

УДК 618.2-06:616.36

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD640004>

# Экспериментальная модель неалкогольной жировой болезни печени у беременных крыс для оценки эффективности терапии

Е.В. Мозговая, М.А. Крышня, А.А. Блаженко, А.А. Нужнова, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Ж.Н. Тумасова, А.В. Кореневский, И.В. Залозная, В.С. Ганжина, О.Н. Беспалова

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени в популяции способствует развитию акушерских осложнений во время беременности и требует поиска эффективных методов гепатопротекторной терапии.

**Цель** — оценить эффективность терапии неалкогольной жировой болезни печени в экспериментальной модели у беременных крыс.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 19 самках крыс линии Wistar массой тела 250–300 г, полученных из питомника лабораторных животных ООО «СМК Стелар» (г. Владимир). Использованием высокожировой диеты моделировали неалкогольную жировую болезнь печени в исследованных группах: группу 1 ( $n = 7$ ) составили небеременные самки, группу 2 — беременные самки без терапии ( $n = 6$ ), группу 3 — беременные самки с внутривентральным введением 12 мг препарата низкомолекулярных сахаров с 16-го по 20-й день гестации ( $n = 6$ ). Во время эксперимента еженедельно измеряли массу тела самок крыс, после завершения эксперимента проводили биохимические исследования уровней аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, ферритина, триглицеридов, общего холестерина, общего билирубина, мочевины, общей щелочной фосфатазы, желчных кислот, глюкозы, С-реактивного белка, холинэстеразы и каталазы в сыворотке крови, а также малонового диальдегида. Гистологическое исследование печени самок крыс проведено стандартным методом с окраской гематоксилином и эозином.

**Результаты.** Результаты экспериментального исследования показали, что на фоне высокожировой диеты как у беременных, так и у небеременных самок верифицировался оксидативный стресс, проявившийся снижением уровня каталазы и повышением малонового диальдегида; отмечено повышение уровня желчных кислот. У беременных самок крыс на фоне неалкогольной жировой болезни печени в сыворотке крови значимо повышался уровень С-реактивного белка и общей щелочной фосфатазы, снижался уровень холинэстеразы и еще более значимо снижался уровень каталазы. В группе с применением препарата низкомолекулярных сахаров отмечено улучшение биохимических показателей при неалкогольной жировой болезни печени, вероятно, за счет влияния на липогенез и оксидативный стресс в печени. Гистологическую картину характеризовало нарушение структурных характеристик гепатоцитов и циркуляторного русла. При использовании низкомолекулярных сахаров отмечены тенденция к восстановлению балочного строения печени и уменьшение проявлений стеатоза.

**Заключение.** Использование низкомолекулярных сахаров в терапии неалкогольной жировой болезни печени приводит к улучшению биохимических показателей крови с тенденцией к восстановлению гистологического строения печени.

**Ключевые слова:** беременность; неалкогольная жировая болезнь печени; высокожировая диета; препарат низкомолекулярных сахаров.

## Как цитировать

Мозговая Е.В., Крышня М.А., Блаженко А.А., Нужнова А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Тумасова Ж.Н., Кореневский А.В., Залозная И.В., Ганжина В.С., Беспалова О.Н. Экспериментальная модель неалкогольной жировой болезни печени у беременных крыс для оценки эффективности терапии // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 6. С. 116–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD640004>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD640004>

# Experimental model of non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats to evaluate the effectiveness of therapy

Elena V. Mozgovaya, Marina A. Kryshnia, Alexandra A. Blazhenko, Alina A. Nuzhnova, Gulrukhsor Kh. Tolibova, Tatiana G. Tral, Zhanna N. Tumasova, Andrew V. Korenevsky, Irina V. Zalozniaia, Viktoria S. Ganzhina, Olesya N. Beshpalova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The growing incidence of non-alcoholic fatty liver disease in the population contributes to the development of obstetric complications during pregnancy and demands searching effective methods of hepatoprotective therapy.

**AIM:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of therapy for non-alcoholic fatty liver disease in an experimental model in pregnant rats.

**MATERIALS AND METHODS:** This experimental study was carried out on 19 female Wistar rats weighing 250–300 g, obtained from the laboratory animal nursery of SMK Stezar Ltd. (Vladimir, Russia). Using a high-fat diet, non-alcoholic fatty liver disease was simulated in the study groups as follows. Group 1 ( $n = 7$ ) consisted of non-pregnant rats, group 2 comprised pregnant rats without therapy ( $n = 6$ ), and group 3 included pregnant rats and intraperitoneal administration of 12 mg of the low-molecular sugar preparation from day 16 to day 20 of gestation ( $n = 6$ ). During the experiment, the body weight of female rats was measured weekly. After the experiment was completed, we evaluated the blood serum levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, ferritin, triglycerides, total cholesterol, total bilirubin, urea, total alkaline phosphatase, bile acids, glucose, C-reactive protein, cholinesterase, and malondialdehyde, as well as catalase activity. Histological examination of the rat liver was carried out using the standard method with hematoxylin and eosin staining.

**RESULTS:** This study showed that high-fat diet caused oxidative stress manifested by decreased the blood catalase level and increased malonovodialdehyde in both pregnant and non-pregnant females; the blood bile acids level also increased. In pregnant rats with non-alcoholic fatty liver disease, the serum C-reactive protein and total alkaline phosphatase levels increased, the cholinesterase level decreased, and the catalase activity decreased even more. In the study group using the low-molecular sugar preparation, biochemical parameters in non-alcoholic fatty liver disease improved, probably due to the effect on lipogenesis and oxidative stress in the liver. The histological pattern was characterized by the impaired structural characteristics of hepatocytes and the circulatory bed. With the use of the low-molecular-weight sugar preparation, we noted a tendency to restore the structure of the hepatic beam area and a decrease in the manifestations of steatosis.

**CONCLUSIONS:** The use of the low-molecular-weight sugar preparation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease improves biochemical blood parameters and tends to restore the histological structure of the liver.

**Keywords:** pregnancy; non-alcoholic fatty liver disease; high-fat diet; low-molecular-weight sugar preparation.

## To cite this article

Mozgovaya EV, Kryshnia MA, Blazhenko AA, Nuzhnova AA, Tolibova GK, Tral TG, Tumasova ZhN, Korenevsky AV, Zalozniaia IV, Ganzhina VS, Beshpalova ON. Experimental model of non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats to evaluate the effectiveness of therapy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(6):116–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD640004>

## ОБОСНОВАНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала серьезной проблемой здравоохранения во всем мире и характеризуется накоплением липидов в печени, вызванным потреблением высокожировой диеты [1]. Данные литературы свидетельствуют о том, что НАЖБП у матери может быть основным фактором, определяющим «здоровье и болезни» у следующего поколения. НАЖБП до беременности и набор веса во время гестации, особенно на ранних сроках, способны повысить риск развития ожирения и НАЖБП у потомства [1, 2].

