Статья поступила в редакцию 17.12.2024 г. **DOI:** 10.24412/2687-0053-2025-1-52-60 **EDN:** CEMHCU

Информация для цитирования:
Толибова Г.Х., Крышня М.А., Мозговая Е.В. МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ, ВЛИЯЮЩЕЙ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ //Медицина в Кузбассе. 2025. №1. С. 52-60.

Толибова Г.Х., Крышня М.А., Мозговая Е.В.
Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
г. Санкт-Петербург, Россия

МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ, ВЛИЯЮЩЕЙ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Степень и интенсивность воздействия беременности на гепатобилиарную систему в научной литературе до сих пор остаются предметом для исследований. До сих пор существует корреляционная зависимость между функцией печени и исходом беременности. Даже умеренные изменения показателей функции печени (как перед наступлением беременности, так и на ранних сроках) могут привести к осложнениям, препятствующим благополучной беременности, родам и рождению здорового ребенка. В связи с этим, бесспорный интерес представляют разработки экспериментальных моделей, воспроизводящих поражение печени у животных. При анализе экспериментов на беременных особях закономерно лидирует индукция токсическими веществами, которые являются наиболее эффективными моделями, как для обнаружения характерных биохимических нарушений, возникающих при воздействии токсического агента, так и для поиска новых лекарственных средств, обладающих гепатопротекторными свойствами.
Экспериментальные исследования, направленные на изучение различных патологий гепатобилиарной системы, позволят сделать риски нарушения течения беременности у женщин измеряемыми, а мониторинг может стать важным шагом для профилактики заболеваемости и сохранения здоровья популяции путем снижения крайне негативных последствий для развития плода.
Ключевые слова: заболевания печени во время беременности; экспериментальные поражения печени у крыс; виды гепатотоксинов; модели повреждения печени у беременных животных

Tolibova G.Kh., Kryshnia M.A., Mozgovaia E.V.
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott, Saint Petersburg. Russia

EXPERIMENTAL RESEARCH MODELS IN THE STUDY OF LIVER PATHOLOGY AFFECTING PREGNANCY OUTCOMES

The degree and intensity of the effects of pregnancy on the hepatobiliary system in the scientific literature still remain a subject for research. Until now, there is a correlation between liver function and the outcome of pregnancy: even moderate changes in liver function indicators (both before pregnancy and in the early stages) can lead to complications that prevent a successful pregnancy, childbirth and the birth of a healthy child.
In this regard, the development of experimental models reproducing liver damage in animals is of indisputable interest. When analyzing experiments on pregnant individuals, induction by toxic substances, which are the most effective models, naturally leads both to detect characteristic biochemical disorders that occur when exposed to a toxic agent, and to search for new drugs with hepatoprotective properties.
Experimental studies aimed at studying various pathologies of the hepatobiliary system will make the risks of pregnancy disorders in women measurable, and monitoring can be an important step to prevent morbidity and preserve the health of the population by reducing extremely negative consequences for fetal development.
Key words: liver diseases during pregnancy; experimental liver lesions in rats; types of hepatotoxins; models of liver damage in pregnant animals

Научных статей и комплексных исследований, посвященных изучению эпидемиологии заболеваний печени, достаточно много, однако крайне редко встречается рассмотрение заболеваний печени у специфической группы пациентов — беременных женщин. Те немногие авторы, которые исследовали патологию гепатобилиарной системы у беременных, отмечают, что она встречается в развитых странах примерно у 3-5% от общего числа женщин с соматическими заболеваниями [1-3]. Серьезной проблемой для практических врачей является то, что не существует рекомендаций, направленных на раннее выявление нарушений функции печени у беременных, и, соответственно, рекомендаций по профилактике их негативных перинатальных последствий. Научную и практическую значимость имеет изуче-

ние воздействия патологии печени на плод. Согласно данным ряда исследований [2-6], даже незначительные изменения в сторону увеличения значений показателей печеночных ферментов не только на ранних сроках, но даже и перед наступлением беременности, может привести к развитию больших акушерских синдромов [1, 3].

При анализе экспериментов на беременных особях животного мира закономерно лидирует индукция токсическими веществами у крыс: общепризнано, что они могут быть использованы как для поиска нарушений работы биохимических процессов в организме, так и для тестирования средств, обладающих соответствующими лекарственными свойствами и гепатопротекторным эффектом [7, 8].

Экспериментальные модели поражения печени у беременных крыс являются важным инструментом для изучения заболеваний и разработки новых методов лечения. Перспективные исследования в данной области обещают значительно расширить наши знания и улучшить помощь беременным пациенткам с заболеваниями печени [4, 5].

Многочисленными клиническими исследованиями выявлена взаимосвязь нарушения функции печени с такими осложнениями беременности, как преэклампсия, невынашивание на разных сроках гестации, плацентарная недостаточность с формированием задержки роста плода, внутриутробная гипоксия плода, что увеличивает частоту родов путем кесарева сечения [9].

Также у потомства зафиксированы отставание физического и психомоторного развития, задержка становления условных рефлексов, ряд нарушений адаптивных реакций, что зачастую сопровождается дополнительной предрасположенностью к целому ряду заболеваний соматического, инфекционного и аллергического профиля [6].

