

Научная статья

УДК 611.36:616–007.15

doi:10.18499/2225-7357-2025-14-1-54-65

1.5.22 – клеточная биология



Структурные особенности печени мышей db/db с лептин-резистентностью при систематическом применении рекомбинантного аполипопротеина А-I

Е. Л. Лушникова[✉], М. Г. Клиникова, Е. И. Южик, Р. А. Князев, М. И. Воевода
Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,
Новосибирск, Россия

Аннотация. Цель исследования – установить характер ремоделирования печени при гипергликемии и инсулинорезистентности у лептин-резистентных мышей db/db и изучить возможность обратного развития выявленных структурных изменений при коррекции углеводного обмена с помощью систематического введения рекомбинантного аполипопротеина А-I (rАпоА-I). **Материал и методы.** Изучены особенности структурной организации печени мышей db/db (n=46) в возрасте 10, 12 и 24 нед, в том числе при еженедельном подкожном введении rАпоА-I (в дозе 7 мг/кг массы) с 8-недельного возраста как корректора углеводного обмена. Контролем служили мыши линии C57/Bl без нарушений углеводного обмена (n=12). Образцы печени для светооптического исследования фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, ставили PAS-реакцию. Для получения полутонких срезов фрагменты печени фиксировали в 4% параформальдегиде, постфиксировали в 1% четырехокиси осмия, заливали в смесь эпона и аралдита. Окрашенные азуром II полутонкие срезы использовали для проведения стереологического анализа. **Результаты.** У мышей db/db в возрасте 24 нед концентрация глюкозы и инсулина была увеличена (в 2,9 и 6,5 раза соответственно, $p < 0,001$) по сравнению с контролем, что отражало нарушения углеводного обмена. Систематическое введение rАпоА-I начиная с 8-недельного возраста приводило к снижению концентрации глюкозы в плазме крови (на 37%) у мышей в возрасте 24 нед, однако данный показатель оставался повышенным (в 2 раза) относительно контрольных животных. Введение rАпоА-I не влияло на концентрацию инсулина на протяжении всего эксперимента. К особенностям структурной организации печени мышей db/db относятся выраженная дискомплексация печеночных балок при выраженных дистрофических/некробиотических изменениях гепатоцитов, значительное уменьшение объемных плотностей ядер гепатоцитов, синусоидов и соединительнотканых компонентов при сравнении с мышами с нормальными показателями углеводного обмена. Наиболее значимыми морфологическими изменениями печени мышей db/db были массивные некротические поражения гепатоцитов, иногда затрагивающие всю дольку при отсутствии лейкоцитарной инфильтрации. Систематическое применение rАпоА-I существенно не влияло на характер ремоделирования печени, но способствовало снижению выраженности дистрофических повреждений гепатоцитов и уменьшению очагов некроза. **Заключение.** Систематическое введение rАпоА-I не изменяет характер ремоделирования печени у мышей db/db с генетически детерминированной лептин-резистентностью, несмотря на снижение уровня глюкозы в плазме крови, но уменьшает выраженность патологических изменений. Показано уменьшение объемной плотности очагов некроза гепатоцитов и менее выраженное снижение объемной плотности синусоидов и объемного отношения синусоидов к гепатоцитам.

Ключевые слова: мыши db/db; лептин-резистентность; инсулинорезистентность; гипергликемия; рекомбинантный аполипопротеин АI; печень; стереология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в соответствии с планом фундаментальных научных исследований «Изучение морфологических и молекулярных особенностей органопатий при изолированном и сочетанном воздействии ведущих метаболических факторов риска хронических инфекционных заболеваний», FG MU-2022-0030 ФНИ, № 12203200164-6, с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ».

Для цитирования: Лушникова Е.Л., Клиникова М.Г., Южик Е.И., Князев Р.А., Воевода М.И. Структурные особенности печени мышей db/db с лептин-резистентностью при систематическом применении рекомбинантного аполипопротеина А-I // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №1. С. 54–65. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-1-54-65>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Structural Features of the Liver of Leptin-Resistant db/db Mice with Systematic Administration of Recombinant Apolipoprotein A-IE. L. Lushnikova[✉], M. G. Klinnikova, E. I. Yuzhik, R. A. Knyazev, M. I. Voevoda
Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

Abstract. The aim was to establish the nature of liver remodeling in hyperglycemia and insulin resistance in leptin-resistant db/db mice and to study the possibility of reversing the identified structural changes during glucose metabolism correction using systematic administration of recombinant apolipoprotein A-I (rApoA-I). **Material and methods.** The structural organization of the liver was studied in db/db mice (n=46) at the age of 10, 12 and 24 weeks, including weekly subcutaneous administration of rApoA-I (at a dose of 7 mg/kg body weight) as a glucose metabolism corrector from the age of 8 weeks. C57/Bl mice without glucose metabolism disorders (n=12) were used as a control. Liver samples for microscopical examination were fixed in 10% neutral formalin, embedded in paraffin and stained with hematoxylin and eosin, according to Mallory, and the PAS reaction was performed. To obtain semi-thin sections, liver fragments were fixed in 4% paraformaldehyde, post-fixed in 1% osmium tetroxide, embedded in a mixture of epon and araldite. Semi-thin sections stained with azure II were used for stereological analysis. **Results.** In 24-week-old db/db mice, glucose and insulin concentrations were increased (by 2.9 and 6.5 times, respectively, $p < 0.001$) compared to the age-matched control, which reflected glucose metabolism disorders. Systematic administration of rApoA-I starting from the age of 8 weeks resulted in a reliable decrease in the concentration of glucose in the blood plasma (by 37%) in mice at the age of 24 weeks, however, this index remained elevated (2 times) relative to the control animals. Administration of rApoA-I did not affect the concentration of insulin throughout the experiment. The peculiarities of the structural organization of the liver of db/db mice include pronounced discomplexation of the liver lobules with pronounced dystrophic/necrobiotic changes in hepatocytes, a significant decrease in the volume densities of hepatocyte nuclei, sinusoids and connective tissue components when compared with mice with normal indices of glucose metabolism. The most significant characteristics of the morphological picture of the liver of db/db mice include massive necrotic lesions of hepatocytes, sometimes affecting the entire lobule in the absence of leukocyte infiltration. Systematic administration of rApoA-I did not significantly affect the nature of liver remodeling, but contributed to a decrease in the severity of dystrophic damage of hepatocytes and a decrease in necrotic foci. **Conclusion.** The data obtained indicate that systematic administration of rApoA-I does not change the nature of liver remodeling in db/db mice with genetically determined leptin resistance, despite a decrease in plasma glucose levels, but a decrease in the severity of pathological changes is noted, in particular, a decrease in the volume density of hepatocyte necrosis foci and a less pronounced decrease in the volume density of sinusoids and the volume ratio of sinusoids to hepatocytes.

Keywords: db/db mice; leptin resistance; hyperglycemia; insulin resistance; recombinant apoprotein AI; liver; stereology

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

Funding: the study was carried out in accordance with the fundamental scientific research plan "Study of morphological and molecular features of organopathies under isolated and combined influence of leading metabolic risk factors for chronic non-communicable diseases", FGMU-2022-0030 FNI, No. 12203200164-6, using the equipment of the Proteomic Analysis Center.