Накопление жира в печени является наиболее распространенной формой хронической НАЖБП и тесно связано с ожирением, резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом, а также генетическими факторами и образом жизни. Эта связь особенно заметна в случаях резистентности к инсулину и генетической предрасположенности [1, 3].

НАЖБП — распространенное во всем мире заболевание печени. Ею страдают примерно 20–30 % населения, причем распространенность ежегодно растет [4].

Стеатоз печени у детей наблюдают на ранних этапах развития и даже внутриутробно [5]. К пренатальным факторам, предрасполагающим к НАЖБП, относят ожирение и метаболический синдром у матери, гестационный диабет [6].

Несмотря на доказанную взаимосвязь влияния НАЖБП на развитие заболевания у потомства проведено ограниченное количество исследований влияния НАЖБП на течение беременности [5]. Несколько исследований показали, что беременность, осложненная НАЖБП, связана с негативными последствиями, включая гестационный сахарный диабет, гипертонию, послеродовое кровотечение, низкую массу тела при рождении и макросомию [7, 8]. В настоящее время ни одно лекарство не получило одобрения Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) или Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) для лечения НАЖБП. Однако неуклонный рост распространенности заболевания во всем мире обуславливает важность поиска его терапии [4].

Важнейшую роль в патогенезе НАЖБП отводят накоплению жира в печени, а также формированию инсулинорезистентности и воспаления как в самом органе, так и системно. В исследованиях последних лет дополнительно доказана связь между дисбиозом кишечника и формированием НАЖБП [9]. Чаще это изменения в микробиоте в сторону уменьшения разнообразия и соотношения уровней *Firmicutes* и *Bacteroides* по сравнению с контрольным показателем, что подтверждено в микробиоме кишечника детей с НАЖБП [10].

Диагностическими критериями НАЖБП являются накопление жира в печени в количестве, равном или превышающем 5 %, и исключение других вторичных причин

накопления жира в печени, таких как аутоиммунные заболевания печени, вирусный гепатит и значительное употребление алкоголя [11]. НАЖБП можно разделить на стеатоз (увеличение количества жира в печени без воспаления) и стеатогепатит (увеличение количества жира в печени с воспалением и повреждением гепатоцитов). Стеатоз печени и стеатогепатит могут быть разными заболеваниями [12]. После стеатогепатита данное заболевание может со временем привести к циррозу печени, сердечно-сосудистым заболеваниям, злокачественным новообразованиям и хронической болезни почек [11]. Тем не менее исследования НАЖБП во время беременности остаются ограниченными, и до сих пор точный механизм, лежащий в основе этого состояния, остается неясным [13–14].

Современные стратегии лечения НАЖБП в первую очередь включают изменение образа жизни, например, физические упражнения, снижение веса и контроль питания, что очень плохо выполняют пациенты. Именно поэтому необходимо внедрение терапии, воздействующей на основные звенья патогенеза НАЖБП, особенно у беременных женщин [14].

Таким образом, исследование было направлено на изучение патогенеза НАЖБП во время беременности. При помощи высокожировой диеты у беременных самок крыс удалось смоделировать стеатогепатит и оценить воздействие препаратов низкомолекулярных сахаров на данную патологию.

**Цель** — оценить эффективность терапии НАЖБП в экспериментальной модели у беременных крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на 19 самках крыс породы Wistar, массой тела 250–300 г, полученных из питомника лабораторных животных ООО «СМК Стезар» г. Владимир. Все животные были вергильными и содержались в регламентированных условиях вивария НИИ АГиР им. Д.О. Отта на стандартном рационе. При эксперименте авторы основывались на принципах гуманного обращения с животными, регламентированных Федеральным Законом № 708н от 23 августа 2010 г. «О правилах лабораторной практики». Все крысы прошли 14-дневный карантин. Спаривание самок с самцами проводили в одно и то же время дня двукратно в течение часа.

В качестве терапии НАЖБП при беременности использован препарат низкомолекулярных сахаров Гептронг (№ ЛСР-002808/10 от 12.10.22). Он обладает потенциалом для снижения риска прогрессирования НАЖБП, в том числе для снижения уровня липидов в крови, уменьшения воспаления печени и предотвращения развития фиброза. Препарат представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентозы, глюкозы, сахарозы, маннозы, галактозы, фруктозы, лактозы), применяемый в традиционной медицине в комплексной терапии

стеатогепатита, что подтверждено рядом исследований [15, 16].

Для моделирования НАЖБП, подопытные крысы на протяжении 35 дней находились на высококалорийной диете (потребляли по 116 ккал/сут). В состав диеты входили комбикорм (5 г), измельченный и смешанный со свиным смальцем (3 г), свиное сало (6,8 г), хлебные палочки (3,6 г), семена подсолнечника (4 г). Проведено три серии опытов: в группу 1 вошли небеременные самки крыс с НАЖБП ( $n = 7$ ), в группу 2 — беременные самки с НАЖБП без терапии ( $n = 6$ ), в группу 3 — беременные самки с НАЖБП и внутривентральным введением 12 мг препарата низкомолекулярных сахаров с 16-го по 20-й день гестации ( $n = 6$ ). После завершения эксперимента путем декапитации животные выведены из опыта на 35-й день исследования. Группы 2 и 3 были выведены из эксперимента на следующий день после родов. После выведения из опыта в условиях операционной производили забор крови для биохимических исследований и изъятие фрагментов органов для гистологического исследования.

### Биохимическое исследование

Параметры биохимического исследования в сыворотке крови животных, а именно уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, ферритина, триглицеридов, общего холестерина, общего билирубина, общей щелочной фосфатазы, желчных кислот, глюкозы, С-реактивного белка, оценивали на биохимическом анализаторе Beckman Coulter в соответствии с инструкциями производителя. Содержание малонового диальдегида и активность каталазы в сыворотке крови определяли колориметрическими методами с использованием реактивов отечественного (АО «Вектон», Россия) и зарубежного (Sigma-Aldrich Chemical Company, США) производства. Уровень перекисного окисления липидов в сыворотке крови измеряли по интенсивности окраски комплекса активных форм 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК), образующихся при взаимодействии конечного продукта перекисного окисления липидов и малонового диальдегида с ТБК при высокой температуре в кислой среде. Количество ТБК-активных продуктов в бутанольной фракции измеряли при длинах волн 535 и 580 нм [17]. Для определения активности каталазы использовали модифицированный метод Гота с раствором молибдата аммония [18]. Он основан на определении количества стойкого окрашенного комплекса, образующегося в результате взаимодействия раствора перекиси водорода с раствором молибдата аммония. Максимум поглощения окрашенного комплекса находится при длине волны 374 нм [18].

