

Неалкогольная жировая болезнь печени у беременных крыс и потенциал ее терапии низкомолекулярными сахарами

Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, Е.В. Мозговая, М.А. Крышня,
А.А. Блаженко, Ю.П. Милютин, О.Н. Беспалова

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

Резюме. Введение. В настоящее время отсутствует стандартизированное лечение неалкогольной жировой болезни печени у беременных, несмотря на ее распространенность, высокую вероятность развития акушерских и перинатальных осложнений. Цель данного исследования заключалась в изучении морфологических изменений печени у беременных самок крыс в экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни для оценки эффективности терапии данного заболевания препаратом низкомолекулярных сахаров.

Материалы и методы. В работу были включены 25 самок крыс Вистар, у 19 из которых моделировали неалкогольную жировую болезнь печени с использованием высококалорийной диеты. Животных разделили на четыре группы: небеременные без неалкогольной жировой болезни печени (n=6), небеременные с неалкогольной жировой болезнью печени (n=7), беременные с неалкогольной жировой болезнью печени без терапии (n=6) и беременные с неалкогольной жировой болезнью печени с терапией (n=6). После выведения животных из опыта проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты. В экспериментальной модели неалкогольной жировой болезни печени у самок крыс с помощью высококалорийной диеты выявлены изменения структуры печени (выраженная вакуольная дистрофия и сосудистые нарушения). Лечение препаратом низкомолекулярных сахаров способствовало частичному восстановлению балочного строения и снижению дистрофических изменений в печени. Иммуногистохимическим методом верифицировано повышение уровней реакции на металлопротеиназу-2 и количества макрофагов в печени самок крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, что свидетельствует о воспалении и тенденции к формированию фиброза при прогрессировании патологии. В группе с терапией выявлено снижение реактивности данных маркеров, что указывает на восстановление функции печени.

Заключение. Результаты исследования подчеркивают важность оценки состояния печени и возможных метаболических нарушений при беременности, а также необходимость дальнейших исследований для разработки эффективных методов лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, высококалорийная диета, препарат низкомолекулярных сахаров, гистология, иммуногистохимия

Для корреспонденции: Татьяна Георгиевна Траль. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

Для цитирования: Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Мозговая Е.В., Крышня М.А., Блаженко А.А., Милютин Ю.П., Беспалова О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у беременных крыс и потенциал ее терапии низкомолекулярными сахарами. Клини. эксп. морфология. 2026;15(2):62–71. DOI: 10.31088/SEM2026.15.2.62-71.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования «Медико-биологические матрицы здорового материнства и антенатального программирования плода» (№ FGWN-2025-0005) по государственному заданию Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Статья поступила 12.12.2025. Получена после рецензирования 18.12.2025. Принята в печать 16.02.2026.

Non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats and the therapeutic potential of low-molecular-weight sugars

G.Kh. Tolibova, T.G. Tral, E.V. Mozgovaya, M.A. Kryshnia, A.A. Blazhenko, Yu.P. Milyutina, O.N. Bespalova

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

Abstract. Introduction. There is no yet standardized treatment for non-alcoholic fatty liver disease in pregnant women, despite the prevalence of the disease and high likelihood of obstetric and perinatal complications.

The paper aimed to study morphological changes in the liver of pregnant female rats in an experimental model of non-alcoholic fatty liver disease to evaluate the efficacy of low-molecular-weight sugar therapy.

Materials and methods. Non-alcoholic fatty liver disease was induced in 25 female Wistar rats by a high-calorie diet. The subjects were divided into 4 groups: group 1, non-pregnant rats without the disease (n=6); group 2, non-pregnant rats with the disease (n=7); group 3, pregnant rats with the disease without therapy (n=6); and group 4, pregnant rats with the disease receiving therapy (n=6). After removing the animals from the experiment, histological and immunohistochemical studies were performed.

Results. A high-calorie diet induced pronounced vacuolar dystrophy and vascular disturbances in the liver. Treatment with low-molecular-weight sugars partially restored liver architecture and reduced dystrophic changes. Immunohistochemistry revealed increased expression of metalloproteinase-2 and number of macrophages in groups 2 and 3, indicating inflammation and a tendency toward fibrosis progression. In group 4, expression of these markers decreased, suggesting restoration of liver function.

Conclusion. The results highlight the importance of assessing liver function and potential metabolic disturbances during pregnancy and support further research to develop effective treatments for non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, high-calorie diet, low-molecular-weight sugar preparation, histology, immunohistochemistry

Corresponding author: Tatyana G. Tral. E-mail: ttg.tral@yandex.ru

For citation: Tolibova G.Kh., Tral T.G., Mozgovaya E.V., Kryshnia M.A., Blazhenko A.A., Milyutina Yu.P., Bespalova O.N. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnant rats and the therapeutic potential of low-molecular-weight sugars. Clin. exp. morphology. 2026;15(2)62–71 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.2.62-71.

Funding. The study was carried out within the framework of the Fundamental Scientific Research “Medical and Biological Matrices of Healthy Motherhood and Antenatal Programming of the Fetus” (No. FGWN-2025-0005) under the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Received 12.12.2025. **Received in revised form** 18.12.2025. **Accepted** 16.02.2026.

Введение

В организме беременных женщин происходят глубокие анатомические, физиологические и эндокринные изменения, нацеленные на адаптацию к повышенным физическим и метаболическим потребностям развития плода, а неблагоприятное воздействие внешних и внутриутробных факторов может привести к акушерским и перинатальным осложнениям [1].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной патологией печени и остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, от которой, по оценкам, страдает 25% населения мира и 7,6% детей [2, 3]. Исследования в экспериментах показали, что воздействие высокожировой и высококалорийной диеты на мать приводит к НАЖБП у мышей-потомков во взрослом возрасте и сохраняется в течение трех поколений [4, 5]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе этого явления, и эффективные методы лечения остаются до сих пор окончательно не ясными [1, 6, 7].

