

Современные подходы в изучении печёночной недостаточности на биологических моделях

© А.Ю. ЛАПТИЁВА, А.А. ГЛУХОВ, А.А. АНДРЕЕВ, М.С. ВЕРЛЯНКО, А.П. ОСТРОУШКО
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж,
Российская Федерация

Актуальность. На сегодняшний день, по данным ВОЗ, в развивающихся странах печеночная недостаточность (ПН) является одной из десяти ведущих причин смерти в пожилом возрасте. В развитых странах ПН встречается у 0,03% населения, однако летальность и возможность осложнений сохраняются на высоком уровне. ВОЗ прогнозирует, что в ближайшие 10-20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза. В связи с этим, медицинская и социальная значимость проблемы профилактики и лечения печеночной недостаточности является актуальной и требует углубленного изучения на биологических моделях.

Цель исследования. Систематизировать данные современных подходов в изучении печёночной недостаточности на биологических моделях.

Материал и методы. Выполнен обзор данных в PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLIBRARY; проведен по ключевым словам «печеночная недостаточность», «биологическая модель», «операции на печени», «liver failure», «modeling of liver failure», «biological model» и ограничен периодом 2010-2021 гг. Кроме того, проведен ручной поиск статей в журналах. Критерии исключения из анализа: описание отдельных клинических случаев, книги и документы, сравнение результатов лечения. В итоговый анализ из 109 первично выявленных включены 40 источников.

Результаты. На сегодняшний день выделяют несколько способов моделирования острой печеночной недостаточности: хирургические, токсические и комбинированные. Хроническую печеночную недостаточность также моделируют разными способами: токсическими (тетрахлорметан, тиоацетамид, дипин, совтол-1 и др.); хирургическими (перевязка желчных протоков); диетическими (холин-дефицитная диета и др.); генетическими (внедрение экзогенных генов в зародышевую линию, сочетание гепатотоксинов с гепатоканцерогенами). При этом моделирование ПН имеет особенности, связанные высокой скоростью регенеративных процессов в печени, что позволяет ей сравнительно быстро компенсировать повреждение.

Заключение. Существует множество методов моделирования печеночной патологии, различающихся по поражающим факторам, степени повреждения и обратимости процесса, по-разному проявляются биохимические и морфологические изменения. При выборе способа воспроизведения печеночной недостаточности исследователю следует учитывать достоинства и недостатки модели, условия проведения и предполагаемый результат эксперимента, а также выбирать модель максимально точно иллюстрирующую клиническую картину данного патологического состояния.

Ключевые слова: печеночная недостаточность; моделирование; биологические модели

Modern Approaches to the Study of Liver Failure on Biological Models

© A.Y. LAPTIYOVA, A.A. GLUKHOV, A.A. ANDREEV, M.S. VERLYANKO, A.P. OSTROUSHKO
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Introduction. To date, according to WHO, liver failure (LF) is one of the ten leading causes of death in the elderly in developing countries. In developed countries, LF occurs in 0.03% of the population, but mortality and complication rate remain high. WHO predicts that in the next 10-20 years, mortality from liver diseases will increase by 2 times. In this regard, prevention and treatment of liver failure is of great medical and social significance, remains relevant and requires in-depth study on biological models.

The aim of the study was to systematize the data on modern approaches to study liver failure on biological models.

Material and methods. The authors reviewed data in PubMed, Cochrane Library, ScienceDirect, eLIBRARY. The search was conducted on the keywords "liver failure", biological model, "liver surgery", "liver failure", "modeling of liver failure", "biological model" and limited to the period 2010-2021. In addition, a manual search of papers in the peer-reviewed journals was carried out. Criteria for exclusion were: description of individual clinical cases, data from books and documents, comparison of clinical outcomes. Out of 109 initially identified sources, 40 sources were included in the final analysis.

Results. To date, there are several ways to simulate acute liver failure: surgical, toxic and combined. Chronic liver failure is also simulated diversely: toxically (tetrachloromethane, thioacetamide, dipin, sovtol-1, etc.); surgically (ligation of the bile ducts); dietarily (choline-deficient, etc.); genetically (introduction of exogenous genes into the germ line, combination of hepatotoxins with hepatocarcinogens). As stated, LF simulation has features associated with a high rate of regenerative processes in the liver; the fact allowing it to compensate for damage relatively quickly.

Conclusion. There are many techniques to simulate hepatic pathology, differing in damaging factors, the degree of damage and the reversibility of the process, different manifestations of biochemical and morphological changes. When choosing an option to reproduce liver failure, the researcher should take into account the advantages and disadvantages of the model, the conditions for conducting and the expected result of the experiment, and also choose the model that most accurately illustrates the clinical picture of this pathological condition.