### Гистологическое исследование

После выведения из опыта проведено гистологическое исследование печени самок крыс всех групп. Фрагменты печени фиксировали в 10 % нейтральном формалине (рН 7,2) в течение 24 ч. Гистологическую проводку тканей

осуществляли с помощью гистологического процессора для вакуумной инфильтрации Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), формировали парафиновые блоки на приборе модульной системы заливки TES99 (Medite, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия). Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивали гистологическое строение печени в целом, гепатоцитов, центрлобулярных вен, синусоидных капилляров, печеночной триады, печеночных макрофагов.

### Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 27. Для непрерывных переменных, подчиняющихся нормальному распределению, использовали средние значения и стандартные отклонения, а для не подчиняющихся нормальному распределению — медиану и квартили. Дискретные переменные выражены с помощью частот в процентах, а для сравнения нескольких групп непрерывных переменных, подчиняющихся нормальному распределению, применен однофакторный дисперсионный анализ. Переменные, не подчиняющиеся нормальному распределению, сравнивали в нескольких группах с помощью непараметрических тестов, а между дискретными группами — критерия  $\chi^2$ . Для определения статистической значимости различий использован уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что через 35 дней масса тела самок группы 1 составила  $351,17 \pm 10,63$  г, группы 2 (без терапии) —  $363,95 \pm 4,07$  г, а группы 3 (с терапией препаратом низкомолекулярных сахаров) —  $361,04 \pm 3,30$  г. Статистический анализ показал, что масса тела животных в группах с потреблением высокожировой диеты без лечения и терапией была сопоставима с массой тела в группе с НАЖБП без беременности, статистически значимой разницы не наблюдали ( $p > 0,05$ ).

При анализе биохимических параметров у обследованных животных для контроля использованы референсные значения биохимических показателей крови крыс линии Wistar, полученные в результате многолетнего регулярного мониторинга племенных колоний Wistar [19–21].

Сравнивая биохимические параметры крыс с НАЖБП без беременности не обнаружено существенных изменений в показателях аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, холестерина, триглицеридов и ферритина по сравнению с показателями в группе небеременных крыс с НАЖБП. Возможно, необходимо более длительное существование НАЖБП до беременности для появления выраженного ухудшения этих биохимических параметров.

Отмечена тенденция к некоторому увеличению уровня глюкозы на фоне НАЖБП, однако статистически значи-

мых различий по этому показателю также не выявлено. При этом стоит отметить, что терапия низкомолекулярными сахарами не привела к увеличению уровня глюкозы.

Обнаружено значимое повышение уровней желчных кислот и малонового диальдегида, характеризующего накопление свободных радикалов, у всех животных с НАЖБП, даже у небеременных, но различия в группах были статистически не значимы. У беременных крыс с НАЖБП отмечено значительное повышение уровня холестерина и С-реактивного белка по сравнению как с контрольным значением, так и с его уровнем у небеременных крыс с НАЖБП. Во время беременности у крыс с НАЖБП выявлено более чем в 4 раза увеличение общей щелочной фосфатазы, значимо сниженное в дальнейшем у животных, получавших лечение препаратом низкомолекулярных сахаров. Кроме того, отмечено, что у всех крыс с НАЖБП во время беременности значимо снижался уровень холинэстеразы, что также указывает на усиление хронического повреждения ткани печени. При этом на фоне лечения препаратом низкомолекулярных сахаров наблюдали увеличение активности холинэстеразы, статистически не отличающееся от референсных значений.

Уровень каталазы, характеризующей активность антиоксидантной системы, в 2 раза был снижен при НАЖБП у небеременных крыс и в 3 раза — при беременности. Данные биохимических показателей представлены в таблице.

Таким образом, примененная экспериментальная модель на крысах линии Wistar продемонстрировала, что более ранними биохимическими параметрами, изменяющимися при развитии НАЖБП, явились повышение уровня желчных кислот, повышение оксидативного стресса и снижение антиоксидантной активности. Дополнительно

только в группе самок при беременности на фоне НАЖБП в крови крыс значимо повышался уровень С-реактивного белка, вызывающего постоянное системное воспаление в организме испытуемых, что, вероятно, свидетельствует о более тяжелом течении НАЖБП. В группе 2 также увеличились уровни общего холестерина и общей щелочной фосфатазы, снижался уровень холинэстеразы и еще более значимо снижался уровень каталазы.

Применение в качестве медикаментозной терапии НАЖБП у беременных крыс препарата низкомолекулярных сахаров выявило тенденцию к некоторому снижению уровня глюкозы, а также общего холестерина и восстановлению уровня холинэстеразы. При этом на фоне терапии отмечено достоверное снижение уровня мочевины, желчных кислот и общей щелочной фосфатазы, повышение уровня каталазы (рис. 1, 2).

Таким образом, биохимическая составляющая данной экспериментальной модели на крысах линии Wistar продемонстрировала положительный эффект применения препарата низкомолекулярных сахаров на функцию печени у беременных с НАЖБП.

