

Обзоры

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.36-002

Фоминых Ю.А.^{1,2}, Наджафова К.Н.¹, Жданова И.А.¹, Молчанова М.С.¹, Сонин Д.Л.¹, Галагудза М.М.¹ **Экспериментальные модели печеночно-клеточной недостаточности на основе изолированного и комбинированного действия этиологических факторов**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Заболевания печени продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности среди хронических патологий во всем мире. Особую сложность в лечении больных представляют клинические ситуации, когда к поражению печени приводят несколько этиологических факторов одновременно. В связи с этим возрастает потребность в создании экспериментальных моделей, имитирующих данную клиническую ситуацию. Такие модели позволяют воспроизводить комбинированные метаболические, токсические и инфекционные воздействия в условиях, максимально приближенных к клинической практике. В данной статье представлен обзор существующих экспериментальных моделей при воздействии на печень изолированных или комбинированных этиологических факторов, которые служат основой для изучения патогенеза и разработки эффективных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: печень; экспериментальные модели; неалкогольная жировая болезнь печени; алкогольная болезнь печени; лекарственные поражения печени; *in vivo*; *in vitro*

Для цитирования: Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Жданова И.А., Молчанова М.С., Сонин Д.Л., Галагудза М.М. Экспериментальные модели печеночно-клеточной недостаточности на основе изолированного и комбинированного действия этиологических факторов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(4): 157–167

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.157-167

Участие авторов: концепция статьи – Фоминых Ю.А., Галагудза М.М.; обзор литературы, написание текста – Жданова И.А., Молчанова М.С.; структурирование текста, редактирование – Наджафова К.Н., Сонин Д.Л.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Наджафова Кямаля Низамитдиновна, e-mail: kyamalyok@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России «Разработка нового устройства для интраоперационной флуоресцентной визуализации перфузии полых органов желудочно-кишечного тракта».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.07.2025

Принята к печати 25.11.2025

Опубликована 30.12.2025

Fominykh Yu.A.^{1,2}, Nadzhafova K.N.¹, Zhdanova I.A.¹, Molchanova M.S.¹, Sonin D.L.¹, Galagudza M.M.¹ **Experimental models of hepatocellular failure based on the isolated and combined effects of etiological factors**

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Summary. Liver diseases remain one of the leading causes of mortality worldwide. The most difficult clinical situations to treat are those in which several etiological factors simultaneously lead to liver damage. This highlights the growing need for experimental models that simulate such combined hepatic damage. These models allow for the reproduction of metabolic, toxic, and infectious effects in conditions that closely resemble clinical reality. Currently, both *in vitro* and *in vivo* models are used for this purpose, each offering specific advantages and limitations. This article provides an overview of existing experimental models of combined liver injury, as well as isolated forms, which serve as a basis for

studying pathogenesis and developing effective therapeutic strategies.

Keywords: liver; experimental models; metabolically associated fatty liver disease; alcohol-related liver disease; drug-induced liver disease; *in vivo*; *in vitro*

For citation: Fominykh Yu.A., Nadzhafova K.N., Zhdanova I.A., Molchanova M.S., Sonin D.L., Galagudza M.M. Experimental models of hepatocellular failure based on the isolated and combined effects of etiological factors. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(4): 157–167 (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.04.157-167

Author's contribution: concept of the article – Fominykh Yu.A., Galagudza M.M.; the literature review and text writing – Zhdanova I.A., Molchanova M.S.; the text structuring and editing – Nadzhafova K.N., Sonin D.L.; the final version of the article and responsible for the integrity of all parts of the article – all the co-authors.

For correspondence: Kyamalya N. Nadzhafova, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, e-mail: kyamalyok@yandex.ru

Information about the authors:

Fominykh Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Nadzhafova K.N., <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>

Zhdanova I.A., <https://orcid.org/0009-0009-5619-3255>

Sonin D.L., <https://orcid.org/0000-0003-1705-7217>

Galagudza M.M., <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Financing. The work was supported by Almazov National Medical Research Center of the Russian Ministry of Health "Development of a new device for intraoperative fluorescent visualization of the perfusion of hollow organs of the gastrointestinal tract".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.07.2025

Accepted 25.11.2025

Published 30.12.2025

Введение

Печеночная недостаточность продолжает занимать лидирующие позиции среди хронических заболеваний во всем мире и ежегодно становится причиной более двух миллионов смертей. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), аутоиммунный гепатит, хронические вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени (АБП) являются основными причинами развития печеночно-клеточной недостаточности [1, 2]. В 2020 г. распространенность заболеваний печени во всем мире составляла 1,5 млрд случаев [3]. Кроме того, данные заболевания нередко сопровождаются внепеченочными осложнениями, включая патологию сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы и злокачественные новообразования различной локализации [4]. Несмотря на высокую распространенность заболеваний печени, их диагностика, прогнозирование и терапия остаются недостаточно эффективными, что подчеркивает необходимость разработки новых методов диагностики и стратегий лечения [5].

Зачастую у пациентов имеет место сочетание нескольких этиологических факторов формирования заболеваний печени, что усложняет как дифференциальную диагностику, так и выбор оптимальной терапевтической тактики. По этой причине создание **эксперименталь-**

ных моделей поражений печени с комбинированным воздействием этиологических факторов становится одним из важных инструментов для изучения механизмов заболевания и, как следствие, открытия новых методов лечения. Такие модели позволяют исследовать сочетание **метаболических, токсических и, в некоторых случаях, инфекционных факторов повреждения печени** в условиях, приближенных к реальности, что способствует более глубокому пониманию патогенеза с учетом их взаимного тяготения. На данный момент для исследования патологий печени используют модели ***in vitro*** и ***in vivo*** [2, 6].

