

*А.И. Зудова^{1,2}, Т.А. Тимофеева², К.Б. Усарова², И.А. Гатина²,
Е.В. Казарина², М.В. Брагин², Е.А. Петри², А.А. Крейс²,
Е.А. Мухлынина¹, Л.В. Соломатина¹*

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

¹ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Неуклонный рост частоты встречаемости заболеваний сердца и поджелудочной железы, а также недостаток информации о влиянии парацетамола на структуру этих органов обуславливают необходимость изучения морфометрических изменений при отравлении данным препаратом, особенно в контексте перорального использования данного препарата и растущего числа случаев передозировки парацетамолом. Парацетамол, часто применяемый как обезболивающее и жаропонижающее средство, имеет узкий терапевтический индекс, что делает его токсичность особенно актуальной темой для клинических и патофизиологических исследований. **Цель исследования.** Проанализировать морфометрические изменения в поджелудочной железе и миокарде мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом. **Материалы и методы.** Эксперимент проводился на мышах-самцах линии C57Bl/6 (n=21), разделенных на интактную, контрольную и экспериментальную группы. Экспериментальной группе однократно, внутривенно вводили парацетамол (600 мг/кг), контрольной – физиологический раствор. Через 6 часов изымали поджелудочную железу и сердце для гистологического и морфометрического исследований. **Выводы.** При остром отравлении парацетамолом у мышей C57Bl/6 на ранних сроках (через 6 часов) не отмечается морфометрических и гистологических признаков развития дистрофически-некротических изменений в сердце или острого панкреатита в поджелудочной железе.

Ключевые слова: морфометрические изменения, миокард, поджелудочная железа, отравление парацетамолом

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Зудова Алевтина Игоревна

tina.zudova@mail.ru

Дата поступления 24.04.2025

Образец цитирования: Зудова А.И., Тимофеева Т.А., Усарова К.Б., Гатина И.А., Казарина Е.В., Брагин М.В., Петри Е.А., Крейс А.А., Мухлынина Е.А., Соломатина Л.В. Морфометрические изменения миокарда и поджелудочной железы при отравлении парацетамолом. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 3, с. 294–302, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-3-294-302

Введение

Парацетамол, часто применяемый как обезболивающее и жаропонижающее средство в клинической практике, имеет узкий терапевтический индекс, что делает его токсичность особенно актуальной темой для клинических и патофизиологических исследований. Отравление парацетамолом может приводить к различным системным нарушениям, затрагивающим не только печень — орган, напрямую

участвующий в метаболизме парацетамола, но и сердце, и поджелудочную железу [1].

При отравлении данным препаратом тяжелой степени отмечается тахикардия и снижение артериального давления, появляются изменения на электрокардиограмме (ЭКГ). Еще возможными последствиями отравления могут быть повышение активности креатинкиназы и в редких случаях выявление кардиомиопатии [4]. Влияние токсического действия парацетамола на состояние поджелудочной железы проявляется в лекарственно-индуцированном панкреатите и других формах панкреатита с изменением морфометрических показателей. При действии препарата наблюдаются такие эффекты как: функциональное или структурное изменение протока поджелудочной железы, прямое цитотоксическое, иммуноопосредованное повреждение ткани органа, а также метаболические нарушения [3].

Кроме того, данный препарат может вызывать окислительный стресс и индуцировать воспалительные процессы, что в конечном итоге приводит к морфометрическим изменениям в этих органах [2]. Актуальность исследования морфометрических изменений в миокарде и поджелудочной железе при остром отравлении парацетамолом становится все более значимой на фоне растущего числа случаев токсикологических интоксикаций, связанных с чрезмерным употреблением парацетамола [3].

Неуклонный рост частоты встречаемости заболеваний сердца и поджелудочной железы, а также ограниченность данных о влиянии парацетамола на структуру этих органов (единичные работы в репрезентативных базах данных научной литературы) обуславливают необходимость изучения морфометрических изменений при отравлении парацетамолом. При этом стоит отметить, что модель, использующая мышей в качестве объекта исследования, превосходит другие экспериментальные модели, т.к. патофизиологический механизм острого отравления парацетамолом у мышей идентичен большинству звеньев патогенеза данного нарушения у человека и наиболее близко напоминает человеческую патофизиологию [5], поэтому данная модель часто используется для изучения механизмов лекарственного повреждения органов.

Цель исследования – проанализировать морфометрические изменения в поджелудочной железе и миокарде мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом.

