристики проявлялись снижением абсолютных значений электрического импеданса и повышением коэффициента неоднородности ткани печени от 50% до 100% на различных частотах измерения.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о диагностической ценности метода биоимпедансометрии и дают предпосылки для дальнейшего изучения параметров электрического импеданса паренхимы печени в клинической практике.

Для цитирования: Д.Н. Панченков, С.Д. Леонов, Ю.А. Степанова, Р.Б. Алиханов, А.В. Родин, С.М. Баженов «Морфо-функциональный анализ паренхимы печени при ее диффузном поражении n-нитрозодиэтиламином в эксперименте». Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2017; 11(2): 61-69

MORPHO-FUNCTIONAL ANALYSIS OF THE LIVER PARENCHYMA IN CASE OF ITS DEFEAT BY N-NITROSODIETHYLAMINE IN EXPERIMENT

***Panchenkov D.N.** – MD, PHD, professor¹
Leonov S.D. – MD, PHD¹
Stepanova Yu.A. – MD, PHD, professor^{2,3}
Alikhanov R.B. – MD, PHD⁴
Rodin A.V. – MD, PHD⁵
Bazhenov S.M. – MD, PHD⁵

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Леонов Сергей Дмитриевич (Leonov Sergey D.), e-mail: leonov-serg@yandex.ru

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow 20, Delegatskaya St., p. 1 Moscow, Russian Federation 127473

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation 8 structure 2, Malaya Trubetskaya str, Moscow Russian Federation, 119991

³The Vishnevsky institute of surgery of the russian academy of medical sciences, 27, Bolshaya Serpuhovskaya ulitsa Moscow, Russian Federation, 117997

⁴Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

86, Entuziastov highway, Moscow, Russian Federation, 111123

⁵Smolensk State Medical University, Smolensk

28, Krupskoi str., Smolensk, Russian Federation

KEY-WORDS:

- diffuse liver diseases
- bioimpedancemetry
- experiment

ABSTRACT:

Diffuse liver lesion is one of the leading positions in the structure of hepato-biliary pathology. Despite the large number of available diagnostic methods biopsy followed by histological examination is a «gold standart» untill now. Bioimpedancemetry is a potential method of evaluation of morpho-functional analysys of the organ.

Aim: was to clarify dependence of indices of an electrical impedance of liver tissue on its morfo-functional status and to define general valuation principles of absolute and relative measures of an electrical impedance of an organ in case of liver diffusion pathology in an experiment.

Metarials and methods: the experimental study was carried out on 66 Wistar rats 180–230 g. The diffuse liver failure was modeled by using 0,02% solution of N-nitrozodiethylamin with water that animals were drinking during all the period of experiment (120 days). Bioimpedancemetry and morphological investigation as a next step were performed on 14, 30, 60, 90, 120 days in parallel with biochemical blood analysis, sonography of the liver and morphological analysis.

Results: biophysical parameters of liver's parenchyma in cases of toxic hepatitis were characterized by increasing of absolute bioimpedance indices more than 50% and increasing of impedance dispersion coefficient of 16%. But in cases of cirrhosis of the liver biophysical paremeters were characterized by decreasing of absolute indices of electrical impedance and increasing of heterogeneity coefficient of the liver of 50 to 100% at different measurement frequencies.

Conclusion: obtained data confirm the diagnostic value of bioimpedancemetry and give prerequisites for further studying of parameters of an electric impedance of liver parenchyma in clinical practice.

Введение

Диффузная патология печени по распространенности занимает одно из первых мест среди заболеваний гепато-билиарной системы [1-3].

В настоящее время имеется широкий спектр неинвазивных методов исследования диффузных заболеваний печени [4-6]. Однако «золотым стандартом» при диагностике патологии органа по-прежнему остается биопсия печени с последующей гистологической верификацией заболевания [7, 8].

Одним из методов, позволяющим оценить морфо-функциональные особенности органов и тканей в режиме реального времени, является биоимпедансометрия (БИМ). Полное электрическое сопротивление биологических тканей, или электрический импеданс, состоит из активного и реактивного компонентов. Материальным субстратом активной составляющей в биологической ткани являются клеточная и внеклеточная жидкости, обладающие ионным механизмом проводимости. Сопротивление клеточных мембран обуславливает реактивную составляющую [9].

БИМ показала высокую эффективность при диагностике повреждений различных органов и тканей в условиях разнородных патологических процессов [10-14].

Цель исследования: выяснить зависимость показателей электрического импеданса ткани печени от ее

морфо-функционального состояния и определить общие принципы оценки абсолютных и относительных показателей электрического импеданса органа при диффузной патологии печени в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 33 белых крысах линии Вистар массой 180–230 г. Эксперимент проводили в соответствии с правилами гуманного отношения к животным, методическими рекомендациями по их выведению из опыта и эвтаназии, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.) и положениями Хельсинской Декларации Всемирной организации здравоохранения (1997 г.).