В то же время, о патологии гепатобилиарной системы, которая манифестирует в 1 триместре, публикаций в литературе крайне мало. Отсутствует единый и общепризнанный подход к выявлению и лечению таких состояний, а несвоевременная диагностика данной патологии может нарушить течение беременности и оказать крайне негативное влияние на плод [5, 6].

В ходе научных исследований неоднократно были получены данные, подтверждающие наступление изменений функций гепатобилиарной системы в ходе беременности, что закономерно ведет к истощению ее резервных возможностей [1-6]. Основными причинами функциональных расстройств печени в первом триместре беременности являются неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), лекарственная гепатопатия (ЛГП) и рвота беременных (РБ). НАЖБП, в связи с общемировыми тенденциями в изменении структуры питания и роста ожирения популяции, становится все более и более распространенной причиной [1, 3, 7].

Согласно литературным данным [10], до 50% женщин в ходе беременности сталкиваются с чрезмерной рвотой беременных (ЧРБ). При тяжелой степени ЧРБ нарушения, связанные с нарушением функции печени, становятся первопричиной последующих патологических состояний, а также увеличивают частоту акушерских осложнений на поздних сроках беременности. В научной литературе анализируются данные по специфике и характеру этих осложнений у матерей и их потомства: по проценту распространенности у матерей лидируют плацентарная недостаточность, преэклампсия и преждевременные роды: 76,2%, 51,7% и 14,3%, соответственно. У детей, беременность которыми сопровождалась чрезмерной рвотой беременных (ЧБР), наблюдаются такие перинатальные патологии, как асфиксия новорожденных (11,0%), поражения нервной системы, преимущественно гипоксически-ишемического генеза (14,3%) и гипотрофия, наблюдаемая у более четверти новорожденных, в 26,5% случаев [10, 11].

Серьезную проблему представляет распространенность лекарственных гепатопатий. Рост использования лекарств, в том числе на постоянной основе, как на этапе планирования, так и во время самой беременности. Еще по данным исследований 2017 г. [11, 12], у беременных с установленной лекарственной гепатопатией в I триместре были зафиксированы следующие изменения: у 26,5% наблюдалась высокая частота невынашивания беременности, у 51,5% – преэклампсия, у 14% – преждевременные роды.

К сожалению, весьма высок процент заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени – она была диагностирована у порядка 10% женщин в возрасте 20-40 лет в целом по популяции. Есть различия по регионам: чуть ниже (16,2%) в странах запада и до 18,4% среди беременных женщин азиатского региона [13, 14]. При этом географическая специфика никак не влияет на риски возникновения и развития артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного диабета, преждевременных родов и послеродовых кровотечений [15, 16].

Цель исследования – обобщение и анализ результатов разработки экспериментальных моделей, моделирующих поражение печени у животных, имеющихся в современных отечественных и зарубежных источниках, на основе которых может появиться важный инструмент для детального изучения патологии печени у беременных и разработки новых методов их лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы и методы научного исследования формировались и структурировались на основе изучения отечественных и зарубежных профильных публикаций по акушерству и гинекологии, гистологии и патологической анатомии, опубликованных за последнее десятилетие (2014-2024 гг), что позволило авторам обобщить информацию по ключевым словам «экспериментальное повреждение печени», «заболевания печени у беременных», «модели повреждения печени гепатотоксинами», «модели по-

вреждения печени у беременных животных», проанализировать модели поражения печени у беременных животных (крыс) и их влияния на исходы беременности на основе научных исследований и экспериментально обоснованных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время результаты полученных экспериментальных исследований свидетельствуют о наличии корреляционной связи между наличием у матерей хронической патологии гепатобилиарной системы и нарушениями морфофункционального становления систем жизнеобеспечения потомства [17]. Было установлено, что у матерей с хроническими поражениями печени различного генеза (холестатического, алкогольного, токсического, аутоиммунного) увеличиваются риски формирования и развития патологии органов иммуногенеза, эндокринной, мочеполовой, кроветворной, пищеварительной, репродуктивной систем вследствие морфофункциональных нарушений развития плаценты [18]. В свою очередь, плацентарные нарушения обуславливают сниженную жизнеспособность плодов, реактивность и резистентность потомства, задержку в физическом развитии [18, 19].

Экспериментальные исследования поражения печени крыс применимы для использования в медицине во многом из-за того, что их выводы и результаты достаточно легко можно экстраполировать на человеческую популяцию. Этому способствуют аналогичность динамики морфологических преобразований органа на протяжении эмбриогенеза (органогенеза и гистогенеза), сходная анатомия (кроме желчного пузыря) [19, 20].

Дополнительным преимуществом можно считать установленный факт схожести строения плаценты. У крысы, по аналогии с беременными женщинами, имеется гемохориальный и дискоидный типы, а также период беременности делится на три части (три триместра беременности человека сходны с трехнедельной гестацией крыс) [18]. Дискообразная плацента крысы состоит из материнской (спонгиотрофобласт) и детской (лабиринт) частей и, что аналогично нормальному течению беременности у женщин, у крыс также визуализируются гигантские клетки Кащенко-Гофбауэра или фетальные плацентарные макрофаги, наличие которых свидетельствует о полноценной функции плаценты [19].

