

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТИОАЦЕТАМИДНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Я. И. Новгородская, О. Б. Островская, Р. И. Кравчук, Е. М. Дорошенко,
И. Э. Гуляй, А. Ю. Алещик, С. Я. Шалесная, М. Н. Курбат

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Методики моделирования токсического повреждения печени не всегда пригодны для моделирования цирроза, так как дают высокую летальность экспериментальных животных, обладают низкой воспроизводимостью биохимических и морфологических проявлений.

Цель исследования – разработать экспериментальную модель поражения печени у крыс, охарактеризовать морфологические изменения в печени, а также биохимические показатели, характеризующие свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы в плазме крови крыс после длительного введения тиоацетамида (ТАА).

Материал и методы. Повреждение печени у крыс вызывали введением ТАА в дозе 200 мг/кг через день на срок 1 и 3 месяца. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество 0,9% NaCl. Печень подвергали гистологическому исследованию (окрашивание гематоксилин-эозином и по Маллори). В плазме крови определяли активность каталазы, содержание малонового диальдегида, диеновых/триеновых конъюгатов и церулоплазмينا.

Результаты. После длительного введения ТАА в течение 1 месяца получена морфологическая картина токсического гепатита, через 3 месяца – мелкоузловой цирроза печени, характеризующегося выраженным фиброзом с перестройкой дольковой структуры органа, сопровождающегося изменениями показателей свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты.

Выводы. Введение ТАА в дозе 200 мг/кг через день в течение 3 месяцев может быть использовано для воспроизведения цирроза печени у крыс. Последний сопровождается увеличением содержания в плазме диеновых/триеновых конъюгатов и активности каталазы, снижением уровня церулоплазмينا при неизменном уровне малонового диальдегида.

Ключевые слова: цирроз, гепатит, эксперимент, крысы, тиоацетамид.

THE METHOD OF MODELLING OF EXPERIMENTAL THIOACETAMIDE LIVER DAMAGE IN RATS

Ya. Novogrodskaya, A. Astrowskaja, R. Kravchuk, Ye. Doroshenko, I. Huljai,
A. Aleschyk, S. Shalesnaja, M. Kurbat

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The methods used in modelling of toxic liver damage are not always suitable for cirrhosis modelling, due to high mortality rate of experimental animals and poorly reproducible biochemical and morphological manifestations.

Objective – to elaborate an experimental model of liver damage in rats, describe morphological changes in the liver as well as biochemical parameters revealing free radical processes and the state of antioxidant protection system in blood plasma of rats after prolonged administration of thioacetamide (TAA).

Material and methods. Rat liver damage was produced by TAA administration (200 mg/kg every other day, for 1 and for 3 months). The liver was subject to histological examination (hematoxylin-eosin and Mallory staining). The following biochemical parameters of blood plasma were determined: the activity of catalase, the content of malonic dialdehyde, diene/triene conjugates, and ceruloplasmin.

Results. Long administration of TAA for 1 month induced the morphological picture of toxic hepatitis, for 3 months - the micronodular liver cirrhosis characterized by pronounced fibrosis with rearrangement of lobular structure of the liver. Cirrhosis was also accompanied by changes in indices of free radical processes and antioxidant protection.

Conclusions. 3-month intake of TAA in the dose of 200 mg/kg every other day can be used for the reproduction of liver cirrhosis in rats. The latter is accompanied by elevation of plasma content of diene/triene conjugates and the activity of catalase, decrease of the level of ceruloplasmin, the malonic dialdehyde level being unchanged.

Keywords: liver cirrhosis, hepatitis, experiment, rats, thioacetamide.