Несмотря на открытия в механизмах формирования НАЖБП, существующие лекарственные препараты, используемые для ее лечения, ограничены. За последние десятилетия проведено много научных работ, посвященных НАЖБП. К сожалению, исследования заболевания у беременных представлены в основном на животных моделях и зачастую достижимы только с помощью модификации их питания. Ввиду этого не-

обходимо изучение и внедрение терапии, воздействующей на основные звенья патогенеза НАЖБП, особенно у беременных женщин [8].

Важнейшую роль в патогенезе НАЖБП отводят накоплению жира в печени, резистентности к инсулину, метаболическому синдрому, а также генетическим факторам и формированию воспаления как в самом органе, так и системно [3, 6].

Постоянство гомеостаза и полноценная функция печени осуществляются путем балансирования компонентов внеклеточного матрикса – коллагена, эластина, протеогликанов, гликопротеинов, обеспечивающих структурные характеристики печени, и взаимодействием их с факторами роста, цитокинами, для дифференцировки и пролиферации клеток [9]. Любое патологическое влияние на орган приводит к активации макрофагов печени с высвобождением активных форм кислорода с последующим некрозом, апоптозом гепатоцитов и избыточным синтезом провоспалительных и профиброгенных факторов, которые нарушают гистеоархитектонику и функцию печени [9, 10].

Популяция макрофагов печени, обладающая онтогенетической и функциональной гетерогенностью, является основным регулятором гомеостаза при повреждении органа, обеспечивая ответную реакцию в виде первичного повреждения, а затем дальнейшего восстановления. При нормальном гистологическом строении печени популяция макрофагов представле-

на в основном клетками Купфера, расположенными преимущественно в перипортальной области вдоль синусоидных капилляров [11, 12].

Именно макрофагам печени, в том числе клеткам Купфера, и их взаимодействию с компонентами внеклеточного матрикса отводится основная роль процесса фиброгенеза путем регуляции синтеза коллагена и пролиферации фибробластов, а также выработки профибротических факторов роста [13]. Регуляция избыточного синтеза и деградации коллагена в печени обеспечивается в том числе матриксными металлопротеиназами, активность которых может быть разнонаправленной на течение фиброза или фибролиза через индукцию воспалительных цитокинов, факторов роста, молекул адгезии и активных форм кислорода, что может способствовать как прогрессированию, так и регрессу структурных изменений печени [8, 14, 15].

Цель данного исследования заключалась в изучении морфологических изменений печени беременных самок крыс в экспериментальной модели НАЖБП для оценки эффективности терапии данного заболевания препаратом низкомолекулярных сахаров.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 25 самках крыс породы Вистар массой 250–300 граммов, полученных из питомника лабораторных животных ООО «СМК Стелар» (Владимир). Модель НАЖБП создали посредством высококалорийной диеты (потребляли по 116 ккал/сут) в течение 35 дней в условиях вивария НИИ АГиР им. Д.О. Отта, основываясь на принципах гуманного обращения с животными, регламентированных приказом Минздрава России № 708н от 23.08.2010 «О правилах лабораторной практики». Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (протокол № 171 от 20.11.2023).

Все крысы прошли 14-дневный карантин. Содержание самок с самцами проводили в одно и то же время дня двукратно в течение часа. Далее проведение ограничения выборок, животные были распределены на четыре группы: группа 1 – небеременные без НАЖБП (n=6), группа 2 – небеременные с НАЖБП (n=7), группа 3 – беременные с НАЖБП без терапии (n=6) и группа 4 – беременные с терапией препаратом низкомолекулярных сахаров (n=6), который вводили по 12 мг внутривенно с 16-го по 20-й день гестации (n=6).

Эксперимент для групп 1 и 2 завершали на 35-й день путем декапитации животных. Группы 3 и 4 были выведены из опыта на следующий день после родов, после чего в условиях операционной проводили изъятие фрагментов органов для гистологического и иммуногистохимического исследований.

В качестве терапии НАЖБП при беременности использовался препарат гептронг (регистрационный но-

мер ЛСР-002808/10 от 02.04.10), который представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза).

Фрагменты печени фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2) в течение 24 часов. Гистологическую проводку тканей осуществляли с помощью процессора для вакуумной инфильтрации Histo-Tek VP1 (Sakura, Япония), парафиновые блоки формировали на приборе модульной системы заливки TES99 (Medite, Германия). Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм на микротоме Rotary 3002 (PFM, Германия). Для обзорного окрашивания использовали гематоксилин и эозин. При световой микроскопии оценивали гистологическое строение гепатоцитов, центральных вен, синусоидных капилляров, печеночной триады, печеночных макрофагов. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературная обработка ткани) в 0,01 М цитратном буфере с рН 6,0 с антителами к матриксной металлопротеиназе ММП-2 (кроличьи антитела, клон ab37150, Abcam, Великобритания, 1:1000) и макрофагам CD68+ (мышинные антитела, клон PG-M1, Dako, Дания, 1:150).