Модели *in vivo* широко используются в исследованиях для воссоздания патологических процессов. Для моделирования воздействия этиологических факторов на печень применяются различные виды животных: от рыб *Danio rerio* до свиней и приматов [7]. Тем не менее, в большинстве биомедицинских экспериментов предпочтение отдается грызунам ввиду простоты их содержания и разведения, а также генетической и физиологической схожести с человеком [7]. Минусами моделей *in vivo* являются невозможность исключить индивидуальный ответ организма и их непригодность для исследований, предполагающих обработку больших объемов данных, поскольку это сопряжено с использованием большого количества животных [8].

Клеточные модели *in vitro* применяются для изучения молекулярных механизмов повреждения печени [9]. В качестве моделей используют первичные человеческие гепатоциты, бессмертные клеточные линии, гепатоцитоподобные клетки и совместные культуры. Первичные гепатоциты человека представляют собой клетки, полученные из резецированной паренхимы, и считаются «золотым стандартом» для изучения патологических процессов в печени [9, 10]. Поскольку они изолируются непосредственно из органа, их плазматическая мембрана сохраняет способность к активному транспорту веществ, включая процессы захвата, секреции и метаболического преобразования [11, 12]. Жизнеспособность клеток в значительной степени зависит от хирургических и транспортных условий сбора фрагментов печени [13].

Бессмертные клеточные линии, полученные из гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК): *HepG2*, *HepaRG*, *HuH7*, *Hep3B* и *THLE*, характеризуются доступностью, простотой в культивировании, стабильностью фенотипа и способностью к неограниченному делению [14]. Однако после ряда пассажей клетки *HepG2* демонстрируют низкую экспрессию и активность метаболических ферментов по сравнению с первичными гепатоцитами, что ограничивает их применение при изучении токсичности метаболитов лекарственных средств [15].

Гепатоцитоподобные клетки представляют собой дифференцированные клетки, полученные из человеческих стволовых клеток, включая стволовые клетки печени и эмбриональные плюрипотентные стволовые клетки, которые могут быть длительно культивированы на стадии исходных стволовых клеток [16]. Данные клетки обладают морфологическими и функциональными свойствами, сходными с характеристиками первичных гепатоцитов [17].

Совместные культуры (сокультуры) позволяют исследовать токсическое воздействие не только на один тип клеток. Для совместного культивирования с гепатоцитами используются непаренхиматозные клетки печени, такие как синусоидальные эндотелиальные клетки, клетки Купфера и холангиоциты, а также фибробласты и клетки иммунной системы. Исследования показали, что при совместном культивировании с непаренхиматозными клетками фенотип первичных гепатоцитов становится более приближенным к их состоянию *in vivo* [9]. Помимо двухмерных клеточных моделей, большие перспективы связаны с применением трехмерных структур, включающих сфероиды, органоиды печени и «печень-на-чипе». Применение указанных моделей *in vitro* способствует снижению затрат на исследования, увеличению их воспроизводимости и уменьшению трудоемкости. Немаловажное

преимущество использования клеточных культур по сравнению с экспериментами на животных – это отсутствие этических вопросов [18]. Тем не менее, как утверждают Gamboa J.M. и Leong K.W., хотя модели *in vitro* и являются важными для предварительной оценки лекарственных препаратов, окончательная оценка их эффективности и безопасности обычно требует исследований *in vivo* [19].

Экспериментальные модели изолированного действия на печень этиологических факторов

АБП. Данная патология является одной из ведущих причин печеночно-клеточной недостаточности и охватывает изменения от стеатоза до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что обуславливает необходимость использования экспериментальных моделей для изучения механизмов инициации и прогрессирования заболевания, а также идентификации возможных терапевтических мишеней [20, 21, 22].

В исследовании Bertola A. et al. была создана модель воздействия на печень у мышей, основанная на применении жидкой этанолсодержащей диеты Lieber-DeCarli в течение 10 дней, после чего животным вводили однократную дозу этанола. Такой подход вызывал выраженную инфильтрацию паренхимы печени полиморфноядерными лейкоцитами, а также значительное повреждение паренхимы с развитием жировой дистрофии [23]. В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Благодаря воспроизводимости и простоте данный протокол в настоящее время активно применяется в исследованиях, направленных на изучение начальных этапов АБП и алкогольного гепатита.

Tsukamoto H. et al. разработали модель АБП на крысах, которая заключалась в постоянной инфузии этанола и питательных веществ через желудочную канюлю, хирургически установленную в желудке животных [24]. Такой подход обеспечивает точный контроль потребляемого этанола и способствует достижению стабильно высокого уровня алкоголя в крови. При использовании данной модели наблюдаются выраженные морфологические изменения печени, включая стеатоз, центральный и перипеллюлярный фиброз, некроз в центральной зоне долек, а также наличие смешанного воспалительного клеточного инфильтрата. Эти гистологические признаки во многом совпадают с морфологическими проявлениями АБП у человека.

В последние годы были достигнуты успехи в использовании экспериментальных моделей, создаваемых *in vitro* на основе клеток человека, таких как «печень-на-чи-

пе» и органоиды печени, которые воспроизводят картину АБП [25]. Отдельно следует упомянуть такой вариант *ex vivo* моделирования, как изготовление и инкубирование переживающих тонких срезов печени [26]. Важнейшим преимуществом модели среза печени является то, что она позволяет исследовать не только влияние алкоголя и его метаболизм, но и вклад в прогрессирование заболевания, обусловленный специфическими клеточными и неклеточными компонентами печени в их естественной гистоархитектурной организации. Прецизионные срезы печени получили широкое признание как ценный инструмент для функциональных и токсикологических исследований и моделирования заболеваний [27].