Задачи исследования:

1. Оценить морфометрические показатели поджелудочной железы мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом;
2. Провести подсчет числа клеток в миокарде мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом;
3. Провести оценку первичных полученных результатов и соотнести с данными гистологического исследования.

Эксперимент проводился в виварии ИИФ УрО РАН при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию животных, в соответствии с принципами гуманности, изложенными в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУН ИИФ УрО РАН, протокол № 04/22 от 18 ноября 2022 г.

Мыши-самцы линии C57Bl/6 (n=21), в возрасте 10 недель, были случайным образом разделены на 3 группы по 7 мышей в каждой: 1 – интактная, 2 – контрольная, 3 – экспериментальная группы. Экспериментальной группе после 12-часового голодания однократно, внутрибрюшинно вводили раствор парацетамола (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 14 мг/мл в дозе 600 мг/кг массы тела. Контрольной группе вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Животных выводили из эксперимента через 6 часов.

Для проведения гистологического и морфометрического исследований были изъяты внутренние органы (поджелудочная железа, сердце) с фиксацией в 10% нейтральном формалине. После ткани подвергали получасовой промывке с дальнейшей стандартной гистологической проводкой в автоматизированном тканевом процессоре Leica TP 1020 (Leica Microsystems, Германия). Далее была проведена заливка кусочков органов в парафин и изготовление гистологических срезов. Для расчёта морфометрических показателей применяли окраску гематоксилин\эозином по стандартной методике с использованием автоматизированной системы Leica ST 5010 (Leica Microsystems, Германия). Анализ изображений срезов проводили на световом микроскопе Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия) с видеокамерой Leica DFC420 (Leica Microsystems, Германия).

Статистический анализ выполнен в программе GraphPad Prism 8.0.1.244 (Dotmatics, США). Проверка

распределения на соответствие нормальному закону проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, нормальным считалось распределение при уровне статистической значимости различий $p > 0,05$. Так как распределение данных в выборке отличалось от нормального, то данные исследования были представлены как медиана с межквартильным размахом $Me (Q_1-Q_3)$. Статистическая значимость определялась с использованием теста Краскела-Уоллиса, а затем U-теста Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование показало, что строение поджелудочной железы у контрольных и интактных животных соответствовало норме. У экспериментальных животных отравление парацетамолом не вызывало признаков воспаления в поджелудочной железе во всех периодах исследования. Гистоархитектоника органа сохранялась, геморрагические явления, иммунная инфильтрация тканей отсутствовали, деструктивные изменения ацинарных и островковых клеток не обнаруживались (рис. 1).

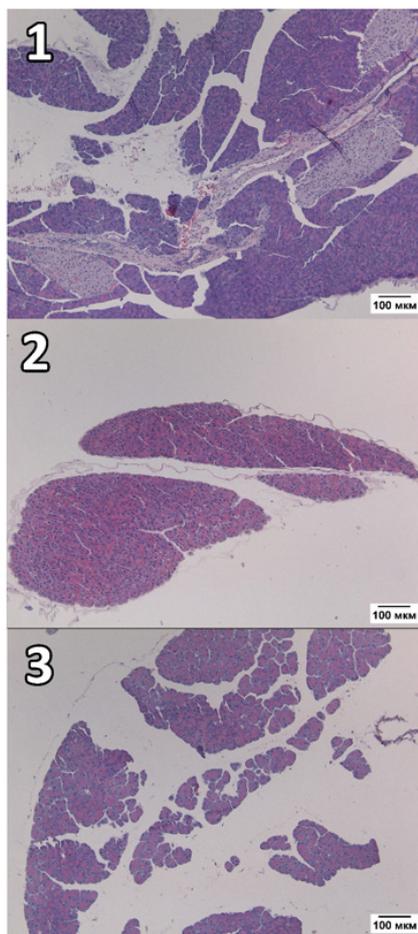


Рис. 1. Поджелудочная железа мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом
Примечание: Окрашивание гематоксилином и эозином; Увеличение $\times 100$; Размер контрольного отрезка 100 мкм; 1 – интактная, 2 – контрольная, 3 – экспериментальная группа.

Figure 1. Pancreas of C57Bl/6 mice with acute paracetamol poisoning
Note: Hematoxylin and eosin staining; Magnification $\times 100$; Control segment size 100 microns; 1 – intact, 2 – control, 3 – experimental group.