Возраст крыс был от 6 до 12 месяцев. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище соответственно нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ».

Экспериментальное моделирование диффузных изменений в печени на крысах осуществлялось путем введения 0,02% водного раствора N-нитроздиэтиламина

(«Sigma Aldrich») с питьевой водой, которую крысы потребляли *ad libitum* на протяжении всего периода экспериментального исследования продолжительностью 120 суток [15].

N-нитроздиэтиламин является одним из производных гидразина, которые используются в различных отраслях промышленности, в качестве ракетного топлива, лекарственных препаратов, противокоррозионных материалов.

При хронических интоксикациях гидразинами преобладают признаки поражения печени и в меньшей степени других систем (центральной нервной, сердечно-сосудистой, выделительной, кроветворной) [16].

Патогенез поражений производными гидразина реализуется путем нарушения биохимических реакций почти всех изученных видов обмена. Однако среди множества биохимических процессов, повреждаемых гидразинами, можно выделить круг реакций, имеющих непосредственную связь с возникновением и развитием ведущих патогенетических эффектов отравления. К ним в первую очередь следует отнести энзимы, катализирующие процессы окисления, переаминирования, дезаминирования и фосфорилирования. Блокирование ферментов опосредовано взаимодействием гидразинов с кофакторами по типу образования гидрозонов, хелатов и восстановления активных функциональных групп [17].

Кроме вышеперечисленных механизмов, реализация токсического эффекта производных гидразина также осуществляется, благодаря промежуточным соединениям радикальной природы. Главным из них являются супероксидные радикалы, которые образуются при биотрансформации гидразинов в микросомах печени. Эти радикалы могут давать различные токсические эффекты, в том числе и усиливать процессы перекисного окисления липидов [18].

В процессе эксперимента у подопытных крыс, начиная с 14 суток от начала эксперимента, затем на 30, 60, 90, 120 сутки исследовали биохимические показатели сыворотки крови, проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, а также осуществляли измерение электрического импеданса паренхимы печени с последующим гистологическим исследованием органа.

Экспериментальным животным проводили биохимический анализ сыворотки крови на полуавтоматическом анализаторе Mini Screen (Хоспитекс Диагностика, Италия), используя оригинальные реактивы, определяли концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), альбумина, общего белка, холестерина и билирубина.

Для ультразвукового исследования печени крыс в эксперименте использовали сканер Mindray DP-6600 (Китай) с микроконвексным датчиком 5,0/6,5/8,0МГц. При этом измеряли толщину печени и косой вертикальный размер.

Оценку гистологических изменений в исследуемых

тканях печени проводили, используя микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Биоимпедансометрию печени экспериментальным крысам производили инвазивным методом под эфирным наркозом через лапаротомный доступ оригинальным, разработанным нами аппаратом, для измерения электрического импеданса биологических тканей ВИМ-II [19], с использованием биполярных электродов с ограничителем, диаметром G 20-22 с длиной активной части до 3 мм и расстоянием между электродами 2-3 мм [20].

Для измерения электрического сопротивления ткани печени электроды вводили в ткань на всю толщину доли, так чтобы их активные части находились в паренхиме. Измерение производили в трех различных зонах в пределах одной доли на частотах 2 кГц, 10 кГц и 20 кГц. Затем на каждой частоте рассчитывали среднее значение импеданса.

Также нами был рассчитан коэффициент дисперсии электрического импеданса (D), как отношение величины электрического импеданса, измеренного на низкой частоте (Z_{нч}), к величине электрического импеданса, измеренного на высокой частоте (Z_{вч}). Были определены коэффициенты дисперсии, как отношение показателей импеданса, измеренных на частотах 2 кГц и 10 кГц (D_{2кГц/10кГц}), 2 кГц и 20 кГц (D_{2кГц/20кГц}), 10 кГц и 20 кГц (D_{10кГц/20кГц}).

В ходе анализа полученных показателей электрического сопротивления биологических тканей определяли коэффициент внутренней неоднородности (K_{вн}) паренхимы печени, как отношение максимального значения электрического импеданса к минимальному, измеренному у одного и того же животного. Коэффициент внутренней неоднородности рассчитывался для каждой частоты измерения электрического импеданса в пределах одного и того же срока наблюдения.

Математическую обработку, полученных результатов проводили с помощью методов вариационной статистики, используя параметрические (критерий Стьюдента), если исследуемая величина имела нормальный закон распределения, и непараметрические критерии (критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью оценки функциональной активности паренхимы печени у экспериментальных крыс провели анализ ряда биохимических показателей. В ходе эксперимента к 120 суткам наблюдения отмечали увеличение концентрации печеночных трансаминаз.