НАЖБП – одна из самых распространённых болезней печени во всем мире, и в ближайшие десятилетия она станет ведущей причиной терминальной стадии печёночной недостаточности [2, 28]. Для метаболического синдрома, лежащего в основе НАЖБП, характерны висцеральное ожирение, гиперинсулинемия и гипергликемия [29]. Индукция стеатоза и прогрессирующей формы НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита, лабораторным животным проводится с помощью диеты с повышенным содержанием жиров. Для изучения НАЖБП также предлагалось использование приматов, таких как макаки – резусы, учитывая их генетическое сходство с человеком. Однако из-за высоких финансовых затрат и этических ограничений такие модели применяются редко. Наиболее часто стеатоз печени индуцируют у крыс стока Wistar и линии Sprague-Dawley [30].

Существует несколько типов диет с высоким содержанием жиров (*high-fat diet* – HFD), различающихся по составу, источнику жиров и процентному содержанию липидов. Наиболее часто используемые рационы содержат 45–60% ккал из жиров. У мышей, находящихся на такой диете в течение 16 недель, развиваются – ожирение, инсулинорезистентность и воспаление печени [31]. Уже через неделю кормления возможно развитие дисбиоза и метаболической эндотоксинемии. Модель HFD активно используется для изучения роли кишечной микробиоты в патогенезе НАЖБП, а также для тестирования терапевтических средств. Несмотря на широкое применение, модель не воспроизводит в полной мере выраженность фиброза, характерного для заболевания у людей [32].

Модель, индуцированная диетой с высоким содержанием жиров и фруктозы (*high-fat high-fructose diet*, HFFD), представляет собой комбинацию HFD и 10% фруктозы, усиливающую метаболические нарушения. Она имитирует липотоксичность, стресс эндоплазматической сети и воспаление, индуцированные свободными жирными кислотами и провоспалительными цитокинами. HFFD

рекомендуется для изучения роли стресса *эндоплазматического ретикулума* и метаболических сдвигов [33].

Диета с дефицитом холина и L-аминокислотами (*choline-deficient L-amino-defined diet* – CDAА) характеризуется дефицитом холина при нормальном или умеренно сниженном содержании метионина, в то время как содержание белка в формуле было заменено смесью L-аминокислот [34]. После 12 недель кормления у мышей формируется стеатогепатит с выраженным фиброзом, а к 21-й неделе наблюдается его прогрессирование до гепатоцеллюлярной карциномы. Это делает модель CDAА ценной для изучения канцерогенеза на фоне фиброза при НАЖБП.

Wang H. et al. разработали модель с использованием диеты с высоким содержанием жиров и холестерина (*high-fat high-cholesterol diet* – HFHC), включающей 30% жира, 1,25% холестерина и 0,5% холата [32]. Такое питание индуцирует стеатогепатит с характерным макровезикулярным стеатозом и мононуклеарной инфильтрацией, а также активирует транскрипционный регулятор, способствующий фиброзу, что приводит к НАЖБП и фиброзу печени. HFHC используется для оценки молекулярных механизмов и эффектов различных препаратов.

Genatum B. Несмотря на наличие эффективной вакцины, инфекция вирусного гепатита В (ВГБ) остается глобальной проблемой здравоохранения, которая затрагивает приблизительно 3,5% населения мира, при этом около 257 млн человек во всем мире хронически инфицированы. У данных пациентов высокий риск развития терминальных стадий заболеваний печени, таких как цирроз и ГЦК [35].

В настоящее время модели для изучения ВГБ можно разделить на три вида: клеточные модели, модели на животных и органоидные модели. Клеточные модели не подходят для изучения канцерогенеза, связанного с ВГБ, из-за ограничений, обусловленных особенностями роста опухолевых клеток *in vitro*, в частности, жёсткой зависимостью опухолевых клеток от специфических факторов микроокружения, которые не могут быть воспроизведены *in vitro* [36, 37]. Модели на животных, особенно на приматах, поддерживают инфекцию ВГБ и иммунные реакции, но они дорогостоящи, в том числе, вследствие необходимости обеспечить необходимые условия содержания животных. По сравнению с двумя вышеупомянутыми видами моделей, органоидные модели поддаются генетической модификации, а также они поддерживают полный жизненный цикл вируса и подходят для исследований канцерогенеза, связанного с ВГБ [36].

Благодаря способности органоидов печени поддерживать полный жизненный цикл ВГБ, можно изучать роль вирусных белков в естественном течении инфекции,

а также исследовать гены-мишени и механизмы канцерогенеза в первичной системе гепатоцитов с помощью экзогенной экспрессии белка HBx или других белков-кандидатов вируса хозяина в гепатоцитах, поскольку органоиды можно генетически модифицировать. De Crignis E. et al. создали органоиды, полученные от пациентов и инфицированные ВГБ, из неопухолевой цирротической паренхимы эксплантатов печени пациентов, перенёвших трансплантацию. Транскриптомный анализ этих органоидов указывает на наличие аномальной сигнатуры генов на ранних стадиях рака и отличается от профиля, характерного для здоровой паренхимы печени. Это подтверждает возможность использования таких органоидов, инфицированных вирусом, для изучения новых биомаркеров вирусного канцерогенеза у пациентов, инфицированных ВГБ [38].

ГЦК. Рак печени продолжает оставаться серьёзной проблемой здравоохранения. Основными факторами риска ГЦК являются вирусные гепатиты В и С, хроническое употребление алкоголя, а также НАЖБП [39]. Несмотря на то, что механизмы развития заболевания изучены давно, средняя выживаемость пациентов составляет всего около 18 мес [39]. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку более эффективных терапевтических подходов. Доклинические модели на животных являются хорошо зарекомендовавшими себя инструментами, используемыми для изучения патогенеза заболевания, определения терапевтических мишеней и скрининга эффективных лекарств, что играет важную роль в исследованиях рака. Несмотря на существование многих экспериментальных моделей ГЦК, лабораторные мыши считаются лучшими из-за их короткой продолжительности жизни, небольшого размера тела, высокой способности к размножению, и физиологического, генетического и молекулярного сходства с людьми. В настоящее время доступные модели на мышах можно разделить на следующие три основные группы: биомодели, индуцированные модели и трансплантационные модели [40].