По результатам проведенного морфометрического исследования для поджелудочной железы мышей статистически значимые различия по критерию Краскела-Уоллиса отмечались по всем показателям (Таблица 1). При попарном сравнении между группами с применением критерия Манна-Уитни наблюдалось снижение клеточности в островках Лангерганса эндокринной части железы у экспериментальных животных относительно интактных после острой интоксикации парацетамолом, что может быть обусловлено внутриклеточными процессами синтеза и секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови животных с тяжелым поражением печени парацетамолом [6].

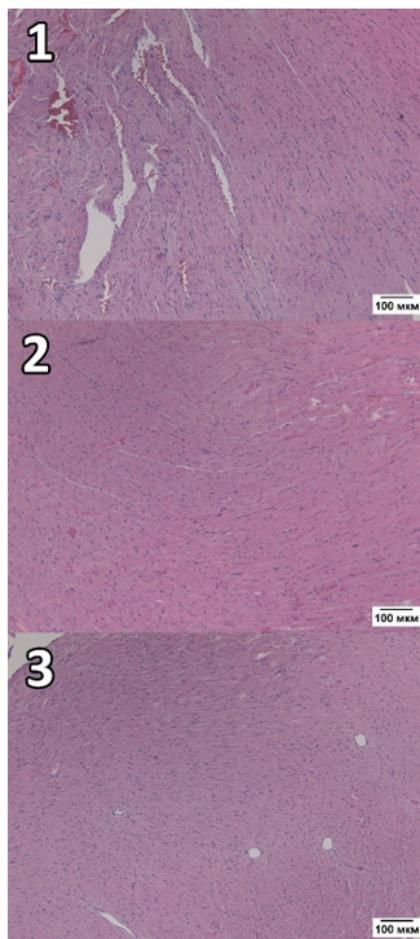


Рис. 2. Сердце мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом

Примечание: Окрашивание гематоксилином и эозином; Увеличение $\times 100$; Размер контрольного отрезка 100 мкм; 1 – интактная, 2 – контрольная, 3 – экспериментальная группа.

Figure 2. The heart of C57Bl/6 mice in acute paracetamol poisoning

Note: Hematoxylin and eosin staining; Magnification $\times 100$; Control segment size 100 microns; 1 – intact, 2 – control, 3 – experimental group.

Таблица 1

Морфометрические показатели миокарда и поджелудочной железы мышей C57Bl/6 при токсическом воздействии парацетамола Me (Q_1 - Q_3)

Table 1

Morphometric parameters of the myocardium and pancreas of C57Bl/6 mice under the toxic effects of paracetamol Me (Q_1 - Q_3)

Показатель	Интактная (n=7)	Контрольная (n=7)	Экспериментальная (n=7)	p-value
Число клеток в островках Лангерганса, кл/мм ²	11553,74 (9887,48-11972,92)	10945,9 (9184,44-11373,47)	9194,82 (9030,59 -9400,61)*	0,0366
Гомогенная зона ациноцита, %	64,30 (62,00-68,26)	56,44 (51,79-60,61)	54,58 (52,00-61,08)*	0,0317
Зимогенная зона ациноцита, %	35,70 (31,74-38,00)	43,56 (39,39-48,21)	45,42 (38,92-48,00)*	0,0317
ЯЦО в ациноцитах, у.е.	0,08 (0,07-0,09)	0,05 (0,05-0,06)	0,07 (0,05-0,08)	0,0247
Количество кардиомиоцитов, кл/мм ²	787,31 (612,79-907,54)	752,41 (558,49-907,54)	643,81 (519,71 - 845,49)	0,5596

Примечание: В таблице приведен уровень значимости (p-value) для критерия Краскела-Уоллиса; * – статистически значимое различие с интактной группой по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$); ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение.

Note: The table shows the significance level (p-value) for the Kruskal-Wallis test; * – statistically significant difference with the intact group according to the Mann-Whitney test ($p < 0.05$); NCR – nuclear-cytoplasmic ratio.

Морфометрические исследования указывали на повышение доли зимогенной зоны в ациноцитах экзокринной части железы через 6 часов после введения парацетамола. При этом ядерно-цитоплазматическое отношение в ацинарных клетках экспериментальных животных статистически значимо не повышалось на данный срок (табл. 1).

Таким образом, через 6 часов после введения парацетамола мышам C57Bl/6 не выявлено признаков развития острого панкреатита, что соотносится с неизменным уровнем амилазы в крови животных на данный срок [7].