Содержание АЛТ в сыворотке крови к концу эксперимента статистически значимо повысилось ($p < 0,05$) с 119,5 Е/л (110,0; 140,0) до 231,7 Е/л (38,5; 508,7).

Концентрация АСТ также увеличилась до 202,5 Е/л

Таблица 1. **Размер печени экспериментальных животных по данным УЗ-исследования**

Срок наблюдения	Размер печени, мм					
	Косой вертикальный			Толщина		
	Me	min	max	Me	min	max
Контроль	16,1	15,2	17,7	12,95	11,5	15,6
14 сутки	17,05	13,5	20,3	16,15	12,7	17,15
30 сутки	17,2	15,1	19,3	16,3	13,9	19,2
60 сутки	18,0	15,3	25,0	17,1	14,0	19,0
90 сутки	17,6	15,0	25,4	18,0	14,1	21,2
120 сутки	21,0*	14,0	40,2	19,7*	12,1	31,5

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

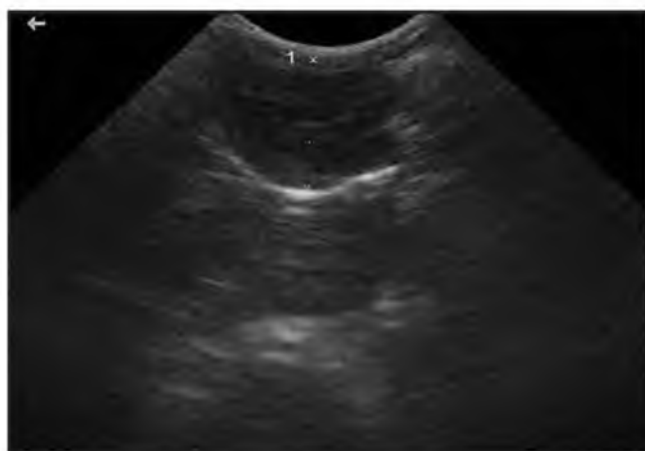


Рис. 1. УЗ-изображение печени крысы до эксперимента (В-режим).



Рис. 2. УЗ-изображение печени крысы на 14 сутки эксперимента (В-режим).

(147,3; 388,9) по сравнению с контрольными показателями – 122,0 Е/л (72,0; 196,0) (различия статистически значимы, $p < 0,05$). Однако, пик концентрации АСТ наблюдали на 90 сутки эксперимента – 307,6 Е/л (168,0; 563,1), что статистически значимо отличалось от контрольной группы.

На 120 сутки эксперимента заметно снизилась концентрация альбумина в сыворотке крови. Медиана концентрации альбумина составила 17,4 г/л (1,8; 23,2), что было статистически значимо ниже показателей контрольной группы – 36,0 г/л (29,0; 42,0).

Изменения концентрации общего белка на всем протяжении эксперимента зафиксировано не было.

На 30 сутки произошло статистически значимое снижение концентрации холестерина до 1,5 моль/л (2,2; 2,6) по сравнению с контрольными показателями – 2,3 моль/л (2,2; 2,6).

При ультразвуковом исследовании печени лабораторных крыс (табл. 1) до эксперимента медиана косого вертикального размера печени составила 16,1 мм (15,2; 17,7), а медиана толщины равнялась 12,95 мм (11,5; 15,6).

Динамический анализ полученных данных показал тенденцию к увеличению обеих размеров печени по

сравнению с контролем с максимумом на 120 сутки исследования. Медиана косого вертикального размера достоверно ($p < 0,05$) увеличилась до 21,0 мм (14,0; 40,2), а толщина до 19,7 мм (12,1; 31,5).

По данным УЗИ в сравнении с ультразвуковой картиной печени до эксперимента (рис. 1) на 14 сутки (рис. 2) наблюдалось усиление эхогенности печени, эхоструктура изменялась с мелкозернистой до крупнозернистой. Сосуды и желчные протоки не визуализировались.

К 30-60 суткам наблюдения произошло еще большее усиление эхогенности паренхимы печени, эхоструктура по-прежнему оставалась крупнозернистой (рис. 3,4). Сосуды и желчные протоки не визуализировались.

Спустя 90 суток от начала эксперимента в печени экспериментальных крыс появились зоны неоднородной структуры (рис. 5) – участки гипоэхогенной и гиперэхогенной паренхимы, также определялось заметное расширение воротной вены, которая до начала эксперимента не визуализировалась.

На 120 сутки наблюдения более отчетливо визуализировались зоны неоднородной структуры печени с нечеткими контурами (рис. 6). На этом фоне в парен-



Рис. 3. УЗ-изображение печени крысы на 30 сутки эксперимента (В-режим).

