

УДК 616.36-002.2-092.9-097+612.017.1+546.33`284

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

© Ксения Алексеевна Михайлова¹, Полина Андреевна Кантор¹,
Анастасия Евгеньевна Матюшевская¹, Анастасия Викторовна Баннова²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, бульв. Ленина, д. 5/7, Республика Крым, Российская Федерация

Контактная информация: Ксения Алексеевна Михайлова — студент 5-го курса.

E-mail: ksyusha_mikhaylova_2003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1064-81094>

Для цитирования: Михайлова К.А., Кантор П.А., Матюшевская А.Е., Баннова А.В. Экспериментальное моделирование аутоиммунного гепатита. *Forcipe*. 2025;8(2):30–35.

Поступила: 14.07.2025

Одобрена: 12.08.2025

Принята к печати: 30.10.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. Аутоиммунный гепатит — это хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся появлением типичных аутоантител и повышением уровня гамма-глобулинов к собственным гепатоцитам. В настоящее время оно характеризуется широкой распространенностью среди аутоиммунных заболеваний и трудностью ранней диагностики. Совокупные ежегодные показатели заболеваемости в мире составляют 1,37 на 100 000 человек. **Цель исследования** — создание экспериментальной модели аутоиммунного гепатита у лабораторных животных. **Материалы и методы.** В исследовании использовали самцов крыс линии Wistar (n=5), которым 1 раз в неделю перорально вводили раствор силиката натрия. Длительность эксперимента продолжалась пять недель. После завершения моделирования проведены биохимические и гистологические исследования печени. **Результаты.** При сравнении с контрольной группой в сыворотке крови лабораторных крыс выявлено достоверное повышение внутриклеточных ферментов: АСТ ($137,6 \pm 8,8$ Ед/л), АЛТ ($35,2 \pm 2,2$ Ед/л) ($p < 0,05$), что подтверждает повреждение гепатоцитов. Щелочная фосфатаза значительно увеличивалась ($28,9 \pm 2,3$ Ед/л), что указывает на развитие холестатического синдрома ($p < 0,05$). Отмечено повышение общего холестерина: $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л, а также наблюдалось увеличение уровня триглицеридов ($0,7 \pm 0,2$ ммоль/л) ($p < 0,001$). Уровень общего билирубина вырос до $12,5 \pm 0,9$ мкмоль/л. Гистологическое исследование аутопатов печени крыс экспериментальной группы выявило признаки повреждения гепатоцитов. Обнаружена воспалительная инфильтрация в виде лимфоцитов и плазматических клеток. **Заключение.** В ходе исследования реализована модель аутоиммунного гепатита. Выявлены характерные гистологические и биохимические изменения. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейших исследованиях по изучению аутоиммунного гепатита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный гепатит, силикат натрия, экспериментальная модель, крысы

EXPERIMENTAL MODELING OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

Ksenia A. Mikhaylova¹, Polina A. Kantor¹,
Anastasia E. Matyushevskaya¹, Anastasia V. Bannova²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

² Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin blvd., Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation

Contact information: Ksenia A. Mikhaylova — 5th year student. E-mail: ksyusha_mikhaylova_2003@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1064-81094>

For citation: Mikhaylova K.A., Kantor P.A., Matyushevskaya A.E., Bannova A.V. Hakim- Experimental modeling of autoimmune hepatitis. *Forcipe*. 2025;8(2):30–35.

Received: 14.07.2025

Revised: 12.08.2025

Accepted: 30.10.2025

ABSTRACT. Introduction. Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease characterized by the presence of specific autoantibodies and elevated gamma-globulin levels targeting hepatocytes. Currently, it is recognized as a widespread autoimmune disorder with challenges in early diagnosis. The global annual incidence rate is estimated at 1.37 per 100,000 population. **Aim** — to create an experimental model of autoimmune hepatitis in laboratory animals. **Materials and methods.** Male Wistar rats (n=5) received an oral solution of sodium silicate once a week for five weeks. After the experiment, biochemical and histological analyses of liver tissue were performed. **Results.** Compared with the control group, the experimental rats showed significant increases in intracellular enzyme levels: AST (137.6 ± 8.8 U/L) and ALT (35.2 ± 2.2 U/L) ($p < 0.05$), confirming hepatocyte damage. Alkaline phosphatase (ALP) increased significantly (28.9 ± 2.3 U/L), indicating the development of cholestatic syndrome ($p < 0.05$). Total cholesterol (1.9 ± 0.2 mmol/L) and triglycerides (0.7 ± 0.2 mmol/L) were elevated ($p < 0.001$). Total bilirubin rose to 12.5 ± 0.9 μ mol/L. Histological examination revealed hepatocyte damage and inflammatory infiltration consisting of lymphocytes and plasma cells. **Conclusion.** An experimental model of autoimmune hepatitis was successfully established. Characteristic histological and biochemical changes were identified. These findings may serve as a foundation for future research on autoimmune hepatitis.

