

3. Исследованные функции и свойства сновидений дают наиболее полное представление как о взаимосвязи структур мозга и сновидений, так и о психологическом аспекте данного явления.

Список литературы:

1. Авакумов Сергей Владимирович Психология сновидения // Ученые записки университета Лесгафта. 2008. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihologiya-snovideniya> (дата обращения: 19.01.2021).
2. Кельмансон И. Современные представления о происхождении сновидений и их формировании в онтогенезе, их значении в клинической практике // Врач. 2018. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-proishozhdenii-snovideniy-i-ih-formirovanii-v-ontogeneze-ih-znachenii-v-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 19.01.2021).
3. Трунов Дмитрий Геннадьевич, Воденикова Мария Андреевна Представления о сновидениях: основные модели // Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/predstavleniya-o-snovideniyah-osnovnye-modeli> (дата обращения: 19.01.2021).

УДК 616-092.6

Шорина Е.Д.¹, Кошкина Д.А.¹, Гребнев Д.Ю.^{1,2} МОДЕЛИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У МЫШЕЙ

Кафедра патологической физиологии

¹ -Уральский государственный медицинский университет

² -Институт медицинских клеточных технологий
Екатеринбург, Российская Федерация

Shorina E.D.¹, Koshkina D.A.¹, Grebnev D.Yu.^{1,2} MODELING OF LIVER FIBROSIS IN MICE

Department of Pathological Physiology

¹ -Ural State Medical University

² -Institute of medical cell technologies
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: shorina00_list.ru, dasa2000lenta@mail.ru

Аннотация. В статье представлен анализ информации из литературных источников, посвященной изучению моделирования фиброза печени у мышей различными способами.

Annotation. The article presents an analysis of information from literature sources devoted to the study of modeling of liver fibrosis in mice in various ways.

Ключевые слова: Модели фиброза печени, фиброз печени, тетрахлорметан, диметилнитрозамин, тиаоацетамид, лигирование желчного протока.

Key words: Liver fibrosis models, liver fibrosis, carbon tetrachloride, dimethylnitrosamine, thioacetamide, ligation of the bile duct.

Введение

На сегодняшний день патология печени является одной из основных причин нетрудоспособности населения. Во всем мире насчитывается около 200 миллионов людей, страдающих хроническими заболеваниями печени. В свою очередь, многие болезни печени связаны с фиброзом. Длительное развитие фиброза является переходом к терминальной стадии заболеваний печени – циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме.

Фиброз печени – это динамический процесс накопления и ремоделирования коллагена и ключевой признак прогрессирующего повреждения печени, вызванный множественными гепатотоксическими веществами, вирусным гепатитом, алкоголем, аутоиммунными заболеваниями печени и атрезией желчевыводящих путей. Фиброз печени характеризуется накоплением внеклеточного матрикса, продуцируемого фиброгенными клетками или активированными миофибробластами. Однако, если травма или воспаление сохраняются, то происходит дальнейшее накопление экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к образованию рубцовой ткани.

Иными словами, фиброз печени развивается, когда идёт хроническое повреждение печени различными этиологическими факторами (лекарства, химические вещества, вирусы), и за этим следует смещение равновесия между процессами фиброобразования и регенерации (восстановления) в сторону фиброза с последующим накоплением экстрацеллюлярного матрикса. Основной источник экстрацеллюлярного матрикса клетки Ито (звёздчатые клетки печени, жирозапасающая клетка/липоцит).

Цель исследования - провести анализ информации из литературных источников, посвященной моделированию фиброза печени.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено с помощью информационных ресурсов Cyberleninka, PubMed и ScienceDirect в поисках статей по содержанию «индуцирования фиброза печени у крыс».

Результаты исследования и их обсуждение

Модель фиброза, основанная на токсичности тетрахлорметана.

Наиболее распространенной моделью фиброза печени является модель, индуцированная тетрахлорметаном (CCl₄), которая широко используется для изучения многих механизмов действия, связанных с хроническим повреждением печени, которые включают в себя повреждение и гибель гепатоцитов, последующее воспаление и активацию звёздчатых клеток. Данная модель

позволяет исследовать молекулярные механизмы образования внеклеточного матрикса, процессов его синтеза и деградации.

Тетрахлорметан используют, вводя его подкожно, внутривнутрибрюшинно, внутривнутрижелудочно или в виде ингаляций. Повреждающее действие оказывают метаболиты CCl₄ [2].

Часто используется модель с внутривнутрижелудочным введением масляного 40% раствора CCl₄ в дозе 2 мл/кг 2 раза в неделю, на протяжении 19 недель, причем основной источник питья – 5-10% этанол. В печени крыс наблюдается преимущественно мостовидный фиброз, очаговый слабовыраженный интерстициальный гепатит на фоне сформированного постнекротического мультилобулярного цирроза, диффузная жировая дистрофия, а также снижается активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, концентрации гликогена, липофусцина и липидов [2].