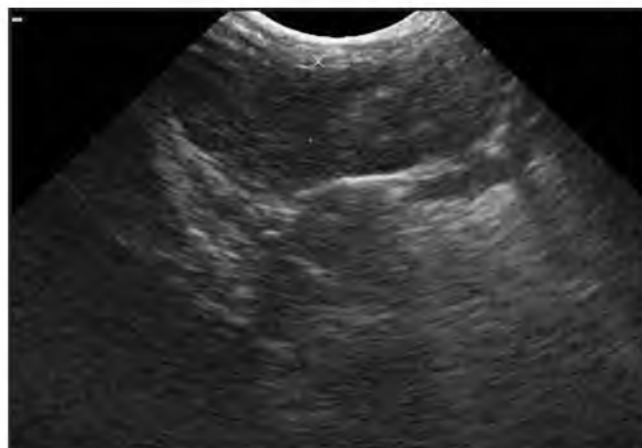


Рис. 4. УЗ-изображение печени крысы на 60 сутки эксперимента (В-режим).



Рис. 5. УЗ-изображение печени крысы на 90 сутки эксперимента (В-режим).

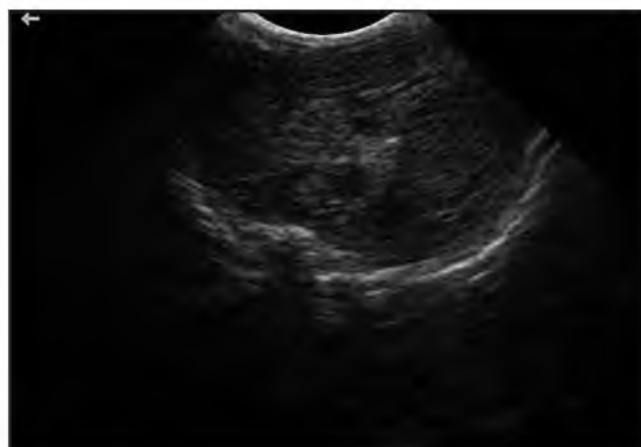


Рис. 6. УЗ-изображение печени крысы на 120 сутки эксперимента (В-режим).

химе определялись зоны некроза неоднородной структуры с наличием мелких до 2-3 анэхогенных включений с нечеткими контурами и валиком повышенной эхогенности вокруг. Размеры печени увеличились, как в продольном направлении, так и по толщине. Также сохранялось заметное расширение воротной вены. Наблюдалось расширение и печеночных протоков. Зоны некроза паренхимы печени более четко сформировались в виде анэхогенных полостей различной формы (**рис. 7**).

При гистологическом исследовании на 14 сутки наблюдения структура печени экспериментальных животных в основном была сохранена. Полнокровия в синусах носило умеренный характер. Имелись признаки незначительной дисконкомплексации балок. У большинства животных дистрофические изменения были выражены слабо, однако в одном случае эти изменения носили выраженный характер с наличием зон некробиоза. Признаков холестаза, выраженных расстройств кровообращения и митотической активности не обнаружено. Ядерный полиморфизм был относи-

тельно не велик. В ряде случаев имелась незначительная лейкоцитарная инфильтрация триад и долек.

На 30 сутки эксперимента стали заметны нарушения структуры паренхимы печени, которая характеризовалась выраженным полнокровием. У одного животного имелись признаки умеренной дисконкомплексации балок, связанной с очаговой пролиферацией фибробластов. Степень токсического повреждения гепатоцитов печени была неоднородна у разных животных, с преобладанием относительно равномерно расположенных «гнезд» некробиоза и некроза, состоящих из 3-7 клеток паренхимы. У большинства животных определялся выраженный полиморфизм ядер гепатоцитов с обилием крупных гиперхромных и светлых ядер. Признаки внутриклеточной регенерации были выражены слабо, митотическая активность гепатоцитов отсутствовала у всех животных. Во всех случаях имелись признаки внутريدольковых холестазов. Лейкоцитарная инфильтрация была выражена слабо.

Морфологическая картина печени на 60 сутки наблюдения отличалась по сравнению с 30 сутками менее

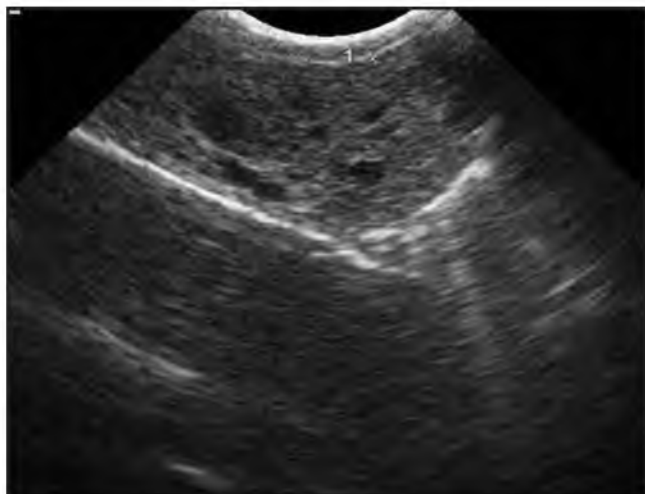


Рис. 7. УЗ-изображение печени крысы на 120 сутки эксперимента (В-режим).