Генетически модифицированные модели у мышей позволяют активировать онкогены или инактивировать гены-супрессоры опухолей для стимуляции роста опухоли. Инъекция ДНК-плазмид может вызывать временную дисфункцию миокарда в сочетании с нарушением функции печени, но позволяет генерировать различные модели ГЦК, экспрессирующие несколько онкогенов.

Индукцированные модели могут быть дополнительно разделены на химические, пищевые и вирусные. В случае химических моделей генотоксичные канцерогены действуют как инициаторы опухоли, случайно вызывая

повреждение ДНК. Они могут напрямую взаимодействовать с ДНК и образовывать комплексы ДНК-канцероген (аддукты ДНК), которые нарушают структуру ДНК и вызывают мутации, способствующие развитию рака. Негенотоксичные канцерогены не взаимодействуют с ДНК; они функционируют как стимуляторы образования опухоли за счет эпигенетических механизмов, стимулируя злокачественную трансформацию клеток и способствуя клональной экспансии пренеопластических клеток. Химически индуцированные модели ГЦК часто включают генотоксический канцероген в качестве инициатора и негенотоксический канцероген в качестве промотора опухолевого роста. Наиболее часто используемым генотоксичным канцерогеном является диэтилнитрозамин, за которым следуют 2-ацетиламинофлуорен и афлатоксин. Часто используемые негенотоксичные канцерогены включают тетрахлорметан, тиоацетамид и фенобарбитал [41].

Классические модели ксенотрансплантата создаются путем имплантации культивируемых клеточных линий ГЦК человека или фрагмента солидной опухоли человека мышам с глубоким иммунодефицитом либо под кожу, либо в печень. Поскольку в моделях ксенотрансплантатов используются клетки человека или опухолевая ткань, несущие генетический материал человека, мутационный профиль опухоли человека и другие ее свойства хорошо сохраняются. В дополнение к трансплантации культивируемых клеточных линий человека, хирургически удаленные образцы опухоли, полученные от пациента, также могут быть гетеро- или ортотопически пересажены мышам с иммунодефицитом, что называется моделью ксенотрансплантата, полученного от пациента (PDX). Такая модель считается эффективной доклинической моделью рака, поскольку точно воспроизводит микросреду опухоли при первичном ГЦК у человека. Кроме того, гистологические, молекулярные и генетические характеристики исходных биоптатов ГЦК хорошо сохраняются в модели ксенотрансплантата, что позволяет прогнозировать клинические реакции на лечение у пациентов с ГЦК и даже персонализировать подходы к терапии [42].

Экспериментальные модели комбинированного действия на печень этиологических факторов

НАЖБП и АБП являются двумя наиболее распространенными причинами заболеваний печени во всем мире [43]. С увеличением распространенности ожирения и стеатоза печени, вызванного метаболической дисфункцией, была выделена новая категория заболеваний – метаболическая и алкогольная болезнь печени (МетАБП). Данное состояние характеризуется перекрестом факторов риска

указанных заболеваний, несмотря на отсутствие значительного потребления алкоголя в диагностических критериях НАЖБП [44]. Ожирение увеличивает вероятность развития алкогольного цирроза, ускоряет прогрессирование фиброза печени, а также повышает смертность при АБП [44].

Для изучения факторов, которые усугубляют заболевание печени у пациентов с сопутствующими факторами риска МетАБП, были разработаны различные экспериментальные модели. В исследованиях использовались модели грызунов с диетой, способствующей ожирению (например, с высоким содержанием жиров и фруктозы), генетически обусловленным ожирением и различными формами потребления алкоголя [45]. Экспериментальные модели показывают, что потребление алкоголя приводит к более выраженному нарушению липидного обмена при метаболическом синдроме, способствуя развитию тяжелых поражений печени [45, 46]. Однако используемые модели различаются в зависимости от генотипа животных, состава диеты, типа и продолжительности потребления алкоголя, а также по степени вызываемого повреждения печени [45].

Далее рассмотрим экспериментальные модели МетАБП при метаболическом синдроме, индуцированном изменением состава диеты. Как правило, диеты с высоким содержанием жира и диеты, содержащие этанол, не даются животным одновременно, поскольку последняя снизит потребление первой, если не выполнять внутривенное введение алкоголя [47]. Разные факторы, такие как различия в линиях и стоках животных, составе диеты, протоколах приема алкоголя и условиях окружающей среды, могут повлиять на результаты исследований МетАБП [48].

Schonfeld M. et al. разработали модель для изучения влияния хронического потребления алкоголя и западной диеты на организм (Western Diet with Alcohol – WDA) [49]. В эксперименте мыши линии *C57BL/6J* получали западную диету и имели свободный доступ к воде с алкоголем на протяжении 8, 10, 12 и 16 недель. Алкоголь вводился двумя способами: непрерывное потребление 10% этанола в воде; прерывистая схема – 20% этанола в течение 4 дней и 10% в течение 3 дней еженедельно. Результаты показали, что у группы мышей, потреблявших 10% этанол в течение 16 недель, не наблюдалось значительных изменений в уровне АЛТ и признаков фиброза по сравнению с контрольной группой, получавшей только западную диету. Однако у мышей, получавших прерывистый режим алкоголя, наблюдалось значительное повышение уровня сывороточной АЛТ, развитие стеатоза, воспаления и фиброза печени, а также снижение уров-

ня ядерного фактора гепатоцитов 4α (*hepatocyte nuclear factor 4 alpha* – HNF4α). Вызванный алкоголем стеатоз печени в этой группе быстро проходил после прекращения употребления алкоголя, тогда как разрешение фиброза было чрезвычайно медленным.

