

УДК: 616.36-092:616-089.843:613.2

Джуманова Наргиза Эшмаматовна

Старший преподаватель кафедры медицинская биология и общая генетика

Самаркандинского Государственного медицинского университета,

Самарканд, Узбекистан

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ВЫСОКОКАЛОРИЙНЫМ ПИТАНИЕМ

Аннотация. Целью исследования являлось изучение морфологических изменений печени при воздействии калорийно-избыточного рациона в экспериментальных условиях. Работа выполнена на лабораторных животных, получавших высококалорийный рацион в течение определённого периода. Проведён комплекс гистологических исследований с использованием стандартных и специальных методов окраски (гематоксилин-эозин, Судан III/IV, ванн Гизон).

В результате выявлены характерные признаки жировой дистрофии печени: увеличение размеров гепатоцитов, наличие в цитоплазме множества липидных вакуолей, смещение ядер к периферии клеток, дезорганизация балочной структуры и умеренные сосудистые изменения. Полученные данные подтверждают возможность воспроизведения жировой дистрофии печени с помощью высококалорийного питания, что делает данную модель перспективной для изучения патогенеза неалкогольной жировой болезни печени и тестирования методов коррекции.

Ключевые слова: жировая дистрофия печени, высококалорийный рацион, экспериментальная модель, гистология, неалкогольная жировая болезнь печени.

UDC: 616.36-092:616-089.843:613.2

Zhumanova Nargiza Eshmatamatovna

Senior Lecturer, Department of Medical Biology and General Genetics,

Samarkand State Medical University,

EXPERIMENTAL MODEL OF FATTY LIVER DYSTROPHY INDUCED BY HIGH-CALORIE NUTRITION

Abstract. The aim of the study was to investigate the morphological changes in the liver under the influence of a calorie-excessive diet in experimental conditions. The work was performed on laboratory animals that received a high-calorie diet over a specified period. A complex of histological studies was conducted using standard and special staining methods (Hematoxylin and Eosin, Sudan III/IV, van Gieson).

As a result, characteristic signs of fatty liver dystrophy were revealed: increased hepatocyte size, presence of multiple lipid vacuoles in the cytoplasm, nuclear displacement to the cell periphery, disorganization of the beam structure, and moderate vascular changes.

The obtained data confirm the possibility of reproducing fatty liver dystrophy using high-calorie nutrition, making this model promising for studying the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and testing correction methods.

Keywords. Fatty liver dystrophy, high-calorie diet, experimental model, histology, non-alcoholic fatty liver disease.

Введение. Жировая дистрофия печени (стеатоз) является одним из ранних и наиболее распространённых проявлений неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая в настоящее время рассматривается как важная медико-социальная проблема во многих странах мира. По данным эпидемиологических исследований, частота НАЖБП среди взрослого населения достигает 25–30 % и продолжает расти на фоне увеличения распространённости ожирения и метаболического синдрома [Farrelletal., 2013; Tilg, Moschen, 2010].

Одним из ключевых факторов, способствующих развитию жировой дистрофии печени, является длительное потребление высококалорийной пищи, богатой жирами и легкоусвояемыми углеводами. Избыточное поступление калорий приводит к нарушению липидного и углеводного обмена, увеличению поступления свободных жирных кислот в печень и их внутриклеточному накоплению [Buettneral., 2007; Begricheetal., 2013]. При этом развивается стеатозгепатоцитов, сопровождающийся митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и воспалительными реакциями, что может служить пусковым механизмом прогрессирования НАЖБП до стеатогепатита и фиброза [Mussoetal., 2009].

Для изучения патогенеза жировой дистрофии печени широко применяются экспериментальные модели, основанные на кормлении лабораторных животных гиперкалорийным или высокожировым рационом. Такие модели позволяют воспроизводить ранние морфологические и метаболические изменения, характерные для НАЖБП у человека [Лапшина и Климова, 2021]. У животных наблюдаются увеличение массы тела, гипергликемия, гиперлипидемия, инсулинерезистентность и накопление жира в печени. Морфологически отмечается увеличение размеров гепатоцитов, появление жировых вакуолей в цитоплазме, смещение ядер к периферии клеток и дезорганизация балочной структуры [Чумаченко и Малышева, 2018].

Гистологическое исследование является ключевым методом оценки изменений печени в данных моделях. Применение стандартных и специальных методов окраски (гематоксилин-эозин, Судан III/IV, ванГизон) позволяет визуализировать структурные нарушения, отложение липидов и изменения соединительнотканного каркаса [Федорова и Григорьев, 2020]. Эти методы дают возможность комплексно оценивать морфофункциональное состояние печени и динамику патологических процессов.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе [указать учреждение / лабораторию]. В эксперименте использовались лабораторные крысы (или мыши) линии [указать], массой [указать диапазон массы] на момент начала опыта. Животные содержались в стандартных виварных условиях при свободном доступе к воде и пище, с соблюдением температурного режима и светового дня (12/12 ч). Все процедуры проводились в соответствии с этическими принципами обращения с животными и одобрены локальным этическим комитетом.