выраженными дистрофическими и некробиотическими изменениями. Воспалительная инфильтрация была представлена также слабее. У одного животного выявлена умеренная тенденция к формированию ложных долек. По-прежнему обращало на себя внимание полное отсутствие клеточной регенерации гепатоцитов.

На 90 сутки эксперимента выявлены грубые нарушения структуры печени за счет формирования множественных мультилобулярных ложных долек неправильной формы и разных размеров. В некоторых случаях наблюдались узлы регенераты разных размеров и различной степени отчетливости. Ритмичное балочное строение долек было, как правило, нарушено. Гепатоциты имели признаки выраженного ядерного полиморфизма. У животных наблюдались разной степени выраженности дистрофические изменения гепатоцитов. В большинстве случаев отмечались признаки выраженного холестаза. Лейкоцитарная инфильтрация была незначительная.

Значительные изменения выявлялись на 120 сутки эксперимента (**рис. 8**). При гистологическом исследовании отмечались грубые нарушения структуры печени за счет формирования узлов-регенератов различных размеров. Гепатоциты имели признаки выраженной белковой дистрофии и, преимущественно, светлые или пузырьковидные ядра. В строме определялись расширенные, сгруппированные желчные протоки, выстланные уплощенным эпителием. Иногда из желчных протоков формировались кистозно расширенные полости, диаметр которых варьировал от десятков до сотен микрон. В некоторых случаях выявлялась очаговая жировая дистрофия и гепатоциты, заполненные мелкими и средними жировыми вакуолями. Клетки при этом напоминали тутовые ягоды. В паренхиме имелись признаки холестаза и расширения желчных протоков. У некоторых животных присутствовала заметная лейкоцитарная инфильтрация паренхимы

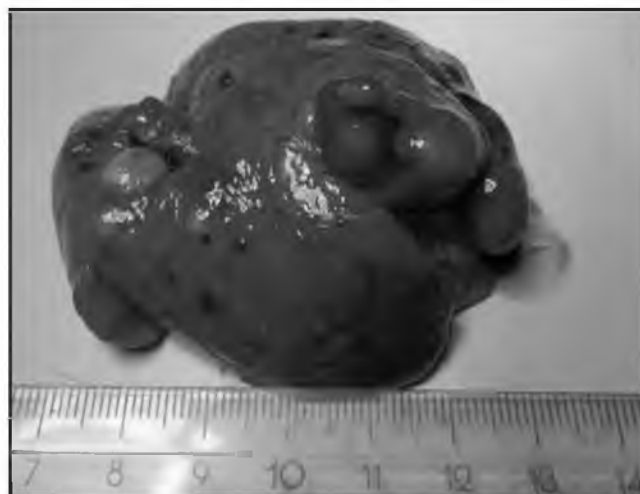


Рис. 8. Макропрепарат печени на 120 сутки эксперимента.

печени, вплоть до формирования мелких фокусов микроабсцедирования.

В ходе БИМ печени у крыс контрольной группы электрический импеданс паренхимы составил на частоте 2 кГц – $3,2 \pm 0,2$ кОм, 10 кГц – $2,3 \pm 0,1$ кОм и на 20 кГц $1,7 \pm 0,11$ кОм (**табл. 2**).

В процессе динамического наблюдения показатели электрического импеданса постепенно повышались и достигали максимальных значений на 60 сутки эксперимента, на частоте 2 кГц – $4,88 \pm 0,19$ кОм, 10 кГц – $3,13 \pm 0,11$ кОм и на 20 кГц $2,38 \pm 0,09$ кОм (различия статистически значимы, $p < 0,05$). Затем электрический импеданс снижался на всех частотах и не отличался от значений контроля.

Для более детальной оценки функциональной активности паренхимы печени нами были рассчитаны коэффициенты дисперсии для всех сроков наблюдения (**табл. 3**).

В ходе анализа полученных данных выявлено статистически значимое повышение коэффициента D2кГц/10кГц на 30 сутки эксперимента до $1,61(1,29; 1,94)$ относительно контрольных значений – $1,35(1,09; 2,17)$. Подобная тенденция наблюдалась при анализе динамики коэффициента D2кГц/20кГц, который на 30 сутки был равен $2,19(1,77; 3,44)$, а в контроле – $1,88(1,46; 2,61)$. Статистически значимых изменений показателей коэффициента D10кГц/20кГц у экспериментальных крыс относительно контрольных значений не наблюдалось.