For citation: Lushnikova E.L., Klinnikova M.G., Yuzhik E.I., Knyazev R.A., Voevoda M.I. Structural features of the liver of leptin-resistant db/db mice with systematic administration of recombinant apolipoprotein A-I. Journal of Anatomy and Histopathology. 2025. V. 14, №1. P. 54–65. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-1-54-65>

Введение

Понятие «лептин-резистентности» или «резистентности к лептину» было сформулировано после открытия пептидного гормона лептина в 1994 г. [20], что стало важным этапом в исследовании ожирения и понимания некоторых механизмов его развития [14]. Лептин-резистентность характеризуется снижением сытости, избыточным потреблением питательных веществ и увеличением общей массы тела [15]. Резистентность к лептину возникает из-за неспособности лептина взаимодействовать с клетками-мишенями, снижения экспрессии рецептора лептина (LEP-R) или нарушения его сигналинга [10]. До открытия лептина ожирение трактовалось преимущественно как состояние, развивающееся

в результате неправильного пищевого поведения и отсутствия самоконтроля. В настоящее время установлена связь между недостатком лептина и тяжелыми формами ожирения, ассоциированными с гипергликемией, инсулинорезистентностью, дислипидемиями и сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Печень является одним из органов-мишеней, подвергающихся значительным повреждениям при разного рода метаболических нарушениях, в частности, при длительной гипергликемии, инсулинорезистентности или СД2 [13, 19]. Одним из морфофункциональных эквивалентов таких повреждений является жировая дистрофия печени, которая в клинической практике часто характеризуется как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [2, 18]. НАЖБП, ассоциированная

с СД2, может прогрессировать до более тяжелого стеатогепатита и цирроза печени [22].

В настоящее время основными вариантами лечения СД2 являются физические упражнения, диета, гипогликемическое и гиполипидемическое лечение; однако терапевтические эффекты этих стратегий остаются неудовлетворительными [17]. Появляется все больше доказательств, которые предполагают, что возникновение и развитие жировых дистрофий печени, ассоциированных с метаболическими нарушениями, связано со сложным патогенезом и множеством факторов [17]. Поэтому возникает острая необходимость в разработке новых препаратов для профилактики и коррекции дисметаболических состояний и, как следствие, для снижения патологических изменений органов и тканей, в частности при СД2. В таких исследованиях часто используются животные с генетически детерминированными нарушениями углеводного и липидного обменов, например, мыши db/db с генетически детерминированной лептин-резистентностью [9], моделирующей некоторые звенья патогенеза СД2. Мыши данной линии характеризуются прогрессирующим ожирением с 3–4-й недели, выраженной гипергликемией с 4–8-й недели жизни и развитием органических поражений после 8–10-й нед; повышение уровня инсулина в плазме крови у них регистрируется в возрасте 10–14 дней.

Одним из подходов при разработке новых гипогликемических препаратов может быть применение аполипопротеина А-I, способность которого снижать уровень гипергликемии установлена в ряде исследований [1]. Показано, что апоА-I улучшает утилизацию глюкозы у мышей db/db за счет повышения чувствительности к инсулину и усиления фосфорилирования глюкозы [5], а также за счет улучшения усвоения глюкозы миокардом и скелетными мышцами [7]. В то же время следует отметить, что детальные морфологические исследования печени, как и других органов, при использовании гипогликемических агентов практически отсутствуют.

Цель исследования – установить характер ремоделирования печени при гипергликемии и инсулинорезистентности у лептин-резистентных мышей db/db и изучить возможность обратного развития выявленных структурных изменений при коррекции углеводного обмена с помощью систематического введения рекомбинантного аполипопротеина А-I (rАпоА-I).

Материал и методы исследования

Исследование проведено на 46 мышак-самцах линии db/db (Cg-Dock7 m +/+ LepR db/J.) с первоначальной массой тела 31 г в возрасте 8 нед, полученных из SPF-вивария ФИЦ ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Все ма-

нипуляции с животными выполняли с соблюдением правил и рекомендаций «Европейской конвенции о защите прав позвоночных, используемых в экспериментах или в иных научных целях» от 18.03.1986 г. На проведение исследования было получено разрешение Комитета по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ (протокол № 70 от 02.12.2024 г.).

Животных случайным образом разделили на 2 группы: 1-я группа (n=23) – еженедельное подкожное введение в область холки физиологического раствора в объеме, эквивалентном объему вещества, вводимого животным 2-й группы (не более 400 мкл); 2-я группа (n=23) – еженедельное подкожное введение в область холки рекомбинантного белка rАпоА-I в дозе 7 мг/кг массы. Использован химерный рекомбинантный белок по первичной структуре идентичный зрелому белку апоА-I человека с молекулярной массой ~28 кДа без двух аминокислотных остатков с N-конца (аспарагиновая и глутаминовая кислоты), полученный в НИИ биохимии ФИЦ ФТМ [16]. Всех животных еженедельно взвешивали для коррекции объема вводимого вещества. В качестве контроля использовали мышей-самцов линии C57BL (n=12) соответствующего возраста со средней массой 23,67±0,34 г. Животные получали стандартный корм при неограниченном доступе к воде.

Всех животных выводили из эксперимента путем краниоцервикальной дислокации через 2, 4, 16 нед после начала эксперимента, когда мыши db/db достигали возраста соответственно 10, 12 и 24 нед. После вскрытия печень взвешивали, фрагменты органа фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине; проводку осуществляли в гистопроцессоре STP 120 (Microm, Германия). Срезы толщиной 2–3 мкм получали на микротоме HM325 (Microm, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перлса, по Маллори; ставили PAS-реакцию (Bio-Optica Milano SPA, Италия).

Для получения полутонких срезов образцы печени фиксировали в 4% параформальдегиде (pH 7,2), постфиксировали в 1% четырехокиси осмия; после обезвоживания заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы получали на ультратоме Leica ULTRACUT EM UC7 (Leica, Германия), окрашивали азуром II, ставили PAS-реакцию. Исследование проводили в универсальном световом микроскопе «Leica DM 4000B». Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры «Leica DFC 320» и компьютерной программы «LeicaQWin».