Автор, ответственный за переписку:

Новгородская Яна Иосифовна; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: yananovogrodskaya@mail.ru

Corresponding author:

Novogrodskaya Yana; Grodno State Medical University; e-mail: yananovogrodskaya@mail.ru

Для цитирования:

Способ моделирования экспериментального тиоацетамидного поражения печени у крыс / Я. И. Новгородская, О. Б. Островская, Р. И. Кравчук, Е. М. Дорошенко, И. Э. Гуляй, А. Ю. Алещик, С. Я. Шалесная, М. Н. Курбат // Гепатология и гастроэнтерология. 2020. Т. 4, № 1. С. 90-95. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95>

For citation:

Novogrodskaya Ya, Astrowskaja A, Kravchuk R, Doroshenko Ye, Huljai I, Aleschyk A, Shalesnaja S, Kurbat M. Method of modeling of experimental thioacetamide liver damage in rats. *Hepatology and Gastroenterology*. 2020;4(1):90-95. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95>

Введение

Для моделирования фиброза/цирроза печени в эксперименте чаще используют хорошо изученные токсические вещества: четыреххлористый углерод, нитрозамины, парацетамол, этанол, тиоацетамид и ряд других [1-5].

Тетрахлорметан (CCl₄) используют для моделирования острых и хронических повреждений печени у животных, вводя его подкожно, внутривентриально, внутрижелудочно или в виде ингаляций. Повреждающее действие оказывают метаболиты CCl₄: трихлорметил и трихлорметилпероксид, которые являются нестабильными радикалами, реагирующими с полиненасыщенными жирными кислотами, аминокислотами, белками, нуклеиновыми кислотами и ДНК. Эти взаимодействия вызывают инактивацию белков, повреждения ДНК, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и канцерогенез. Продукты ПОЛ вызывают дальнейшую деструкцию печени [6] и могут быть индукторами некроза, фиброза, цирроза, а также гепатоцеллюлярной карциномы [7, 8]. Острая интоксикация CCl₄ в высоких дозах вызывает гепатоцеллюлярный некроз с фатальной печеночной недостаточностью [9].

Часто используется модель с внутрижелудочным введением масляного 40% раствора CCl₄ в дозе 2 мл/кг 2 раза в неделю, на протяжении 19 недель, причем основной источник питания – 5-10% этанол [10]. Показано, что у молодых самцов цирроз формируется на 3 недели раньше, чем у самок, и старые крысы непригодны для моделирования [8]. В печени крыс наблюдается преимущественно мостовидный фиброз, очаговый слабовыраженный интерстициальный гепатит на фоне сформированного постнекротического мультилобулярного цирроза [1], диффузная жировая дистрофия, а также снижается активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, концентрации гликогена, липофусцина и липидов [10]. Масляный 66% раствор CCl₄ в дозе 3 мл/кг, вводимый подкожно 4 раза в неделю в течение 6 месяцев, вызывал микронодулярный монолобулярный цирроз портального типа [11]. Указывают на разную чувствительность животных к CCl₄, отмечают также разную выраженность изменений в органе, возникновение воспаления в месте инъекции и высокую смертность [8, 12].

Сведения об использовании алкоголя как отдельного токсического агента для моделирования фиброза/цирроза печени у животных ма-

лочисленны [13,14] и добиться возникновения цирроза таким способом практически невозможно [15].

Токсико-алиментарная модель цирроза печени [2] основана на введении масляного 50% раствора CCl₄ в дозе 0,5 мл на 1 кг массы тела 2 раза в неделю в комбинации с водным раствором тиоацетамида (ТАА), который вводят в дозе 100 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 8 недель. В рацион крыс ежедневно вносят 5 г свиного жира. Основным источником питания – 5% этанол. У животных отмечали дистрофию гепатоцитов и фиброз стромы. Модель весьма воспроизводима и относительно недлительна [2].

Токсичность ацетаминофена (парацетамола) связана с накоплением его метаболита N-ацетил-пара-бензохинона, обезвреживающегося системой глутатиона в печени. При этом отмечены повышение внутриклеточной концентрации Ca²⁺, явления оксидативного стресса, накопление пероксинитрита в митохондриях, снижение синтеза АТФ, повреждение ДНК [8], апоптоз и некроз печеночной ткани. Парацетамол вводят внутривентриально в дозе 1250 мг/кг 1 раз в сутки в виде суспензии в 2% растворе крахмального геля, двукратно. Так как парацетамол плохо растворим в воде, сложно проконтролировать количество биодоступного препарата [16]. Парентерально вводить его удобно, но сложно добиться необходимого результата за счет отсутствия эффекта его первого прохождения через печень [17].