Необходимо отметить, что повышение коэффициентов D2кГц/10кГц и D2кГц/20кГц относительно контрольных значений совпадало с увеличением абсолютных значений электрического импеданса на частотах 2 кГц и 10 кГц.

Статистически значимых различий между коэффициентами Kvp, рассчитанных на разных частотах в пределах одного срока наблюдения, зафиксировано не было (**табл. 3**). Следовательно, данный расчетный пара-

Таблица 2. Электрический импеданс паренхимы печени экспериментальных крыс

Срок Наблюдения	Электрический импеданс, кОм		
	2 кГц	10 кГц	20 кГц
Контроль	3,2±0,2	2,3±0,1	1,7±0,11
14 сутки	3,79±0,17	2,45±0,05	1,77±0,06
30 сутки	4,65±0,28*	2,93±0,21*	2,1±0,13*
60 сутки	4,88±0,19*	3,13±0,11*	2,38±0,09*
90 сутки	3,68±0,14	2,4±0,07	1,78±0,06
120 сутки	3,2±0,2	2,08±0,13	1,58±0,1

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 3. Значения коэффициентов дисперсии (D) и внутренней неоднородности (K_{vn}) электрического импеданса печени экспериментальных крыс

Показатель	Контроль	Сроки наблюдения						
		14 сутки	30 сутки	60 сутки	90 сутки	120 сутки		
D	$D_{2кГц/10кГц}$	Me	1,35	1,49	1,61*	1,54	1,54	1,54
		min	1,09	1,38	1,29	1,48	1,35	1,44
		max	2,17	1,75	1,94	1,67	1,82	1,75
	$D_{2кГц/20кГц}$	Me	1,88	2,12	2,19*	2,03	2,14	2,03
		min	1,46	1,93	1,77	1,92	1,62	1,82
		max	2,61	2,37	3,44	2,15	2,44	2,16
	$D_{10кГц/20кГц}$	Me	1,3	1,4	1,3	1,31	1,34	1,33
		min	1,1	1,3	1,21	1,27	1,14	1,2
		max	2,11	1,49	2,43	1,35	1,6	1,4
K_{vn}	$K_{vn2кГц}$	Me	1,1	1,61	1,1	1,09	1,18	2,06*
		min	1,06	1,08	1,02	1,03	1,05	1,05
		max	1,33	1,88	1,46	1,27	1,33	4,1
	$K_{vn10кГц}$	Me	1,14	1,37	1,17	1,15	1,24	1,89*
		min	1,9	1,06	1,02	1,09	1,03	1,08
		max	1,33	1,61	1,35	1,3	1,62	5,97
	$K_{vn20кГц}$	Me	1,2	1,3	1,24	1,25	1,25	1,82*
		min	1,07	1,08	1,05	1,06	1,12	1,18
		max	1,39	1,51	1,26	1,3	1,79	4,96

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

метр электрического импеданса не зависел от частоты электрического тока. Также можно не принимать во внимание конструкцию и толщину активных частей электродов, которыми производилось измерение, что дает возможность сравнивать полученные данные вне зависимости от методики биоимпедансометрии.

До эксперимента у экспериментальных животных электрический импеданс паренхимы печени был однороден, что подтверждалось значениями $K_{vn2кГц}$ равного 1,1 (1,06; 1,33), $K_{vn10кГц}$ равного 1,14 (1,09; 1,33) и $K_{vn20кГц}$ равного 1,2 (1,07; 1,39).

До 90 суток эксперимента медиана коэффициента неоднородности, рассчитанного на различных частотах, колебалась от 1,1 до 1,61 и статистически значимо не отличалась от контрольных значений, полученных до эксперимента.

Спустя 120 суток произошло увеличение значений коэффициента неоднородности $K_{vn2кГц}$ до 2,06 (1,05; 4,1), $K_{vn10кГц}$ до 1,89 (1,08; 5,97) и $K_{vn20кГц}$ до 1,82

(1,18; 4,96). Различия с контролем и показателями на остальные сроки наблюдения статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, на 120 суток эксперимента в паренхиме печени животных получающих N-нитроздиэтиламин появляются неоднородные зоны, характеризующиеся пониженными и повышенными значениями электрического импеданса.

При изучении литературных данных мы не встретили экспериментальных работ, посвященных инвазивной биоимпедансометрии печени при диффузных поражениях органа.

Выводы

Биофизические параметры паренхимы печени при токсическом гепатите характеризовались повышением абсолютных значений более чем на 50% и увеличением коэффициента дисперсии электрического импеданса

на 16%. При развитии признаков цирроза печени биологические характеристики проявлялись снижением абсолютных значений электрического импеданса и повышением коэффициента неоднородности ткани печени от 50% до 100% на различных частотах измерений.