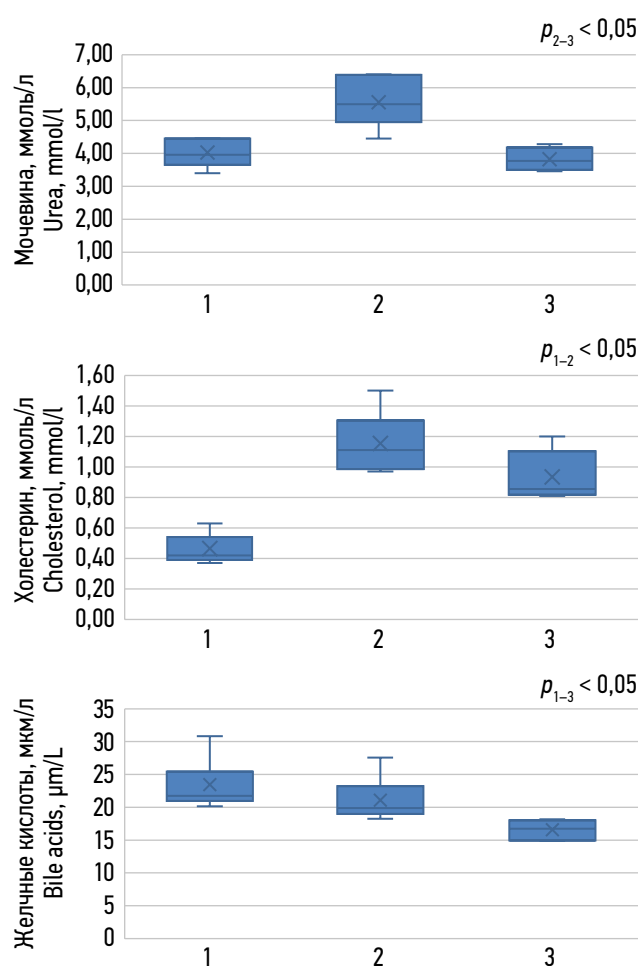
При макроскопической оценке самок крыс с НАЖБП, вызванной потреблением высокожировой диеты, выявлен желтовато-коричневый цвет органа и тусклый вид капсулы печени во всех группах. Это наблюдение свидетельствует о развитии НАЖБП во время беременности у самок крыс. При последовательном введении препарата низкомолекулярных сахаров с 16-го по 20-й день гестации в макроскопической оценке печени исследованной группы животных наблюдали положительную тенденцию к восстановлению красно-коричневого окрашивания ткани органа в чередовании с очагами желтоватого цвета,

**Таблица.** Данные значимых биохимических показателей крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени

**Table.** Significant biochemical blood parameters in rats with non-alcoholic fatty liver disease

| Показатель                     | Контроль (1) | Небеременные (2) | Беременные без лечения (3) | Беременные с лечением (4) | Уровень $p$                                                                     |
|--------------------------------|--------------|------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л               | 4,2 ± 0,42   | 5,52 ± 0,8       | 5,65 ± 1,0                 | 4,99 ± 0,7                | $p > 0,5$                                                                       |
| Холестерин, ммоль/л            | 0,48 ± 0,1   | 0,47 ± 0,1       | 1,2 ± 0,3                  | 1,0 ± 0,2                 | $p_{1-3} < 0,05$<br>$p_{2-3} < 0,05$                                            |
| Мочевина, ммоль/л              | 8,1 ± 0,6    | 3,97 ± 0,5       | 5,71 ± 0,7                 | 3,9 ± 0,4                 | $p_{3-4} < 0,05$                                                                |
| Желчные кислоты, мкмоль/л      | 2,9 ± 1,3    | 23,15 ± 2,8      | 22,9 ± 4,7                 | 16,4 ± 1,5                | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{1-4} < 0,001$<br>$p_{2-4} < 0,05$ |
| Общая щелочная фосфатаза, ед/л | 61-235       | 107,7 ± 21,5     | 505,7 ± 85,0               | 284,2 ± 63,1              | $p_{2-3} < 0,001$<br>$p_{3-4} < 0,05$                                           |
| С-реактивный белок, нг/мл      | 12,04 ± 2,5  | 8,71 ± 3,6       | 25,56 ± 6,0                | 24,9 ± 9,3                | $p_{2-3} < 0,05$                                                                |
| Холинэстераза ед/л             | 3,57 ± 0,46  | 3,48 ± 0,11      | 2,88 ± 0,25                | 3,15 ± 0,3                | $p_{2-3} < 0,05$                                                                |
| Каталаза ед/мл                 | 3,75 ± 0,3   | 1,83 ± 0,24      | 1,25 ± 0,13                | 2,21 ± 0,35               | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,05$<br>$p_{3-4} < 0,025$ |
| Малоновый диальдегид, мкм/л    | 8,65 ± 0,42  | 11,3 ± 0,35      | 11,0 ± 1,1                 | 10,3 ± 0,97               | $p_{1-2} < 0,04$                                                                |



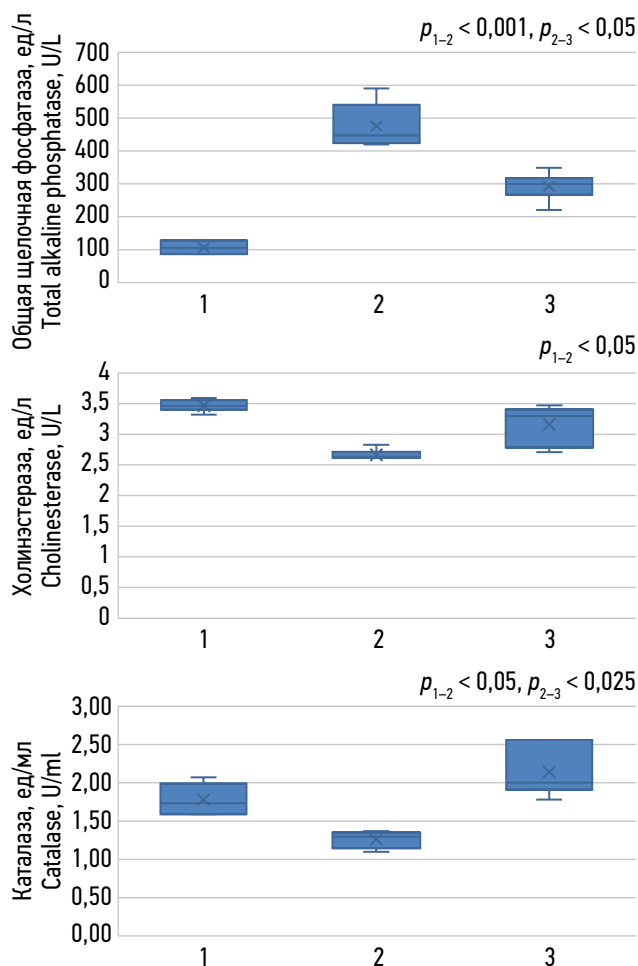


**Рис. 1.** Биохимические показатели крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени. 1 — небеременные; 2 — беременные без лечения; 3 — беременные с лечением

**Fig. 1.** Biochemical blood parameters in rats with non-alcoholic fatty liver disease. 1, non-pregnant; 2, pregnant without treatment; 3, pregnant with treatment

а также блеска капсулы печени, не характерную для других групп.