В конце 60-х годов XX века для моделирования у крыс фиброза/цирроза печени, острой печеночной недостаточности, опухолей печени стали использовать ТАА [3], который ингибирует ферменты β-окисления жирных кислот, вызывает разрушение метионина и повышает активность белков, участвующих в ПОЛ [7]. Экспериментальный фиброз/цирроз, вызванный ТАА, схож с фиброзом/циррозом у человека [18]. ТАА вводят внутривентриально или перорально, добавляя 300 мг/л ТАА в питьевую воду [19-21]. Хотя сам ТАА не является гепатотоксичным, его метаболиты [7], связываясь с белками и липидами, могут вызывать окислительный стресс и центролобулярный некроз, приводя к фиброзу/циррозу печени [5]. Дозировки для внутривентриальных инъекций варьируют от 50 до 400 мг/кг, водный раствор вводят 2-3 раза в неделю на срок от 2 до 30 недель [22,23]. Для моделирования цирроза дозу ТАА увеличивают до

200 мг/кг, а длительность эксперимента увеличивают до 12 недель [24]. Повреждения, вызванные ТАА, более выражены, чем при использовании CCl_4 [7] и приводят к большему количеству перипортальных инфильтратов и более выраженной пролиферации протоков [25].

В связи с отсутствием единых взглядов о предпочтении той или иной модели фиброза/цирроза печени и наличием ряда недостатков (высокая летальность экспериментальных животных, низкая воспроизводимость биохимических и морфологических проявлений), поиск оптимальной модели особо актуален. Все описанные способы моделирования экспериментального фиброза/цирроза приводят к нарушениям функционирования систем антиоксидантной защиты, а окислительные повреждения принципиально характерны для токсического гепатита и фиброза/цирроза печени [6-8].

Цель исследования – разработать экспериментальную модель поражения печени у крыс, охарактеризовать морфологические изменения в печени, а также биохимические показатели, характеризующие свободнорадикальные процессы и состояние антиоксидантной системы в плазме крови крыс после длительного введения тиацетамида.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 26 половозрелых крысах-самцах. Контрольная группа животных (группа 1 – контроль) получала 0,9% NaCl 10 мл/кг. Моделирование поражения печени осуществлялось путем внутрибрюшинного введения раствора ТАА 20 г/л в дозе 200 мг/кг через день на срок 1 месяц (группа 2 – ТАА 1 месяц) и на срок 3 месяца (группа 3 – ТАА 3 месяца). Раствор ТАА готовили ежедневно. В ходе эксперимента погибли 2 животных, летальность была связана с процедурой введения. После декапитации у животных извлекали печень, которую взвешивали и рассчитывали соматические индексы как частное от деления массы органа на массу тела животного, умноженное на 100. Образцы печени фиксировали в 10% забуференном формалине, обезжировали в растворах этанола возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и по Маллори согласно общепринятым методикам [26].

Кровь забирали в гепаринизированные пробирки, получали плазму центрифугированием при 2000 g в течение 15 минут. Активность свободнорадикальных процессов в плазме оценивали по содержанию продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов – ДК, триеновых конъюгатов – ТК [27] и малонового диальдегида – МДА) [28]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по

активности каталазы и уровню церулоплазмينا в плазме крови [29].

Проведение эксперимента соответствовало нормам и правилам гуманного обращения с животными, одобрено комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет» (приказ № 1 от 30.01.2018).

Математическую обработку данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с критерием Тьюки для выборок равных объемов, а также U-теста, с помощью которого подтверждали достоверность различий при отклонении распределения от нормального.