Тетрахлорметан относится к одному из наиболее хорошо изученных гепатотропных ядов. Отравление экспериментальных животных тетрахлорметаном схоже с острыми поражениями печени различной этиологии у человека [1].

Модель фиброза, основанная на токсичности тиоацетамида

Модель тиоацетамидного поражения печени основана на его действии, связанным с ингибированием ферментов β-окисления жирных кислот, что вызывает разрушение метионина и повышает активность белков, участвующих в перекисном окислении липидов. Экспериментальный фиброз/цирроз, вызванный ТАА, схож с фиброзом/циррозом у человека. Моделирование поражения печени осуществлялось путем внутривнутрибрюшинного введения раствора ТАА 20 г/л в дозе 200 мг/кг через день на срок 1 месяц (группа 2 – ТАА 1 месяц) и на срок 3 месяца (группа 3 – ТАА 3 месяца). Раствор ТАА готовили ежедневно. Хотя сам ТАА не является гепатотоксином, его метаболиты, связываясь с белками и липидами, могут вызывать окислительный стресс и централолюбулярный некроз, приводя к фиброзу/циррозу печени [2].

Использованная модель адекватна с точки зрения надежности получения выраженной морфологической картины цирроза и возможностей экстраполяции результатов исследований на человека [2].

Модель фиброза, основанная на токсичности диметилнитрозамина

Диметилнитрозамин (ДМН) является мощным гепатоканцерогеном и мутагеном, способен вызывать не только фиброз печени, но и цирроз при многократном воздействии. Для моделирования фиброза лабораторным животным на протяжении 21 дня производят внутривнутрибрюшные инъекции диметилнитрозамина в дозе 10 мг/кг веса тела/день [7]. Вследствие введения ДМН происходят тяжелые гистопатологические изменения в ткани печени, опосредованное нарушение синтеза белка и отложение коллагена. В ткани печени наблюдаются фиброзные, дезорганизованные портальные пути с мостиковым фиброзом и обширное разрастание желчных протоков (гиперплазия протоков) [8].

ДМН-индуцированный фиброз печени у крыс является одной из наиболее широко изученных экспериментальных моделей для выяснения механизма фиброза печени. Достоинством является то, что модель имитирует развитие фиброза печени человека. Фиброз, индуцированный диметилнитрозамином, подходит для оценки эффективности и гепатопротекторного потенциала природных и синтетических соединений.

Модель фиброза печени на культуре звездчатых клеток

Звездчатые клетки печени (ЗКП) представляют собой специализированные перициты печени, расположенные в пространстве выстилающих гепатоцитов и эндотелиальных синусоидальных клеток. В здоровой печени ЗКП поддерживают гомеостаз внеклеточного матрикса (ВКМ) и накапливают витамин А в форме ретиниловых эфиров в липидных каплях цитоплазмы. При повреждении печени ЗКП активируются и приобретают миофибробластические свойства, участвуя в реакции печени на заживление ран. Если повреждение сохраняется, активированные ЗКП увеличивают продукцию компонентов ВКМ и уменьшают деградацию, становясь основным типом фиброгенных клеток печени [9].

ЗКП получают при дифференцировке плюрипотентных стволовых клеток человека в ЗКП-подобные клетки (ИПСК-ЗКП). ИПСК-ЗКП очень похожи на первичные ЗКП человека на транскрипционном, клеточном и функциональном уровнях. Функциональный анализ показал, что ИПСК-ЗКП накапливают ретиниловые эфиры в липидных каплях и активируются в ответ на медиаторы заживления ран, как и их аналоги *in vivo*. ИПСК-ЗКП вызывают фиброгенный ответ и секретируют проколлаген в ответ на стимулирование их токсичными веществами, такими как тиоацетамид [4]. Таким образом, эта модель обеспечивает надежную систему *in vitro* для изучения развития ЗКВ, моделирования фиброза печени и скрининга токсичности лекарств. Достоинством ИПСК-ЗКП является неограниченная способность к размножению и дифференцировке. Более того, ИПСК могут быть получены из популяций с определенным генотипом, что позволяет проводить персонализированный скрининг и медицинские подходы.

Модель фиброза с лигированием желчного протока

Перевязка желчного протока у мышей является одним из основных и часто используемых методов индуцирования фиброза печени. Хирургическая перевязка желчного протока начинается с короткого разреза на 2 см ниже мечевидного отростка мыши, затем под проксимальный отдел желчного протока проводится шелковая нить с последующей её перевязкой тремя узлами. После перевязки желчного протока наблюдается острая механическая желтуха, через две недели – фиброз, и уже через 4-6 недель развивается цирроз печени. Механизмом данной модели является стимуляция пролиферации билиарных эпителиальных клеток и овальных клеток (которые являются предшественниками гепатоцитов), что приводит к пролиферации желчных протоков с сопутствующим воспалением воротной вены и фиброзом [5].