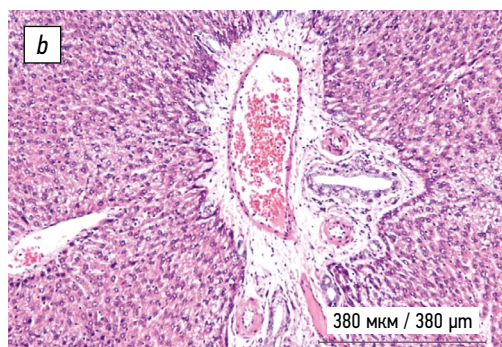
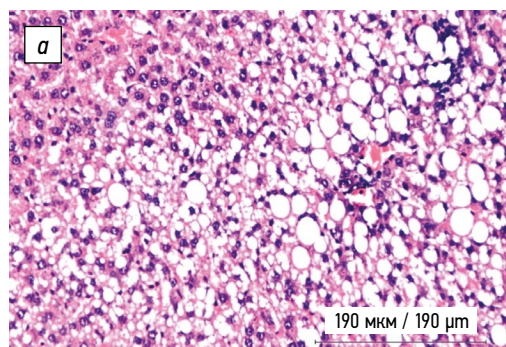
Гистологическое исследование печени небеременных самок группы 1 с НАЖБП (7 случаев) показало, что ба-



**Рис. 2.** Уровни ферментов в крови крыс с неалкогольной жировой болезнью печени. 1 — небеременные; 2 — беременные без лечения; 3 — беременные с лечением

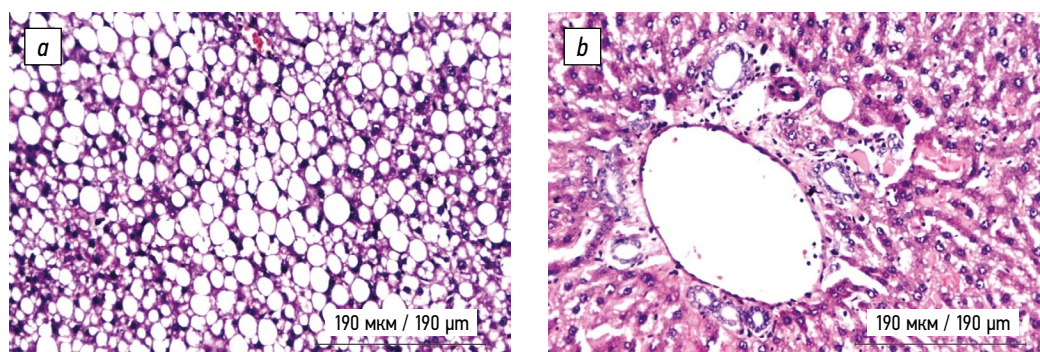
**Fig. 2.** Blood enzyme levels in rats with non-alcoholic fatty liver disease. 1, non-pregnant; 2, pregnant without treatment; 3, pregnant with treatment

лочное строение печени сохранено в 6 образцах, и нечеткая визуализация балочного строения определена только в 1 наблюдении. Вакуольная дистрофия гепатоцитов присутствовала в 6 случаях с преобладанием мелко- и сред-



**Рис. 3.** Гистологическое строение печени: *a* — мелко- и средневакуолярная дистрофия гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ ); *b* — умеренно выраженная эктазия вены с периваскулярным отеком (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$ )

**Fig. 3.** Histological structure of the liver: *a*, small to medium vacuolar degeneration of hepatocytes (hematoxylin and eosin staining, zoom  $\times 200$ ); *b*, moderate venous ectasia with perivascular edema (hematoxylin and eosin staining, zoom  $\times 100$ )



**Рис. 4.** Гистологическое строение печени: *a* — средне- и крупновacuолярная дистрофия гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$ ); *b* — балочное строение сохранено, эктазия и малокровие печеночной вены триады (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ )

**Fig. 4.** Histological structure of the liver: *a*, medium to large vacuolar degeneration of hepatocytes (hematoxylin and eosin staining, zoom  $\times 100$ ); *b*, structure of the hepatic beam area is preserved, with ectasia and anemia of the hepatic vein of the triad (hematoxylin and eosin staining, zoom  $\times 200$ )

неvacуолярных изменений в большинстве случаев (5 из 6), и только в 1 случае отмечена полиморфная картина с наличием очагов мелко- и крупноочаговой vacуолярной дистрофии (рис. 3, *a*). В 1 случае vacуолярная дистрофия гепатоцитов не выявлена. Все очаги дистрофии гепатоцитов были локализованы вокруг печеночных триад.

Центролобулярные вены печени умеренно эктазированы в 3 случаях и не изменены в аналогичном количестве наблюдений. Мелкий размер вен выявлен в 1 случае. Исследование печеночной триады показало полиморфную картину эктазии вен с чередованием в препарате слабо выраженной и выраженной эктазии (в 3 случаях), а также умеренно выраженной и выраженной эктазии (в 3 случаях) с очаговым периваскулярным отеком и типовым гистологическим строением артерии и желчного протока (рис. 3, *b*). Изменений в строении вены печеночной триады не выявлено в 1 случае. Во всех наблюдениях отмечены слабо выраженная пролиферация макрофагов печени и очаговая эктазия синусоидных капилляров.

Во группе 2 (беременных самок с НАЖБП) без терапии из 6 образцов печени балочное строение сохранено в 2 случаях. При этом сохраненное балочное строение выявляли как в перипентральных, так и в периферических отделах органа. Нечеткая балочная структура обнаружена в 2 случаях, причем только в перипентральных зонах печеночных долек. В 2 случаях балочное строение печени не дифференцировано.

Vacuолярная дистрофия гепатоцитов выявлена в 5 случаях с диффузным (в 2 случаях) и очаговым (в 3 случаях) распределением. В гепатоцитах с vacуолярной дистрофией (рис. 4, *a*) преобладала средне- и крупно vacуолярная дистрофия (в 4 случаях). Дистрофические изменения гепатоцитов как были локализованы вокруг печеночных триад, так и демонстрировали перипентральную и периферическую локализацию. В 1 случае присутствовала мелкоvacуолярная дистрофия, и также в 1 случае дистрофических изменений гепатоцитов не выявлено.

В большинстве (5) наблюдений обнаружена очаговая умеренно выраженная эктазия центрлобулярных вен с неравномерным кровенаполнением, и лишь в 1 случае отмечена их анатомическая сохранность.

Во всех наблюдениях выявлена диффузная эктазия синусоидных капилляров с относительным малокровием. Исследование печеночной триады выявило умеренную (в 2 случаях) и выраженную (в 1 случае) эктазию вены без патологических изменений со стороны артерий и желчного протока (рис. 4, *b*). В 3 образцах эктазия вены не отмечена. В 1 наблюдении выявлено утолщение и гомогенизация мышечной структуры стенки артерии.

Во всех исследованных образцах обнаружена слабая пролиферация звездчатых макрофагов.