Результаты и обсуждение

Длительное введение ТАА вызвало статистически значимое уменьшение массы тела животных. У крыс группы 2 она составила $257,5 \pm 8,66$ г, группы 3 – $291,3 \pm 11,64$ г против $438,1 \pm 18,54$ г в контроле ($p < 0,05$). Это может быть связано с различиями в использовании энергетических субстратов и эффективности анаболизма. При введении ТАА на срок 1 месяц зарегистрировано возрастание соматического индекса печени в 1,54 раза, а на срок 3 месяца – в 1,44 раза.

При микроскопическом исследовании выявлено, что печень контрольных животных имеет сохраненную балочную структуру долек, вокруг портальных триад и центральных вен выявлялись тонкие прослойки соединительной ткани. У животных группы 2 преимущественно периферически наблюдалась выраженная лимфоцитарная инфильтрация, которая нередко охватывала и другие области дольки вплоть до портальных трактов. В зонах инфильтрации среди круглоклеточных элементов часто присутствовали нейтрофильные лейкоциты, а также выявлялась гиперплазия стромальных клеток и основного вещества соединительной ткани. Расположенные внутри инфильтратов гепатоциты характеризовались выраженными дистрофическими изменениями. Большинство из них имели увеличенные размеры, крупные просветленные ядра с гомогенной цитоплазмой, часто встречались двуядерные клетки. Нередко наблюдались картины гибели отдельных гепатоцитов, располагающихся в участках с интенсивной воспалительной инфильтрацией. Причем выявлялись как некробиотически измененные клетки со светлой однородной цитоплазмой и ядром-тенью, так и группы округлых апоптотных телец разного размера, содержащих базофильный материал. Окраска по Маллори показала избыточное отложение коллагеновых волокон преимущественно вокруг центральных вен с формированием тонких соединительнотканых септ, обычно не достигающих периферических областей долек (рис. 1).