Количественную оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили на 480 микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Olympus BX43 (Olympus, Япония) и программного обеспечения VideoZavr (ООО «Вирибус», Россия). Фотосъемку производили при $\times 400$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$), в режиме Photo, графический формат изображения JPEG (normal). Долю занимаемой реакцией изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы «ВидеоТест-Морфология 5.2» (ООО «ВидеоТест», Россия). В 10 полях зрения каждого среза оценивали следующие показатели:

- относительная площадь реакции по формуле:

$$S(\%) = \frac{S_{\text{позитив}}}{S_{\text{общая}}} \times 100,$$

- оптическая плотность реакции, вычисленная автоматически по закону Бугера–Ламберта–Бера, далее подсчитывали средние величины исследуемых показателей.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSSV.23.0 (IBM, США) и STATISTICA.6.0 (Statsoft, США). Данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, для оценки однородности дисперсий использовали тест Левена. Для оценки результатов, полученных иммуногистохимическим методом, использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса,

применяя апостериорный тест Данна. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Результаты на рисунках, выполненных с использованием программы GraphPadPrism 8 (GraphPad Software, США), представлены как медиана, квартили, минимальное и максимальное значение.

Результаты

При макроскопической оценке печень у самок крыс с НАЖБП, вызванной высококалорийной диетой, была желтовато-коричневого цвета на поверхности и в разрезе, капсула печени имела тусклый вид у животных всех групп.

Гистологическая структура печени у небеременных крыс группы 1 характеризовалась балочным строением в 67% случаев; в двух случаях обнаружены дистрофические изменения гепатоцитов: пикнотическое ядро и зернистая эозинофильная цитоплазма (рис. 1 А). Патологические изменения центральных вен не выявлены, отмечалось их неравномерное кровенаполнение. Синусоидные капилляры очагово эктазированы. Со стороны печеночной триады установлена слабо выраженная или умеренно выраженная эктазия вены в двух случаях. Присутствуют единичные печеночные макрофаги (клетки Купфера).

В группе 2 балочное строение печени сохранено во всех образцах. Однако во всех фрагментах присутствует вакуольная дистрофия гепатоцитов с преобладанием мелко- и средневакуольных изменений в большинстве случаев, только в одном отмечается полиморфная картина с наличием очагов мелко- и крупноочаговой вакуольной дистрофии (рис. 1 В). Все очаги дистрофии гепатоцитов локализовались вокруг печеночных триад. В половине наблюдений центральные вены печени умеренно эктазированы. Во всех образцах отмечаются увеличение количества макрофагов печени, очаговая эктазия синусоидных капилляров.

В группе 3 вакуольная дистрофия гепатоцитов (средне- и крупновакуольная) была выявлена в пяти случаях (83%) и имела диффузное (два случая) и очаговое (три случая) распределение (рис. 1 С). Балочное строение печени сохранено в двух случаях исследуемого материала (33%) как в периферических, так и в периферических отделах долек. В трети наблюдений балочное строение печени не дифференцировалось.

В большинстве случаев (пять) выявлена очаговая умеренно выраженная эктазия центральных вен с неравномерным кровенаполнением. Во всех случаях обнаружена диффузная эктазия синусоидных капилляров с относительным малокровием. Исследование печеночной триады установило умеренную (два случая) и выраженную (один случай) эктазию вены без патологических изменений со стороны артерий и желчного протока (рис. 1 D). Во всех исследованных образцах отмечалось увеличение количества звездчатых макрофагов.

В группе 4 преобладало четко визуализируемое балочное строение (четыре случая) с очаговой слабо выраженной эктазией синусоидных капилляров (рис. 2 А).

Вакуольная дистрофия присутствовала в пяти исследованных образцах печени и характеризовалась полиморфностью строения с наличием мелко-, средне- и крупновакуольной дистрофии (рис. 2 В). Центральные вены и вены печеночной триады характеризовались умеренно выраженной эктазией в двух и четырех случаях, соответственно. Во всех исследованных образцах отмечено небольшое количество звездчатых макрофагов.

Таким образом, результаты гистологического исследования печени самок крыс показали, что при беременности, неотягощенной НАЖБП, с небольшой частотой выявляются дистрофические изменения гепатоцитов и изменения со стороны вены печеночной триады, что свидетельствует о повышенной нагрузке на печень с преобладанием дистрофических процессов и нарушении оттока крови из органа. При наличии НАЖБП у небеременных крыс сохранена структурная характеристика печеночных балок на фоне преобладающей мелко- и средневакуольной дистрофии гепатоцитов с локализацией вокруг печеночных триад и изменением просвета центральных вен и вен печеночной триады в половине образцов, что указывает на более глубокие дистрофические и метаболические нарушения со стороны гепатоцитов и сосудистого компонента. У беременных крыс с НАЖБП наблюдалось прогрессирование признаков стеатоза: балочное строение печени было сохранено только у 33% животных, в остальных случаях отмечались нечеткость строения или полное отсутствие дифференцировки. Вакуольная дистрофия гепатоцитов была преобладающей с диффузным и очаговым распределением и характеризовалась средне- и крупновакуольной структурой. Сосудистые нарушения больше выражены со стороны центральной вены, в вене печеночной триады изменения отмечены в половине случаев. У беременных крыс с НАЖБП, получавших лечение препаратом низкомолекулярных сахаров, преобладало четко визуализируемое балочное строение (67%). Тем не менее в большинстве наблюдений еще сохранялась вакуольная дистрофия гепатоцитов, однако в отличие от группы 3 с преобладанием мелко- и средневакуольных изменений с сохранением сосудистых нарушений центральных вен и вены печеночной триады.

Результаты иммуногистохимического исследования показали, что реактивность ММП-2 в печени у небеременных самок с НАЖБП (группа 2) статистически значимо выше по сравнению с группой беременных без патологии ($p < 0,001$) и по сравнению с группой на фоне терапии гептронгом ($p < 0,05$).