KEYWORDS: autoimmune hepatitis, sodium silicate, experimental model, rats

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит — тяжелое хроническое заболевание, сопровождающееся персистирующим воспалением печени, которое характеризуется образованием антител против собственных гепатоцитов и повышением гамма-глобулинов [1, 2]. В последние годы отмечается рост заболеваемости [3]. Ежегодная заболеваемость для населения Европы составляет 1,37 на 100 000 человек [4]. Данный аутоиммунный процесс встречается у представителей всех возрастных и этнических групп [5]. Чаще заболевание наблюдается у женщин [6, 7]. Этиология остается не до конца изученной, однако предполагается участие внешних факторов, запускающих аутоиммунный процесс. Одной из возможных таких причин является силикат натрия [8], широко используемый в косметологии

как эмульгатор, антисептик и эмульгент. Активное применение данного вещества может быть связано с повышением риска развития аутоиммунного поражения печени. В основе патогенеза лежит взаимодействие внешних факторов и генетической предрасположенности [9], в результате которого аутореактивные Т-лимфоциты нарушают аутоотолерантность к печеночным аутоантигенам. Одновременно при отсутствии эффективного ингибирования В-лимфоцитов аутореактивные В-клетки продуцируют аутоантитела. Клиническое проявление аутоиммунного гепатита вариабельно: от бессимптомных форм (случайно обнаруженных при лабораторных исследованиях) до выраженной желтухи, печеночной энцефалопатии [12–13], а также сочетания других аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, целиакия, ревматоидный артрит) [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель — воспроизвести и исследовать модель аутоиммунного гепатита в условиях эксперимента на лабораторных крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали самцов крыс линии Wistar ($n=5$). Экспериментальная модель была взята из ранее опубликованной научной работы [7]. Моделирование аутоиммунного гепатита проводили пероральным введением раствора силиката натрия 1 раз в неделю на протяжении пяти недель. Для подтверждения диагноза выполнялись биохимические исследования сыворотки крови и гистологический анализ аутопсийных образцов печени.

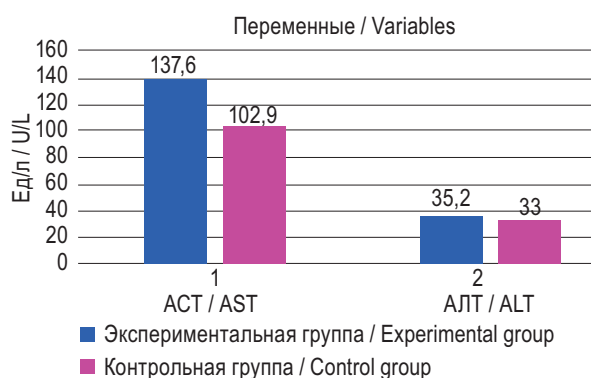


Рис. 1. Показатели аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови (рисунок авторов)

Fig. 1. Blood serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) values (drawing by the authors)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимическое исследование сыворотки крови

В сыворотке крови экспериментальных животных отмечалось достоверное повышение активности ферментов: АСТ ($137,6 \pm 8,8$ Ед/л) и АЛТ ($35,2 \pm 2,2$ Ед/л) ($p < 0,05$) (рис. 1), что указывает на повреждение гепатоцитов.

О развитии холестатического синдрома свидетельствует увеличение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до $28,9 \pm 2,3$ Ед/л ($p < 0,05$) (рис. 2).

Наблюдалось также повышение общего холестерина ($1,9 \pm 0,2$ ммоль/л) (рис. 3) и триглицеридов ($0,7 \pm 0,2$ ммоль/л) ($p < 0,001$). Увеличился уровень общего билирубина ($12,5 \pm 0,9$ мкмоль/л) (рис. 4).

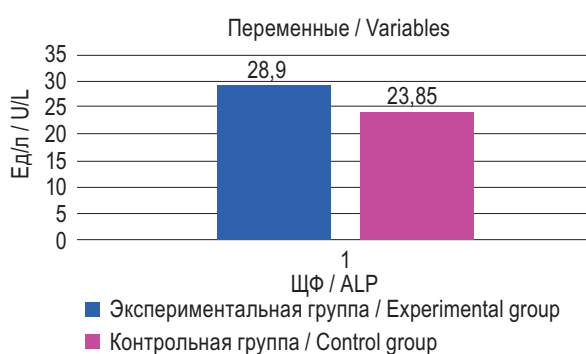


Рис. 2. Показатель щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови (рисунок авторов)

Fig. 2. Blood serum alkaline phosphatase (ALP) value (drawing by the authors)