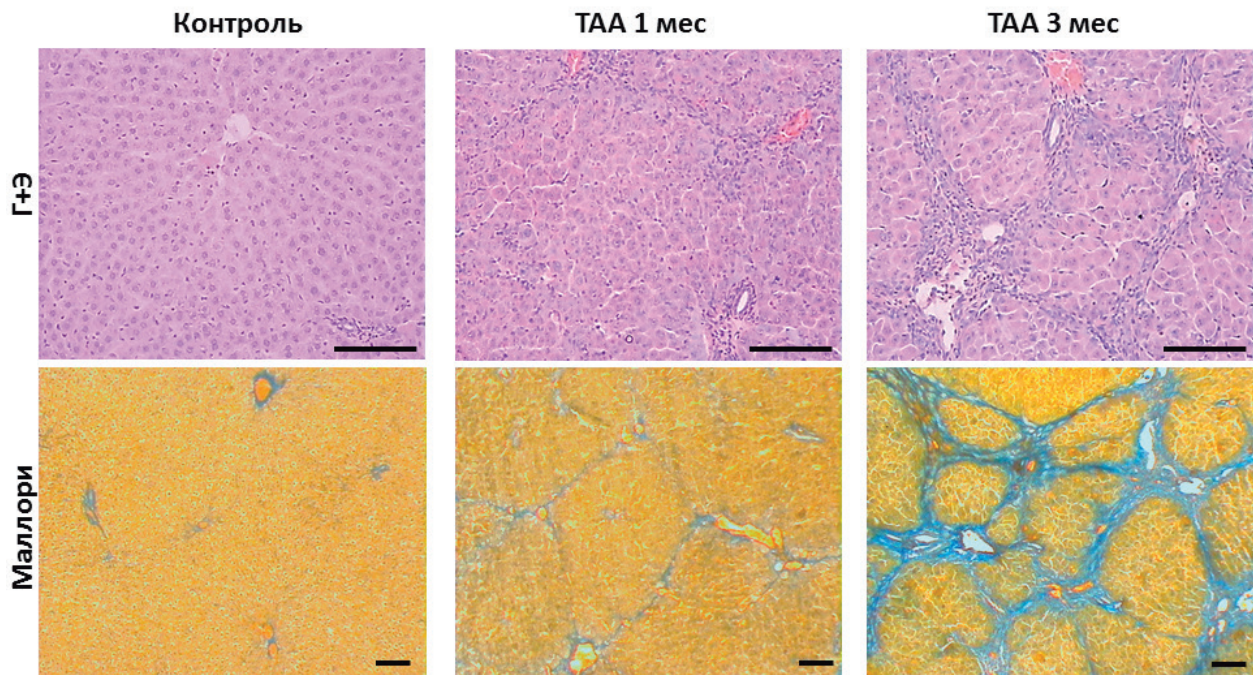


Рисунок 1. – Гистологическая картина печени крыс контрольной и экспериментальных групп. Окраска гематоксилином и эозином (верхний ряд). Окраска по Маллори (нижний ряд). Мерный отрезок равен 100 мкм
Figure 1. – Histological pattern of the liver of rats in control and experimental groups. Hematoxylin-eosin staining (top row), Mallory staining (bottom row). Measuring bar is 100 μ m

У животных группы 3 наблюдалась выраженная гиперплазия соединительной ткани с формированием в одних участках печени неполных септ, в других – массивных полных фиброзных септ, соединяющих центральные вены и портальные тракты, что приводило к формированию ложных долек (рис. 1). Интенсивная лимфомакрофагальная и полиморфноядерная инфильтрация выявлялась в соединительнотканых прослойках, а также нередко вне связи с ними. По ходу фиброзных септ отмечалось наличие

многочисленных липофусцинсодержащих макрофагов. Дистрофические изменения выявлялись в большинстве гепатоцитов и были более выраженными в клетках, располагающихся около фиброзных прослоек. Там же установлено наличие многоядерных гепатоцитов, а также нередко встречались гибнущие клетки. Отмечалось увеличение количества двуядерных гепатоцитов. Макроскопически печень мелкобугристая, уплотнена, край закруглен (рис. 2).

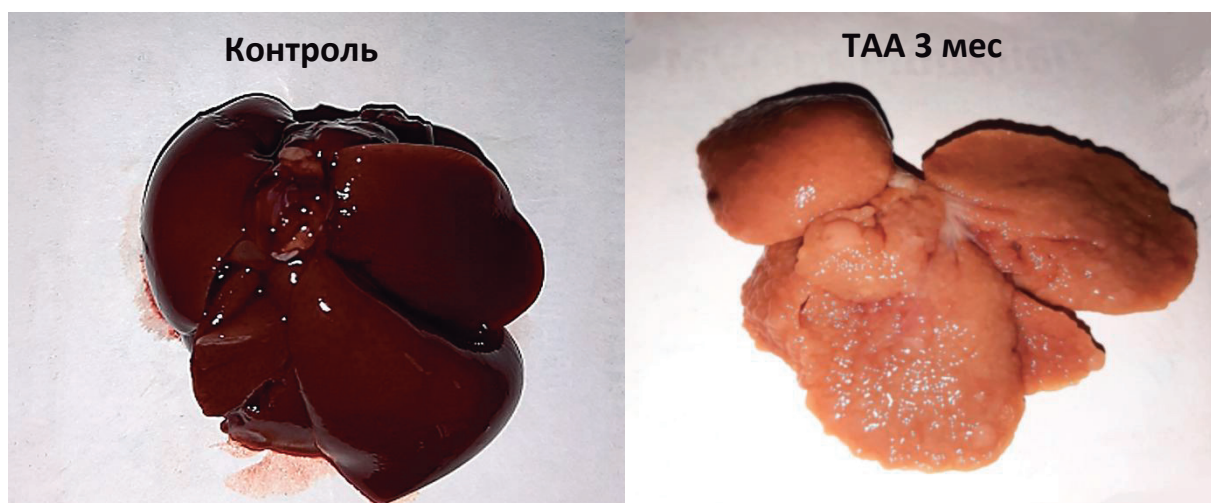


Рисунок 2. – Фотография печени крыс контрольной и опытной групп (ТАА 3 месяца)
Figure 2. – Picture of liver of rats of control and experimental (TAA 3 months) groups