На полутонких срезах печени оценивали объемную плотность гепатоцитов, их ядер, капилляров и соединительной ткани (суммарно клеток и основного вещества). На основании полученных данных рассчитывали объемные отношения капилляров к клеткам

Таблица 1 / Table 1

Массометрический и стереологический анализ печени мышей линии db/db после инъекций рекомбинантного аполипопротеина A-I, ($M \pm \sigma$)
Massometric and stereological analysis of the liver of db/db mice after injections of recombinant apolipoprotein A-I, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группы						
	Контроль	1-я группа (db/db + физ.раствор)			2-я группа (db/db + rАпоА-I)		
Возраст		10 нед	12 нед	24 нед	10 нед	12 нед	24 нед
Масса тела, г	23,67± 0,07	42,98± 5,09	51,24± 3,34*	57,28± 4,59*	40,04± 2,41	49,02± 1,30*	51,82± 5,71*
Масса печени, г	1,16± 0,14	2,13± 0,48**	2,54± 0,56***	2,11± 0,68*	1,84± 0,55	2,21± 0,21***	1,93± 0,63
Относительная масса печени, мг/г	48,96± 4,26	49,22± 4,02	46,74± 9,35	36,22± 19,13	52,41± 15,65	43,05± 1,08	42,17± 4,56
Объемная плотность, %							
гепатоцитов	80,53± 0,99	93,34± 1,04***	93,33± 2,17***	91,85± 1,21***	91,58± 1,49***	91,27± 4,08**	92,91± 2,62**
ядер гепатоцитов	6,34± 0,67	2,98± 0,77***	3,16± 0,26***	3,58± 0,73***	3,14± 0,64***	2,95± 0,43***	3,46± 0,68***
синусоидов	9,12± 0,32	1,44± 0,51***	1,05± 0,28***	1,78± 1,07***	1,37± 0,47***	1,49± 0,67***	2,14± 1,77***
соединительной ткани	10,36± 1,16	5,22± 0,73**	5,77± 2,74**	6,37± 1,94**	7,37± 0,97**	7,24± 3,44	4,96± 0,91***
очагов некроза гепатоцитов	–	10,86± 2,40	6,62± 4,14	5,10± 1,51##	7,51± 3,30	5,55± 2,34	2,99± 1,65#
Объемное отношение							
синусоиды / гепа- тоциты	0,113± 0,003	0,015± 0,005***	0,011± 0,002***	0,019± 0,012**	0,016± 0,005***	0,017± 0,008***	0,023± 0,020***
соединительная ткань / гепатоциты	0,129± 0,015	0,056± 0,008***	0,063± 0,028***	0,070± 0,022***	0,076± 0,015***	0,081± 0,043	0,054± 0,011***

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ по сравнению с 10-недельными животными в каждой группе.

паренхимы и соединительной ткани к клеткам паренхимы. Объем выборки при оценке стереологических параметров составлял не менее 15 неперекрывающихся полей зрения при увеличении в 1000 раз для каждого наблюдения (тестовая площадь – 9395,54 мкм²). Исследования проводили в универсальном исследовательском микроскопе «Leica DM 4000B» с использованием компьютерной программы «Leica QWin».

В сыворотке крови оценивали уровни глюкозы, инсулина, триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Все исследования проведены на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (Beckman Coulter, США). Для анализа использованы реактивы того же производителя.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы MS Excel 7.0 (Microsoft, USA). Для проверки гипотезы о нормальности распределения использования критерий Колмогорова–Смирнова. Все данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Поскольку распределение изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, для сравнения использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными счита-

ли различия между сравниваемыми группами при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У мышей db/db в результате мутации в гене, кодирующем длинную изоформу рецептора лептина [8] и возникающего отсутствия сигнализации лептина в гипоталамусе развивается стойкая гиперфагия, сопровождающаяся ожирением. Масса тела животных в обеих группах статистически значимо увеличивалась, начиная с 12-недельного возраста; в возрасте 24 нед масса тела у мышей 1-й и 2-й групп была увеличена на 33 и 29% ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1). При этом у мышей, получавших rАпоА-I, увеличение массы тела в возрасте 12 и 24 нед было менее выраженным (на 4 и 9% соответственно).

У мышей db/db в возрасте 10, 12 и 24 нед концентрация глюкозы в плазме крови превосходила таковую у контрольных животных в 3,4, 3 и 2,9 раза ($p < 0,001$) соответственно, концентрация инсулина была увеличена еще в большей степени – в 6,8, 6,9 и 6,5 раза ($p < 0,001$) соответственно (рис. 1). После ежедневного подкожного введения rАпоА-I происходило значительное снижение концентрации глюкозы по сравнению с одновозрастными мышами db/db без инъекций – в 1,6 раза ($p < 0,01$), на 26,6 и 10,2% в возрасте 10,

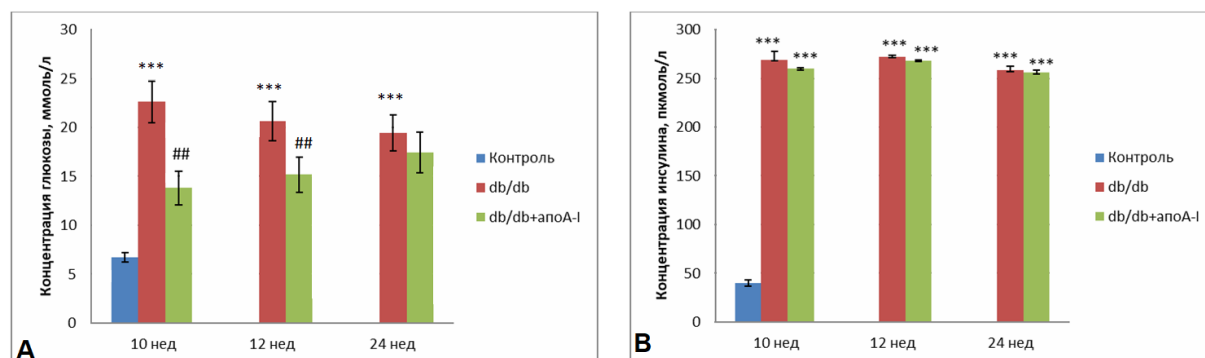


Рис. 1. Концентрация глюкозы (А) и инсулина (В) в сыворотке крови контрольных мышей и мышей db/db разного возраста. *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ## – $p < 0,05$ по сравнению с мышами db/db без введения rApoA-I.

Fig. 1. Concentration of glucose (A) and insulin (B) in the blood serum of control mice and db/db mice of different ages. *** – $p < 0.001$ compared to control; ## – $p < 0.05$ compared to db/db mice without rApoA-I administration.

Таблица 2 / Table 2

Биохимический анализ функции печени мышей линии db/db в возрасте 24 нед после инъекций рекомбинантного аполипопротеина A-I, ($M \pm \sigma$)
Biochemical analysis of liver function in db/db mice at 24 weeks of age after injections of recombinant apolipoprotein A-I, ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группы		
	Контроль	1-я группа (db/db + физ.раствор)	2-я группа (db/db + rApoA-I)
АЛТ, Ед/л	44,90±3,63	91,10±3,78**	67,8±8,40 *
АСТ, Ед/л	63,44±5,47	152,11±11,11**	155,74±9,57**
ГГТ, Ед/л	18,65±3,23	88,99±4,55**	59,32±4,57 *#
Щелочная фосфатаза, Ед/л	91,34±7,40	567,85±55,83***	782,56±40,11 *#

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ при сравнении с контролем; # – $p < 0,05$ при сравнении групп.

12 и 24 нед соответственно, однако по сравнению с контролем уровень глюкозы оставался повышенным (в 2–2,6 раза, $p < 0,001$). Введение rApoA-I не влияло на концентрацию инсулина, которая оставалась высокой у мышей db/db всех возрастов.