Keywords: liver failure; modeling; biological models

В 32% случаев причиной развития печеночной недостаточности у хирургических больных является недостаточное количество функционирующих гепатоцитов после резекции или трансплантации печеночной паренхимы [1]. Состояние, при котором функциональные возможности печени не соответствуют требованиям, предъявляемым организмом, получило название печеночной дисфункции, которую можно разделить на острую (ОПН) и хроническую (ХПН) печеночную недостаточность [1-3]. ОПН является одной из шести основных причин смерти госпитализированных пациентов в возрасте от 35 до 60 лет [2, 3], которая при развитии печеночной комы, приводит к летальности в 90% случаев [4].

На сегодняшний день, по данным ВОЗ, в развивающихся странах ХПН является одной из десяти ведущих причин смерти в пожилом возрасте [3-5]. В развитых странах ХПН встречается у 0,03% населения, однако летальность и возможность осложнений сохраняются на высоком уровне [2, 5]. ВОЗ прогнозирует, что в ближайшие 10-20 лет смертность от заболеваний печени возрастет в 2 раза [6].

В связи с этим, медицинская и социальная значимость проблемы профилактики и лечения печеночной недостаточности является актуальной и требует углубленного изучения на биологических моделях.

Для моделирования поражений печени, вызванных различными патологическими процессами, нужны соответствующие различные экспериментальные модели, в связи с чем особую актуальность приобретает разработка новых подходов к моделированию печеночной недостаточности [7].

Выделяют несколько способов моделирования ОПН: хирургические, токсические и комбинированные.

Хирургические способы основаны на уменьшении количества функционирующих гепатоцитов, путем проведения типичных или атипичных резекций [2,7]. Такие модели позволяют изучать механизмы пострезекционной и посттрансплантационной ОПН [2].

Хирургические операции с целью моделирования ОПН рекомендуют проводить в утренние часы (9:00 – 12:00), т.к. в это время митотическая активность клеток печени достигает минимума [8]. Один из основных способов создания хирургической модели ОПН – резекция 65-70% паренхимы печени, которую на лабораторных крысах выполняют путем резекции ее левой и средней долей [2, 9, 10].

Для моделирования ОПН также применяют субтотальную резекцию печени, при которой у крыс резецируют левую боковую, срединную и правую верхнюю доли печени [8, 9, 11]. При этом у животных отмечается значительное увеличение уровней АлАТ, АсАТ, γ -глутамилтранспептидазы, общего билирубина и щелочной фосфатазы (ЩФ), что при резекции 65-70% паренхимы свидетельствует о нарушении ее функции, при субтотальной резекции – приводит к

развитию критического дефицита функционирующей ткани печени, высокой летальности и значительному расходу лабораторных животных [2, 8, 10].

Используются также хирургические модели ОПН, основанные на наложении портокавального шунта и временной клипсы на печеночную артерию, что приводит к частичной деваскуляризации, апоптозу, некрозу и снижению массы печеночной ткани, и сопровождается незначительным повышением уровня аминотрансфераз в крови животных [12].

Токсические модели ОПН основаны на введении в организм лабораторного животного гепатотропных ядов и используются для изучения динамики восстановительных процессов под влиянием терапевтических средств на хирургически интактную печень [13-16].

Существует способ внутрибрюшинного введения мышам 5% водного раствора D-галактозамина (D-GalN) в дозе 400 мг/кг, который изменяет синтез нуклеиновых кислот и белка, что приводит к нарушению ультраструктуры гепатоцитов, разрушению их мембран, развитию колликвационного некроза [13, 14, 15].

Следующая токсическая модель для изучения ОПН основана на внутрибрюшинном введении мышам липополисахарида в дозе 100 мкг/кг, который активирует воспалительный процесс, влияет на липидный обмен и может вызвать стеатоз печени [16, 17]. Часто ОПН моделируется путём комбинирования введения липополисахарида и D-GalN [14, 18].

Для создания токсической модели ОПН у крыс также используется внутрижелудочное введение 25% суспензии парацетамола на крахмальной слизи в дозе 2500 мг действующего вещества на 1 кг массы тела животного [19, 20]. Механизм действия парацетамола основан на его преобразовании в N-ацетил-р-бензохинонимин, который запускает каскад митоген-активируемых протеинкиназ, с развитием в митохондриях оксидантного стресса, повышением проницаемости митохондриальной мембраны и высвобождением фактора, вызывающего апоптоз [19, 20].