При сравнении группы 2 с группой 3 статистически значимое отличие не верифицировано. При сравнении реакции на данный маркер у беременных с НАЖБП от-

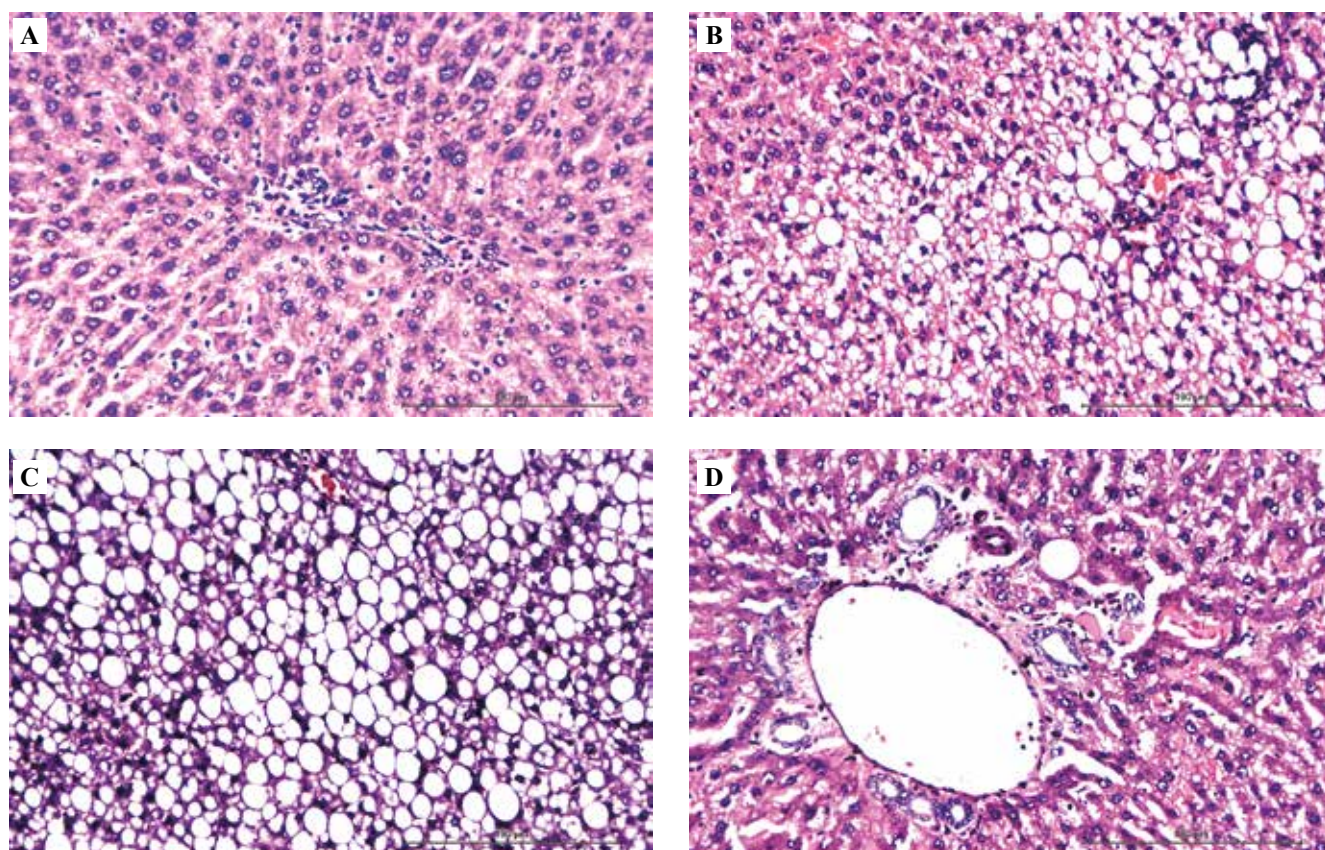


Рис. 1. Гистологическое строение печени в исследованных группах.

А – балочное строение сохранено в группе без патологии. В – мелко- и средневакуолярная дистрофия гепатоцитов в группе небеременных самок с НАЖБП. С – средне- и крупновакуолярная дистрофия гепатоцитов в группе беременных самок с НАЖБП. Д – балочное строение сохранено, эктазия и малокровие вены печеночной триады в группе беременных самок с НАЖБП. Окраска гематоксилином и эозином. А, В, D – $\times 200$, С – $\times 100$

Fig. 1. Histological structure of the liver.

А – the beam structure was preserved in the group without pathology. В – small- and medium-vacuolar dystrophy of hepatocytes in the group of non-pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. С – medium- and large-tumor dystrophy of hepatocytes in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. D – girder structure preserved, ectasia and anemia of the hepatic triad vein in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. H&E stain. А, В, D – $\times 200$, С – $\times 100$