Таблица – Показатели ПОЛ и уровни некоторых факторов антиоксидантной защиты в плазме крови крыс после длительного введения ТАА

Table – Indices of lipid peroxidation and levels of factors of anti-oxidant protection in the blood plasma of rats after prolonged administration of TAA

Показатели	Контроль	ТАА 1 месяц	ТАА 3 месяца
	1	2	3
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л)	3,03±0,147	9,48±0,765*	7,27±0,272*†
Триеновые конъюгаты (мкмоль/л)	0,88±0,038	4,14±0,125*	3,35±0,088*†
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	3,12±0,555	2,04±0,132	3,05±0,118†
Церулоплазмин (мг/л)	273,0±9,948	157,9±15,386*	137,4±36,593*
Каталаза (нмоль H ₂ O ₂ /мин · мг)	0,60±0,031	0,49±0,032*	0,96±0,042*†

Примечание – * – статистически достоверные различия в сравнении с контролем ($p < 0,05$), † – статистически достоверные различия между группами 2 и 3 ($p < 0,05$)

ТАА вызывал нарушение функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы в обеих опытных группах. Через 1 месяц в плазме крови крыс повышались уровни ДК и ТК, а концентрация МДА имела лишь тенденцию к снижению. Такое состояние свободнорадикальных процессов сопровождалось достоверным снижением уровня церулоплазмина и активности каталазы. Спустя 3 месяца введения ТАА наблюдалось также повышение уровней ДК, ТК, активности каталазы и снижение уровня церулоплазмина (табл.). При сравнении опытных групп между собой имеется статистически значимое повышение уровня МДА и снижение уровней ДК и ТК. Известно, что метаболиты ТАА истощают запас глутатиона, повышают продукцию активных форм кислорода, перекисей липидов и повреждают митохондрии [25].

Предполагаем, что использование ТАА в таком режиме дозирования может нарушать функционирование гепатоцитов через повышение

уровней ДК и ТК в плазме крови. Повышение активности каталазы выше контроля при введении ТАА на срок 3 месяца, вероятно, обусловлено адаптацией к действию гепатотоксина.

Выводы

Введение экспериментальным животным ТАА, вводимого через день в дозе 200 мг/кг, через 1 месяц вызывает в печени значительные воспалительные изменения, а через 3 месяца приводит к развитию мелкоузлового цирроза печени, характеризующегося выраженным фиброзом с перестройкой дольковой структуры органа, к увеличению содержания в плазме диеновых/триеновых конъюгатов и активности каталазы, снижению уровня церулоплазмина при неизменном уровне малонового диальдегида. Используемая модель адекватна с точки зрения надежности получения выраженной морфологической картины цирроза и возможностей экстраполяции результатов исследований на человека.