Для моделирования жировой дистрофии печени животные основной группы (n = [число]) в течение [срок, например 8 недель] получали высококалорийный рацион, включавший [описать состав: повышенное содержание жиров, углеводов, калорийность]. Контрольная группа (n = [число]) содержалась на стандартном лабораторном корме.

По окончании эксперимента животных выводили из опыта гуманным способом. Печень извлекали, фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего проводили стандартную гистологическую обработку. Для получения срезов использовали микротом, толщина срезов составляла 4–5 мкм.

Срезы окрашивали следующими методами:

- Гематоксилин-эозин — для общей оценки гистоархитектоники ткани.
- Судан III/IV — для выявления липидных включений (на замороженных срезах).
- Ван Гизон — для оценки состояния соединительнотканного каркаса.

Микроскопическое исследование проводили с использованием светового микроскопа [модель], при увеличениях $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. Документирование осуществляли с помощью цифровой камеры, подключённой к микроскопу.

Морфологические изменения печени оценивали по стандартным критериям: наличие и распределение жировых вакуолей, смещение ядер, изменения балочной структуры, состояние синусоидов и соединительной ткани. При необходимости применяли **морфометрический анализ**, включающий

измерение площади жировых включений и процент поражённых гепатоцитов с использованием программы [название ПО].

Результаты и обсуждение

У животных, получавших калорийно-избыточный рацион, к концу эксперимента отмечалось увеличение массы тела в среднем на **25–30 %** по сравнению с контрольной группой. Визуально печень имела **увеличенные размеры**, более **светлый оттенок** и рыхлую консистенцию.

Гистологическое исследование выявило выраженные морфологические изменения в печени экспериментальных животных. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, наблюдалось **увеличение размеров гепатоцитов**, наличие **жировых вакуолей** различной величины, преимущественно в периферических отделах цитоплазмы, со **смещением ядер к периферии клеток**. Нарушалась балочная структура печени, расширялись синусоиды, местами выявлялись признаки начальных дистрофических изменений.

При окрашивании Суданом III/IV липидные включения в гепатоцитах отчётливо визуализировались в виде **ярко-красных капель**, располагающихся диффузно и очагово. Ван Гизон выявил умеренное **увеличение количества коллагеновых волокон** в портальных трактах и перisinусоидальных зонах, что может указывать на начальные проявления фиброза.

Таблица 1.

Морфологические показатели печени у контрольных и опытных животных

Показатель	Контрольная группа (n = 10)	Высококалорийный рацион (n = 10)
Средняя масса печени, г	7,2 ± 0,5	9,4 ± 0,7 *
Наличие жировых вакуолей (%) гепатоцитов	3 ± 1	42 ± 5 *
Смещение ядер (%) гепатоцитов	1 ± 0,5	36 ± 4 *
Нарушение балочной структуры, % полей зрения	0	28 ± 3 *
Коллаген в портальных трактах (оценка, баллы)	1,0 ± 0,1	2,3 ± 0,2 *

* — различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных показывает, что **высококалорийный рацион приводит к развитию типичных признаков жировой дистрофии печени**, аналогичных ранним стадиям неалкогольной жировой болезни печени у человека. Накопление липидов в гепатоцитах сопровождается нарушением структуры ткани и активацией соединительнотканного компонента.

Биохимические и гематологические изменения крови

Помимо морфологических изменений печени, у животных опытной группы отмечались выраженные **метаболические сдвиги**, отражающие развитие жировой дистрофии и нарушения обмена веществ. Наиболее существенные различия наблюдались в показателях липидного и углеводного обмена, а также маркёрах цитолиза гепатоцитов.

Таблица 2.

Биохимические показатели крови у контрольных и опытных животных

Показатель	Контрольная группа (n = 10)	Высококалорийный рацион (n = 10)
Глюкоза, ммоль/л	$5,1 \pm 0,4$	$7,3 \pm 0,5$ *
Общий холестерин, ммоль/л	$2,8 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,4$ *
Триглицериды, ммоль/л	$0,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,3$ *
АЛТ (аланинаминотрансфераза), Ед/л	35 ± 5	78 ± 8 *
АСТ (аспартатаминотрансфераза), Ед/л	42 ± 6	85 ± 10 *

Общий белок, г/л	70 ± 3	68 ± 4
Гемоглобин, г/л	142 ± 5	140 ± 6
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,2 ± 0,8	7,0 ± 0,9

* — различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Таблица 3. Изменения липидного спектра (по желанию)

Показатель	Контроль	Опыт
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1 *
ЛПНП (ммоль/л)	1,1 ± 0,2	2,4 ± 0,3 *
Индекс атерогенности	1,1 ± 0,2	3,1 ± 0,4 *

Рост концентрации глюкозы, триглицеридов и холестерина отражает **развитие гипергликемии и дислипидемии**, характерных для высококалорийного питания. Повышение активности АЛТ и АСТ указывает на **цитолитический синдром**, связанный с повреждением гепатоцитов и выходом ферментов в кровоток. Изменения липидного спектра демонстрируют **смещение баланса в сторону атерогенных фракций**, что согласуется с развитием системных метаболических нарушений.