Перевязка желчных протоков – это более безопасный метод по сравнению с другими, так как для него характерно отсутствие токсичности для исследователя, 95% выживаемость лабораторных мышей [6]. Используя этот метод, желаемый результат (фиброз печени) достигается от семи дней до четырех недель, что является временным преимуществом. Недостатком данного метода является возможное развитие осложнений во время операции – это кровотечение, связанное с повреждением кровеносных сосудов, сопровождающих желчный проток, появление перитонита, сепсиса, при утечке желчи в брюшную полость.

Выводы

Что бы предотвратить переход фиброза в цирроз, нужно научиться вовремя диагностировать и останавливать процессы фиброзирование в печени. Для проведения доказательства действия препаратов или метода лечения нужно воссоздать фиброз в живом организме. Поэтому и создаются модели фиброза на лабораторных животных, которые помогают проследить влияние препарата на процессы фиброзирование.

Модели фиброза можно воссоздать несколькими путями – хирургическим и фармакологическим. К хирургическим методам относится перевязывание желчного протока, то есть обструктивное поражение печени. К фармакологическим методам относится индукция фиброза с помощью различных токсических химических соединений, таких как тетрахлорметан, диметилнитрозамин, тиацетамид и др. Данные методы относятся к моделированию фиброза *in vivo*. В последнее время популярность набирают методы *in vitro*. На это влияет этические соображения, исключающие проведение любых опытов на животных. Наиболее широко используемой моделью фиброза *in vitro* является индуцированная культурой активация первичных звездчатых клеток печени грызунов.

Экспериментальные модели позволяют дать комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции печеночной недостаточности, что не всегда возможно в клинических исследованиях [3].

Список литературы:

1. Мухаммадиева Г.Ф. Экспрессия генов контроля клеточного цикла, окислительного стресса и апоптоза (СНЕК1, НМОХ1, CASP7) в печени крыс в ответ на тетрахлорметан/ Г.Ф. Мухаммадиева, Д. О. Каримов, Т. Г. Кутлина // Молекулярная биология. – 2019 г. – Т. 53. – № 1. – С. 84-90.

2. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс / Новгородская Я.И., Островская О.Б., Кравчук Р.И., Дорошенко Е.М., Гуляй И.Э., Алещик А.Ю., Шалесная С.Я., Курбат М.Н. // Гепатология и гастроэнтерологи. – 2020 г. – № 1. – С. 90-95.

3. Экспериментальное моделирование токсического повреждения печени / А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, Е. В. Воропаев, С. Л. Ачинович, Б. Б. Осипов // Проблемы здоровья и экологии. – 2012 г. – С. 27-33.

4.Leo A. van Grunsven. 3D in vitro models of liver fibrosis/Advanced Drug Delivery Reviews – Volume 121, 1 November 2017, Pages 133-146.

5.Thamirys Guimarães Marques Review of experimental models for inducing hepatic cirrhosis by bile duct ligation and carbon tetrachloride injection / Thamirys Guimarães Marques, Eleazar Chaib, Juliana Hamati da Fonseca// Acta Cirúrgica Brasileira – 2012.

6.Carmen G. Tag Bile Duct Ligation in Mice: Induction of Inflammatory Liver Injury and Fibrosis by Obstructive Cholestasis / Carmen G. Tag, Sibille Sauer-Lehnen, Sabine Weiskirchen // JoVE Journal – 2015.

7.B. Abdu Influence of resveratrol on liver fibrosis induced by dimethylnitrosamine in male rats / B. Abdu, Fatima M, Al-Bogami // Saudi Journal of Biological Sciences – 2019. V. 26. – P. 201-209.

8.Nathalie Jane Dimethylnitrosamine-Induced Liver Fibrosis / Nathalie Jane, Christophe Noll // Polyphenols in Human Health and Disease – 2014.

9.Mar Coll Generation of Hepatic Stellate Cells from Human Pluripotent Stem Cells Enables In Vitro Modeling of Liver Fibrosis / Mar Coll, Luis Perea, Ruben Boon. /Cell Stem Cell. – 2018. – V. 23. – P. 101-113.

УДК 575.1

**Яковлева А.Е., Бушмакина Т.А.
АНАЛИЗ МНЕНИЯ СТУДЕНТОВ О ПРИМЕНЕНИИ
ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПАСПОРТА ЧЕЛОВЕКА**

Кафедра иностранных языков
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Yakovleva A.E, Bushmakina T.A.
ANALYSIS OF STUDENTS ' OPINIONS ON THE USE OF THE
HUMAN GENETIC PASSPORT**

Department of foreign languages
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E – mail: fantazerka606@mail.ru

Аннотация. Рассмотрен вопрос об актуальности применения генетического паспорта. Приведены данные анкетирования, проведенного среди студентов первого курса УГМУ для выяснения из мнения по данной теме. Обсуждены морально–этические вопросы использования генетического паспорта и сделаны выводы о целесообразности применения персональной генетической информации человека.