Широко применяется способ моделирования ОПН с использованием тетрахлорметана (четырёххлористый углерод, фреон-10, хладон-10), который подкожно вводят крысам из расчета 200 мкг на 100 г массы тела животного в объемном соотношении с персиковым маслом – 1:1, что приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и усилению перекисного окисления липидов, с развитием фиброзирующего повреждения печени [2, 21]. У экспериментальных животных наблюдается снижение массы печени, разрастание соединительной ткани, изменение эндотелия желчных капилляров [21]. Также известны способы моделирования ОПН с использованием этанола, празаодима, тиацетамида в высоких дозировках [22], α -аманитина, парацетамола [13, 23], ацетаминофена

[24], эпигаллокатехин-3-галлата [25], облучения лабораторных животных [26].

Таким образом, токсические модели с использованием галактозамина могут иллюстрировать процессы в печени, происходящие при остром вирусном гепатите [19]; парацетамола – при отравлении данным препаратом, которое является наиболее частой причиной ОПН в мире; тетрахлорметана с персиковым маслом – цирротических изменениях; липополисахарида, этанола, празеодима и облучения – при трансплантации или введении лекарственных средств [17, 21].

ХПН также моделируют разными способами: токсическими (тетрахлорметан, тиаоацетамид, дипин, совтол-1 и др.); хирургическими (перевязка желчных протоков); диетическими (холин-дефицитная диета и др.); генетическими (внедрение экзогенных генов в зародышевую линию, сочетание гепатотоксинов с гепатоканцерогенами) [2]. При этом моделирование ХПН имеет особенности, связанные высокой скоростью регенеративных процессов в печени, что позволяет ей сравнительно быстро компенсировать повреждения [27].

Среди токсических моделей ХПН наиболее часто используют тетрахлорметан (четырёххлористый углерод, фреон-10, хладон-10), дозировка которого зависит от требуемой тяжести поражения печени [26-28]. Известна модель ХПН, при которой лабораторным животным вводят 50% раствор тетрахлорметана: в первый день 0,1 мл тетрахлорметана + 0,4 мл оливкового масла на 100 г массы тела животного, во второй день – 0,3 мл токсина + 0,2 мл оливкового масла [28]. В эти дни и на протяжении последующего эксперимента (65 суток) животным перорально, вместо питьевой воды, дают этиловый спирт [28]. При этом в крови лабораторных животных повышается уровень общего билирубина, АлАТ, АсАТ, креатинина, снижается уровень глюкозы [28].

Для менее значительного поражения печени можно вводить раствор тетрахлорметана на кукурузном масле в соотношении 1:4 до 0,05 мл на 100 г массы тела животного дважды в неделю на протяжении 12 недель [29].

Существует модель, при которой подкожно 2 раза в неделю вводят 60% масляный раствор тетрахлорметана на протяжении 6 недель (42 дня) [30]. Во время первой инъекции вводится 0,5 мл, последующих – по 0,3 мл препарата на 100 г массы тела животного, т.е. до достижения суммарной дозы в 3,5 мл на 100 г массы тела животного [30]. Данное повреждение печени является спонтанно обратимым и характеризуется только морфологическими и нерезко выраженными биохимическими нарушениями в крови [2, 31, 32].

Для создания более устойчивой модели ХПН крысам на протяжении двух недель вводят 0,5 мл 60% масляного раствора тетрахлорметана на 100 г массы 2 раза в неделю с интервалом в 3-4 дня, затем дозировку снижают до 0,3 мл на 100 г веса с той же периодично-

стью [2]. Начиная с 5 недели затравки, в течение 3-х недель, каждые 7 дней, вводят по 1 мл неполного адьюванта Фрейнда, на фоне продолжающейся затравки тетрахлорметаном по 0,5 мл 60% масляного раствора на 100 г веса 1 раз в неделю, причем адьювант вводят за 1 сутки до введения тетрахлорметана [2]. Таким образом, ингибируют регенераторные процессы в печени путем активации в ней хронического иммунного воспаления на фоне продолжающегося токсического повреждения [2, 33].

В другой модели токсическое повреждение печени осуществляют путем внутрижелудочного введения в течение 4-8 недель 50% раствора совтола-1 на оливковом масле (0,25 мл раствора на 100 г массы тела животного), действие которого усиливается дополнительным пероральным введением 10% раствора этанола вместо питьевой воды [2].

Для моделирования ХПН возможно использование тиаоацетамида (ТАА), продукты метаболизма которого вызывают некроз гепатоцитов [34]. По сравнению с другими гепатотоксинами ТАА требуется больше времени, чтобы вызвать значительный фиброз, что увеличивает риск преждевременной потери подопытных животных из-за развития холангиокарциномы [34]. Помимо инъекционного введения, ТАА также можно вводить перорально или внутрижелудочно, но при этом наблюдается токсическое повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, невозможно точно дозировать количество поступившего в кровь токсина [2].