Разумеется, любое исследование плаценты, в том числе и гистопатологическое, должно основываться на понимании нормальных изменений морфологии и функции в процессе развития. Есть также дополнительные сложности, связанные с видовыми различиями (крысы и человека) при экстраполяции полученных результатов. Но, тем не менее, в экспериментах на крысах уже подробно изучены факторы риска плацентарных нарушений, разработаны пути профилактики и коррекции. Это отличает крысу от других животных, традиционно используемых в экспериментах, и представляет наибольший интерес для науки [21]. Такие исследования позволяют выявить наиболее значимые факторы риска, протестировать различные методы профилактики и способы коррекции заболеваний печени во время беременности с применением разнообразных и разнонаправленных по своему действию фармакологических препаратов [22].

Сегодня технологический прогресс в биомедицине позволяет широко применять метод биологического эксперимента, но практически не изученными и не разработанными остаются модели развития печеночной недостаточности у крыс во время беременности, тогда как имеется много данных по проведенным различным экспериментам у небеременных особей, чаще самцов [22].

Ко второму кластеру нами были отнесены результаты исследований в экспериментальных моделях повреждения печени крыс; их обнаружено порядка двадцати, описанных в научном поле. Прежде всего, это модели различных метаболических, токсических или иммунных повреждений, как наследственных, так и приобретенных, модели химических повреждений печени, вирусных гепатитов и хирургические модели. Все они, в основном, проводятся на небеременных крысах (в большинстве случаев на самцах).

Наиболее часто представленным в научных исследованиях экспериментальным методом исследования заболеваний печени крыс является метод индукции различными токсическими веществами. Известно, что данная методика обладает рядом преимуществ: она позволяет обнаружить характерные биохимические нарушения, возникающие при воздействии токсического агента, смоделировать развитие заболевания, разрабатывать методики лечения и подбирать новые лекарственные средства, обладающие гепатотропными свойствами.

Наиболее распространено использование для этих целей следующих гепатотоксинов: ацетаминофен, этанол, четыреххлористый углерод, D-галактозамин гидрохлорид, ацетон и другие аналогичные вещества, свойства которых позволяют вызвать повреждение гепатоцитов, индуцируя перекисное окисление липидов [23].

Для оценки терапевтического потенциала лекарственных средств и пищевых антиоксидантов при изучении клеточных механизмов, лежащих в основе окислительного повреждения печени (перекисного окисления липидов, окислительного стресса, токсического гепатита), используется воздействие четыреххлористым углеродом (CCl_4) [24]. Этот политропный химический агент способен взаимодействовать с макромолекулами и структурами клетки, провоцировать развитие колликвационного некроза, жировой и белковой дистрофии гепатоцитов. Свободными радикалами, образующимися при метаболизме этого соединения в эндоплазматическом ретикулуме печени, повреждаются клеточные структуры, что приводит к возникновению гепатотоксического эффекта.

Любой из методов введения четыреххлористого углерода (орально, подкожно, внутрибрюшинно)

закономерно влечет за собой острое, обратимое повреждение печени и сопровождается центродолевым некрозом, развитием выраженного окислительного стресса. В организме подопытного животного изменяются параметры функционирования про- и антиоксидантных систем, происходит накопление кетонных производных аминокислотных остатков, что является показателем глубокого повреждения белков. У крыс, подвергшихся воздействию четыреххлористым углеродом (CCl4), растут показатели токсичных карбонильных интермедиаторов свободнорадикального окисления, обладающих высокой реакционной способностью [24].

Если использовать данную экспериментальную модель (введение четыреххлористого углерода в организм подопытных животных), то получение научно значимого и обоснованного результата сопряжено с определенными сложностями. Во-первых, это длительность создания экспериментальной патологической модели — три недели. Вторым ограничением можно считать высокую токсичность воздействующего агента на органы и системы: это приводит не только к экспериментально значимым изменениям в печени, но и к поражениям остальных органов и систем (ЦНС, почек, поджелудочной железы), что в 50% случаев приводит к гибели подопытного животного. Эти факторы существенно снижают возможность применения данного метода для экспериментального моделирования, особенно на беременных особях [25].

D-галактозамин (GAL) — хорошо известный экспериментальный гепатотоксин, его обычно применяют для моделирования острой токсичности печени крыс. Метаболизм галактозамина истощает пул уридина гепатоцитов, происходит остановка транскрипции и усиливается сенсибилизация к цитокинам, таким как ФНО-α (фактор некроза опухоли-α), а также возрастают значения окислительного стресса и истощение глутатиона, что влечет митохондриальную дисфункцию и гибель клеток. Как окислительный, так и нитрозативный стресс играют ключевую роль в патогенезе GAL-индуцированного повреждения печени. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что этот токсин вызывает изменение ферментов-маркеров функции печени, выборочно блокирует транскрипцию и, опосредованно, синтез белка в печени, и вызывает молниеносный гепатит как следствие токсичности эндотоксина [32]. Ингибирование синтеза РНК и белка в печени обуславливает токсичные свойства, а метаболизм может привести к истощению нескольких нуклеотидов урацила, что может способствовать изменению грубой эндоплазматической сети и нарушению белкового обмена [26]. Д-галактозамин вводят крысам внутривенно (400 мг/кг массы тела) в виде разовой дозы, и этот метод широко применяется в качестве индукции острого повреждения печени и исследования лекарственных препаратов [26, 27].