Исходя из комплексного анализа полученных данных о морфо-функциональном состоянии паренхимы печени крыс при хронической интоксикации N-нитроздиэтиламином изменения биохимических показателей крови появились лишь к 120 суткам наблюдения, значи-

мые нарушения УЗИ картины печени определялись к 90 суткам. При этом значения абсолютных и относительных показателей электрического импеданса паренхимы печени изменялись по отношению к контролю уже на 30 сутки наблюдения, что соответствовало изменениям в морфологической картине органа.

Полученные данные свидетельствуют о диагностической ценности метода биоимпедансометрии и дают предпосылки для дальнейшего изучения параметров электрического импеданса паренхимы печени в клинической практике. ■

Список литературы/References

1. Широких И.Н., Мавлитова Л.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Диагностика фиброза печени: идеальны ли методы? *Пермский медицинский журнал*. 2013; 30(3): 93-102.

Shirokikh I.N., Mavlitova L.A., Tuev A.V., Khlynova O.V. Diagnostika fibroza pecheni: ideal'ny li metody? [Liver fibrosis diagnosis: are methods perfect?] *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 30(3): 93–102 [In Russ].

2. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2014; 86(10): 77-81.

Yuschuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R., Belyy P.A. Problema virusnogo gepatita С v Rossijskoj Federacii. [The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation.] *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (10): 77-81 [In Russ].

3. Fedeli U., Avossa F., Guzzinati S., Bovo E., Saugo M. Trends in mortality from chronic liver disease. *Ann. Epidemiol.* 2014; 24(7): 522-526.

4. Морозов С.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Современные методы неинвазивной оценки выраженности фиброза печени. *Инфекционные болезни*. 2009; 7(4): 44-49.

Morozov S.V., Isakov V.A., Kaganov B.S. Sovremennyye metody neinvazivnoy ocenki vyrazhennosti fibroza pecheni. [Modern methods of non-invasive evaluation of the severity of hepatic fibrosis.] *Infektsionnyye bolezni*. 2009; 7(4): 44-49 [In Russ].

5. Saba L., di Martino M., Bosco S., Del Monte M., de Cecco C.N., Lombardo V., Piga M., Catalano C. MDCT classification of steatotic liver: a multicentric analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (3): 290-297.

6. Toosi A.E. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, A Review. *Rom. J. Intern. Med.* 2015; 53 (4): 304-314.

7. Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Пурлик И.Л., Калачева Т.П. Состояние печени при хронических гепатитах различной этиологии (по данным морфоло-

гического исследования биоптатов печени). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 1: 31-36.

Beloborodova E.V., Beloborodova E.I., Purlik I.L., Kalacheva T.P. State of the liver at chronic hepatites of various etiology (according to data of morphological study of liver biopsy specimens). *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014; 1: 31-36 [In Russ].

8. Kobyliak N., Abenavoli L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic Fatty liver disease. *Rev. Recent Clin. Trials*. 2014; 9 (3): 159-169.

9. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука. 2009; 392С.

Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. Bioimpedansnyj analiz sostava tela cheloveka. [Bioelectric impedance analysis of human body composition.] Moscow: Nauka. 2009: 392 p. [In Russ].

10. Родин А.В., Плешков В.Г., Леонов С.Д. Определение жизнеспособности кишечника при острой кишечной непроходимости в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011; 4 (1): 145-147.

Rodin A.V., Pleshkov V.G., Leonov S.D. Opredelenie zhiznesposobnosti kishhechnika pri ostroj kishhechnoj neprohodimosti v ehksperimente. [Determination of the viability of the intestine during experimental acute intestinal obstruction.] *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2011; 4(1): 145-147 [In Russ].

11. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Разработка алгоритма биоимпедансного анализа новообразований на модели перевиваемой опухоли РС-1 в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013; 6 (3): 287–291.

Panchenkov D.N., Leonov S.D., Rodin A.V. Razrabotka algoritma bioimpedansnogo analiza novoobrazovaniy na modeli perevivayemoj opuholi RS-1 v ehksperimente [Development of bioimpedance analysis algorithm of tumors on an experi-

mental model with transplanted RS-1 tumor.] *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2013; 6 (3): 287-291 [In Russ].

12. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 2: 80-86.

Panchenkov D.N., Leonov S.D., Rodin A.V. Bioimpedansnyy analiz v medicine. [Bioimpedance analysis in medicine.] *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 2: 80-86 [In Russ].

13. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Lapiy G.A., Molodykh O.P., Balakhnin S.M., Bushmanova G.M., Semenov D.E., Preobrazhenskaya V.K. Bioimpedancemetry in the diagnostics of inflammatory process in the mammary gland. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 156 (3): 381-383.