Масса печени у мышей db/db в обеих группах была статистически значимо увеличена по сравнению с контролем во все возрастные периоды: в 1-й группе – в 1,8, 2,2 и 1,8 раза ($p < 0,01$) в возрасте 10, 12 и 24 нед соответственно, во 2-й группе после систематического введения rApoA-I зарегистрировано менее выраженное увеличение – в 1,6, 1,9 ($p < 0,001$) и 1,7 раза соответственно (табл. 1). Относительная масса печени статистически значимо не изменялась у животных обеих групп в течение эксперимента. Увеличение массы печени у мышей db/db отмечали также и другие исследователи [21].

По данным биохимического анализа, к 24-недельному возрасту у мышей db/db развивались выраженные нарушения функции печени: уровень АЛТ статистически значимо увеличивался в 2 раза ($p < 0,01$), АСТ – в 2,4 раза ($p < 0,01$), ГГТ – в 4,8 раза ($p < 0,01$), ЩФ – в 6,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными животными (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение

метаболических процессов у лептин-резистентных мышей db/db индуцирует повреждение и гибель гепатоцитов. Однако следует отметить, что ЩФ, кроме функции печени, отражает также повреждение или функциональные перестройки костной ткани. У мышей db/db с введением rApoA-I концентрация АЛТ превышала контрольный уровень в 1,5 раза ($p < 0,05$), АСТ – в 2,5 раза ($p < 0,01$), ГГТ – в 3,2 раза ($p < 0,05$), ЩФ – 8,6 раза ($p < 0,01$). Сравнение показателей между группами показало статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение концентрации ГГТ у животных с введением rApoA-I относительно животных без инъекций на 33,3% и увеличение концентрации ЩФ на 37,8%.

У контрольных мышей общий план строения печени соответствовал таковому у млекопитающих: гепатоциты в печеночных дольках образовывали хорошо различимые балки, содержали небольшое количество преимущественно мелкокапельных липидных включений (рис. 2, а, б). Ядра гепатоцитов в основном эухромные с 1–3 ядрышками. Синусоиды хорошо различимы, изредка заполнены плазмой. Перисинусоидально располагались немногочисленные клетки Ито и клетки Купфера. Центральные вены и сосуды порталных трактов были неравномерно полно-

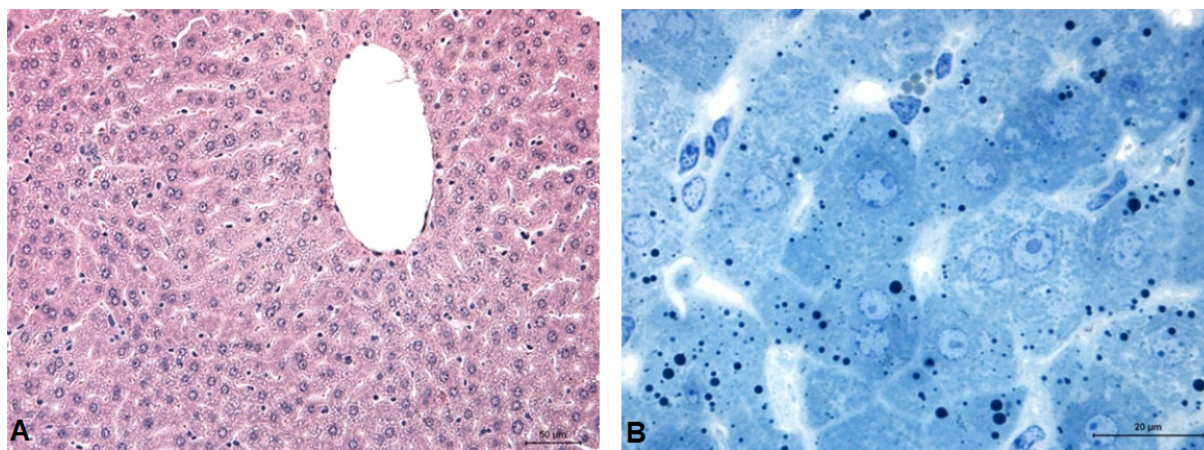


Рис. 2. Печень контрольных мышей. А – балочное расположение гепатоцитов в печеночной дольке у контрольных мышей; В – мелкокапельные липидные включения в гепатоцитах контрольных мышей. А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В – полутонкий срез, окраска азуром II, $\times 1000$.
 Fig. 2. Liver of control mice. А – trabecular arrangement of hepatocytes in the liver lobule of control mice; В – fine-droplet lipid inclusions in hepatocytes of control mice. А – hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; В – semi-thin section, azure II staining, $\times 1000$.

кровны. В некоторых портальных трактах наблюдалась незначительная гиперплазия желчных протоков.

Общее строение печени мышей db/db в возрасте 10 нед характеризовалось тотальной или частичной дисконплексацией печеночных балок (рис. 3, а). Просветы синусоидов практически не определялись. Наблюдался выраженный полиморфизм гепатоцитов – в большинстве гепатоцитов цитоплазма была «опустошенной» (оптически пустой), в других клетках – слабозозинофильной (рис. 3, а). Ядра гепатоцитов были в основном эухромными, содержали от 1 до 4 ядрышек; в некоторых клетках в ядрах присутствовала крупная вакуоль, что придавало им кольцевидную форму. В целом изменения гепатоцитов характеризовались выраженными анизоцитозом и анизокариозом. Важной характеристикой внутриклеточной реорганизации гепатоцитов было накопление в большинстве клеток значительного количества различающихся по размерам липидных капель (включений), которые часто заполняли весь объем клеток и придавали им пенный вид (рис. 3, b). Такая трансформация гепатоцитов характеризуется как стеатоз, характерный для НАЖБП. Значительную «липидную» трансформацию гепатоцитов может обуславливать нокаут рецептора лептина у мышей db/db и связанные с этим нарушения углеводного и липидного обмена.

Следует отметить, что не во всех гепатоцитах присутствовали массивные скопления липидных капель, в некоторых клетках наряду с липидными включениями регистрировались гликогеновые «поля». При постановке PAS-реакции также отмечался выраженный полиморфизм клеток – скопления гликогена в цитоплазме присутствовали в основном в перипортальных и перипортальных гепатоцитах.

Важно отметить присутствие массивных деструкций/некрозов гепатоцитов (иногда

мостовидных), которые по своим морфологическим характеристикам отличались от некрозов гепатоцитов воспалительного или цитотоксического генеза. В таких массивных некротических очагах присутствовали остатки клеток, их ядер и хлопьевидная/фибриноидная субстанция со скоплениями липидных капель. Вокруг зон деструкции гепатоцитов не наблюдалось сколько-нибудь выраженной лейкоцитарной инфильтрации. В то же время в некоторых дольках отмечалось формирование небольших мононуклеарных инфильтратов. Центральные и портальные вены были полнокровными (содержали как форменные элементы крови, так и плазму); центральные вены в некоторых дольках имели щелевидную форму. Стаз эритроцитов в центральных и портальных венах свидетельствовал о существенном нарушении внутрипеченочной гемодинамики.