Метод введения ацетона, как еще один экспериментальный метод моделирования токсического поражения печени, может реализовываться с помощью разных технологий. Используются ингаляционный способ и внутрибрюшинный в виде раствора [28]. Каждый из этих способов сопряжен с определенными сложностями и имеет ряд недостатков, но первый способ может считаться менее удобным, чем второй. Основной проблемой ингаляционного введения является необходимость соблюдения требования повторяемости эксперимента в одинаковых условиях: требуется постоянный контроль при создании и удержании на заданном уровне концентрации веществ в затравочных камерах. Напротив, при внутрибрюшинном введении ацетона в виде смеси с физиологическим раствором через несколько часов возникает резкое нарушение обменных процессов в печени и быстро воссоздается модель острого гепатита. Таким образом, для научных целей исследования токсических поражений печени, когда необходимо достоверно нарушить белковый, углеводный и липидный обмены в печени и воссоздать острое повреждение органа, этот гепатотоксин (при парентеральном его введении) является наиболее удобным веществом для исследователей [28, 29].

Следующая рассматриваемая модель поражения печени — внутрижелудочное введение 40% раствора этилового спирта в течение недели, что достаточно для полиорганного поражения и возникновения многих морфологических изменений не только печени, но и миокарда, почек и других органов. Данный метод также может вызвать дислипидемию и гипергликемию у плода и взрослых особей [28], часто имеет проявление в виде фетального алкогольного синдрома у потомства. Как экспериментальные исследования на животных, так и клинические наблюдения за плодами, родившимися с таким синдромом, свидетельствуют о том, что такие особи склонны к центральному перераспределению жировой ткани и подвержены высокому риску развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, крысы с такой моделью повреждения вследствие пренатальной гипоксии демонстрировали повышенную уязвимость к НАЖБП во взрослом возрасте за счет повышенного синтеза триглицеридов и накопления липидов в печени [27-29].

Следующий тип веществ, используемых в экспериментах на беременных крысах — тяжелые металлы, которые воссоздают модель как острого, так и хронического поражения печени. Такие методики широко применяются в токсикологических исследованиях и для изучения патогенетических механизмов повреждения гепатоцитов печени [30]. Кадмий — металл, который присутствует в окружающей среде, является одним из наиболее распространенных токсических металлов и вызывает тяжелые осложнения у беременных (преэклампсию, бесплодие, повреждение почек, изменение гомеостаза основных макро- и микроэлементов и минерализации костей). У плода этот металл поражает центральную нервную систему, печень и почки. Такие данные подтверждаются многими исследованиями на крысах во время беременности, которые демонстрируют высокие

уровни кадмия в сыворотке крови матери и в пуповине потомства, что свидетельствует о передаче этого токсичного металла плоду через плаценту. Недостатками метода являются риски для исследователей при работе с токсичными веществами [31-33].

Наиболее популярной в научном сообществе в последнее десятилетие является метаболическая модель повреждения печени, которая проводится различными модификациями питания испытуемых животных. Одни исследователи применяют метод индукции гипергликемии, что позволяет моделировать влияние уже самого диабета на печень, другие обращают свое внимание на диету: как разнообразные диеты вызывают стеатоз и воспаление печени и приводят к адекватному моделированию неалкогольной жировой болезни печени.

Нутритивные модели НАЖБП можно классифицировать в соответствии с механизмом, с помощью которого индуцируются стеатоз и другие изменения [34]. В первую группу входят модели с повышенным импортом липидов или их синтезом в печени (диеты с высоким содержанием жиров, диеты с высоким содержанием фруктозы/сахарозы, комбинированные диеты). Вторая группа определяется сниженным экспортом липидов или катаболизмом (диета с дефицитом метионина и холина, диета с дефицитом холина, диета с определением L аминокислот, диеты с высоким содержанием фруктозы). Поскольку у немногих пациентов с НАЖБП наблюдаются явные генетические дефекты, использование диетических моделей НАЖБП более актуально для заболеваний человека, чем генетические модели. В настоящее время наиболее распространенной моделью НАЖБП у крыс является диета с высоким содержанием жиров. Большинство вышеперечисленных диет успешно имитируют гистологические паттерны заболевания, но в них часто отсутствует важный метаболический или генетический контекст НАСГ человека (т.е. ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, нарушенный цитокиново-адипокиновый дисбаланс) [35]. Развитие стеатоза печени является обычным явлением при использовании таких методик, и у некоторых также развиваются гистологические признаки стеатогепатита, но лишь у небольшого количества животных развивается фиброз [36].

Клинические исследования и исследования на животных показывают корреляцию между низкой массой тела при рождении и развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) впоследствии. Используя модель пренатальной материнской диеты с высоким содержанием жиров на крысах, можно предположить, что данное питание матери предрасполагает потомство к изменению липидного обмена в жировой ткани. Так, в гепатоцитах крыс, получавших чрезмерное питание, наблюдались более крупные капли триглицеридов [37].