Модель DUAL–**Diffusing Update Algorithm** (алкогольно-ассоциированное заболевание печени плюс метаболически-ассоциированное жировая болезнь печени) была разработана для имитации взаимодействия метаболических и алкогольных факторов в патогенезе поражений печени [50]. В данной модели самки мышей *C57BL/6J* получали западную диету и воду с 10% этанола и 6,75% D-глюкозы в течение 23 недель. В результате у мышей наблюдались гипертрофия адипоцитов, гиперхолестеринемия, гипергликемия, макровезикуляция гепатоцитов, воспаление и прогрессирующий фиброз, что соответствует патогенезу стеатогепатита у человека. Обе модели воспроизводят ключевые признаки алкогольного гепатита и могут быть актуальны для изучения МетАБП у человека. Они удобны в применении, поскольку не требуют жидкой диеты Lieber-DeCarli, зондового кормления или хирургических процедур. Однако модели демонстрируют значительные вариации потребления этанола и западной диеты разными особями, что затрудняет стандартизацию данных. Кроме того, модели WDA и DUAL пока не были воспроизведены в других лабораториях и требуют дальнейших исследований.

Carri R.M. et al. разработана модель с синдромом метаболической и алкогольной жировой болезни печени (syndrome of metabolic and alcohol-associated fatty liver disease – SMAFLD) [51]. В данной модели самцы мышей *C57BL/6J* в течение 4 недель получали диету с высоким содержанием фруктозы, жиров и холестерина, после чего они получали 5% этанол в питьевой воде в течение 12 недель. Дополнительно раз в неделю вводили 2,5 г/кг этанола через зонд, имитируя эпизодические злоупотребления алкоголем. В результате у мышей развивались выраженные повреждения печени, включая стеатоз, воспаление и прогрессирующий фиброз, а также нарушения в сигнальных путях лептина и АМР-активируемой протеинкиназы. Главное отличие SMAFLD от других моделей заключается в использовании комбинации диета-индуцированного ожирения и периодического потребления алкоголя, что лучше имитирует ситуации повреждения печени при комбинированном воздействии этиологических факторов у человека, такие как МетАБП.

Wang Y. et al. применяли диету Lieber-DeCarli (LD) с высоким содержанием жиров у крыс Sprague-Dawley [52]. В течение 6 недель животные получали либо только высокожировую диету, либо ее же в сочетании с эти-

ловым спиртом. После чего крысам, получавшим HF-LD, продолжали давать высокожировое питание с добавлением или без добавления этанола еще в течение 4 недель. Диета Lieber-DeCarli с высоким содержанием жиров приводила к усилению гепатостеатоза и воспаления, а также увеличению числа апоптотических гепатоцитов. При этом значительных различий в уровнях белка Bcl-2 между группами не наблюдалось, тогда как экспрессия Fas-рецептора и Fas-лиганда была выше в группе, получавшей высокожировую диету в сочетании с этанолом, указывая на активацию внешнего пути апоптоза.

Flaveny C.A. et al. модифицировали классическую жидкую диету Lieber-DeCarli, разработав западную диету для воспроизведения алкогольного стеатогепатита (Western Alcoholic SteatoHepatitis – WASH) [53]. В дополнение к такому же количеству витаминной смеси, метионина, целлюлозы, холина, минеральной смеси и L-цистина, диета WASH включает повышенное содержание холестерина (4,6 г/л), трансжиров (39,6 г/л), фруктозы (34,3 г/л) и 4,5% этанола (с постепенным увеличением концентрации в течение 10 дней). Эта диета ускоряла повреждение печени и способствовала достижению гистологических изменений, аналогичных тем, которые наблюдаются при алкогольном стеатогепатите у человека. Исследования показали, что WASH вызывает выраженное повреждение печени, воспаление и фиброз, изменения в соотношении АСТ/АЛТ, характерные для влияния высокожирового питания.

Gao B. et al. изучали влияние кратковременного и длительного кормления высокожировой диетой в сочетании с однократным или многократным введением этанола [54]. Мышам *C57BL/6J* давали HFD в течение 3 дней, а затем вводили однократную дозу этанола (5 г/кг) или декстрин-мальтозы через зонд. Было выявлено, что даже 3-дневное назначение HFD усиливает повреждающее действие этанола. Длительное кормление высокожировой диетой в течение 3 месяцев, а затем однократная доза этанола приводит к еще более сильному воспалению и стеатозу печени; алкоголь стимулирует экспрессию CXCL1/IL-8, увеличивая нейтрофильную инфильтрацию. Экспериментальные модели поражения печени при комбинированном воздействии этиологических факторов у грызунов включают также генетические модели НАЖБП в сочетании с потреблением этанола. Генетическое ожирение у лабораторных животных достигается путем мутаций в генах, регулирующих метаболизм, аппетит и чувствительность к инсулину [55].

С одной стороны, такие модели имеют преимущество, поскольку позволяют сократить время на форми-

рование патологии. При этом они не отражают влияние специфических генетических вариантов, предрасполагающих к развитию НАЖБП и метаболически ассоциированного стеатогепатита у пациентов. Установлено, что генетическая предрасположенность к жировой болезни печени у человека связана с полиморфизмами генов *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *PPAR γ* , *IRS-1*, *PLIN2* и др. [56]. По этой причине генетические модели не получили широкого распространения в исследовательской практике.

Everitt H. et al. [57] исследовали влияние полиненасыщенных жирных кислот и хронического употребления этанола на ожирение у мышей *ob/ob*. У животных, получавших алкоголь, наблюдалось повышение уровней АЛТ/АСТ, триглицеридов и холестерина, а также экспрессии *АМФ-активируемой протеинкиназы*. Этанол также снижал уровни сиртуина-1 и фактора сплайсинга, обогащенного аргинином и серином-10, что влияло на сплайсинг липина-1, переключая его продукцию в сторону липогенеза *de novo*. Итоги исследования свидетельствуют о том, что комбинация ожирения и этанола усиливает липогенез и нарушает антиоксидантные механизмы в печени.