References

- Skuratov AG, Lyzikov AN, Voropaev EV, Achinovich SL, Osipov BB. Jeksperimentalnoe modelirovanie toksicheskogo povrezhdenija pečeni [Experimental modeling of toxic hepatic injury]. *Problemy zdorovja i jekologii*. 2011;4(30):27-33. (Russian).
- Osipov BB, Lyzikov AN, Skuratov AG, Prizentsov AA. Toksiko-alimentarnaja model' cirroza pečeni u krys [Toxic-alimentary model of liver cirrhosis in rats]. *Problemy zdorovja i jekologii*. 2018;1(55):62-66. (Russian).
- Shea SM, Manseau EJ. Experimental toxic cirrhosis in the rats. Kinetics of hepatocyte proliferation during intermittent thioacetamide intoxication. *Am. J. Pathol.* 1968;52(1):55-68.
- Shirin H, Sharvit E, Aeed H, Gavish D, Bruck R. Atorvastatin and rosuvastatin do not prevent thioacetamide induced liver cirrhosis in rats. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(2):241-248. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.241.
- Bhakuni GS, Bedi O, Bariwal J, Deshmukh R, Kumar P. Animal models of hepatotoxicity. *Inflamm. Res.* 2016;65(1):13-24. doi: 10.1007/s00011-015-0883-0.
- French SW, Miyamoto K, Tsukamoto H. Ethanol-induced hepatic fibrosis in the rat: role of the amount of dietary fat. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1986;10:135-195. doi: 10.1111/j.1530-0277.1986.tb05175.x.
- Muriel P, Ramos-Tovar E, Montes-Páez G, Buendía-Montaño LD. Experimental models of liver damage mediated by oxidative stress. In: Muriel P, editor. *Liver Pathophysiology. Therapies and Antioxidants*. 1 st. ed. Mexico: Academic press; 2017. p. 529-546.
- Debnath S, Ghosh S, Hazra B. Inhibitory effect of *Nymphaea pubescens* Willd: flower extract on carrageenan-induced inflammation and CCl₄-induced hepatotoxicity in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2013;59:485-491. doi: 10.1016/j.fct.2013.06.036.
- Berger LM, Bhatt H, Combes B, Estabrook RW. CCl₄-induced toxicity in isolated hepatocytes: the importance of direct solvent injury. *Hepatology*. 1986;6:36-45. doi: 10.1002/hep.1840060108.
- Lebedeva EI. Dinamika i polovye razlichija biohimicheskikh izmenenij v syvorotke krovi pri jeksperimentalnom toksicheskom cirroze. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2014;13(5):23-31. (Russian).
- Mahiliavets EV, Garelik PV, Zimatkin SM, Anufrik SS, Prokopchik NI. Morfologija pečeni pri CCl₄-inducirovannom cirroze pod vlijaniem fotodinamicheskoj terapii [Liver morphology at the CCl₄-induced cirrhosis under the influence of photodynamic therapy]. *Problemy zdorovja i jekologii*. 2015;1(43):71-75. (Russian).
- Liu Y, Meyer C, Xu C, Weng H, Hellerbrand C, ten Dijke P, Dooley S. Animal models of chronic liver diseases. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013;304(5):G449-G468. doi: 10.1152/ajpgi.00199.2012.
- Liedtke Ch, Luedde T, Sauerbruch T, Scholten D, Streeck K,

