



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ

Давронов Рахмон Давронович

<https://orcid.org/0009-0007-7033-9893>

davronov.raxmon@bsmi.uz

Холбоев Норбек Алиниезович

xolboyevnorbek452@gmail.com

<https://orcid.org/0009/0003/4177/7684>

Термезский университет экономики и сервиса, Термез, Узбекистан

Холмаматова Сарвиноз Отабековна Alfraganus University

студентка факультета лечебного дела и педиатрии

xolmamatovasarvinoz01@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-9820-0116>

АННОТАЦИЯ

В статье представлена сравнительная характеристика морфологических изменений слизистой оболочки желудка при различных видах экспериментального повреждения печени (токсическое – четырёххлористый углерод, ишемически-реперфузионное, холестатическое – лигирование общего желчного протока). С использованием гистологических (H&E, PAS, Van Gieson), иммуногистохимических (TNF- α , IL-6, VEGF, CD31) и электронно-микроскопических методов подробно изучены изменения эпителия, железистого аппарата, сосудистого русла, воспалительного инфильтрата и микроциркуляции слизистой желудка. Установлено, что повреждение печени существенно усиливает степень дистрофии, эрозивно-язвенных поражений, геморрагий и нарушений микроциркуляции в желудке. Наиболее тяжёлые изменения наблюдались в моделях ишемии-реперфузии и токсического гепатита. Полученные результаты подтверждают патогенетическую связь по оси печень–желудок (gut-liver axis) и имеют важное значение для ранней диагностики и профилактики желудочных осложнений при заболеваниях печени в клинической практике, особенно в условиях Узбекистана, где распространённость хронических заболеваний печени остаётся высокой.

Ключевые слова: повреждение печени, слизистая оболочка желудка, морфологические изменения, экспериментальные модели, портальная гипертензивная гастропатия, эрозия, язва, микроциркуляция, воспалительные медиаторы, gut-liver axis.

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF GASTRIC MUCOSA IN EXPERIMENTAL LIVER INJURY

Termez University of Economics and Service, Termez, Uzbekistan

ABSTRACT

This study presents a comparative characterization of morphological alterations in the gastric mucosa under various experimental models of liver injury, including toxic (carbon tetrachloride-induced), ischemic-reperfusion, and cholestatic (bile duct ligation) damage. Histological (H&E, PAS, Van Gieson), immunohistochemical (TNF- α , IL-6, VEGF, CD31), and electron-microscopic techniques were used to examine changes in the gastric epithelium, glandular apparatus, vascular bed, inflammatory infiltrate, and microcirculation. Liver injury was shown to significantly exacerbate the severity of epithelial dystrophy, erosive-ulcerative lesions, hemorrhages, and microcirculatory disturbances in the gastric mucosa. The most severe pathological changes were observed in the ischemia-reperfusion and toxic hepatitis models. These findings confirm the pathogenetic relationship along the liver–stomach axis (gut–liver axis) and underscore its clinical relevance for



early diagnosis and prevention of gastric complications in patients with liver diseases, particularly in Uzbekistan, where chronic liver pathology remains highly prevalent.

Keywords: liver injury, gastric mucosa, morphological changes, experimental models, portal hypertensive gastropathy, erosion, ulcer, microcirculation, inflammatory mediators, gut–liver axis.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между патологией печени и желудочно-кишечного тракта (gut-liver axis) является одной из ключевых проблем современной гепатологии и гастроэнтерологии [1, 2]. Повреждение печени (токсический гепатит, цирроз, ишемия-реперфузия, холестаз) приводит к развитию дистрофических, эрозивно-язвенных и геморрагических изменений слизистой оболочки желудка [3, 4]. Основные патогенетические механизмы включают: портальную гипертензию, системное воспаление (повышение TNF- α , IL-6), оксидативный стресс, эндотоксинемию и нарушение микроциркуляции [5, 6]. Портальная гипертензивная гастропатия (ПГГ) является причиной острых желудочно-кишечных кровотечений в 20–50% случаев цирроза печени [7, 8]. В экспериментальных моделях на крысах (CCl₄, лигирование желчного протока, временная окклюзия портальной вены) морфологические изменения слизистой желудка изучены достаточно подробно [9–11]. В Узбекистане хронические заболевания печени (вирусные гепатиты В и С, алкогольный цирроз, токсические поражения) остаются высоко распространёнными [12], что делает актуальным изучение желудочных осложнений. Настоящее исследование посвящено сравнительному анализу морфологических изменений слизистой желудка при различных видах экспериментального повреждения печени.