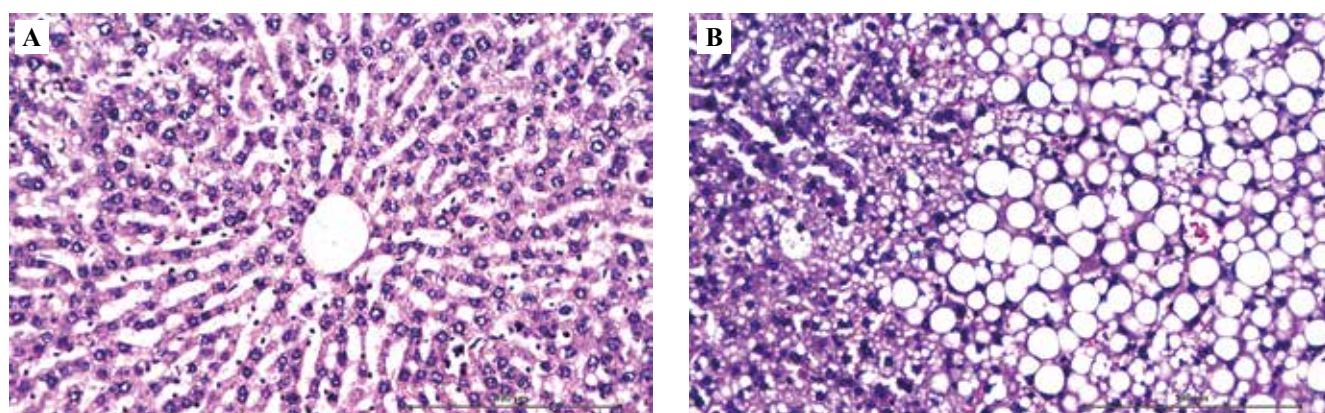


Рис. 2. Гистологическое строение печени в группе беременных с НАЖБП и терапией.

А – балочное строение сохранено. В – очаги крупновакуолярной дистрофии гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Histological structure of the liver in the group of pregnant rats with non-alcoholic fatty liver disease receiving therapy.

А – the beam structure is preserved. В – foci of large-scale dystrophy of hepatocytes. H&E stain, $\times 200$

мечается статистически значимое повышение по сравнению с беременными без патологии ($p<0,05$) и по сравнению с группой на фоне терапии гептронгом ($p<0,05$). Результаты исследования представлены на рисунке 3А.

При оценке оптической плотности реакции на ММР-2 в печени верифицировано статистически значимое повышение оптической плотности в группах 2 и 3 по сравнению с группой небеременных самок без патологии печени (группа 1) и группой 4 на фоне терапии ($p<0,05$). Статистически значимого отличия при сравнении показателя в группах 2 и 3 нет (рис. 3 В).

Результаты исследования показали, что количество CD68+ клеток статистически значимо увеличилось в группе с НАЖБП по сравнению с группой беременных самок крыс без патологии и при терапии гептронгом ($p<0,05$). При сравнении группы небеременных

крыс с НАЖБП и беременных с НАЖБП статистически значимое отличие не отмечалось. Данные представлены на рисунке 4.

Результаты иммуногистохимического исследования маркеров (CD68+ и ММР-2) представлены на рисунке 5.

Обсуждение

Современные изменения образа жизни способствуют развитию и увеличению распространенности многих хронических метаболических заболеваний, включая НАЖБП и ожирение [16, 17].

Результаты исследования показали значимые структурные и функциональные изменения печени на клеточном и молекулярном уровне как до, так и во время беременности. При НАЖБП происходит на-

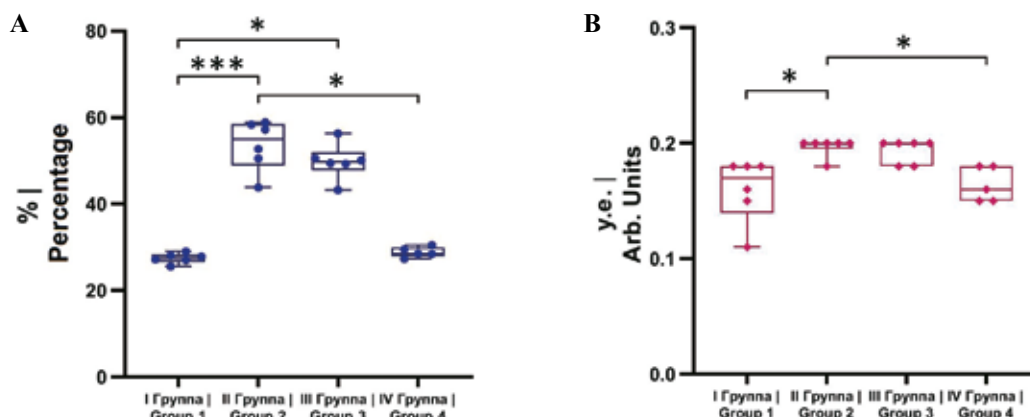


Рис. 3. Реакция на ММР-2 в печени исследуемых групп.

А – площадь реакции; В – оптическая плотность реакции.

* $p<0,05$, *** $p<0,001$

Fig. 3. MMP-2 reaction in the liver.

А – the area of the reaction; В – the optical density of the reaction.

* $p<0,05$, *** $p<0,001$

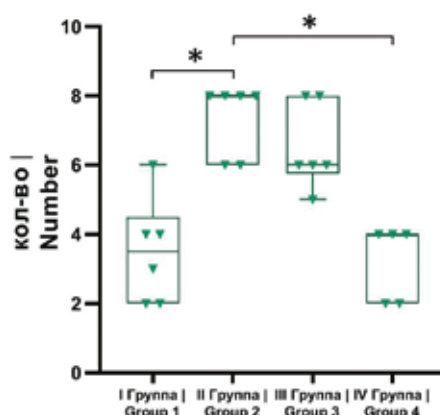


Рис. 4. Количество CD68+ в печени.

* $p<0,05$

Fig. 4. The number of CD68+ in the liver.