Carmiel-Haggai M. et al. [58] использовали крыс Zucker *fa/fa* для оценки влияния этанола на окислительный стресс. Животным вводили несколько доз 35% этилового спирта или физиологического раствора в течение трех дней. У тучных крыс этанол снижал уровни восстановленного глутатиона и повышал его окисленную форму, увеличивал экспрессию CYP2E1 и индуцибельной NO-синтазы. Также наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы, что указывает на усиление окислительного стресса при ожирении.

Лекарственное поражение печени (ЛПП) может развиваться под действием различных лекарственных средств. Хотя общее число таких случаев невелико, именно ЛПП является одной из основных причин острой печеночной недостаточности, при этом уровень смертности может достигать 50% [59]. В исследовании Liu H. et al. было изучено поражение печени при комбинированном воздействии этиологических факторов, включающем НАЖБП и острое повреждение, индуцированное ацетаминофеном (acetaminophen – АРАР) [60]. Для анализа использовалась микрофлюидная модель «печень на чипе», позволяющая воспроизводить ключевые элементы синусоидальной микросреды и оценивать влияние свободных жирных кислот, иммунных комплексов и лекарственных агентов на клеточном уровне. Для воспроизведения патологических состояний использовались *in vivo* модели повреждения печени: инъекция АРАР индуцировала острую печеночную недо-

статочность, тогда как холиндефицитная высокожировая диета вызывала стеатогепатит. Комбинированное воздействие привело к выраженной инфильтрации печени моноцитарными макрофагами, снижению числа клеток Купфера, накоплению В- и Т-лимфоцитов, усилению пролиферации гепатоцитов и активности звёздчатых и миелоидных клеток. Эти изменения отражают сдвиг от резидентного к воспалительному иммунному профилю [60].

Лечение ланифибраном, панагонистом PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors – рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором), в условиях НАЖБП снижало воспаление и пролиферацию иммуногистохимических маркеров (IBA1⁺, B220⁺, PCNA⁺), но не влияло на активность PDGFRβ⁺ (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta – рецептор фактора роста тромбоцитов β) и экспрессию CCR2/CD11b, указывая на селективный эффект на иммунный ответ. Учитывая высокую степень лейкоцитарной инфильтрации, наблюдаемую в описанных *in vivo* моделях, авторы дополнительно исследовали влияние циркулирующих иммунных клеток на первичные гепатоциты *in vitro*. Анализ показал, что данные иммунные клетки усиливают гибель клеток печени при АРАР-индуцированном повреждении и стеатоз при экспозиции свободными жирными кислотами, подтверждая синергетический эффект метаболического и токсического стресса [60].

Заключение

Экспериментальные модели поражений печени играют важную роль в изучении этиологии и патогенеза печеночной недостаточности, а также в разработке новых

терапевтических подходов. Для моделирования поражений печени используют различные методики. АБП достигается путем кормления грызунов этанолсодержащей диетой и/или инфузионным введением алкоголя. Для индукции НАЖБП широко применяют HFD, HFFD, CDAА и HFHC диеты у грызунов, моделирующие прогрессирование стеатогепатита и фиброза. Модели вирусного гепатита В можно разделить на три вида: клеточные, животные и органоидные, что обеспечивает изучение инфекции и канцерогенеза. Для воспроизведения гепатоцеллюлярной карциномы используют биомодели, химическую индукцию и ксенотрансплантаты, которые успешно применяют для тестирования новых противоопухолевых средств.

В современных реалиях большинство пациентов демонстрируют коморбидность, поэтому немаловажным становится создание моделей поражения печени, отражающих одновременное действие метаболических, токсических, а иногда и инфекционных факторов. Использование диет и периодическое введение алкоголя генетически предрасположенным к ожирению животным даёт возможность изучать взаимодействие этиологических факторов, их вклад в развитие воспаления, фиброза и канцерогенеза. Создание моделей поражения печени при воздействии изолированных и комбинированных этиологических факторов требует стандартизации, валидации и воспроизводимости в разных лабораториях. Работа в данном направлении открывает перспективы для более точного воспроизведения клинической картины соответствующих заболеваний и развития персонализированной гепатологии.

Литература

(п. п. 1-3; 5, 6, 8, 10-60 см. References)

- Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Гендриксон Л.Н., и др. Аутоиммунный гепатит: как избежать ошибки? *Доктор.Ру*. 2017; 2(131): 15–21.
- Крылов Д.П., Родимова С.А., Карабут М.М., Кузнецова Д.С. Экспериментальные модели для изучения структурно-функционального состояния патологической печени (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2023; 15(4): 65. <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.4.06>
- Мазеркина И.А. Оценка лекарственной гепатотоксичности *in vitro* на клеточных моделях (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023; 11(2): 131–44. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-351>

References

- Maiers J., Malhi H. Endoplasmic reticulum stress in metabolic liver diseases and hepatic fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2019; 39(2): 235–48. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681032>
- Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023; 79(2): 516–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Cheemerla S., Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021; 4; 17(5): 365–70. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
- Sandler YU.G., Vinnickaya E.V., Gendrikson L.N., Hajmenova T.YU. i dr. Autoimmunnyj gepatit: kak izbezhat' oshibki? *Doktor. Ru*. 2017; 2(131): 15–21. (In Russian)