Следующая токсическая модель основана на введении диметила или диэтилнитрозамина [34-35]. Данные препараты гидроксизируются в клетках печени с образованием биоактивных промежуточных продуктов, индуцируют мутации ДНК, приводят к некрозу гепатоцитов с образованием центропортальных фиброзных перегородок [34-35]. При этом дозировка и время введения токсина может сильно зависеть от вида, линии, пола и возраста животных [34]. Также возможно моделирование ХПН с помощью перорального введения подопытным животным раствора хлората магния [35]. Гепатотоксичные вещества рекомендуют вводить в утренние часы, чтобы суточные колебания митотической активности клеток печени не оказывали влияния на ход эксперимента [32].

Среди хирургических методов моделирования ХПН ведущее место занимает перевязка желчных протоков, что стимулирует пролиферацию их эпителиальных клеток, вызывает холестаза, портальное воспаление, фиброз, вторичный билиарный цирроз печени и печеночную недостаточность [12, 34]. При этом пресинусоидальный фиброз развивается у животных на 10-е сутки, а перипортальный – на 20-е сутки и прогрессирует во время всего эксперимента [12, 36]. Данная модель получила широкое распространение из-за несложного, но эффективного оперативного вмеша-

тельства, приводящего к формированию у животных ХПН [12].

Также хирургическим способом моделирования ХПН является резекция 15-20% массы печени (удаление части левой доли у наркотизированных крыс) [37], при этом наблюдается липодистрофия, преимущественное поражение центрлобулярных зон [36].

Примером диетической модели является холин-дефицитная диета, которая способствует стимуляции синтеза триглицеридов из фосфатидной кислоты вместо фосфолипидов, в результате чего формируется жировая гепатоз печени, ХПН [12, 36]. Существуют также токсико-алиментарные модели, заключающиеся в добавлении в рацион лабораторных животных тугоплавких жиров (свиного сала), в сочетании с внутривенным введением тетрахлорметана и тиоацетамида [38, 39], а также комбинированные модели, при которых производится заправка лабораторных животных тетрахлорметаном на фоне кормления тугоплавкими жирами, после чего производится резекция 15-20% массы печени [24].

К генетическим способам моделирования ХПН относят технологию трансгенных животных, позволяющую внедрять экзогенные гены в зародышевую линию или нарушать работу отдельных генов [34]. В последнее десятилетие многочисленными генетически

модифицированные модели комбинируются с профибротическими стимулами, что позволяет исследователям оценить функцию различных генов в развитии печеночной недостаточности [34, 36, 40].

Заключение

Таким образом, для изучения этиологии и патогенеза печеночной недостаточности, разработки новых методов диагностики, поиска новых лекарственных препаратов и методов их введения необходимо создание биологических моделей, максимально точно иллюстрирующих клиническую картину данного патологического состояния. Существует множество методов моделирования печеночной патологии, различающихся по поражающим факторам, степени повреждения и обратимости процесса, по-разному проявляются биохимические и морфологические изменения. При выборе способа воспроизведения печеночной недостаточности исследователю следует учитывать достоинства и недостатки модели, условия проведения и предполагаемый результат эксперимента.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Список литературы

1. Тупикин К.А., Коваленко Ю.А., Вишневы В.А. Новые возможности прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21: 3: 70-74.
2. Никольская А.О., Гоникова З.З., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Патент 2633296 РФ, № 2016140690. Способ моделирования тяжелого спонтанно необратимого повреждения. 2018.
3. Савилов П. Н., Молчанов Д.В., Алабовский А.А. Влияние гипербарической оксигенации на кинетику аммиака при печеночной недостаточности (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2010; 6: 12-17.
4. Милуков В.Е., Шарифова Х.М. Клинические проявления печеночных осложнений при острой тонкокишечной непроходимости. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2017; 1: 17-21.
5. Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT, Lisman T: An imbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: Implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology*. 2013; 58: 752-761.
6. Гоникова З.З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Севастьянов В.И. Исследование регенераторной и тканеспецифичной активности общей РНК клеток костного мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20: 3: 64-69. doi: 10.15825/1995-1191-2018-3-64-69
7. Плеханов А.Н., Товаршинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ*. 2016; 4: 110: 136
8. Онищенко Н.А., Гоникова З. З., Никольская А.О., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Севастьянов В.И., Готьё С.В. Патент 2701792 РФ, № 2018138281. Способ лечения острой печеночной недостаточности. 2019.
9. Климов Л.Я., Аксёнов А.Г., Попова Е.В., Погорелова Л.В., Цуцаев Р.О., Быков Ю.В., и др. Фульминантная печеночная недостаточность на фоне приема ацетаминофена. Обзор литературы и демонстрация клинического случая. *Медицинский Совет*. 2018; 11: 76-83.
10. Yu S, Zhou X, Xiang H, Wang S, Cui Z, Zhou J. Resveratrol Reduced Liver Damage After Liver Resection in a Rat Model by Upregulating Sirtuin 1 (SIRT1) and Inhibiting the Acetylation of High Mobility Group Box 1. *Medical Science Monitor*. 2019; 25: 3212-3220.
11. Maes M, Vinken M, Jaeschke H. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2016; 290: 86-97.