Согласно патогенезу НАЖБП человека, идеальной модели быть не может, так как переход от простого стеатоза к неалкогольному стеатогепатиту происходит в индивидуальном диапозоне времени. У большинства людей длится годами, и только у меньшинства пациентов с простым жировым ожирением печени прогрессирует до стеатогепатита в первые годы заболевания. Даже если принять во внимание более короткую, по сравнению с человеком, продолжительность жизни крыс, и, соответственно, более короткий временной срок развития любых заболеваний, модели стеатогепатита не отражают этот аспект. Поэтому модели хронического переедания со спонтанным прогрессированием стеатоза в стеатогепатит, характерные для человеческой популяции, все же, могут быть более достоверными, чем экспериментальные исследования [35-37]. Более того, эти модели демонстрируют более сложную взаимосвязь между метаболическими нарушениями и повреждением печени [34-37].

В научной литературе имеются сведения об экспериментальном моделировании острого жирового гепатоза за счет введения крысам в течение четырех дней препаратов Тритон WR-1339 (тилоксапол). Результатом введения становится резкое увеличение концентрации общего холестерина и триглицеридов, что является наиболее приближенным патогенезом данного заболевания печени [38]. Тилоксапол, вязкий полимер типа алкиларилового полиэфирного спирта, классифицируется как неионное поверхностно-активное вещество и широко используется в биомедицине, ингибирует липопротеинлипазу и, как следствие, вывод триглицеридов из плазмы животных [23]. Данное вещество индуцирует острый липидоз печени через повышение уровня липидов в крови и печени, что, как следствие, приводит к значительным изменениям в гепатоцитах, включая накопление липидных капель и воспаление. После воздействия тилоксапола печень подопытных крыс бледная, рыхлая, с оливковым оттенком, наличием вкраплений; при микроскопии балочное строение сохраняется лишь в половине исследуемых случаев: превалирует мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия, определяющаяся в 75% и 25% случаев соответственно [23].

Оптимальным для исследователей в данном методе является простота воспроизведения, низкая токсичность полимера и быстрота формирования эксперимента, а также возможность воссоздания хронического токсического поражения печени лабораторных животных. Диагностику поражения печени можно провести на основании выявленных морфологических изменений, таких как жировая дистрофия гепатоцитов, расширение синусоидных капилляров и пространства Диссе, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы, дискомплексация гепатоцитов. Вышеизложенные аргументы позволяют считать данное вещество информативным для моделирования повреждения печени у беременных животных [39, 40].

Также, в экспериментальных моделях используется ацетаминофен, который представляет собой фармацевтически синтезированный неопиоидный анальгетик, относящийся к классу «анилиновых

анальгетиков». Поскольку у него отсутствует значительный противовоспалительный эффект, он не классифицируется как нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Наиболее часто его действие проявляется в усилении окислительного стресса и увеличении образования свободных радикалов, с формированием некроза желчных протоков у крыс [41]. Умеренная токсичность проявляется в виде апоптоза и портального воспаления, а тяжелая токсичность проявляется в закупорке центральной вены, дольковом воспалении и воспалении в желчных протоках, некрозе и расширении синусоидов, что удобно для воспроизведения эксперимента и оценки гепатопротективной или антиоксидантной функции новых препаратов [41, 42].

Развитие генетического моделирования привело к тому, что за последние 5 лет появилась возможность использования трансгенных мышей с модификацией генов для изучения влияния этих модификаций на функции желчных протоков и развитие билиарного фиброза, а также гепатоцеллюлярной карциномы [41]. По видам исследований генетические модели можно дополнительно разделить на естественно встречающиеся генетические модели и модели индуцированных генетических мутаций. Так, у мышей существует множество моногенных генетических моделей НАЖБП, которые могут предоставить ценные результаты, касающиеся конкретных звеньев патогенеза НАЖБП, но полностью воспроизвести этиопатогенез НАЖБП человека пока не удалось. Трансгенные крысы со сверхэкспрессией белков, которых кормили диетой с высоким содержанием фруктозы, демонстрировали значительно повышенный окислительный стресс в печени (усиленное перекисное окисление липидов, снижение активности антиоксидантных ферментов и более низкое содержание глутатиона), который был более выражен у более старых крыс [36].

Также, отдельно в литературе изучено воздействие факторов окружающей среды и вредного производства на печень. В нашей стране актуальным остается гепатотоксичное воздействие угольной пыли в некоторых промышленных зонах, что является дополнительным риском формирования НАЖБП [43].

В экспериментальных условиях продемонстрировано действие диоксида кремния и фторида натрия на паренхиму печени, где наблюдались фибротические и некротические изменения у крыс на 9-й неделе эксперимента [44]. А совокупность таких факторов, как угольной пыли, шума и вибрации, соответствовали изменениям в гепатобилиарной системе по типу подострого токсического гепатита [45], что еще необходимо исследовать на беременных особях для интерпретации полученных данных в клинической практике.