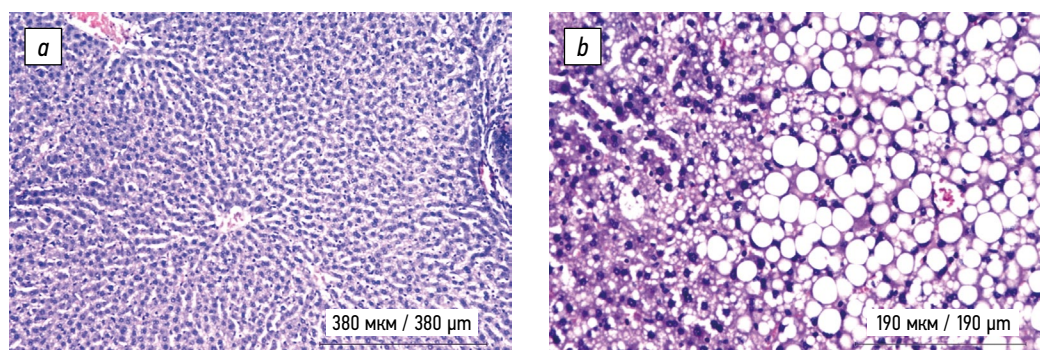
В 6 образцах печени группы 3 у беременных самок с НАЖБ, получавших терапию, преобладало четко визуализируемое балочное строение (в 4 случаях) с очаговой слабо выраженной эктазией синусоидных капилляров, в 2 случаях прослежено нечеткое балочное строение (рис. 5, *a*).

Необходимо отметить, что vacуолярная дистрофия присутствовала в 5 исследованных образцах печени с преобладанием единичных очагов мелко- и средневacuолярной дистрофии (по 1 случаю каждый). В 2 случаях выявлены очаги сочетания мелко и средневacuолярной дистрофии. И в 1 наблюдении обнаружена крупновacuолярная дистрофия (рис. 5, *b*).

Таким образом, по данным гистологического исследования можно выделить следующее: для беременности без жировой болезни печени характерно сохранение балочного строения ткани печени на фоне преобладающей мелко- и средне vacуолярной дистрофии гепатоцитов с локализацией вокруг печеночных триад и изменением просвета центрлобулярных вен и вен печеночной триады в половине образцов, что указывает на дистрофические и метаболические нарушения со стороны гепатоцитов и сосудистого компонента.

В группе беременных самок крыс с НАЖБП отмечено нарушение балочного строения с нечеткостью





**Рис. 5.** Гистологическое строение печени: *a* — балочное строение сохранено (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$ ); *b* — очаги крупновacuолярной дистрофии гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ )

**Fig. 5.** Histological structure of the liver: *a*, structure of the hepatic beam area is preserved (hematoxylin and eosin staining, zoom  $\times 100$ ); *b*, foci of large vacuolar degeneration of hepatocytes (hematoxylin and eosin staining, zoom  $\times 200$ )

или отсутствием дифференцировки. Вакуолярная дистрофия гепатоцитов выявлена в большинстве случаев, она обладала средне- и крупно вакуолярным характером с преобладающим диффузным распределением. Сосудистые нарушения больше выражены со стороны центрoлoбулярной вены, в вене печеночной триады изменения отмечены в половине случаев, что подтверждает усугубление состояние печени беременных при наличии НАЖБП.

В группе беременных самок крыс с НАЖБП и лечением препаратом низкомолекулярных сахаров в 6 образцах печени преобладало четко визуализируемое балочное строение. Однако в большинстве наблюдений еще сохранялась вакуолярная дистрофия гепатоцитов с преобладанием мелко- и средне вакуолярных изменений с сохранением сосудистых нарушений центрoлoбулярных вен и вены печеночной триады. Возможно, выявленные патологические изменения в печени связаны с коротким курсом применения препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модели НАЖБП могут стать основой для эксперимента и изучения влияния гепатопротекторных препаратов при патологии печени. Известно, что диета с высоким содержанием жиров может привести к стеатозу печени и окислительному стрессу у беременных самок, что биохимически отражено в изменении каталазы и холинэстеразы во всех исследуемых группах [22].

Результаты исследования показали, что высокожировая диета привела к гистологическим изменениям печени, характерным для НАЖБП, во всех трех группах лабораторных животных и была связана с макровезикулярным стеатозом (рис. 2, *a*). Введение низкомолекулярных сахаров беременным самкам с НАЖБП привело к восстановлению балочного строения печени и уменьшило проявления макровезикулярного стеатоза в сторону микровезикулярного стеатоза.

Окислительный стресс в печени самок наиболее выражен в группе с высоким содержанием жиров без лечения. Терапия во время беременности снизила окислительный

стресс в печени, связанный с высоким содержанием жиров в рационе. В этом исследовании проверено терапевтическое воздействие препарата низкомолекулярных сахаров на метаболические нарушения во время беременности у самок с ожирением, получавших высокожировую диету.

Полученные данные согласуются с мнением других исследователей, показавших, что НАЖБП сопровождается выраженным окислительным стрессом [23–25], как известно, являющимся звеном патогенеза многих осложнений беременности, поэтому повышение сниженной антиоксидантной активности у беременных крыс с НАЖБП на фоне лечения препаратом низкомолекулярных сахаров представляет особенно важный эффект. Применение данного препарата у беременных можно расценивать как патогенетический метод профилактики акушерских осложнений при НАЖБП.

Представленную модель НАЖБП можно использовать и для оценки эффективности патогенетического воздействия других препаратов как во время беременности, так и на этапе прегравидарной подготовки.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментального научного исследования по государственному заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1021062812133-0-3.2.2 «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска, с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

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

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: Е.В. Мозговая — общая идея, организация эксперимента, ана-



лиз биохимических данных, редактирование; М.А. Крышня — экспериментальное исследование, анализ данных, написание текста; А.А. Блаженко, А.А. Нужнова — экспериментальное исследование; Г.Х. Толибова — анализ результатов гистологического исследования, редактирование; Т.Г. Траль — гистологическое исследование; Ж.Н. Тумасова, А.В. Корневский, И.В. Залозная — биохимическое исследование; В.С. Ганжина — обеспечение жизнедеятельности и обследование опытных животных; О.Н. Беспалова — организация эксперимента.

**Этический комитет.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О.Отта (№ 171 от 27.11.2023).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was supported by the basic scientific research of the State assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 1021062812133-0-3.2.2 "Optimization of methods of prediction, prevention and treatment of "large obstetric syndromes", as well as strategies for delivery

in pregnant women from high-risk groups, in order to improve obstetric and perinatal outcomes".