* $p<0,05$

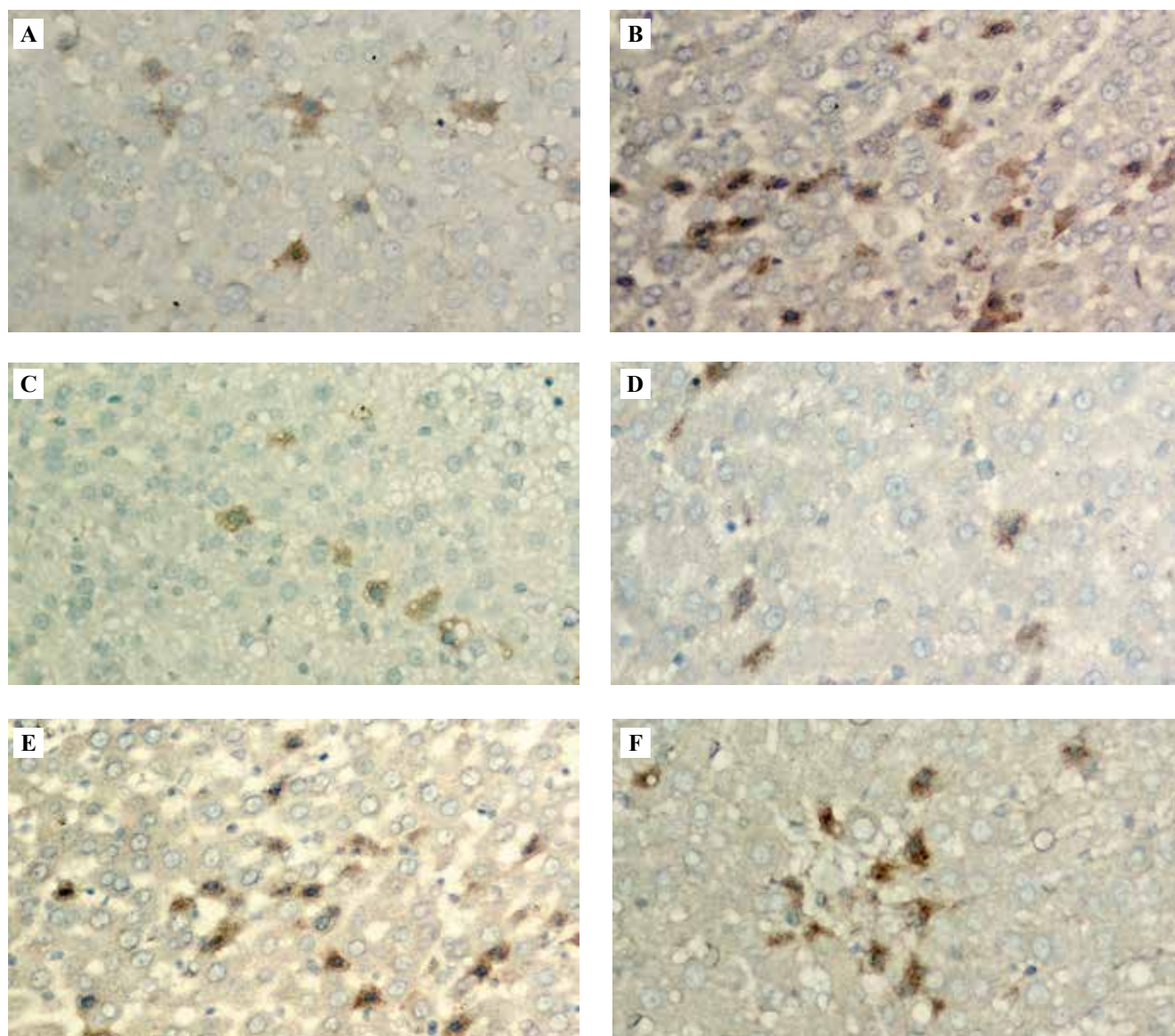


Рис. 5. Реакции на CD68+ и металлопротеиназы 2 в группах.

А – CD68+ в контрольной группе. В – CD68+ в группе беременных самок с НАЖБП. С – CD68+ в группе с НАЖБП и терапией. D – металлопротеиназа 2 в контрольной группе. E – металлопротеиназа 2 в группе самок с НАЖБП.

F – металлопротеиназа 2 в группе самок с НАЖБП и терапией. Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 400$

Fig. 5. Reaction of CD68+ and metalloproteinase 2 by groups.

A – CD68+ in the group without pathology. B – CD68+ in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease.

C – CD68+ in the group with non-alcoholic fatty liver disease and with therapy. D – metalloproteinase 2 in the group without pathology. E – metalloproteinase 2 in the group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease. F – metalloproteinase 2 in a group of pregnant females with non-alcoholic fatty liver disease and therapy. Immunohistochemistry, $\times 400$

рушение функции печени, а увеличение экспрессии ММП-2 указывает на более тяжелое течение патологии, поскольку ММП-2 в печени активирует начальное воспаление и способствует усилению формирования волокнистой соединительной ткани в экстрацеллюлярном матриксе печени. На фоне терапии отмечается статистически значимое снижение реактивности ММП-2, что указывает на положительную динамику функции органа и восстановление печеночных

структур. Увеличение количества макрофагов печени (CD68+ клетки) свидетельствует о повреждении органа с активацией цитокинов при воспалении или токсическом воздействии, макрофаги также способны активировать фиброгенез.

A.R. Purcell et al. в эксперименте установили, что в печени потомства мышей происходит накопление липидов, и снижение веса самки во время беременности уменьшает данные проявления, тем самым предотвращает

шая возникновение метаболической патологии, связанной с жировой болезнью печени у потомства [18].

Известно, что специфического лечения НАЖБП нет и только коррекция образа жизни, увеличение физической активности, снижение массы тела, отказ от вредных привычек, в том числе пищевых, являются основой улучшения структурно-функциональных характеристик гепатобилиарной системы.

В исследованиях зарубежных ученых описаны попытки терапии НАЖБП витамином Е (в течение двух лет) и доказано, что он уменьшает стеатоз и воспаление, а также способствует лечению НАЖБП, но длительная терапия токоферолом вызывает опасения вследствие повышенного риска смертности пациентов [18, 19].