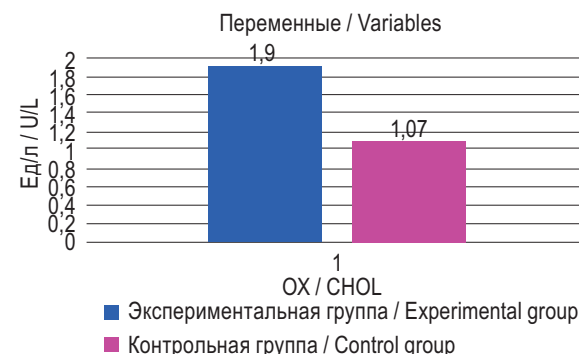


Рис. 3. Показатели общего холестерина (ОХ) сыворотки крови (рисунок авторов)

Fig. 3. Blood serum cholesterol (CHOL) value (drawing by the authors)

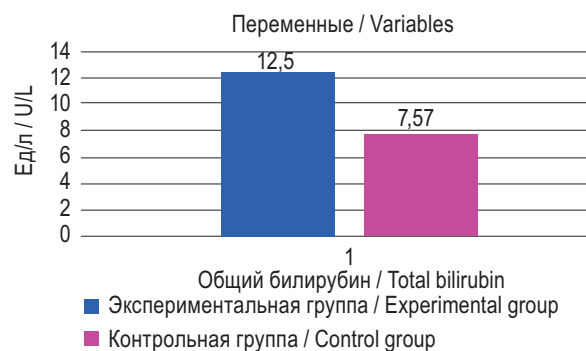


Рис. 4. Показатели общего билирубина сыворотки крови (рисунок авторов)

Fig. 4. Blood serum total bilirubin value (drawing by the authors)

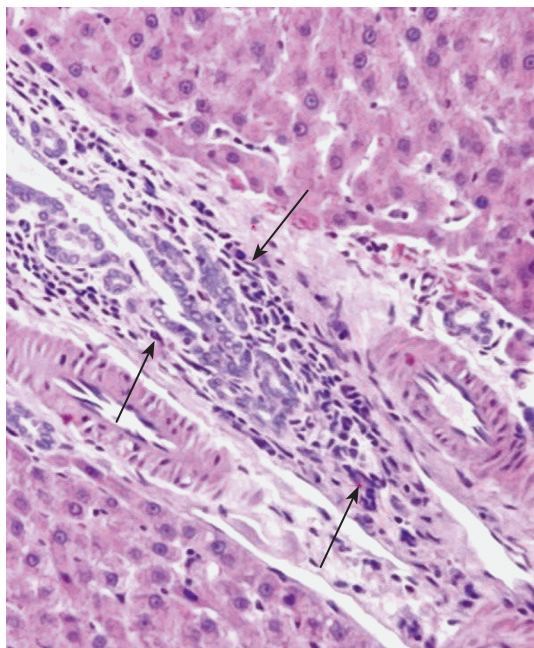


Рис. 5. Плазмочитарная инфильтрация печени, окраска гематоксилином–эозином. ×100 (результаты собственных гистологических исследований)

Fig. 5. Plasmacytic infiltration of the liver, hematoxylin–eosin staining. ×100 (results of our own histological studies)

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АУТОПТАТОВ

Гистологическое исследование аутоптов печени выявило лимфоцитарно-плазмочитарные инфильтраты и очаги деструкции гепатоцитов, характерные для аутоиммунного гепатита (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего моделирования показали связь между введением силиката натрия и возникновением аутоиммунного поражения печени. Длительное применение химического соединения приводило к значительному увеличению внутрипеченочных ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ в сыворотке крови, что подтверждает повреждение гепатоцитов. Особое значение имеет выявление гистологических признаков аутоиммунного воспаления — лимфоцитарной инфильтрации и клеточной деструкции. Подобные морфологические изменения являются патогномоничными для аутоиммунного гепатита [9–11] и подтверждают, что силикат натрия может выступать как пусковой фактор аутоиммунного процесса. Сочетание биохимических и морфологических измене-

ний у экспериментальных животных делает предложенную модель репрезентативной для патогенеза аутоиммунного гепатита. Использование силиката натрия в качестве индуцирующего агента имеет дополнительную значимость — установление потенциальной способности вызывать аутоиммунные реакции может служить основанием для пересмотра норм безопасности использования вещества в косметологии.

Быстро прогрессирующее течение заболевания [1] и рост заболеваемости в последние годы [4] подтверждают актуальность проблемы. Аутоиммунный гепатит остается наименее изученной патологией печени с неясными триггерами и сложностями ранней диагностики [15]. Будущие исследования могут сосредоточиться на детальном изучении патогенеза, выявлении других токсических веществ и разработке стратегий методов лечения аутоиммунного гепатита.