References

1. Tupikin KA, Kovalenko YuA, Vishnevsky VA. New Options in Prediction of Post-Resection Liver Failure. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2016; 21: 3: 70-74 (in Russ.) DOI: 10.16931/1995-5464.2016370-74
2. Nikolskaja AO., Gonikova ZZ., Kirsanova LA., Shagidulin MJu., Onishhenko NA., Sevastyanov VI. Patent 2633296 RF, № 2016140690. Sposob modelirovaniya tjazhjologo spontanno neobratimogo povrezhdeniya. 2018. (in Russ.)
3. Savilov PN, Molchanov DV, Alabovskiy AA. The effect of hyperbaric oxygenation on the kinetics of ammonia in liver failure (experimental study). *Obshhaya reanimatologiya*. 2010; 6: 12-17(in Russ.)
4. Milyukov VE, Sharifova HM. Clinical manifestations of liver complications with acute small intestine obstruction. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2017; 1: 17-21 (in Russ.)
5. Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT, Lisman T: An imbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: Implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology*. 2013; 58: 752-761.
6. Gonikova ZZ, Nikolskaya AO, Kirsanova LA, Shagidulin MYu, Onishchenko NA, Sevastyanov VI. Investigation of regenerative and tissue-specific activity of tot al RNA of bone marrow cells. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2018; 20: 3: 64-69 (in Russ.)
7. Plekhanov AN, Tovarshinov AI. Current approach to diagnosis and treatment for liver failure (literature review). *Bulleten' VSNЦ*. 2016; 4: 110: 136 (in Russ.)
8. Onishhenko NA, Gonikova ZZ, Nikolskaja AO, Kirsanova LA, Shagidulin MJu., Sevastyanov VI, Gotje SV. Patent 2701792 RF, № 2018138281. Sposob lecheniya ostroj pechenochnoj nedostatochnosti. 2019. (in Russ.)
9. Klimov LYa, Aksenov AG, Popova EV, Pogorelova LV, Cucaev RO, Bykov YuV., et al. Acetaminophen-induced fulminant liver failure (clinical case presentation and a review of the literature). *Medicinskij Sovet*. 2018; 11: 76-83. (in Russ.)
10. Yu S, Zhou X, Xiang H, Wang S, Cui Z, Zhou J. Resveratrol Reduced Liver Damage After Liver Resection in a Rat Model by Upregulating Sirtuin 1 (SIRT1) and Inhibiting the Acetylation of High Mobility Group Box 1. *Medical Science Monitor*. 2019; 25: 3212-3220.
11. Maes M, Vinken M, Jaeschke H. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2016; 290: 86-97.

12. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А. Экспериментальное формирование цирроза печени животных в лабораторных условиях. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2018; 2: 2: 122-128.
13. El Baz H, Demerdash Z, Kamel M, Atta S, Salah F, Hassan S. Transplant of Hepatocytes, Undifferentiated Mesenchymal Stem Cells, and In Vitro Hepatocyte-Differentiated Mesenchymal Stem Cells in a Chronic Liver Failure Experimental Model: A Comparative Study. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2018; 16: 1: 81-89.
14. Gehrke N, Hövelmeyer N, Waisman A, Straub BK, Weinmann-Menke J, Wörns MA. Hepatocyte-specific deletion of IL1-RI attenuates liver injury by blocking IL-1 driven autoinflammation. *Journal of Hepatology*. 2018; 68: 5: 986-995.
15. Liu Y, Lou G, Li A, Zhang T, Qi J, Ye D. AMSC-derived exosomes alleviate lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure by miR-17-mediated reduction of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *EBioMedicine*. 2018; 36: 140-150.
16. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике. *Медицинский совет*. 2012; 9: 37-44.
17. Wang Y, Chen Q, Shi C, Jiao F, Gong Z. Mechanism of glycyrrhizin on ferroptosis during acute liver failure by inhibiting oxidative stress. *Molecular Medicine Reports*. 2019; 20: 5: 4081-4090.
18. Kang HT, Jun DW, Jang K, Hoh JK, Lee JS, Saeed WK, et al. Effect of Stem Cell Treatment on Acute Liver Failure Model Using Scaffold. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019; 64: 3: 781-791.
19. Соколовская А. Н. Влияние лохеина на метаболизм печени при острой интоксикации, вызванной парацетамолом и D-галактозамином. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 5: 3: 48-52.
20. Woolbright BL, Jaeschke H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017; 66: 4: 836-848.
21. Хаджибаев А. М., Уразметова М. Д., Мадаминов А. А., Ахмедова Р. К., Мирзакулов А. Г., Залялова З. С. Морфологическое изучение регенеративно-репаративного процесса печени на модели острой печеночной недостаточности при комплексном применении трансплантации гепатоцитов и препарата эрбисола. *Вестник экстренной медицины*. 2014; 4: 57-61.
22. Онищенко Н.А., Никольская А.О., Гоникова З.З., Кирсанова Л.А., Шагидулин М.Ю., Севастьянов В.И. Патент 2650209 РФ, №2017128290. Способ коррекции печеночной недостаточности в эксперименте. 2018.
23. Cittolin-Santos GF, Guazzelli PA, Nonose Y, Almeida RF, Fontella FU, Pasquetti MV. Behavioral, Neurochemical and Brain Oscillation Abnormalities in an Experimental Model of Acute Liver Failure. *Neuroscience*. 2019; 401: 1: 117-129.
24. Савилов П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на азотистый метаболизм тироцитов при комбинированном поражении печени. *Медицина Кыргызстана*. 2016; 2: 44-5.
25. Zhao S, Liu Y, Pu Z. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate D-GalN/LPS- induced hepatocyte apoptosis by activating autophagy in vitro. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; 13: 2887-2897.
26. Убеева Е. А., Николаев С.М., Убеева И.П. Основные направления фитотерапии заболеваний печени. *Вестник БГУ. Медицина и фармация*. 2017; 3: 3-9.
27. Мухамидияров Р.А., Воронцова Н.Л., Кудрявцева Ю.А., Борисов В.В., Журавлёва И.Ю. Экспериментальная модель застойной печени на крысах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012; 2: 12-16.
28. Осипов Б.Б., Лызиков А.Н., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Токсико-алиментарная модель цирроза печени у крыс. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018; 1: 55: 62-66.
29. Tao YC, Wang ML, Wu DB, Luo C, Tang H, Chen EQ. Apolipoprotein A5 alleviates LPS/D-GalN-induced fulminant liver failure in mice by inhibiting TLR4-mediated NF-κB pathway. *Journal of Translational Medicine*. 2019; 17: 1: 151.
30. Онищенко Н.А., Никольская А.О., Гоникова З.З., Шагидулин М.Ю., Кирсанова Л.А., Севастьянов В.И. Патент 2739996 РФ №2020119915. Способ коррекции хронической печёночной недостаточности. 2020.
31. Готьё С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А., Никольская А.О., Севастьянов В.И. Патент 2618989 РФ №2016108045. Способ лечения печеночной недостаточности. 2017.
32. Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Никольская А.О., Севастьянов В.И., Готьё С.В. Патент 2655528 РФ № 2017128293.
33. Онищенко Н.А., Никольская А.О., Гоникова З.З., Шагидулин М.Ю., Кирсанова Л.А., Севастьянов В.И. Патент 2744846 РФ № 2020119914. Способ лечения острой печёночной недостаточности. 2020.
34. Liu Y, Meyer C, Xu C, Weng H, Hellerbrand C, ten Dijke P, et al. Animal models of chronic liver diseases. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013; 304: 5: G449-68.
35. Мусаева Д.М., Самадов Б.Ш., Дубинина Н.В., Бабаназаров У.Т., Озодов Ж.Х.У., Шарипова Д.Ш. Антиоксидантная коррекция фармакометаболирующей функции печени при эксперименталь-
12. Yevseyenko DA, Dundarov ZA. Experimental Formation of Liver Cirrhosis in Animals Under Laboratory Conditions. *Gepatologija i gastrojenterologija*. 2018; 2: 2: 122-128 (in Russ.)
13. El Baz H, Demerdash Z, Kamel M, Atta S, Salah F, Hassan S. Transplant of Hepatocytes, Undifferentiated Mesenchymal Stem Cells, and In Vitro Hepatocyte-Differentiated Mesenchymal Stem Cells in a Chronic Liver Failure Experimental Model: A Comparative Study. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2018; 16: 1: 81-89.
14. Gehrke N, Hövelmeyer N, Waisman A, Straub BK, Weinmann-Menke J, Wörns MA. Hepatocyte-specific deletion of IL1-RI attenuates liver injury by blocking IL-1 driven autoinflammation. *Journal of Hepatology*. 2018; 68: 5: 986-995.
15. Liu Y, Lou G, Li A, Zhang T, Qi J, Ye D. AMSC-derived exosomes alleviate lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver failure by miR-17-mediated reduction of TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *EBioMedicine*. 2018; 36: 140-150.
16. Kazyulin AN, Pereyaslova EV. Medicinal hepatotoxicity in clinical practice. *Medicinskij Sovet*. 2012; 9: 37-44 (in Russ.)
17. Wang Y, Chen Q, Shi C, Jiao F, Gong Z. Mechanism of glycyrrhizin on ferroptosis during acute liver failure by inhibiting oxidative stress. *Molecular Medicine Reports*. 2019; 20: 5: 4081-4090.
18. Kang HT, Jun DW, Jang K, Hoh JK, Lee JS, Saeed WK, et al. Effect of Stem Cell Treatment on Acute Liver Failure Model Using Scaffold. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019; 64: 3: 781-791.
19. Sokolovskaya AN. Effect of Lochein on liver metabolism under acute intoxication caused by the paracetamol and D-galactosamine. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2006; 5: 3: 48-52. (in Russ.)
20. Woolbright BL, Jaeschke H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 2017; 66: 4: 836-848.
21. Khadzhibaev AM, Urazmetova MD, Madaminov AA, Akhmedova RK, Mirzakulov AG, Zalyalova ZS. Morphological study regenerative-reparative process liver a model of acute hepatic failure complex transplantation hepatocyte and Erbisol. *Vestnik ekstretnoi meditsiny*. 2014; 4: 57-61 (in Russ.)
22. Onishchenko NA, Nikol'skaya AO, Gonikova ZZ, Kirsanova LA, Shagidulin MYu, Sevast'yanov VI. Patent 2650209 RF, №2017128290. Sposob korrektsii pechenochnoi nedostatochnosti v eksperimente. 2018. (in Russ.)
23. Cittolin-Santos GF, Guazzelli PA, Nonose Y, Almeida RF, Fontella FU, Pasquetti MV. Behavioral, Neurochemical and Brain Oscillation Abnormalities in an Experimental Model of Acute Liver Failure. *Neuroscience*. 2019; 401: 1: 117-129.
24. Savilov PN. Influence of hyperbaric oxygenation on nitrogenous metabolism of thryocytes in combined liver damage. *Meditsina Kyrgyzstana*. 2016; 2: 44-5(in Russ.) .
25. Zhao S, Liu Y, Pu Z. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate D-GalN/LPS- induced hepatocyte apoptosis by activating autophagy in vitro. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; 13: 2887-2897.
26. Ubeeva EA, Nikolaev SM, Ubeeva IP. The main directions of herbal medicine for liver diseases. *Vestnik BGU. Meditsina i farmatsiya*. 2017; 3: 3-9.(in Russ.)
27. Mukhamidiyarov RA, Vorontsova NL, Kudryavtseva YA, Borisov VV, Zhuravleva IY. Experimental model of congestive liver in rats. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanii*. 2012; 2: 12-16. (in Russ.)
28. Osipov BB, Lyzikov AN, Skuratov AG, Prizentsov AA. Toxic- alimentary model of liver cirrhosis in rats. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2018; 1: 55: 62-66. (In Russ.)
29. Tao YC, Wang ML, Wu DB, Luo C, Tang H, Chen EQ. Apolipoprotein A5 alleviates LPS/D-GalN-induced fulminant liver failure in mice by inhibiting TLR4-mediated NF-κB pathway. *Journal of Translational Medicine*. 2019; 17: 1: 151.
30. Onishchenko NA, Nikolskaya AO, Gonikova ZZ, Shagidulin MYu, Kirsanova LA, Sevastyanov VI. Patent 2739996 RF №2020119915. Sposob korrektsii khronicheskoi pechenochnoi nedostatochnosti. 2020. (in Russ.)
31. Gotje SV, Shagidulin MYu, Onishchenko NA, Nikolskaya AO, Sevastyanov VI. Patent 2618989 RF №2016108045. Sposob lecheniya pechenochnoi nedostatochnosti. 2017. (in Russ.)
32. Onishchenko NA, Shagidulin MYu, Nikolskaya AO, Sevastyanov VI, Gotje SV. Patent 2655528 RF № 2017128293. Sposob lecheniya pechenochnoi nedostatochnosti. 2018. (in Russ.)
33. Onishchenko NA, Nikolskaya AO, Gonikova ZZ, Shagidulin MYu, Kirsanova LA, Sevastyanov VI. Patent 2744846 RF № 2020119914. Sposob lecheniya ostroi pechenochnoi nedostatochnosti. 2020. (in Russ.)
34. Liu Y, Meyer C, Xu C, Weng H, Hellerbrand C, ten Dijke P, et al. Animal models of chronic liver diseases. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2013; 304: 5: G449-68..
35. Musaeva DM, Samadov BSh, Dubinina NV, Babanazarov UT, Ozodov ZhH, Sharipova DSh. Antioxidant correction pharmacometabolomics of the liver with experimental toxic hepatitis. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2020; 14-1: 92: 63-70. (in Russ.)