- Tacke F, Tolba R, Trautwein C, Trebicka J, Weiskirchen R. Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2013;6(1):Art. 19. doi: 10.1186/1755-1536-6-19.
14. Tsukamoto H, Horne W, Kamimura S, Niemela O, Parkkila S, Yla-Herttuala S, Brittenham GM. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron. *J. Clin. Invest*. 1995;1:620-630. doi: 10.1172/JCI118077.
 15. French SW. How to prevent alcoholic liver disease. *Exp. Mol. Pathol*. 2015;98(2):304-307. doi: 10.1016/j.yexmp.2015.03.007.
 16. Kulbekov EF, Kulbekova JuE. Gepatoprotektoornoe dejstvie timalina i suspenzii krasnogo kostnogo mozga pri jeksperimentalnom toksicheskom gepatite u krys [Hepatoprotective action of thymalinum and suspension of red bone marrow in treating experimental toxic hepatitis of rats]. *Farmacija i farmakologija*. 2014;5(6):24-28. doi: 10.19163/2307-9266-2014-2-5(6)-24-28. (Russian).
 17. Osikov MV, Makarova EA. Patofiziologicheskie aspekty modelirovanija ostroj pechenochnoj nedostatochnosti [Pathophysiological aspects of acute liver failure modeling]. *Vestnik Juzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of South Ural State University]. 2010;6(182):105-110. (Russian).
 18. Li Xi, Benjamin S, Alexander B. Reproducible production of thioacetamide-induced macronodular cirrhosis in the rat with no mortality. *J. Hepatol*. 2002;36(4):488-493. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00011-9.
 19. Wallace MC, Hamesch K, Lunova M, Kim Y, Weiskirchen R, Strnad P, Friedman SL. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats. *Lab. Anim*. 2015;49(1):21-29. doi: 10.1177/0023677215573040.
 20. Dashti H, Jeppsson B, Hägerstrand I, Hultberg B, Srinivas U, Abdulla M, Bengmark S. Thioacetamide- and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Eur. Surg. Res*. 1989;21:83-91. doi: 10.1159/000129007.
 21. Müller A, Machnik F, Zimmermann T, Schubert H. Thioacetamide-induced cirrhosis-like liver lesions in rats – usefulness and reliability of this animal model. *Exp. Pathol*. 1988;34(1):229-236. doi: 10.1016/s0232-1513(88)80155-5.
 22. Munoz Torres E, Paz Bouza JI, López Bravo A, Abad Hernández MM, Carrascal Marino E. Experimental thioacetamide-induced cirrhosis of the liver. *Histol. Histopathol*. 1991;6(1):95-100.
 23. Kabiri N, Setorki M, Darabi MA. Protective effects of Kombucha tea and silimarin against thioacetamide induced hepatic injuries in Wistar rats. *World Appl. Sci. J*. 2013;27(4):524-532. doi: 10.5829/idosi.wasj.2013.27.04.38.
 24. Zhang F, Ni Y, Yuan Y, Yin W, Gao Y. Early urinary candidate biomarker discovery in a rat thioacetamide-induced liver fibrosis model. *Science China Life Sciences*. 2018;61(11):1369-1381. doi: 10.1007/s11427-017-9268-y.
 25. Wallace MC, Hamesch K, Lunova M, Kim Y, Weiskirchen R, Strnad P, Friedman SL. Standard operating procedures in experimental liver research: thioacetamide model in mice and rats. *Lab. Anim*. 2015;49(1):21-29. doi: 10.1177/0023677215573040.
 26. Volkova OV, Eleckij JuK. Osnovy gistologii s gistologicheskoy tehnikoj. 2nd ed. Moskva: Medicina; 1982. 304 p. (Russian).
 27. Volchegorskij IA, Nalimov AG, Jarovinskiy BG, Lifshits RI. Sopotavlenie razlichnyh podhodov k opredeleniju produktov POL v gepatan-izopropanolnyh jekstraktah krovi. *Voprosy medicinskoj himii*. 1989;35(1):127-131. (Russian).
 28. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskoj laboratornoj diagnostike. Vol. 1. Minsk: Interpresservis; 2003. 495 p. (Russian).
 29. Koroljuk MA, Ivanova LI, Majorova IT. Metod opredelenija aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-19. (Russian).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Новгородская Яна Иосифовна; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: yananovogrodskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9505-6717

Островская Оксана Борисовна, канд. мед. наук, доц.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: astrowskaja@gmail.com;

Кравчук Римма Ивановна, канд. биол. наук; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: rimma.kravchuk@yandex.ru

Дорошенко Евгений Михайлович, канд. биол. наук, доц.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: dgi03@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9939-8749

Гуляя Ирина Эдвардовна, канд. биол. наук; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: irinagulyai@gmail.com

Алещик Анастасия Юрьевна; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: Aleshik_a@gmail.ru

Шалесная Снежана Яновна; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: Shalesnaja@mail.ru

Курбат Михаил Николаевич, канд. мед. наук, доц.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: vvmisha@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Novogrodskaya Yana; Grodno State Medical University; e-mail: yananovogrodskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9505-6717

Astrowskaja Aksana, PhD (Medicine); Grodno State Medical University; e-mail: astrowskaja@gmail.com

Kravchuk Rimma, PhD (Biology); Grodno State Medical University; e-mail: rimma.kravchuk@yandex.ru

Doroshenko Yevgeny, PhD (Biology), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: dgi03@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9939-8749

Huljai Iryna, PhD (Biology); Grodno State Medical University; e-mail: irinagulyai@gmail.com

Aleshchik Anastasiya, PhD (Biology); Grodno State Medical University; e-mail: Aleshik_a@gmail.ru

Shalesnaja Snizhanna; Grodno State Medical University; e-mail: Shalesnaja@mail.ru

Kurbat Mikhail, PhD (Biology), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: vvmisha@mail.ru

Поступила: 06.05.2020

Принята к печати: 12.05.2020

Received: 06.05.2020

Accepted: 12.05.2020