В печени мышей db/db в возрасте 12 нед сохранялись дисконплексация балок и явления анизоцитоза и анизокариоза – отмечалась выраженная гетерогенность гепатоцитов (более крупные гепатоциты содержали «опустошенную» цитоплазму, мелкие гепатоциты содержали мелкозернистую эозинофильную субстанцию), форма гепатоцитов сильно варьировала. В большинстве гепатоцитов регистрировались массивные включения липидов. В то же время следует отметить отсутствие липидных включений в тех гепатоцитах, в которых выявлялись включения гликогена. По-прежнему встречались достаточно крупные очаги деструкции/некроза гепатоцитов (рис. 3, с), в которых присутствовал липидноклеточный детрит. Регистрировалась выраженная гетерогенность гепатоцитов в отношении содержания гликогена. Центральные вены были, как правило, полнокровными (рис. 3, d), как и редко встречавшиеся синусоидные капилляры. Вены в портальных трактах были неравномерно полнокровными,

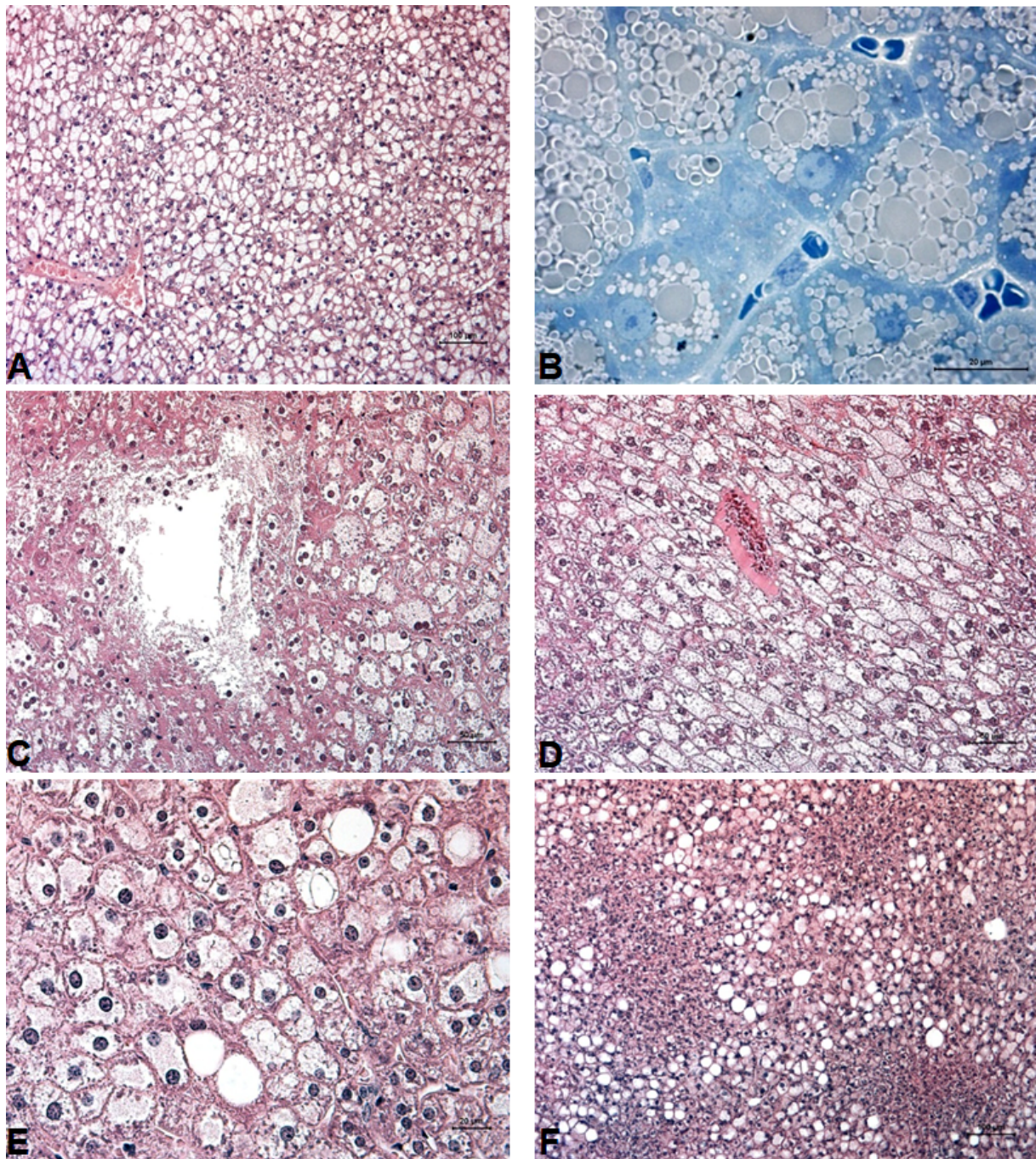


Рис. 3. Морфология печени мышей db/db. А – нарушение балочного строения, преобладание гепатоцитов с «опустошенной» цитоплазмой в возрасте 10 нед; В – выраженный стеатоз гепатоцитов в возрасте 10 нед; С – массивный очаг некроза гепатоцитов в возрасте 12 нед; D – дисконфлексация печеночных балок, стаз эритроцитов в центральной вене в возрасте 12 нед; E – вакуольная дистрофия гепатоцитов в возрасте 24 нед; F – выраженное нарушение балочного строения долек, формирование ложных долек, вакуольная дистрофия гепатоцитов в возрасте 24 нед. А, С, D, E, F – окраска гематоксилином и эозином; В – полутонкий срез, окраска азуром II. А, F – $\times 100$; В – $\times 1000$; C, D – $\times 200$; E – $\times 400$.

Fig. 3. Morphology of the liver of db/db mice. A – disruption of the trabecular structure, predominance of hepatocytes with “depleted” cytoplasm at the age of 10 weeks; B – pronounced steatosis of hepatocytes at the age of 10 weeks; C – massive focus of hepatocyte necrosis at the age of 12 weeks; D – discomplexation of hepatic trabeculae, stasis of erythrocytes in the central vein at the age of 12 weeks; E – vacuolar dystrophy of hepatocytes at the age of 24 weeks; F – severe disruption of the trabecular structure of lobules, formation of false lobules, vacuolar dystrophy of hepatocytes at the age of 24 weeks. A, C, D, E, F – staining with hematoxylin and eosin; B – semi-thin section, staining with Azure II. A, F – $\times 100$; B – $\times 1000$; C, D – $\times 200$; E – $\times 400$.

артерии в состоянии спазма. Отмечалась гиперплазия элементов желчных ходов.

В печени мышей db/db в возрасте 24 нед наблюдалось выраженное нарушение балочного строения долек, анизоцитоз и ани-

зокариоз, формирование ложных долек, крупновacuолярная дистрофия гепатоцитов, в результате чего они приобретали вид адипоцитов (рис. 3, е, ф). В гепатоцитах присутствовали массивные липидные включения. Регистри-

ровались также разные по размерам очаги деструкции/некроза гепатоцитов и мелкоочаговые лейкоцитарные инфильтраты. Центральные вены и сосуды портальных трактов были полнокровными, синусоиды слабо различались.