- ном токсическом гепатите. *Вестник науки и образования*. 2020; 14: 1: 92-63-70.
36. Евсеенко Д.А., Дундаров З.А., Надыров Э.А. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019; 59: 1: 72-77.
 37. Коткас И.Е., Земляной В.П. Эффективность использования стволовых клеток в лечении цирроза печени (экспериментальное исследование). *Таврический медико-биологический вестник*. 2020; 23: 1: 54-61. DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-54-61
 38. Осипов Б.Б., Козлов А.Е. Влияние озонотерапии на показатели окислительного стресса и антиоксидантных механизмов при экспериментальном циррозе печени. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018; 17: 1: 34-42.
 39. Ferrero R, Nusco E, De Cegli R, Carissimo A, Manco G, Brunetti-Pierri N. Pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase are targets for therapy of acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 2018; 69: 2: 325-335.
 40. Wang X, Yang L, Wang J, Zhang Y, Dong R, Wu X. A mouse model of subacute liver failure with ascites induced by step-wise increased doses of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Scientific Reports*. 2019; 9: 1: 18102. doi: 10.1038/s41598-019-54691-0.
 36. Yevseyenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA. An Experimental Model of Liver Cirrhosis in Laboratory Animals. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2019; 59: 1: 72-77 (in Russ.)
 37. Kotkas IE, Zemlyanoy VP. Efficacy of stem cell use in the treatment of liver cirrhosis (experimental study). *Tavrisheskiy Medico-Biologicheskii Vestnik*. 2020; 23: 1: 54-61 (in Russ.)
 38. Osipov BB, Kazlou AY. The effect of ozonotherapy on the indices of oxidative stress and antioxidant mechanisms in experimental liver cirrhosis. *Vestnik VGMU*. 2018; 17: 1: 34-42. (in Russ.)
 39. Ferrero R, Nusco E, De Cegli R, Carissimo A, Manco G, Brunetti-Pierri N. Pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase are targets for therapy of acute liver failure. *Journal of Hepatology*. 2018; 69: 2: 325-335.
 40. Wang X, Yang L, Wang J, Zhang Y, Dong R, Wu X. A mouse model of subacute liver failure with ascites induced by step-wise increased doses of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Scientific Reports*. 2019; 9: 1: 18102. doi: 10.1038/s41598-019-54691-0.