5. Altamirano J., Miquel R., Katoonizadeh A., et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(5): 1231–39. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.018>
6. Thompson W.L., Takebe T. Human liver model systems in a dish. *Dev Growth Differ*. 2021; 63(1): 47–58. <https://doi.org/10.1111/dgd.12708>
7. Krylov D.P., Rodimova S.A., Karabut M.M., Kuznetsova D.S. Experimental models for studying structural and functional state of the pathological liver (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2023; 15(4): 65. <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.4.06> (In Russian)
8. Akhtar A. The flaws and human harms of animal experimentation. *Camb Q Healthc Ethics*. 2015; 24(4): 407–19. <https://doi.org/10.1017/s0963180115000079>
9. Mazerkina I.A. Ocenka lekarstvennoj gepatotoksichnosti *in vitro* na kletochnyh modelyah (obzor). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2023; 11(2): 131–44. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-351> (In Russian)
10. Aoudjehane L., Gautheron J., Goff W.L., et al. Novel Defatting Strategies Reduce Lipid Accumulation in Primary Human Culture Models of Liver Steatosis. *Dis. Model. Mech*. 2020; 13. <https://doi.org/10.1242/dmm.042663>
11. Gómez-Lechón M.J., Donato M.T., Castell J.V., Jover R. Human Hepatocytes as a Tool for Studying Toxicity and Drug Metabolism. *Current Drug Metabolism*. 2003; 4: 292–312. <https://doi.org/10.2174/1389200033489424>
12. Wilkening S., Stahl F., Bader A. Comparison of Primary Human Hepatocytes and Hepatoma Cell Line Hepg2 with Regard to Their Biotransformation Properties. *Drug Metabolism and Disposition*. 2003; 31: 1035–42. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.8.1035>
13. Zeilinger K., Freyer N., Damm G., et al. Cell Sources for *in Vitro* Human Liver Cell Culture Models. *Experimental Biology and Medicine*. 2016; 241: 1684–98. <https://doi.org/10.1177/1535370216657448>
14. Segovia-Zafra A., Di Zeo-Sánchez D.E., López-Gómez C., et al. Preclinical models of idiosyncratic drug-induced liver injury (iDILI): moving towards prediction. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021; 11(12): 3685–726. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.013>
15. Sison-Young R.L., Mitsa D., Jenkins R.E., et al. Comparative Proteomic Characterization of 4 Human Liver-Derived Single Cell Culture Models Reveals Significant Variation in the Capacity for Drug Disposition, Bioactivation, and Detoxication. *Toxicological Sciences*. 2015; 147(2): 412–24. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv136>
16. Hu C., Li L. *In Vitro* Culture of Isolated Primary Hepatocytes and Stem Cell-Derived Hepatocyte-like Cells for Liver Regeneration. *Protein Cell*. 2015; 6: 562–74. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0180-2>
17. Imagawa K., Takayama K., Isoyama S., et al. Generation of a bile salt export pump deficiency model using patient-specific induced pluripotent stem cell-derived hepatocyte-like cells. *Scientific Reports*. 2017; 7: 41806. <https://doi.org/10.1038/srep41806>
18. Polli J.E. *In vitro* studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic *in vivo* studies in assessing bioequivalence of immediate-release solid oral dosage forms. *AAPS J*. 2008; 10(2): 289–99. <https://doi.org/10.1208/s12248-008-9027-6>
19. Gamboa J.M., Leong K.W. *In vitro* and *in vivo* models for the study of oral delivery of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 15; 65(6): 800–10. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.01.003>
20. Mackowiak B., Fu Y., Maccioni L., Gao B. Alcohol-associated liver disease. *J Clin Invest*. 2024; 1; 134(3): 176345. <https://doi.org/10.1172/JCI176345>
21. Rastovic U., Bozzano S.F., Riva A., et al. Human Precision-Cut Liver Slices: A Potential Platform to Study Alcohol-Related Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 21; 25(1): 150. <https://doi.org/10.3390/ijms25010150>
22. Khanova E., Wu R., Wang W., et al. Pyroptosis by caspase11/4-gasdermin-D pathway in alcoholic hepatitis in mice and patients. *Hepatology*. 2018; 67(5): 1737–53. <https://doi.org/10.1002/hep.29645>
23. Bertola A., Mathews S., Ki S.H., et al. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nature Protocols*. 2013; 8(3): 627–37. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.032>
24. Tsukamoto H., French S.W., Rektelberger R.D., Largman C. Cyclical pattern of blood alcohol levels during continuous intragastric ethanol infusion in rats. *Alcohol: Clinical & Experimental Research*. 1985; 9(1): 31–7. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1985.tb05046x>
25. Nawroth J.C., Petropolis D.B., Manatakis D.V., et al. Modeling Alcohol-Associated Liver Disease in a Human Liver-Chip. *Cell Rep*. 2021; 36(3): 109393. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109393>
26. Dewyse L., Reynaert H., van Grunsven L.A. Best Practices and Progress in Precision-Cut Liver Slice Cultures. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(13): 7137. <https://doi.org/10.3390/ijms22137137>
27. de Graaf I.A., Olinga P., de Jager M.H., et al. Preparation and incubation of precision-cut liver and intestinal slices for application in drug metabolism and toxicity studies. *Nature Protocols*. 2010; 5(9): 1540–51. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.111>
28. Thandra K.C., Barsouk A., Saginala K., et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and risk of hepatocellular carcinoma progression. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2020; 6(4): 289–94. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.102153>
29. Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2006; 2(4): 282–91.
30. Hansen B.C., Liang Z., Sun F., et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese rhesus monkeys provides the first animal model that accurately reflects the human condition. *FASEB J* 2017; 31(S1): 895.6–895.6. https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.895.6
31. Cao L., Xu E., Zheng R., et al. Traditional Chinese medicine Lingguizhugan decoction ameliorate HFD-induced hepatic-lipid deposition in mice by inhibiting STING-mediated inflammation in macrophages. *Chin Med*. 2022; 17(1): 7. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00559-3>
32. Fang T., Wang H., Pan X., et al. Mouse models of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): pathomechanisms and pharmacotherapies. *International Journal of Biology Sciences*. 2022; 18(15): 5681–97. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65044>
33. Ishimoto T., Lanasa M.A., Rivard C.J., et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology*. 2013; 58(5): 1632–43. <https://doi.org/10.1002/hep.26594>
34. Lefere S., Puengel T., Hundertmark J., et al. Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages. *J Hepatol*. 2020; 73(4): 757–70. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.025>