После систематического введения гАпоА-I в печени 10-недельных мышей db/db сохранялась дискомплексация печеночных балок, но дистрофические изменения гепатоцитов были менее выраженными (рис. 4, а). Отмечалась также гетерогенность гепатоцитов в отношении содержания гликогена: присутствовали гепатоциты как с массивными включениями гликогена, так и гепатоциты с незначительным количеством включений или совсем без них (рис. 4, б). В единичных клетках наблюдались картины митоза. Очаги некроза были существенно меньше, чем в 1-й группе. Центральные и портальные вены были неравномерно полнокровными.

У 12-недельных мышей 2-й группы с введением гАпоА-I также регистрировалась дискомплексация печеночных балок (рис. 4, с). Гликоген присутствовал в большинстве гепатоцитов, особенно интенсивно окрашивались гепатоциты, расположенные перипортально. Ядра гепатоцитов были преимущественно гиперхромными, в некоторых клетках встречались перстневидные ядра. Наблюдались очаги некроза гепатоцитов (рис. 4, с), геморрагии и мелкоочаговые инфильтраты. В портальных трактах регистрировалась гиперплазия желчных протоков, полнокровие вен, геморрагии. Следует отметить умеренный периваскулярный и перидуктальный фиброз (рис. 4, д).

Формирующиеся ложные дольки и выраженная крупновакуольная дистрофия гепатоцитов свидетельствовали об усилении дисметаболической реорганизации печени у мышей db/db с возрастом. В то же время во многих гепатоцитах присутствовали включения гликогена, иногда очень значительные, что отражало сохранение метаболических субстратов.

В печени 24-недельных мышей с введением гАпоА-I также отмечалась дискомплексация печеночных балок, наблюдались небольшие очаги геморрагий. Отмечался выраженный полиморфизм гепатоцитов, обусловленный присутствием преимущественно в перипортальных зонах долек мелких гепатоцитов с эозинофильной цитоплазмой без участков «опустошения» и наличием крупных гепатоцитов с огромной вакуолью, занимающей практически весь объем клетки (рис. 4, е). Встречались преимущественно небольшие очаги некроза гепатоцитов (рис. 4, ф), а также лейкоцитарные инфильтраты, в составе которых присутствовали эозинофилы.

При оценке выраженности некротических процессов в печени мышей db/db с возрастом следует отметить последовательное

уменьшение объемной плотности очагов некрозов гепатоцитов в обеих группах: в 1-й группе – в 2,1 раза (табл. 1), во 2-й группе – в 2,5 раза. При этом объемная плотность очагов некрозов гепатоцитов у мышей 2-й группы была меньше, чем у мышей 1-й группы в каждый возрастной период. Уменьшение объемной плотности очагов некроза гепатоцитов с возрастом, возможно, связано со снижением уровня триглицеридов в плазме крови, выявленное у животных обеих групп: у мышей 1-й группы – с $2,36 \pm 0,03$ до $1,77 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,01$); у мышей 2-й группы – с $2,76 \pm 0,07$ до $1,43 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,001$) (в возрасте 10 и 24 нед соответственно).

При оценке характера и выраженности ремоделирования печени у лептин-резистентных мышей db/db следует, прежде всего, отметить статистически значимое увеличение объемной плотности гепатоцитов по сравнению с контрольными мышами: в 1-й группе – на 15–16% ($p < 0,001$), во 2-й группе – на 13–15% ($p < 0,01$) (табл. 1). Установлено также значительное уменьшение объемной плотности ядер гепатоцитов у мышей обеих групп – в 1,8–2 раза ($p < 0,001$). Наиболее значительные изменения, играющие ключевую роль в ремоделировании печени мышей db/db, происходили с объемной плотностью синусоидов и соединительнотканскими элементами. Объемная плотность синусоидов была значительно уменьшена у мышей db/db во все сроки эксперимента: в 1-й группе – в 5–8,7 раза ($p < 0,001$), во 2-й группе – в 4,3–6,7 раза ($p < 0,001$). Объемная плотность соединительной ткани была снижена у мышей 1-й группы в 1,6–2 раза ($p < 0,01$), у мышей 2-й группы – в 1,4–2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными животными. Такие выраженные изменения объемных плотностей синусоидов и соединительной ткани определяли снижение объемных отношений синусоидов к гепатоцитам: в 1-й группе – в 6–10 раз ($p < 0,001$), во 2-й группе – в 5–7 раз ($p < 0,001$). Происходило также снижение объемного отношения и соединительной ткани к гепатоцитам: в 1-й группе – в 1,8–2,3 раза ($p < 0,001$), во 2-й группе – в 1,6–2,4 раза ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что систематическое введение гАпоА-I не изменяет характер ремоделирования печени, но снижает выраженность патологического процесса.

Некоторые из выявленных нами повреждений печени у мышей db/db, заключающиеся, прежде всего, в жировой и крупновакуольной дистрофии гепатоцитов, отмечали ранее и другие авторы [21], которые основное внимание уделяли фиброзированию органа. Мы в своем исследовании у мышей всех возрастов отмечали лишь умеренный периваскулярный и перидуктальный фиброз в портальных трактах. В то же время в печени мышей db/db всех возрастов выявлены массивные липоматозные деструкции/некрозы гепатоци-