14. Абдуллаев Н.А., Балахнин С.М., Бушманова Г.М., Карпова А.А., Колдышева Е.В., Крилицына Ю.М., Лапий Г.А., Мжельская М.М., Майбородин И.И., Манвелидзе Р.А., Преображенская В.К., Сенчукова С.Р., Торнуев Ю.В., Шелковникова Н.В., Шоленберг Е.В., Яковлева А.Ю. Критерии дифференциальной диагностики новообразований, гастритов и язвенной болезни желудка по показателям биоимпеданса. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1: 177-1779.

Abdullaev N.A., Balakhnin S.M., Bushmanova G.M., Karpova A.A., Koldysheva E.V., Krinicyna Ju.M., Lapij G.A., Mzhelskaja M.M., Majborodin I.I., Manvelidze R.A., Preobrazhenskaya V.K., Senchukova S.R., Tornuev Yu.V., Shelkovnikova N.V., Sholenberg E.V., Yakovleva A.Y. Kriterii differentsial'noj diagnostiki novoobrazovaniy, gastritov i yazvennoj bolezni zheludka po pokazatelyam bioimpedansa. [Differential diagnostic criteria of tumors, gastritis and gastric ulcer by bioimpedance measuring]. *Fundamentalnie issledovaniya*. 2015; 1: 1775-1779 [In Russ].

15. Антониенко С.Г., Бердинских И.К., Мишнаевская Е.Г. Роль некоторых компонентов системы циклических нуклеотидов при гепатоканцерогенезе, индуцированном N-нитроздиэтиламином у крыс. *Эксп. онкология*. 1990; 12 (5): 18-21.

Antonienko S.G., Berdinskikh I.K., Mishnaevskaya E.G. Rol' nekotorykh komponentov sistemy ciklicheskih nukleotidov pri gepatokancerogeneze, inducirovannom N-nitrozdiehtilaminom u kryс. [The role of some components of the cyclic nucleotide system in hepatocarcinogenesis induced by N-

nitrozdiethylaminom in rats.] *Eksperimental'naya onkologiya*. 1990; 12 (5): 18-21 [In Russ].

16. Портяная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова Г.А., Новохатский Н.К., Гущина А.А., Добролюбова Б.А., Черняк Ю.И., Соколовский В.В. К биохимическому механизму токсического действия гидразинов. *Материалы 1 съезда токсикологов России*. М., 1998; 306.

Portyanaya N.I., Osipenko B.G., Moskadynova G.A., Novokhatskiy N.K., Guschina A.A., Dobrolyubova B.A., Chernyak Yu.I., Sokolovskiy V.V. K biokhimicheskomu mekhanizmu toksicheskogo dejstviya gidrazinov. [Biochemical mechanism of toxic action of hydrazines.] *Materials of the 1 Congress of Toxicologists of Russia*. M. 1998; 306 [In Russ].

17. Богданов Н.А. Патология, клиника и терапия поражений жидкими ракетными топливами. Ленинград: ВМА. 1970; 152 С.

Bogdanov N.A. Patologiya, klinika i terapiya porazheniy zhidkimi raketnymi toplivami. [Pathology, clinic and therapy of damages with liquid rocket fuel. Leningrad:] VMA. 1970: 152 p [In Russ].

18. Авакян А.Х. Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. Активные формы кислорода как ключевые агенты в механизме токсичности. *Фармакол. и токсикол.* 1990; 53 (1): 70-73.

Avakyan A.Kh. Novye molekulyarnye kriterii ocenki toksicheskogo dejstviya proizvodnyh gidrazina. Aktivnyye formy kisloroda kak klyucheveye agenty v mekhanizme toksichnosti. [New molecular criteria for assessment the toxic effects of hydrazine derivatives. Reactive oxygen species as key agents in the mechanism of toxicity.] *Farmakologiya i toksikologiya*. 1990; 53 (1): 70-73 [In Russ].

19. Образцов С.А., Леонов С.Д., Троицкий Ю.В., Федоров Г.Н. Устройство для измерения импеданса биологических тканей. Патент 2366360 РФ. Б.И. 2009. Obraztsov S.A., Leonov S.D., Troitskiy Yu.V., Fedorov G.N. Ustrojstvo dlya izmereniya impedansa biologicheskikh tkanej. [Device to measure biological fabric impedance.] Patent RF, no 2366360, 2009.

20. Смородинов А.В., Леонов С.Д. Электрод для проведения биоимпедансометрии. Патент 2318435 РФ. Б.И. 2008.

Smorodinov A.V., Leonov S.D. Elektrod dlya provedeniya bioimpedansometrii. [Electrode for performing electric impedancemetry.] Patent RF, no 2318435, 2008.