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: E.V. Mozgovaya — general idea, organization of the experiment, analysis of biochemical data, editing; M.A. Kryshnia — participation in the experiment, analysis of experimental data, text writing; A.A. Blazhenko, A.A. Nouzhnova — experiment performance; G.Kh. Tolibova — analysis of histological examination results, editing; T.G. Tral — histological examination; J.N. Toumasova, A.V. Korenevsky, I.V. Zalozniaia — biochemical examination; V.S. Ganzhina — life support and examination of experimental animals; O.N. Bespalova — organization of the study.

**Ethics approval.** The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (No. 171 dated 27.11.2023).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yu H.R., Sheen J.M., Hou C.Y., et al. Effects of maternal gut microbiota-targeted therapy on the programming of nonalcoholic fatty liver disease in dams and fetuses, related to a prenatal high-fat diet // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 19. P. 4004. doi: 10.3390/nu14194004
2. Chiavaroli V., Hopkins S.A., Biggs J.B., et al. The associations between maternal BMI and gestational weight gain and health outcomes in offspring at age 1 and 7 years // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. P. 20865. doi: 10.1038/s41598-021-99869-7
3. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2023. Vol. 77, N 5. P. 1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323
4. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review // *Hepatology*. 2023. Vol. 77, N 4. P. 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004
5. D'Adamo E., Castorani V., Nobili V. The liver in children with metabolic syndrome // *Front Endocrinol*. 2019. Vol. 10. P. 514. doi: 10.3389/fendo.2019.00514
6. Yodoshi T., Orkin S., Arce Clachar A.C., et al. Muscle mass is linked to liver disease severity in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *J Pediatrics*. 2020. Vol. 223. P. 93–99.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.046
7. Sarkar M., Grab J., Dodge J.L., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes // *J Hepatol*. 2020. Vol. 73, N 3. P. 516–522. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.049
8. El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes // *Clin Mol Hepatol*. 2022. Vol. 28, N 1. P. 52–66. doi: 10.3350/cmh.2021.0205
9. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P., et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach // *Hepatology*. 2017. Vol. 65, N 2. P. 451–464. doi: 10.1002/hep.28572
10. Ge H., Wei W., Tang L., et al. CONSORT-Characteristics and metabolic phenotype of gut microbiota in NAFLD patients // *Medicine*. 2022. Vol. 101, N 25. ID:e29347. doi: 10.1097/MD.00000000000029347
11. Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology*. 2010. Vol. 52, N 5. P. 1836–1846. doi: 10.1002/hep.24001
12. Le Roy T., Llopis M., Lepage P., et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice // *Gut*. 2013. Vol. 62, N 12. P. 1787–1794. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303816
13. Pan M., Deng Y., Qiu Y., et al. Shenling Baizhu powder alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating autophagy and energy metabolism in high-fat diet-induced rats // *Phytomedicine*. 2024. Vol. 130. ID: 155712. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155712
14. Prasomthong J., Limpeanchob N., Daodee S., et al. Hibiscus sabdariffa extract improves hepatic steatosis, partially through IRS-1/Akt and Nrf2 signaling pathways in rats fed a high fat diet // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N 1. P. 7022. doi: 10.1038/s41598-022-11027-9
15. Успенская Ю.Б. Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога // *Медицинский алфавит*. 2020. № 4. С. 33–38. EDN: BINYEC doi: 10.33667/2078-5631-2020-4-33-38
16. Пирогова И.Ю., Сеницын С.П., Чулков В.С. Клиническая эффективность препарата Гептронг у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. Т. 184, № 12. С. 109–118. EDN: RRPLAE doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118
17. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии*, 1987. Т. 33, № 1. С. 118–122.

18. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range // *Clin Chim Acta*. 1991. Vol. 196, N 2–3. P. 143–151. doi: 10.1016/0009-8981(91)90067-m
19. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / под ред. Макарова В.Г., Макарова М.Н. Санкт Петербург: ЛЕМА, 2013. 116 с. EDN: PTSRUO
20. Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии и патофизиологии. Физиологические константы лабораторных животных. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2021. 864 с. EDN: XHQGVO
21. Patel S., Patel S., Kotadiya A., et al. Age-related changes in hematological and biochemical profiles of Wistar rats // *Lab Anim Res*. 2024. Vol. 40, N 1. P. 7. doi: 10.1186/s42826-024-00194-7
22. Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Активность ферментов антиоксидантной системы в условиях высококалорийной

- диеты у крыс линий Wistar и SHR // *Журнал медико-биологических исследований*. 2024. Т. 12, № 3. С. 319–328. EDN: FXQNEB doi: 10.37482/2687-149.1
23. Grasselli E., Canesi L., Portincasa P., et al. Models of non-alcoholic fatty liver disease and potential translational value: the effects of 3,5-L-diiodothyronine // *Ann Hepatol*. 2017. Vol. 16, N 5. P. 707–719. doi: 10.5604/01.3001.0010.2713
24. Chen Z., Tian R., She Z., et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic Biol Med*. 2020. Vol. 152. P. 116–141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025
25. Hong T., Chen Y., Li X., et al. The role and mechanism of oxidative stress and nuclear receptors in the development of NAFLD // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. Vol. 2021. ID: 6889533. doi: 10.1155/2021/6889533