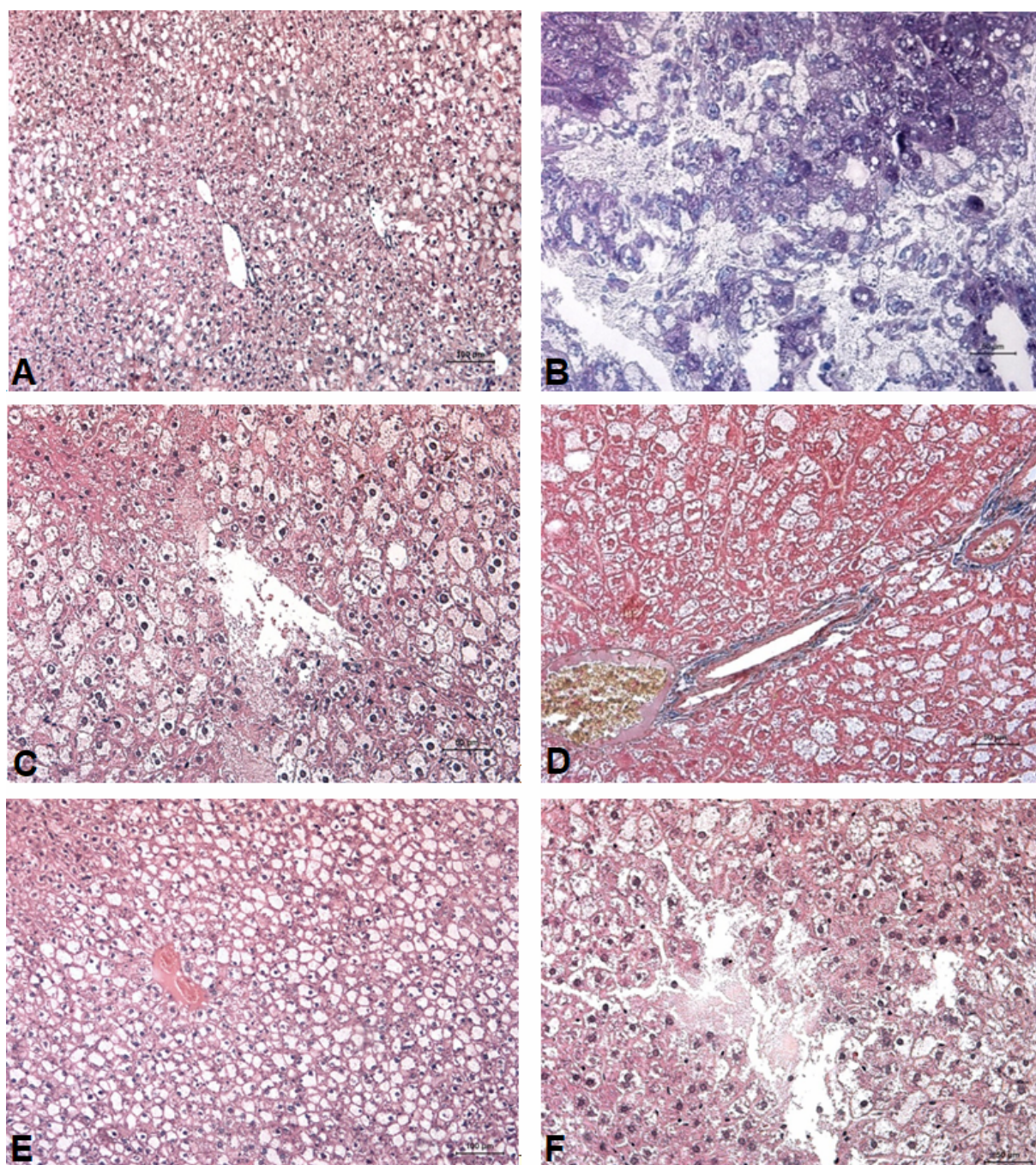


Рис. 4. Печень мышей db/db с еженедельным подкожным введением аполипопротеина А-I. А – дискомплексация печеночных балок в возрасте 10 нед; В – гетерогенность гепатоцитов в отношении включений гликогена в возрасте 10 нед; С – мелкоочаговый некроз гепатоцитов в возрасте 12 нед; D – умеренный периваскулярный фиброз сосудов портального тракта в возрасте 12 нед; E – дискомплексация печеночных балок, полнокровие сосудов в возрасте 24 нед; F – очаговый некроз гепатоцитов в возрасте 24 нед. А, С, D, F – окраска гематоксилином и эозином; В – PAS-реакция; D – окраска по Маллори. А – $\times 100$, В, D, F – $\times 400$; C, E – $\times 200$.

Fig. 4. Liver of db/db mice with weekly subcutaneous administration of apolipoprotein A-I. A – discomplexation of liver trabeculae at the age of 10 weeks; B – heterogeneity of hepatocytes with respect to glycogen inclusions at the age of 10 weeks; C – small focal necrosis of hepatocytes at the age of 12 weeks; D – moderate perivascular fibrosis of the vessels of the portal tract at the age of 12 weeks; E – discomplexation of liver trabeculae, vascular congestion at the age of 24 weeks; F – focal necrosis of hepatocytes at the age of 24 weeks. A, C, D, F – staining with hematoxylin and eosin; B – PAS reaction; D – staining according to Mallory. A – $\times 100$, B, D, F – $\times 400$; C, E – $\times 200$.

тов, не сопровождавшиеся воспалительноклеточной реакцией. Развитие таких массивных некротических повреждений гепатоцитов может быть обусловлено липотоксическими эффектами жировых включений. По данным некоторых авторов, накопление липидов в печени вызывает воспаление и окислительный стресс, которые могут ускорять некроз гепатоцитов и фиброз органа [12].

Одной из значимых морфологических характеристик печени мышей db/db, как не получавших, так и получавших гАпоА-I, является выраженное нарушение гистоархитектоники, заключающееся в дискомплексации печеночных балок. Подобная структурная реорганизация печени описана также при моделировании неалкогольной жировой дистрофии у мышей [3] и, вероятно, является общепатологическим феноменом, характеризующим дисметаболические состояния, сопровождающиеся гепатостеатозом. Кроме того, у мышей db/db всех возрастов в обеих группах были значительно уменьшены объемная плотность синусоидов и объемное отношение синусоидов к гепатоцитам, что можно считать одной из морфологических характеристик диабетической гепатопатии.

Использование аполипопротеина А-I в качестве гипогликемического агента в нашем исследовании было обусловлено его естественным тропизмом к печени [11] и длительным периодом полувыведения из кровотока (от 19,3 до 92,8 ч) [6]. Было показано также, что рекомбинантный аполипопротеин А-I сам по себе может обуславливать значительное снижение массы тела и массы печени, что указывает на то, что фрагмент аполипопротеина А-I является основным драйвером этих эффектов [4]. В нашем исследовании отмечена выраженная тенденция к снижению массы тела и массы печени у мышей db/db во все возрастные периоды после систематического применения гАпоА-I в выбранной дозе, что сопровождалось значимым уменьшением уровня глюкозы в сыворотке крови, но не инсулина.

Еженедельное введение гАпоА-I начиная с 8-недельного возраста, несмотря на снижение уровня гипергликемии, существенно не влияло на архитектуру печени мышей db/db, сохранялась дискомплексация печеночных балок и уменьшенное объемное отношение синусоидов к гепатоцитам. В то же время отмечалось уменьшение объемной плотности очагов некроза гепатоцитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что генетически детерминированное нарушение сигналинга лептина, сопровождающееся гипергликемией и инсулинорезистентностью, вызывает значительное необратимое ремоделирование печени с раннего возраста, которое сохраняется при коррекции углеводного обмена.

Заключение

Для структурной организации печени мышей db/db характерны выраженная дискомплексация печеночных балок, дистрофические/некробиотические изменения гепатоцитов, значительное уменьшение объемных плотностей ядер гепатоцитов, синусоидов и соединительнотканых компонентов при сравнении с мышами с нормальными показателями углеводного и липидного обмена. К наиболее значимым характеристикам морфологической картины печени мышей db/db относятся массивные некротические поражения гепатоцитов, иногда затрагивающие всю дольку при отсутствии лейкоцитарной инфильтрации. Важно отметить, что выявленные качественно-количественные изменения печени в наибольшей степени манифестируют у мышей db/db в возрасте 10–12 нед, затем происходит уменьшение интенсивности некротических процессов, но отмечается формирование ложных печеночных долек. Ежедневное подкожное введение гАпоА-I начиная с 8-недельного возраста существенно не влияет на характер ремоделирования печени, но способствует уменьшению выраженности некротических поражений гепатоцитов.