Существующая специфика экспериментов на животных, их лабораторная определенность по четко обозначенным выборкам из популяции (вид, штамм, пол, вес или возраст, лабораторные условия, тип диеты и т.д.), приводит к однородности и ограниченности получаемых данных. Напротив, в человеческой популяции наблюдается значительная неоднородность, даже если исследование проводится по полу, месту жительства, возрасту, этнической принадлежности и весу. Сохраняется высокая межиндивидуальная вариабельность в отношении генетического фона, сопутствующих заболеваний, физической активности, приема лекарств, состава рациона питания, образа жизни и т.п. Таким образом, интерпретируемость экспериментальных данных для людей ограничена. Важные результаты, полученные на животных моделях, по возможности должны быть подтверждены и перепроверены клиническими исследованиями [36, 41, 42].

В данной статье мы осознанно не рассматривали инфекционные и холестатические модели изучении патологии печени, влияющей на исходы беременности, так как они являются наиболее распространенными при моделировании, но при этом имеют совершенно другой этиопатогенез повреждения гепатобилиарной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные модели исследования патологии печени у беременных крыс являются важным инструментом для анализа причин и характера заболеваний, а также для разработки новых методов лечения. Внимание к данному направлению исследований и их практическая значимость для возможности помощи беременным пациенткам с заболеваниями печени определяют необходимость поиска новых экспериментальных методов исследования патологии печени, влияющих на исходы беременности.

Экспериментальные модели поражения печени, несмотря на их не очень широкий перечень, имеют большое значение для изучения этиологических факторов, патогенетических механизмов заболеваний гепатобилиарной системы, поиска новых способов лечения, особенно на беременных крысах, так как представлены в научной литературе недостаточно широко.

Наибольшую распространенность моделирования патологии печени имеет НАЖБП, что, несомненно, связано с ежегодным ростом частоты данного заболевания во всех странах мира и существующими доказательствами о его влиянии на формирование патологии у потомства. Требуются новые экспериментальные исследования, учитывающие сразу все возможные факторы этиопатогенеза для поиска эффективных методов гепатопротекторной терапии у беременных и профилактики перинатальных осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Ann Hepatol.* 2019; 18(4): 553-562. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.009
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 933-945. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030
3. Porrello G, Cannella R, Bernuau J, Agman A, Brancatelli G, Burgio MD, Vilgrain V. Liver imaging and pregnancy: what to expect when your patient is expecting. *Insights Imaging*. 2024; 15(1): 66. doi: 10.1186/s13244-024-01622-x
4. Imamoglu M, Ekici H, Okmen F, Ergenoglu M. Cirrhosis and pregnancy: a single centre experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2023; 308(1): 111-116. doi: 10.1007/s00404-022-06706-x
5. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-Associated Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2022; 163(1): 97-117. doi: 10.1053/j.gastro.2022.01.060
6. Uspenskaya YuB, Sheptulin AA, Kuznetsova IV, Goncharenko NV, Gerasimov AN. Role of antioxidant defense disorders during intrahepatic cholestasis of pregnant women and development of gestational complications. *Medical alphabet.* 2018; 2(13): 26-30. Russian (Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В., Герасимов А.Н. Роль нарушений антиоксидантной защиты в течении внутрипеченочного холестаза беременных и развитии гестационных осложнений //Медицинский алфавит. 2018. Т. 2, № 13. С. 26-30.)
7. Novruzova DR, Sosnova EA. Peculiarities of the state of the hepatobiliary system in the physiological course of pregnancy and against the background of drug administration. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2018; 5(2): 60-64. Russian (Новрузова Д.Р., Соснова Е.А. Особенности состояния гепатобилиарной системы при физиологическом течении беременности и на фоне приема лекарственных препаратов //Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5, № 2. С. 60-64.) doi: 10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64
8. Cho GJ, Kim HY, Park JH, Ahn KH, Hong SC, Oh MJ, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2018; 38(5): 949-954. doi: 10.1111/liv.13617
9. Lee SM, Park JS, Han YJ, Kim W, Bang SH, Kim BJ, et al. Elevated Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(26): 198. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e198
10. Vinnars MT, Forslund M, Claesson IM, Hedman A, Peira N, Olofsson H, et al. Treatments for hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024; 103(1): 13-29. doi: 10.1111/aogs.14706
11. Palgova LK, Borisova IV, Zhestkova NV, Tarasova MA. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liverinjury in pregnant women. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017; 2: 14-23. Russian (Пальгова Л.К., Борисова И.Б., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности //Журнал акушерства и женских болезней. 2017. № 2. С. 14-23.) doi: 10.17816/JOWD66214-23
12. Birkness-Gartman JE, Oshima K. Liver pathology in pregnancy. *Pathol Int.* 2022; 72(1): 1-13. doi: 10.1111/pin.13186
13. Fernandez CJ, Nagendra L, Pappachan JM. Metabolic Dysfunction-associated Fatty Liver Disease. *An Urgent Call for Global Action.* 2024; 20(1): 5-9. doi: 10.17925/ee.2023.20.1.1
14. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, Gunderson EP, Rubin J, Irani RA, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol.* 2020; 73(3): 516-522. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049
15. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(11): 1307-1326. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1307
16. Lao TT. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 68: 2-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.011
17. Bryukhin GV, Abdildin RK. Histochemical characteristics of placental cells of female rats with experimental liver damage. *Morphological bulletin.* 2016; 24(1): 103-106. Russian (Брюхин Г.В., Абдильдин Р.К. Гистохимическая характеристика клеток плаценты самок крыс с экспериментальным поражением печени //Морфологические ведомости. 2016. Т. 24, № 1. С. 103-106.) doi: 10.17816/morph.397751
18. Zimatkin SM, Markovets NI. Comparative anatomy of the liver and bile ducts of humans and rats. *Vitebsk Medical Journal.* 2016; 15(3): 18-23. Russian (Зиматкин С.М., Марковец Н.И. Сравнительная анатомия печени и желчевыводящих путей человека и крысы //Вестник ВГМУ. 2016. № 3. С. 18-23.) doi: 10.22263/2312-4156.2016.3.18
19. Tropskaya NS, Kislyakova EA, Vilkova IG, Kislitsyna OS, GurmanYuV, Popova TS, et al. Experimental Model of Cirrhosis of the Liver. *Bull Exp Biol Med*. 2020; 169: 416-420. doi: 10.1007/s10517-020-04899-2
20. Furukawa S, Tsuji N, Sugiyama A. Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32(1): 1-17. doi: 10.1293/tox.2018-0042
21. Polyanskikh LS, Balashova NN. Experimental model of acute fatty hepatosis in pregnant rats. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2016; Vol. 65: 83-84. Russian (Полянских Л.С., Балашова Н.Н. Экспериментальная модель острого жирового гепатоза на беременных крысах //Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № спецвыпуск. С. 83-84.)
22. Kataeva RM. Agletdinov EF, Bulygin KV, Kataev VA, Ivanova NA, Gabdrakhmanova SF, Sapozhnikova TA. The Study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration. on lipid peroxidation and oxidative modification of plasma proteins. *Sechenovsky Bulletin.* 2019; 10(1): 22-28. Russian (Катаева Р.М., Аглетдинов Э.Ф., Булыгин К.В., Катаев В.А., Иванова Н.А., Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А. Исследование фармакокинетических свойств 11-дезоксимизопростола при внутрижелудочном введении //Сеченовский вестник. 2019; 10(1): 22-28.) doi: 10.47093/22187332.2019.1.22-28