ВЫВОДЫ

Воспроизведена модель аутоиммунного гепатита на лабораторных крысах. Выявлены характерные биохимические и морфологические признаки повреждения печени. Результаты исследования подтвердили влияние силиката натрия на появление аутоиммунного гепатита. Полученные данные могут быть применены для дальнейших исследований и создания терапевтических методов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Conflict interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding. This study was not supported by any external sources of finding.

Experiments with animals were carried out in accordance with international rules (Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени (экспериментальное исследование). Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022;66(1):44–51.
2. Urzua A., Pizarro C., Gajardo A., Poniachik R., Pavez C., Cattaneo M. et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: Clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022;2022:6470847. DOI: 10.1155/2022/6470847.
3. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):573–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061.
4. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022;13(3):55–64.
5. Шварц В.Я., Ногаллер А.М. Аутоиммунный гепатит. Клиническая медицина. 2013;91(9):57–61.
6. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A. et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine.* 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280.
7. Grossar L., Raevens S., Van Steenkiste C., Colle I., De Vloo, Orlent H. et al. External validation of the IAHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. *JHEP Reports.* 2024;6(9):101149. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101149.
8. Al-Mogairen S.M. et al. Induction of autoimmunity in Brown Norway rats by oral and parenteral administration of sodium silicate. *Lupus.* 2009;18(5):413–417. DOI: 10.1177/0961203308098192.

9. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children. *Hepatology.* 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065.
10. Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. *J Clin Trans Hepatol.* 2015;3(1):42–52. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00032.
11. Ahn S., Jeong S.H., Cho E.J., Lee K., Kim G., Kim H. Comparison of four histological scoring systems for autoimmune hepatitis to improve diagnostic sensitivity. *Clin Mol Hepatol.* 2024;30(1):37–48. DOI: 10.3350/cmh.2023.0325.
12. Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver.* 2016;10(2):177–203. DOI: 10.5009/gnl15352.
13. Terzioli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(2):124–37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9.
14. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Абдулганиева Д.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. М.; 2013.
15. Брус Т.В., Васильев А.Г., Кравцова А.А., Васильева А.В., Брус Ю.С., Баннова А.В. Биомоделирование жировой дистрофии печени смешанной этиологии. Педиатр. 2023;14(5):25–32.

REFERENCES

1. Brus T.V., Vasiliev A.G., Trashkov A.P. Basic biochemical markers in non-alcoholic fatty liver disease (experimental study). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2022;66(1):44–51. (In Russian).
2. Urzua A., Pizarro C., Gajardo A., Poniachik R., Pavez C., Cattaneo M. et al. Autoimmune hepatitis with acute presentation: Clinical, biochemical, and histological features of 126 patients. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022;2022:6470847. DOI: 10.1155/2022/6470847.
3. Lamba M., Ngu J.H., Stedman C.A.M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):573–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.061.
4. Brus T.V., Evgrafov V.A. Pathophysiology of liver failure. *Pediatr.* 2022;13(3):55–64. (In Russian).
5. Shvarts V.Ya., Nogaller A.M. Autoimmune hepatitis. *Klinicheskaya meditsina.* 2013;91(9):57–61. (In Russian).
6. Hahn J.W., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Lee K., Kim G.A. et al. Global incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine.* 2023;65:102280. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102280.

7. Grossar L., Raevens S., Van Steenkiste C., Colle I., De Vloo, Orlent H. et al. External validation of the IAIHG autoimmune hepatitis response criteria in a multicentric real-world cohort. *JHEP Reports*. 2024;6(9):101149. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101149.
8. Al-Mogairen S.M. et al. Induction of autoimmunity in Brown Norway rats by oral and parenteral administration of sodium silicate. *Lupus*. 2009;18(5):413–417. DOI: 10.1177/0961203308098192.
9. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065.
10. Liberal R., Vergani D., Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. *J Clin Trans Hepatol*. 2015;3(1):42–52. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00032.
11. Ahn S., Jeong S.H., Cho E.J., Lee K., Kim G., Kim H. Comparison of four histological scoring systems for autoimmune hepatitis to improve diagnostic sensitivity. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(1):37–48. DOI: 10.3350/cmh.2023.0325.
12. Czaja A.J. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177–203. DOI: 10.5009/gnl15352.
13. Terzioli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: Serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(2):124–37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9.
14. Ivashkin V.T., Bueverov A.O., Abdulganieva D.I. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Moscow; 2013. (In Russian).
15. Brus T.V., Vasil'ev A.G., Kravtsova A.A., Vasil'eva A.V., Brus Yu.S., Bannova A.V. Biomodeling of fatty liver dystrophy of mixed etiology. *Pediatr*. 2023;14(5):25–32. (In Russian).