## REFERENCES

1. Yu HR, Sheen JM, Hou CY, et al. Effects of maternal gut microbiota-targeted therapy on the programming of nonalcoholic fatty liver disease in dams and fetuses, related to a prenatal high-fat diet. *Nutrients*. 2022;14(19):4004. doi: 10.3390/nu14194004
2. Chiavaroli V, Hopkins SA, Biggs JB, et al. The associations between maternal BMI and gestational weight gain and health outcomes in offspring at age 1 and 7 years. *Sci Rep*. 2021;11:20865. doi: 10.1038/s41598-021-99869-7
3. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323
4. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004
5. D'Adamo E, Castorani V, Nobili V. The liver in children with metabolic syndrome. *Front Endocrinol*. 2019;10:514. doi: 10.3389/fendo.2019.00514
6. Yodoshi T, Orkin S, Arce Clachar AC, et al. Muscle mass is linked to liver disease severity in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatrics*. 2020;223:93–99.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.046
7. Sarkar M, Grab J, Dodge JL, 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
8. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(1):52–66. doi: 10.3350/cmh.2021.0205
9. Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology*. 2017;65:451–464. doi: 10.1002/hep.28572
10. Ge H, Wei W, Tang L, et al. CONSORT-Characteristics and metabolic phenotype of gut microbiota in NAFLD patients. *Medicine*. 2022;101:e29347. doi: 10.1097/MD.00000000000029347
11. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836–1846. doi: 10.1002/hep.24001
12. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62(12):1787–1794. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303816
13. Pan M, Deng Y, Qiu Y, et al. Shenling Baizhu powder alleviates non-alcoholic fatty liver disease by modulating autophagy and energy metabolism in high-fat diet-induced rats. *Phytomedicine*. 2024;130:155712. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155712
14. Prasomthong J, Limpeanchob N, Daodee S, et al. Hibiscus sabdariffa extract improves hepatic steatosis, partially through IRS-1/Akt and Nrf2 signaling pathways in rats fed a high fat diet. *Sci Rep*. 2022;12(1):7022. doi: 10.1038/s41598-022-11027-9
15. Uspenskaya YuB. Liver dysfunction in the first half of pregnancy in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Medical Alphabet*. 2020;(4):33–38. EDN: BINYEC doi: 10.33667/2078-5631-2020-4-33-38
16. Pirogova IYu, Sinitsyn SP, Chulkov VS. Clinical efficacy of Hepstrong in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical practice (pilot study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12):109–118. EDN: RRPLAE doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118
17. Gavrillov VB, Gavrillova AR, Mazhul LM. Analysis of methods for determining products of lipid peroxidation in blood serum according to a test with thiobarbituric acid. *Questions of medical chemistry*. 1987;33(1):118–122. (In Russ.)
18. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta*. 1991;196:143–151. doi: 10.1016/0009-8981(91)90067-m
19. Makarov VG, Makarova MN, editors. *Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals*. Saint Petersburg: LEMA; 2013. 116 p. EDN: PTSRUO (In Russ.)
20. Yushkov BG, Korneva EA, Chereshev VA. *The concept of norm in physiology and pathophysiology. Physiological constants of laboratory animals*. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 2021. 864 p. EDN: XHQGVO (In Russ.)
21. Patel S, Patel S, Kotadiya A, et al. Age-related changes in hematological and biochemical profiles of Wistar rats. *Lab Anim Res*. 2024;40(1):7. doi: 10.1186/s42826-024-00194-7
22. Notova SV, Marshinskaya OV, Kazakova TV. Activity of enzymes of the antioxidant system under conditions of a high-calorie diet

in Wistar and SHR rats. *Journal of Medical and Biological Research*. 2024;12(3):319–328. EDN: FXQNEB doi: 10.37482/2687-149.1

**23.** Grasselli E, Canesi L, Portincasa P, et al Models of non-alcoholic fatty liver disease and potential translational value: the effects of 3,5-L-diiodothyronine. *Ann Hepatol*. 2017;16(5):707–719. doi: 10.5604/01.3001.0010.2713

**24.** Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2020;152:116–141. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025

**25.** Hong T, Chen Y, Li X, et al. The role and mechanism of oxidative stress and nuclear receptors in the development of NAFLD. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6889533. doi: 10.1155/2021/6889533

## ОБ АВТОРАХ

**Елена Витальевна Мозговая**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-6460-6816;  
eLibrary SPIN: 5622-5674;  
e-mail: elmozg@mail.ru

**\* Марина Александровна Крышня;**  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3;  
ORCID: 0009-0000-2502-1578;  
e-mail: marina.\_k@mail.ru

**Александра Александровна Блаженко**, канд. мед. наук;  
eLibrary SPIN: 8762-3604;  
e-mail: alexandradlazhenko@gmail.com

**Алина Алексеевна Нужнова;**  
eLibrary SPIN: 5521-5096;  
e-mail: lin.panaiotis@yandex.ru

**Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова**, д-р мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-6216-6220;  
eLibrary SPIN: 7544-4825;  
e-mail: gulyatolibova@mail.ru

**Татьяна Георгиевна Траль**, д-р мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-8948-4811;  
eLibrary SPIN: 1244-9631;  
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

**Жанна Николаевна Тумасова;**  
eLibrary SPIN: 2352-0755;  
e-mail: j\_toumassa@mail.ru

**Андрей Валентинович Корневский**, д-р биол. наук;  
ORCID: 0000-0002-0365-8532;  
eLibrary SPIN: 7942-6016;  
e-mail: a.korenevsky@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Elena V. Mozgovaya**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0002-6460-6816;  
eLibrary SPIN: 5622-5674;  
e-mail: elmozg@mail.ru

**\* Marina A. Kryshnia**, MD;  
address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg,  
199034, Russia;  
ORCID: 0009-0000-2502-1578;  
e-mail: marina.\_k@mail.ru

**Alexandra A. Blazhenko**, MD, Cand. Sci. (Medicine);  
eLibrary SPIN: 8762-3604;  
e-mail: alexandradlazhenko@gmail.com

**Alina A. Nuzhnova;**  
eLibrary SPIN: 5521-5096;  
e-mail: lin.panaiotis@yandex.ru

**Gulrukhsor Kh. Tolibova**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-6216-6220;  
eLibrary SPIN: 7544-4825;  
e-mail: gulyatolibova@mail.ru

**Tatiana G. Tral**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0001-8948-4811;  
eLibrary SPIN: 1244-9631;  
e-mail: ttg.tral@yandex.ru

**Zhanna N. Tumasova;**  
eLibrary SPIN: 2352-0755;  
e-mail: j\_toumassa@mail.ru

**Andrew V. Korenevsky**, Dr. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0002-0365-8532;  
eLibrary SPIN: 7942-6016;  
e-mail: a.korenevsky@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## ОБ АВТОРАХ

**Ирина Владимировна Залозная**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0002-0576-9690;  
eLibrary SPIN: 2488-3790;  
e-mail: irinabiolog2012@yandex.ru

**Виктория Сергеевна Ганжина**;  
ORCID: 0009-0001-5225-6484;  
e-mail: ganzhina040799@gmail.com

**Олеся Николаевна Беспалова**, д-р мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-6542-5953;  
eLibrary SPIN: 4732-8089;  
e-mail: shiggerra@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Irina V. Zalozniaia**, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0002-0576-9690;  
eLibrary SPIN: 2488-3790;  
e-mail: irinabiolog2012@yandex.ru

**Viktoria S. Ganzhina**;  
ORCID: 0009-0001-5225-6484;  
e-mail: ganzhina040799@gmail.com

**Olesya N. Beshpalova**, MD, Dr. Sci. (Medicine);  
ORCID: 0000-0002-6542-5953;  
eLibrary SPIN: 4732-8089;  
e-mail: shiggerra@mail.ru