23. Krekhovska-Lepiavkob OM, Lokay BA, Yastremska SO, Danchak SV, Mazur LP. Assessment of nitrogen metabolism in rats on the background of acute toxic hepatitis and it's correction with l-arginin and l-ornitin. *Pol Merkur Lekarski.* 2021; 49(292): 290-294.
24. Topaloglu D, Turkyilmaz IB, Yanardag R. Gastroprotective effect of vitamin U in D-galactosamine-induced hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol.* 2022; 36(9) \: e23124. doi: 10.1002/jbt.23124
25. Lyu S, Cai Z, Yang Q, Liu J, Yu Y, Pan F, Zhang T. Soybean meal peptide Gly-Thr-Tyr-Trp could protect mice from acute alcoholic liver damage: A study of protein-protein interaction and proteomic analysis. *Food Chem.* 2024; :451: 139337.doi: 10.1016/j.foodchem.2024.139337
26. Gorshkov VA, Blinova EV, Morozov MA, Stepanova AA, Halzova MA. Experimental basis for particular antioxidants aplication in treatment of toxic hepatitis in pregnancy. *Medical and Pharmaceutical Magazine Pulse.* 2016; 18(1): 324-326. Russian (Горшков В.А., Блинова Е.В., Морозов М.А., Хальзова М.С., Степанова А.А. Экспериментальное обоснование применения некоторых антиоксидантов для лечения токсического гепатита у беременных //Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2016. Т. 18, № 1. С. 324-326.)
27. Liu R, Hao YT, Zhu N, Liu XR, Mao RX, Kang JW, et al. Oligopeptides Alleviate Alcohol-Induced Acute Liver Injury through the Inhibition of Inflammation and Oxidative Stress in Rats. *Nutrients.* 2023; 15(9): 2210. doi: 10.3390/nu15092210
28. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health.* 2019; 34(4): 327-338. doi: 10.1515/reveh-2019-0016
29. De Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P. et al. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017; 73: 105-127. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.021
30. Li C, Luo J, Yang Y, Wang Q, Zheng Y, Zhong Z. The relationship between cadmium exposure and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1142-1146. doi: 10.3389/fmed.2023.1259680
31. Hribar K, Eichhorn D, Bongiovanni L, Koster MH, Kloosterhuis NJ, de Bruin A, et al. Postpartum development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a lean mouse model of gestational diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 14621. doi: 10.1038/s41598-024-65239-2
32. Sheikh R, Shakerian S, FatemiTabatabaei SR, Habibi A. Moderate and high-intensity interval training protect against diabetes-induced modulation of hepatic CD86 and CD206 expression associated with the amelioration of insulin resistance and inflammation in rats. *Immunobiology.* 2023; 228(6): 152745. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152745
33. Chen M, Gao M, Wang H, Chen Q, Liu X, Mo Q, et al. Jingangteng capsules ameliorate liver lipid disorders in diabetic rats by regulating microflora imbalances, metabolic disorders, and farnesoid X receptor. *Phytomedicine.* 2024; 4(132): 155806. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155806
34. Lecoutre S, Montel V, Vallez E, Pourpe C, Delmont A, Eury E, et al. Transcription profiling in the liver of undernourished male rat offspring reveals altered lipid metabolism pathways and predisposition to hepatic steatosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317(6): 1094-1107. doi: 10.1152/ajpendo.00291.2019
35. Zhong F, Zhou X, Xu J, Gao L. Rodent Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestion*. 2020; 101(5): 522-535. doi: 10.1159/000501851
36. Rasouli M, Tahmouri H, Mosavi-Mehr M. The Long Term Kinetic of Plasma Lipids and Lipoproteins in Tyloxapol Injected Rats. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(6): BF 01-5. doi: 10.7860/jcdr/2016/18890.7993
37. Sulumer AN, Palabiyik E, Avci B, Uguz H, Demir Y, SerhatÖzaslan M, et al. Protective effect of bromelain on some metabolic enzyme activities in tyloxapol-induced hyperlipidemic rats. *Biotechnol Appl Biochem*. 2024; 71(1): 17-27. doi: 10.1002/bab.2517
38. Sahin B, Karabulut S, Filiz AK, Özkaraca M, Gezer A, Akpulat HA, et al. Galiumaparine L. protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Chem Biol Interact.* 2022; 1(366): 110-119. doi: 10.1016/j.cbi.2022.110119
39. Ahmed Mohammed R, Fadheel QJ. Hepatoprotective Effect of Vitamin B12 in Acetaminophen Induce Hepatotoxicity in Male Rats. *Arch Razi Inst.* 2023; 78(1): 419-425. doi: 10.22092/ari.2022.359353.2408
40. Mohamed WR, Kotb AS, Abd El-Raouf OM, Mohammad Fikry E. Apigenin alleviated acetaminophen-induced hepatotoxicity in low protein-fed rats: Targeting oxidative stress, STAT3, and apoptosis signals. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020; 34(5): e22472. doi: 10.1002/jbt.22472
41. Kazuki Y, Kobayashi K, Hirabayashi M, Abe S, Kajitani N, Kazuki K, et al. Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomic rats for improved prediction of human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(8): 3072-3081. doi: 10.1073/pnas.1808255116
42. Kim J, Choi A, Kwon YH. Maternal low-protein diet alters hepatic lipid accumulation and gene expression related to glucose metabolism in young adult mouse offspring fed a postweaning high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023; 682: 193-198. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.10.003.59
43. Krasilnikova PL, Panev NI, Korotenko OYu. Impact of unfavorable factors of production and environment on the population living close to industrial enterprises. *Medicine in Kuzbass*. 2024; 3: 5-12. Russian (Красильникова П.Л., Панев Н.И., Коротенко О.Ю. Влияние неблагоприятных факторов производства и окружающей среды на население, проживающее вблизи промышленных предприятий (обзор литературы) //Медицина в Кузбассе. 2024. № 3. С. 5-12.) doi: 10.24412/2687-0053-2024-3-5-12
44. Kutikhin AG, Efimova OS, Ismagilov ZR, Barbarash OL. Effect of dust pollution of coal and coal chemical industries on the risk of developing heart diseases. *Chemistry for Sustainable Development.* 2018; 26(6): 647-654. Russian (Кутихин А.Г.,