Информация об авторах

1. Лаптиёва Анастасия Юрьевна – ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail:laptievaa@mail.ru
2. Глухов Александр Анатольевич - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail:glukhov-vrn@yandex.ru
3. Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: sugery@mail.ru
4. Верлянюк Мария Сергеевна - студент педиатрического факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: laptievaa@mail.ru
5. Остроушко Антон Петрович - к.м.н., доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко, e-mail: anton@vrngmu.ru

Information about the Authors

1. Anastasia Yurievna Laptiyova – assistant at the Department of General and Outpatient Surgery N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail:laptievaa@mail.ru
2. Alexander Anatolievich Glukhov - M.D., Professor, head of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: glukhov-vrn@yandex.ru
3. Alexander Alekseevich Andreev - M.D., Professor of the Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: sugery@mail.ru
4. Verlyanko Maria Sergeevna - student of the Pediatric Faculty of Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko, e-mail: laptievaa@mail.ru
5. Anton Petrovich Ostroushko - Ph.D., associate Professor of the Department of Department of General and Outpatient Surgery of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: anton@vrngmu.ru

Цитировать:

Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А., Андреев А.А., Верлянюк М.С., Остроушко А.П. Современные подходы в изучении печёночной недостаточности на биологических моделях. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2022; 15: 2: 262-267. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-262-267.

To cite this article:

Laptiyova A.Yu., Glukhov A.A., Andreev A.A., Verlyanko M.S., Ostroushko A.P. Modern Approaches in the Study of Liver Failure on Biological Model. *Journal of experimental and clinical surgery* 2022; 15: 2: 262-267. DOI: 10.18499/2070-478X-2022-15-3-262-267.