Цель исследования: провести сравнительный морфологический анализ изменений слизистой оболочки желудка при различных экспериментальных моделях повреждения печени и выявить патогенетические механизмы, имеющие значение для клинической практики в Узбекистане.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 80 самцах крыс линии Wistar (масса 200–250 г). Животные содержались в соответствии с Хельсинкской декларацией и законодательством Республики Узбекистан. Модели повреждения печени:

1. Токсический гепатит и цирроз — CCl₄ (50% раствор в оливковом масле, 1 мл/кг внутривентрально, 2 раза в неделю, 8 недель) [10, 13].
2. Ишемия-реперфузия — временная окклюзия портальной вены на 45 минут с последующей 120-минутной реперфузией [14].
3. Холестаз — лигирование общего желчного протока (bile duct ligation, BDL) на 14 суток [15, 16].
4. Контрольная группа — ложная операция (sham).

После эвтаназии забор материала из желудка и печени. Методы исследования:

- Гистология: окрашивание H&E, PAS, Van Gieson.
- Иммуногистохимия: антитела к TNF- α , IL-6, VEGF, CD31 (маркер эндотелия).
- Электронная микроскопия: ультраструктурные изменения (митохондрии, ЭПР, апоптоз).
- Морфометрия: площадь эрозий (ImageJ), плотность инфильтрата, степень дилатации сосудов.

Статистическая обработка: SPSS 26.0, ANOVA, критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$.

Результаты. Во всех экспериментальных группах наблюдались морфологические изменения слизистой желудка, но степень выраженности существенно различалась.

Таблица 1. Основные морфологические изменения слизистой оболочки желудка (балльная оценка 0–4, $M \pm m$)

Показатель	Контроль	CCl ₄ (токсический)	Ишемия-реперфузия	Холестаз (BDL)	p-уровень
Дистрофия и некроз эпителия	0,1 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,3***	3,8 $\pm$ 0,4***	2,6 $\pm$ 0,5***	<0,001
Атрофия и гиперплазия желез	0,2 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,4***	3,5 $\pm$ 0,3***	2,2 $\pm$ 0,6**	<0,001
Площадь эрозий/язв (мм ²)	0	8,5 $\pm$ 1,2***	12,3 $\pm$ 1,8***	5,4 $\pm$ 1,1***	<0,001
Геморрагии и дилатация сосудов	0,3 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,5***	4,0 $\pm$ 0,4***	3,0 $\pm$ 0,7***	<0,001
Воспалительный инфильтрат (нейтрофилы)	0,4 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,4***	4,2 $\pm$ 0,3***	2,8 $\pm$ 0,6***	<0,001
Нарушение микроциркуляции (CD31)	0,1 $\pm$ 0,1	3,2 $\pm$ 0,5***	3,9 $\pm$ 0,4***	2,5 $\pm$ 0,7**	<0,001

(* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем)

Пояснение к таблице 1: Наиболее тяжёлые изменения зафиксированы в модели ишемии-реперфузии (площадь эрозий 12,3 мм², воспаление 4,2 балла), что связано с оксидативным стрессом и реперфузионным повреждением [14]. В токсической модели (CCl₄) преобладали воспаление и дистрофия (экспрессия TNF- α в 3 раза выше нормы) [13]. При холестазах изменения были умеренными, но геморрагии и дилатация сосудов выражены сильнее из-за действия желчных кислот [15, 16].

Таблица 2. Иммуногистохимические показатели (интенсивность экспрессии, %)

Маркер	Контроль	CCl ₄	Ишемия-реперфузия	Холестаз
TNF- α	5 $\pm$ 2	65 $\pm$ 8***	78 $\pm$ 7***	45 $\pm$ 9***
IL-6	8 $\pm$ 3	58 $\pm$ 10***	72 $\pm$ 9***	40 $\pm$ 8***
VEGF (сосуды)	10 $\pm$ 4	70 $\pm$ 12***	82 $\pm$ 10***	55 $\pm$ 11***
CD31 (эндотелий)	95 $\pm$ 5	45 $\pm$ 8***	35 $\pm$ 7***	60 $\pm$ 9***

Пояснение к таблице 2: Максимальная экспрессия провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и VEGF наблюдалась в группе ишемии-реперфузии, что свидетельствует о выраженной воспалительной и сосудистой реакции. Снижение CD31 указывает на повреждение эндотелия и нарушение микроциркуляции [7, 8].

Электронно-микроскопические данные: в токсической и ишемической моделях выявлены набухание митохондрий, расширение эндоплазматического ретикулаума, увеличение лизосом и признаки апоптоза (активация каспазы-3). При холестазах отмечалась аккумуляция желчных кислот с повреждением мембран эпителиальных клеток [15].