Гистологическое строение сердца мышей C57Bl/6 исследуемых групп соответствовало норме. Гистоархитектоника органа сохранялась, геморрагические явления, иммунная инфильтрация тканей отсутствовали, дистрофические изменения миокарда не обнаруживались (рис. 2).

При подсчете количества кардиомиоцитов на единицу площади среза значимых различий у экспериментальных животных по отношению к обеим группам сравнения не наблюдалось (табл. 1), что указывает на отсутствие на ранних сроках отравления признаков повреждения миокарда экспериментальных животных.

Заключение

При остром отравлении парацетамолом у мышей C57Bl/6 на ранних сроках (через 6 часов) не отмечается морфометрических и гистологических признаков развития дистрофически-некротических изменений в сердце или острого панкреатита в поджелудочной железе.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №24-25-00469 «Роль системного воспаления в патогенезе отравления ацетаминофеном (N-ацетил-пара-аминофенолом)»

ЛИТЕРАТУРА

1. Ralapanawa U., Jayawickreme K.P., Ekanayake E.M., Dissanayake A.M. A study on paracetamol cardiotoxicity. BMC Pharmacol Toxicol. 2016; 17:30.
2. Saeedi B.J., Hunter-Chang S., Luo L., Li K., Liu K.H., Robinson B.S. Oxidative stress mediates end-organ damage in a novel model of acetaminophen-toxicity in Drosophila. Sci Rep. 2022; 12:19.
3. Остроумова О.Д., Акимова Е.С., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит: патогенетические механизмы. Сибирское медицинское обозрение. 2021; 3:35-43.
4. Зобнин Ю.В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение // Иркутск: Министерство здравоохранения российской федерации, комитет здравоохранения администрации иркутской области, иркутский медицинский университет. 2002. С.37.
5. Jaeschke H., Xie Y., McGill M.R. Acetaminophen-induced liver injury: from animal models to humans. J Clin Transl Hepatol. 2014. 2(3):153-161.
6. Ferguson D.V., Roberts D.W., Han-Shu H., Andrews A., Benson R.W., Bucci T. J., Hinson J.A. Acetaminophen-induced alterations in pancreatic beta cells and serum insulin concentrations in B6C3F1 mice. Toxicology and applied pharmacology. 1990. 104: 225–234.
7. Зудова А. И., Мухлынина Е. А., Гетте И. Ф., Соломатина Л. В. Изменение гематологических и биохимических показателей крови мышей C57Bl/6 при остром отравлении парацетамолом. Сибирский научный медицинский журнал. 2025; 45(1):86-93.

Авторы

Зудова Алевтина Игоревна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ассистент кафедры нормальной физиологии
tina.zudova@mail.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Тимофеева Татьяна Александровна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студентка института клинической медицины
timofeevatania24@gmail.com
Екатеринбург, Российская Федерация

Усарова Камила Бахрузовна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студентка института клинической медицины
kamilausarova47@gmail.com
Екатеринбург, Российская Федерация

Гатина Ирина Александровна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студентка института клинической медицины
ira.gatina.04@mail.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Казарина Елизавета Витальевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студентка института клинической медицины
aazzaazz69.40@gmail.com
Екатеринбург, Российская Федерация

Брагин Максим Владимирович
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студент института клинической медицины
Braginmaxim11@mail.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Петри Екатерина Александровна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студентка института клинической медицины
Petriekaterina01@gmail.com
Екатеринбург, Российская Федерация

Крейс Алина Александровна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Студентка института клинической медицины
kreal1702@yandex.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Мухлынина Елена Артуровна
ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии
elena.mukhlynina@yandex.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Соломатина Лилия Владимировна

ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления

slv10@list.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

*A.I. Zudova^{1,2}, T.A. Timofeeva², K.B. Usarova², I.A. Gatina²,
E.V. Kazarina², M.V. Bragin²,
E.A. Petri², A.A. Kreis², E.A. Mukhlynina¹, L.V. Solomatina¹*