Список источников / References

1. Воевода М.И., Князев Р.А., Мирошниченко С.М., Уснин И.Ф., Поляков Л.М. Способ лечения и профилактики гипергликемии и инсулинорезистентности и связанных с ними заболеваний и функциональных нарушений органов и систем и средство для его осуществления. Патент RU 2823334 C1, 22.07.2024. Заявка от 24.07.2023. Voevoda MI, Knyazev RA, Miroshnichenko SM, Usnin IF, Polyakov LM. Method for the treatment and prevention of hyperglycemia and insulin resistance and associated diseases and functional disorders of organs and systems and a means for its implementation. Patent RU 2823334 C1, 22.07.2024. Application dated 24.07.2023. (In Russ.)
2. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):313-319. Kiseleva EV, Demidova TYu. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni i sakharnyi diabet 2 tipa: problema sopryazhennosti i etapnosti razvitiya. Ozhirenie i metabolizm. 2021;18(3): 313-319. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12758
3. Притулина Ю.Г., Прокопенко С.Е., Корденко А.А., Атякшин Д.А., Лобанов В.Л. Оценка влияния ремаксола на гепатоциты при моделировании неалкогольной жировой дистрофии у лабораторных мышей линии C57BL/6. Архив патологии. 2019; 81(5):64-69. Pritulina YuG, Prokopenko SE, Kordenko AA., Atyakshin DA., Lobanov VL. Otsenka vliyaniya remaksola na gepatotsity pri modelirovani nealkogol'noi

- zhirovoi distroffii u laboratornykh myshei linii C57BL/6. *Arkhiv patologii*. 2019; 81(5):64-69. doi:10.17116/patol20198105164. (In Russ.)
4. Ardaiz N, Gomar C, Vasquez M, Tenesaca S, Fernandez-Sendin M, Di Trani CA, Belsué V, Escalada J, Werner U, Tennagels N, Berraondo P. Insulin Fused to Apolipoprotein A-I Reduces Body Weight and Steatosis in DB/DB Mice. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 19;11:591293. doi: 10.3389/fphar.2020.591293
5. Cochran BJ, Ryder WJ, Parmar A, Tang S, Reilhac A, Arthur A, Charil A, Hamze H, Barter PJ, Kritharides L, Meikle SR, Gregoire MC, Rye KA. In vivo PET imaging with [(18)F]FDG to explain improved glucose uptake in an apolipoprotein A-I treated mouse model of diabete. *Diabetologia*. 2016 Sep;59(9):1977-84. doi: 10.1007/s00125-016-3993-5
6. Easton R, Gille A, D'Andrea D, Davis R, Wright SD, Shear C A multiple ascending dose study of CSL112, an infused formulation of ApoA-I. *J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;54(3):301-10. doi: 10.1002/jcph.194
7. Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, Nicolaisen TS, Kjøbsted R, Jeppesen JF, Wojtaszewski JFP, Lagerstedt JO, Kiens B. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPKα2. *Mol. Metab*. 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013
8. Guest PC, Rahmoune H. Characterization of the db/db Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Methods Mol Biol*. 2019;1916:195-201. doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_18
9. Guilbaud A, Howsam M, Niquet-Léridon C, Delguste F, Boulanger E, Tessier FJ. The LepR(db/db) mice model for studying glycation in the context of diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Feb;35(2):e3103. doi: 10.1002/dmrr.3103
10. Izquierdo AG, Crujeiras AB. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019 11:2704. doi: 10.3390/nu1112704
11. Kim SI, Shin D, Choi TH, Lee JC, Cheon GJ, Kim KY, Park M, Kim M. Systemic and specific delivery of small interfering RNAs to the liver mediated by apolipoprotein A-I. *Mol. Ther*. 2007 Jun; 15 (6): 1145–1152. doi: 10.1038/sj.mt.6300168
12. Li DJ, Liu J, Hua X, Fu H, Huang F, Fei YB, Lu WJ, Shen FM, Wang P. Nicotinic acetylcholine receptor α7 subunit improves energy homeostasis and inhibits inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2018; 79:52–63. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.002
13. Liang W, Zhang D, Kang J, Meng Z, Yang J, Yang L, Xue N, Gao Q, Han S, Gou X. Protective effects of rutin on liver injury in type 2 diabetic db/db mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018. 107: 721-728. doi: 10.3892/mmr.2021.12381
14. Münzberg H, Heymsfield SB, Berthoud HR, Morrison CD. History and future of leptin: Discovery, regulation and signaling. *Metabolism*. 2024 Dec;161:156026. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156026
15. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojbori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887
16. Ryabchenko AV, Kotova MV, Tverdohleb NV, Knyazev RA, Polyakov LM. Production and Analysis of Biological Properties of Recombinant Human Apolipoprotein A-I. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160(1):129-133. doi: 10.1007/s10517-015-3113-4
17. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*. 2019 Jun;45(3):213-223. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.008
18. Yang H, Yang T, Heng C, Zhou Y, Jiang Z, Qian X, Du L, Mao S, Yin X, Lu Q. Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice. *Phytother Res*. 2019; 33: 3140–3152. doi: 10.1002/ptr.6486
19. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, Wai-Sun Wong V, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019. 69:2672–2682. doi: 10.1002/hep.30251
20. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and its Human Homologue // *Nature*. 1994. 372:425–32. doi: 10.1038/372425a0
21. Zhao W, Chen L, Zhou H, Deng C, Han Q, Chen Y, Wu Q, Li S. Protective effect of carvacrol on liver injury in type 2 diabetic db/db mice. *Mol. Med. Rep*. 2021; 24(5):741. doi: 10.3892/mmr.2021.1238
22. Zheng Y, Liu T, Wang Z, Xu Y, Zhang Q, Luo D. Low molecular weight fucoidan attenuates liver injury via SIRT1/AMPK/PGC1α axis in db/db mice. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018; 112:929–936. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.02.072

Информация об авторах

✉ Лушникова Елена Леонидовна – д-р биол. наук, профессор, директор Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630060, Россия
ellushnikova@frcftm.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3283-7932>

Клиникова Марина Геннадьевна – д-р биол. наук, главный научный сотрудник Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; mgklinnikova@frcftm.ru

<https://orcid.org/0009-0008-5508-0411>

Южик Екатерина Игоревна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; pathol@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3785-6999>

Information about the authors

✉ Elena L. Lushnikova — Doct. Sci. (Biol.), Professor, Head of Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; ul. Timakova, 2, Novosibirsk, 630060, Russia;
ellushnikova@frcftm.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3283-7932>

Marina G. Klinnikova — Doct. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine;
mgklinnikova@frcftm.ru

<https://orcid.org/0009-0008-5508-0411>

Ekaterina I. Yuzhik — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine;
pathol@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3785-6999>

Князев Роман Александрович – канд. биол. наук, зам. директора по научной работе Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; raknyazev@frcftm.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2678-8783>

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; director@frcftm.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Roman A. Knyazev – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine;

raknyazev@frcftm.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2678-8783>

Mikhail I. Voevoda – Doct. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine;

director@frcftm.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Статья поступила в редакцию 14.01.2025; одобрена после рецензирования 11.03.2025; принята к публикации 24.03.2025.
Submitted 14.01.2025; Revised 11.03.2025; Accepted 24.03.2025.