По данным Академии питания и диетологии (Academy of Nutrition and Dietetics), для терапии НАЖБП могут применяться медикаментозные препараты, однако их фармакокинетика нацелена не столько на лечение уже существующей патологии, сколько на предотвращение или снижение проявлений, например путем ингибирования липазы и предотвращения всасывания всех жиров из пищи в организме (орлистат). Препараты центрального действия вызывают блокировку серотониновых рецепторов в головном мозге, снижая аппетит и вызывая чувство сытости (лоркасерин, фентермин-топирамат, фентермин-топирамат, налтрексон-бупропион), но они имеют побочные эффекты для центральной нервной системы и могут приводить к порокам развития у плода в случае наступления беременности. Позитивные тенденции терапии можно отметить у лираглутида, который способствует выработке инсулина в поджелудочной железе и контролирует уровень сахара в крови, тем не менее в эксперименте установлено, что препарат может вызывать опухоли щитовидной железы [20, 21].

И.Ю. Пирогова и соавт. описали перспективные предпосылки в терапии пациентов с НАЖБП препаратом гептронг. Авторами продемонстрировано улучшение показателей метаболических процессов, системного воспалительного ответа, дислипидемии, инсулинорезистентности и гипергаммониемии у обследованных, улучшения качества жизни пациентов и, что крайне важно, отсутствие побочных эффектов терапии. Гептронг обладает восстанавливающим эффектом в отношении гомеостаза гепатоцитов, антиоксидантными свойствами за счет удаления из ткани свободных радикалов, что способствует балансировке окислительно-восстановительного потенциала, уменьшению оксидативного повреждения белковых субстанций и возобновлению их функциональной активности, а также коррекции митохондриальной дисфункции клеток. Антифибротическое действие препарата связано со снижением количества клеток воспалительного ряда (макрофагов, лимфоцититарной инфильтрации) в печени и способствует этим обратимости процессов фиброгенеза [22].

Полученные данные о положительном влиянии препарата на биохимические показатели функции печени подтверждены также предыдущими нашими исследованиями [23].

Данных о влиянии препарата у беременных с НАЖБП в литературе мы не нашли, что указывает на актуальность и перспективность проведенного нами исследования. Применение препарата низкомолекулярных сахаров в эксперименте показало обратимость патологических процессов в печени и способствовало восстановлению гистологической структуры при НАЖБП, вызванной высококалорийной диетой.

В нашем предыдущем исследовании доказано, что для самок крыс с НАЖБП вне и во время беременности характерны изменения биохимических показателей функции печени и улучшение данных характеристик на фоне применения препарата низкомолекулярных сахаров, что согласуется с результатами гистологического и иммуногистохимического исследований [17].

В совокупности полученные комплексные данные обосновывают терапию, направленную на защиту гепатоцитов от повреждения, как перспективную терапевтическую парадигму. Полученные положительные доклинические результаты на животных моделях вселяют надежду на перспективность и подчеркивают необходимость дальнейших исследований препарата для профилактики и лечения последствий НАЖБП, в том числе в клинической практике.

Заключение

В исследовании выявлены значительные изменения печени у самок крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, вызванной высококалорийной диетой, как с нарушением структуры, так и с патологией на молекулярном уровне с преобладанием их в группе беременных с неалкогольной жировой болезнью печени. В группе с терапией низкомолекулярными сахарами отмечено улучшение структуры печени почти у половины особей.

Терапия гептронгом способствовала снижению реакции на металлопротеиназу-2 и количества макрофагов в печени самок крыс обследованных групп, что указывает на эффективность терапии гептронгом для улучшения структурных и молекулярно-биологических характеристик печени. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на разработке эффективных профилактических мер и терапевтических подходов, направленных на предотвращение прогрессирования болезни и улучшение качества жизни пациентов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Г.Х. Толибова,

Е.В. Мозговая, О.Н. Беспалова.

Сбор и обработка материала – А.А. Блаженко, М.А. Крышня, Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, Ю.П. Милютин.

Написание текста – Т.Г. Траль, М.А. Крышня.