Обсуждение. Повреждение печени влияет на слизистую желудка через несколько механизмов:

1. Портальная гипертензия $\rightarrow$ венозный стаз, дилатация сосудов, геморрагии [7, 8, 10].
2. Системное воспаление (цитокиновый шторм — TNF- α , IL-6) [5, 6].



3. Эндотоксинемия и бактериальная транслокация (нарушение кишечного барьера) [1, 2].

4. Оксидативный стресс и дисбаланс оксида азота [14].

Полученные данные согласуются с литературными: в модели CCl₄ усиливается эрозивное поражение [13], при BDL — действие желчных кислот [15, 16], при ишемии-реперфузии — нейтрофильная инфильтрация [14]. Эти изменения имеют сходство с клинической портальной гипертензивной гастропатией [7, 8].

Клиническое значение для Узбекистана. В Узбекистане хронические заболевания печени (вирусные гепатиты В и С, алкогольный цирроз) остаются высоко распространёнными (5–8% населения) [12]. Желудочные осложнения развиваются в 30–50% случаев. Результаты исследования обосновывают необходимость ранней эндоскопии и биопсии желудка у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Профилактика включает: ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол), антиоксиданты (N-ацетилцистеин, витамин Е) и пробиотики [17, 18]. Все препараты доступны в аптеках «Dori-Darmon» по цене 30 000–150 000 сум/месяц. Рекомендуется включить скрининг слизистой желудка в национальные протоколы ведения пациентов с циррозом печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные модели повреждения печени приводят к выраженным морфологическим изменениям слизистой оболочки желудка. Наиболее тяжёлые поражения наблюдаются при ишемии-реперфузии и токсическом гепатите. Полученные данные подтверждают патогенетическую связь по оси печень–желудок и могут служить основой для разработки стратегий ранней диагностики и профилактики желудочных осложнений у пациентов с заболеваниями печени в клинической практике Узбекистана. В дальнейшем рекомендуется проведение клинко-морфологических корреляционных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wiest R., et al. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatol.* 2017;67(5):1084–1092. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.007
2. Tilg H., et al. The intestinal microbiota in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21(3):145–160. doi:10.1038/s41575-023-00865-5
3. Trebicka J., et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;75(Suppl 1):S87–S98. doi:10.1016/j.jhep.2021.06.012
4. Arab JP., et al. Gut microbiota and liver disease. *Hepatology.* 2023;78(2):567–582. doi:10.1097/HEP.0000000000000382
5. Berzigotti A., et al. Portal hypertension and gastric mucosa. *Hepatology.* 2023;77(4):1123–1135. doi:10.1002/hep.32645
6. Szabo G., et al. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 2023;164(6):878–890. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.012
7. Primignani M., et al. Portal hypertensive gastropathy: A review. *Dig Liver Dis.* 2016;48(5):465–472. doi:10.1016/j.dld.2016.01.004
8. Cubillas R., et al. Portal hypertensive gastropathy. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010;6(8):505–511. PMID: 20936120
9. Ohta M., et al. Gastric mucosal damage in portal hypertension. *J Gastroenterol.* 1994;29(3):253–259. doi:10.1007/BF02347521
10. Kawanaka H., et al. Portal hypertensive gastropathy in rats. *Dig Dis Sci.* 2003;48(9):1695–1701. doi:10.1023/A:1025468923454



11. Tanoue K., et al. Gastric mucosal microcirculation in portal hypertension. *Hepatology*. 1992;16(6):1425–1431. doi:10.1002/hep.1840160620
12. Lee FY., et al. Effects of carbon tetrachloride on gastric mucosa. *Hepatology*. 1993;18(5):1194–1200. doi:10.1002/hep.1840180525
13. Horie Y., et al. Ischemia-reperfusion injury and gastric mucosa. *Free Radic Biol Med*. 1997;23(5):799–808. doi:10.1016/S0891-5849(97)00068-4
14. Beck PL., et al. Bile duct ligation and gastric lesions. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1062–1070. doi:10.1016/0016-5085(94)90528-4
15. Министерство здравоохранения Республики Узбекистан. Статистический отчёт по заболеваниям печени, 2024.
16. Boll M., et al. CCl₄-induced liver injury and gastric changes. *Toxicol Lett*. 1999;109(1-2):71–78. doi:10.1016/S0378-4274(99)00123-5
17. Assimakopoulos SF., et al. Bile acids and gastric mucosal integrity. *World J Gastroenterol*. 2008;14(23):3672–3679. doi:10.3748/wjg.14.3672
18. Global Burden of Disease Liver Collaborators. Liver disease burden in Central Asia. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):345–356. doi:10.1016/S2468-1253(23)00045-7