MORPHOMETRIC CHANGES OF THE MYOCARDIUM AND PANCREAS IN PARACETAMOL POISONING

¹Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Yekaterinburg, Russian Federation;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. The steady increase in the incidence of heart and pancreatic diseases, as well as the lack of information on the effect of paracetamol on the structure of these organs, necessitate the study of morphometric changes in poisoning with this drug, especially in the context of oral use of this drug and the growing number of cases of paracetamol overdose. Paracetamol, often used as an analgesic and antipyretic, has a narrow therapeutic index, which makes its toxicity a particularly relevant topic for clinical and pathophysiological research. **The purpose of the study.** To analyze morphometric changes in the pancreas and myocardium of C57Bl/6 mice with acute paracetamol poisoning. **Materials and methods.** The experiment was conducted on male C57Bl/6 mice (n=21), divided into intact, control, and experimental groups. Paracetamol (600 mg/kg) was administered intraperitoneally to the experimental group, and saline solution was administered to the control group. After 6 hours, the pancreas and heart were removed for histological and morphometric studies. **Conclusions.** In acute paracetamol poisoning in C57Bl/6 mice in the early stages (after 6 hours) There are no morphometric and histological signs of dystrophic-necrotic changes in the heart or acute pancreatitis in the pancreas.

Keywords: morphometric changes, myocardium, pancreas, paracetamol poisoning

There is no conflict of interest

Contact information of the author responsible for correspondence:

Alevtina I. Zudova

tina.zudova@mail.ru

Received 24.04.2025

For citation: Zudova A.I., Timofeeva T.A., Usarova K.B., Gatina I.A., Kazarina E.V., Bragin M.V., Petri E.A., Kreis A.A., Mukhlynina E.A., Solomatina L.V. Morphometric changes of the myocardium and pancreas in paracetamol poisoning. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 3, pp. 294–302. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-3-294-302 (In Russ)

REFERENCES

1. Ralapanawa U., Jayawickreme K.P., Ekanayake E.M., Dissanayake A.M. A study on paracetamol cardiotoxicity. BMC Pharmacol Toxicol. 2016; 17:30.
2. Saeedi B.J., Hunter-Chang S., Luo L., Li K., Liu K.H., Robinson B.S. Oxidative stress mediates end-organ damage in a novel model of acetaminophen-toxicity in Drosophila. Sci Rep. 2022; 12:19.
3. Ostroumova O.D., Akimova E.S., Kochetkov A.I. Drug-induced acute pancreatitis: pathogenetic mechanisms. Siberian Medical Review. 2021. 3:35-43.

4. Zobnin Yu.V. Paracetamol poisoning: clinical features, diagnostics, treatment // Irkutsk: Ministry of Health of the Russian Federation, Health Committee of the Irkutsk Region Administration, Irkutsk Medical University. 2002. P. 37.
5. Jaeschke H, Xie Y, McGill MR. Acetaminophen-induced Liver Injury: from Animal Models to Humans. *J Clin Transl Hepatol*. 2014. 2(3):153-161.
6. Ferguson D.V., Roberts D.W., Han-Shu H., Andrews A., Benson R.W., Bucci T.J., Hinson J.A. Acetaminophen-induced alterations in pancreatic beta cells and serum insulin concentrations in B6C3F1 mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 1990. 104:225-234.
7. Zudova A.I., Mukhlynina E.A., Gette I.F., Solomatina L.V. Changes in haematological and biochemical blood parameters of C57Bl/6 mice in acute paracetamol poisoning. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025; 45(1):86-93.

Authors

Alevtina I. Zudova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Assistant of the Department of Normal Physiology of the Ural State Medical University, Junior Researcher Laboratory of Inflammation Immunology IIF UB RAS

tina.zudova@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Tatyana A. Timofeeva

Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Student of the Institute of Clinical Medicine

timofeevatania24@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Kamila B. Usarova

Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Student of the Institute of Clinical Medicine

kamilausarova47@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Irina A. Gatina

Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Student of the Institute of Clinical Medicine

ira.gatina.04@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Elizaveta V. Kazarina

Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Student of the Institute of Clinical Medicine

aazzaazz69.40@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Maxim V. Bragin

Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Student of the Institute of Clinical Medicine

Braginmaxim11@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Ekaterina A. Petri

Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health

Student of the Institute of Clinical Medicine
Petriekaterina01@gmail.com
Yekaterinburg, Russian Federation

Alina A. Kreys
Ural State Medical University of the Russian Ministry of Health
Student Institute of Clinical Medicine
kreal1702@yandex.ru
Yekaterinburg, Russian Federation, 620028

Elena A. Mukhlynina
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
PhD, Senior Researcher, Laboratory of Morphology and Biochemistry, IPh UB RAS
elena.mukhlynina@yandex.ru
Yekaterinburg, Russian Federation

Liliya V. Solomatina
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
PhD, Senior Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology, IPh UB RAS
slv10@list.ru
Yekaterinburg, Russian Federation