Редактирование – Г.Х. Толибова, Е.В. Мозговая.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya, O.N. Beshpalova.
Collected the data and performed the analysis – A.A. Blazhenko, M.A. Kryshnia, T.G. Tral, G.Kh. Tolibova, Yu.P. Milyutina.
Wrote the paper – T.G. Tral, M.A. Kryshnia.
Edited the manuscript – G.Kh. Tolibova, E.V. Mozgovaya.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Stevanovic-Silva J, Beleza J, Coxito P, Pereira S, Rocha H, Gaspar TB et al.* Maternal high-fat high-sucrose diet and gestational exercise modulate hepatic fat accumulation and liver mitochondrial respiratory capacity in mothers and male offspring. *Metabolism*. 2021;116:154704. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154704.
2. *Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A.* The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908. DOI: 10.1371/journal.pone.0140908.
3. *Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E et al.* Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251.
4. *Peng H, Xu H, Wu J, Li J, Zhou Y, Ding Z et al.* Maternal high-fat diet disrupted one-carbon metabolism in offspring, contributing to nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2021;41(6):1305–19. DOI: 10.1111/liv.14811.
5. *Li J, Huang J, Li JS, Chen H, Huang K, Zheng L.* Accumulation of endoplasmic reticulum stress and lipogenesis in the liver through generational effects of high fat diets. *J Hepatol*. 2012;56(4):900–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.018.
6. *Lu Z, Guo Y, Xu D, Xiao H, Dai Y, Liu K et al.* Developmental toxicity and programming alterations of multiple organs in offspring induced by medication during pregnancy. *Acta Pharm Sin B*. 2023;13(2):460–77. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.05.029.
7. *Prasomthong J, Limpeanchob N, Daodee S, Chonpathompikunlert P, Tunsophon S.* Hibiscus sabdariffa extract improves hepatic steatosis, partially through IRS-1/Akt and Nrf2 signaling pathways in rats fed a high fat diet. *SciRep*. 2022;12(1):7022. DOI: 10.1038/s41598-022-11027-9.
8. *Geervliet E, Bansal R.* Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*. 2020;9(5):1212. DOI: 10.3390/cells9051212.
9. *Корой П.В., Дудов Т.Р., Ягода А.В.* Система матричных металлопротеиназ при хронической патологии печени. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023;18(3):251–256. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18059.
Koroy PV, Dudov TR, Yagoda AV. Matrix metalloproteinases system in the chronic liver diseases. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):251–256 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2023.18059.
10. *Luangmonkong T, Suriguga S, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P, Boersema M.* Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;175:71–102. DOI: 10.1007/112_2018_10.
11. *Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE.* Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol*. 2013;3(2):785–97. DOI: 10.1002/cphy.c120026.
12. *Abdullah Z, Knolle PA.* Liver macrophages in healthy and diseased liver. *Pflugers Arch*. 2017;469(3–4):553–60. DOI: 10.1007/s00424-017-1954-6.
13. *Лебедева Е.И., Мяделец О.Д.* Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени. Гепатология и гастроэнтерология. 2019;3(2):119–126. DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-119-126.
Lebedeva EI, Myadelets OD. Cellular and molecular mechanisms of liver fibrogenesis. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2):119–126 (In Russ.). DOI: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-119-126.
14. *Naim A, Pan Q, Baig MS.* Matrix metalloproteinases (MMPs) in liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;7(4):367–72. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.09.004.
15. *Roeb E.* Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects). *Matrix Biol*. 2018;68–69:463–73. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.012.
16. *Sun Y, Wang Q, Zhang Y, Geng M, Wei Y, Liu Y et al.* Multi-generational maternal obesity increases the incidence of NHC in offspring via miR-27a-3p. *J Hepatol*. 2020;73(3):603–15. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.050.
17. *Мозговая Е.В., Крышня М.А., Блаженко А.А., Нужнова А.А., Толубова Г.Х., Траль Т.Г. и др.* Экспериментальная модель неалкогольной жировой болезни печени у беременных крыс для оценки эффективности терапии. Журнал акушерства и женских болезней. 2024;73(6):116–127. DOI: 10.17816/JOWD640004.
Mozgovaya EV, Kryshnia MA, Blazhenko AA, Nuzhnova AA, Tolibova GK, Tral TG et al. 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 (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD640004.
18. *Purcell AR, Rodrigo N, Cao Q, Joseph O, Gill AJ, Saad S et al.* Maternal weight intervention in the perinatal period improves liver health in the offspring of mothers with obesity. *Nutrients*. 2023;16(1):109. DOI: 10.3390/nu16010109.
19. *Bugianesi (ed.).* Non-alcoholic fatty liver disease. A 360-degree overview. Switzerland: Springer Nature, 2020. 372 p. DOI: 10.1007/978-3-319-95828-6.
20. *Raynor HA, Champagne CM.* Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(1):129–47. DOI: 10.1016/j.jand.2015.10.031.
21. *Pappas S.* Weight loss drugs: pros and cons of 5 approved prescriptions. 2015. Available from: <https://www.livescience.com/51896-weight-loss-drugs-pros-cons.html> (accessed 10.12.2025).
22. *Пирогова И.Ю., Синицын 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;184(12):109–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118.

- Pirogova IYu, Sinitsyn SP, Chulkov VS.* Clinical efficacy of Heptrong in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical practice (pilot study). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;184(12):109–118 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-109-118.
23. *Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Крышня М.А., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В., Опарина Т.И. и др.* Гепатопротекторная терапия препаратом низкомолекулярных сахаров беременных с функциональными расстройствами печени на фоне раннего токсикоза и лекарственной гепатопатии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(2):34–43. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-34-43.
- Mozgovaya EV, Palgova LK, Kryshnya MA, Shelaeva EV, Nagorneva SV, Oparina TI et al.* Hepatoprotective therapy with low molecular weight sugar drug for pregnant women with liver dysfunction amid early toxicosis and hepatotoxicity. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(2):34–43 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-34-43.

Информация об авторах

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова – доктор медицинских наук, заведующая отделом патоморфологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Татьяна Георгиевна Траль – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патоморфологии, заведующая лабораторией иммуногистохимии патологоанатомического отделения НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Елена Витальевна Мозговая – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Марина Александровна Крышня – врач акушер-гинеколог клинко-диагностического отделения НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Александра Александровна Блаженко – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы фармакологии НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Юлия Павловна Милютин – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии с клинко-диагностическим отделением НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Олеся Николаевна Беспалова – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе НИИ АГиР им. Д.О. Отта.

Author information

Gulruksor Kh. Tolibova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathomorphology Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>

Tatyana G. Tral – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pathomorphology, Head of the Immunohistochemistry Laboratory, Pathology Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>

Elena V. Mozgovaya – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Obstetrics and Perinatology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0000-0002-6460-6816>

Marina A. Kryshnya – Obstetrician-gynecologist, Clinical Diagnostic Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0009-0000-2502-1578>

Alexandra A. Blazhenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pharmacology Group, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0000-0002-8079-0991>

Yuliya P. Milyutina – Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry with the Clinical Diagnostic Department, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>

Olesya N. Bepalova – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology.

<https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>