35. Du Y., Broering R., Li X., et al. *In Vivo* Mouse Models for Hepatitis B Virus Infection and Their Application. *Front Immunol.* 2021; 12: 766534. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.766534>
36. Dong R., Zhang B., Zhang X. Liver organoids: an *in vitro* 3D model for liver cancer study. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 152. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00890-8>
37. Xu R., Hu P., Li Y., et al. Advances in HBV infection and replication systems *in vitro*. *Virol J.* 2021; 18(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01580-6>
38. De Crignis E., Hossain T., Romal S., et al. Application of human liver organoids as a patient-derived primary model for HBV infection and related hepatocellular carcinoma. *Elife.* 2021; 10: e60747. <https://doi.org/10.7554/eLife.60747>
39. Feng F., Zhao Y. Hepatocellular Carcinoma: Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Medical Principles and Practice.* 2024; 33(5): 414–23. <https://doi.org/10.1159/000539349>
40. Sundi P.R.I.O., Thipe V.C., Omar M.A., et al. Preclinical human and murine models of hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2024; 48(7): 102418. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2024.102418>
41. Li G., Liu D., Cooper T.K., et al. Successful chemoimmunotherapy against hepatocellular cancer in a novel murine model. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 75–85. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.044>
42. Blidisel A., Marcovici I., Coricovac D., et al. Experimental Models of Hepatocellular Carcinoma—A Preclinical Perspective. *Cancers (Basel).* 2021; 13(15): 3651. <https://doi.org/10.3390/cancers13153651>
43. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019; 70: 151–71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
44. Kalligeros M., Vassilopoulos A., Vassilopoulos S., et al. Prevalence of Steatotic Liver Disease (MASLD, MetALD, and ALD) in the United States: NHANES 2017–2020. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024; 22(6): 1330–1332.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.11.003>
45. Buyco D.G., Martin J., Jeon S., et al. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(1): 1–18. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.1>
46. Genchi V.A., Cignarelli A., Sansone A., et al. Understanding the Role of Alcohol in Metabolic Dysfunction and Male Infertility. *Metabolites.* 2024; 14(11): 626. <https://doi.org/10.3390/metabo14110626>
47. Hwang S., Ren T., Gao B. Obesity and binge alcohol intake are deadly combination to induce steatohepatitis: A model of high-fat diet and binge ethanol intake. *Clin Mol Hepatol.* 2020; 26(4): 586–94. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0100>
48. Cao P., Chao X., Ni H.M., Ding W.X. An Update on Animal Models of Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Pathol.* 2025; S0002-9440(25): 00032-X. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2024.11.011>
49. Schonfeld M., O'Neil M., Villar M.T., et al. A Western diet with alcohol in drinking water recapitulates features of alcohol-associated liver disease in mice. *Alcohol: Clinical & Experimental Research* 2021; 45(10): 1980–93. <https://doi.org/10.1111/acer.14700>
50. Benedé-Ubieto R., Estévez-Vázquez O., Guo F., et al. An Experimental DUAL Model of Advanced Liver Damage. *Hepatology Communications.* 2021; 5(6): 1051–68. <https://doi.org/10.1002/hep4.1698>
51. Correnti J., Lin C., Brettschneider J., et al. Liver-specific ceramide reduction alleviates steatosis and insulin resistance in alcohol-fed mice. *Journal of Lipid Research.* 2020; 61(7): 983–94. <https://doi.org/10.1194/jlr.ra119000446>
52. Wang Y., Seitz H.K., Wang X.D. Moderate alcohol consumption aggravates high-fat diet induced steatohepatitis in rats. *Alcohol: Clinical & Experimental Research.* 2010; 34: 567–73. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01122.x>
53. Sengupta M., Abuirqeba S., Kameric A., et al. A two-hit model of alcoholic liver disease that exhibits rapid, severe fibrosis. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0249316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249316>
54. Chang B., Xu M.J., Zhou Z., et al. Short- or long-term high-fat diet feeding plus acute ethanol binge synergistically induce acute liver injury in mice: an important role for CXCL1. *Hepatology.* 2015; 62(4): 1070–85. <https://doi.org/10.1002/hep.27921>
55. Suriano F., Vieira-Silva S., Falony G., et al. Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin. *Microbiome.* 2021; 9(1): 147. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01097-8>
56. Buyco D.G., Martin J., Jeon S., et al. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(1): 1–18. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i1.1>
57. Everitt H., Hu M., Ajmo J.M., et al. Ethanol administration exacerbates the abnormalities in hepatic lipid oxidation in genetically obese mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2013; 304: 38–47. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00309.2012>
58. Carmiel-Haggai M., Cederbaum A.I., Nieto N. Binge ethanol exposure increases liver injury in obese rats. *Gastroenterology.* 2003; 125: 1818–33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.019>
59. Hosack T., Damry D., Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2023; 16: 17562848231163410. <https://doi.org/10.1177/17562848231163410>
60. Liu H., Yin G., Kohlhepp M.S., et al. Dissecting Acute Drug-Induced Hepatotoxicity and Therapeutic Responses of Steatotic Liver Disease Using Primary Mouse Liver and Blood Cells in a Liver-On-A-Chip Model. *Advanced Science (Weinh).* 2024; 11(30): 2403516. <https://doi.org/10.1002/advs.202403516>

Сведения об авторах:

Фоминых Юлия Александровна, доктор мед. наук, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, проф. каф. факультетской терапии им. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, e-mail: jaf@mail.ru

Наджафова Кямяля Низамитдиновна, канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: kyamalyok@yandex.ru

Жданова Ирина Алексеевна, ординатор 2-го года по специальности «Гастроэнтерология» каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: irina251200@mail.ru

Молчанова Марина Сергеевна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: screatqma@yandex.ru

Сонин Дмитрий Леонидович, зав. НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru

Галагудза Михаил Михайлович, доктор мед. наук, проф., член-корреспондент и проф., директор Института экспериментальной медицины, зав. каф. патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: galagoudza@mail.ru