Ефимова О.С., Исмагилов З.Р., Барбараш О.Л. Влияние пылевого загрязнения и углехимической промышленности на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний //Химия в интересах устойчивого развития. 2018. Т. 26, № 6. С. 647-655.) doi: 10.15372/KhUR20180612

45. Bugaeva MS, Bondarev OI, Gorokhova LG, Kizichenko NV, Zhdanova NN. Experimental study of the specificity of morphological changes development in internal organs with prolonged exposure to coal-rock dust and sodium fluoride to the body. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2022; 62(5): 285-294. Russian (Бугаева М.С., Бондарев О.И., Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Жданова Н.Н. Экспериментальное изучение специфичности развития морфологических изменений внутренних органов при длительном воздействии на организм угольно-породной пыли и фторида натрия //Медицина труда и промышленная экология. 2022. Т. 62, № 5. С. 285-294.) doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-285-294

Сведения об авторе:

ТОЛИБОВА Гулрухсор Хайбуллоевна, доктор мед. наук, зав. отделом патоморфологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

КРЫШНЯ Марина Александровна, врач акушер-гинеколог клинико-диагностического отделения, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Marina._k@mail.ru

МОЗГОВАЯ Елена Витальевна, доктор мед. наук, зав. отделом акушерства и перинатологии, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elmozg@mail.ru

Information about author:

TOLIBOVA Gulrukhsor Khaibulloevna, doctor of medical sciences, head of the department of pathomorphology, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; professor of the department of obstetrics and gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru

KRYSHNYA Marina Aleksandrovna, obstetrician-gynecologist of the clinical diagnostic department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. E-mail: Marina._k@mail.ru

MOZGOVAYA Elena Vitalievna, doctor of medical sciences, head of the obstetrics and perinatology department, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia. E-mail: elmozg@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: КРЫШНЯ Марина Александровна, 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».
Тел: +7 (812) 328-23-61 E-mail: Marina._k@mail.ru