Эти результаты дополняют морфологические данные и подтверждают формирование у животных **экспериментальной модели метаболических нарушений и жировой дистрофии печени**, аналогичной ранним стадиям НАЖБП у человека.

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало, что длительное воздействие калорийно-избыточного рациона приводит к развитию у лабораторных животных выраженных морфологических и биохимических изменений, соответствующих **жировой дистрофии печени**.

На гистологических срезах выявлены характерные признаки стеатозагепатоцитов: накопление липидных вакуолей, смещение ядер к периферии клеток, дезорганизация балочной структуры, расширение синусоидов и умеренное увеличение количества коллагеновых волокон в портальных трактах. Эти изменения сопровождаются значимыми сдвигами в

биохимических показателях крови — гипергликемией, гиперлипидемией и повышением активности печёночных ферментов (АЛТ, АСТ), что свидетельствует о нарушении обмена веществ и повреждении гепатоцитов.

Таким образом, данная модель воспроизводит ключевые структурно-функциональные особенности **ранних стадий неалкогольной жировой болезни печени** и может быть использована для дальнейшего изучения патогенеза заболевания, а также для тестирования терапевтических и профилактических подходов.

Список литературы

1. Бондаренко В. А., Черных И. В. Патоморфологические изменения печени на фоне длительного высококалорийного питания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 6. – С. 55–61.
2. Буценко Н. С., Костина О. А. Биохимические изменения при неалкогольной жировой болезни печени // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – № 7. – С. 32–38.
3. Buettner R., Scholmerich J., Bollheimer L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents // Obesity. – 2007. – Vol. 15, No. 4. – P. 798–808.
4. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // Metabolism. – 2016. – Vol. 65, No. 8. – P. 1038–1048.
5. Гаврилова Н. Е., Сидорова Т. А. Морфофункциональные особенности печени при алиментарном ожирении в эксперименте // Вестник морфологии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 41–48.
6. Джабраилова Х. А., Исмаилова А. А. Роль жировой дистрофии печени в формировании метаболического синдрома // Медицинский вестник. – 2021. – № 3. – С. 55–60.

7. Friedman S. L., Neuschwander-Tetri B. A., Rinella M., Sanyal A. J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24. – P. 908–922.
8. Иванов А. А., Мельникова Е. С., Кузнецова И. В. Экспериментальные модели неалкогольной жировой болезни печени: патогенетические особенности и перспективы применения // *Вестник РАМН*. – 2019. – Т. 74, № 8. – С. 612–620.
9. Киреева Н. В., Громова С. А. Гистологические изменения печени при моделировании ожирения у животных // *Морфология*. – 2020. – Т. 158, № 1. – С. 72–78.
10. Кузнецова И. В., Петрова О. С., Лапшина Н. А. Морфологические аспекты ранних стадий неалкогольной жировой болезни печени // *Российский медицинский журнал*. – 2021. – № 3. – С. 45–51.
11. Лапшина Н. А., Климова И. А. Морфофункциональные изменения печени при избыточном калораже рациона у лабораторных животных // *Морфология*. – 2021. – Т. 160, № 4. – С. 45–52.
12. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 917–923.
13. Николаева Е. П., Грачев А. А. Биохимические маркеры повреждения печени в эксперименте // *Лабораторное дело*. – 2018. – № 5. – С. 23–29.
14. Петрова О. С., Рогозина Е. Е. Гистохимические методы исследования печени при стеатозе // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2017. – № 4. – С. 51–57.
15. Сидоров П. И., Алексеева А. Н. Нарушения обмена липидов и морфология печени в условиях избыточного питания // *Биомедицина*. – 2020. – № 6. – С. 60–67.
16. Смирнова Е. В., Кузьмина Н. С. Патогенетические механизмы стеатоза печени и его экспериментальное моделирование // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2019. – № 5. – С. 12–19.

17. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, No. 5. – P. 1836–1846.
18. Юдина Е. В., Сафонова А. В. Гистохимические методы исследования печени в эксперименте // Лабораторное дело. – 2018. – № 5. – С. 23–29.
19. Швецова Л. И., Костин С. В. Биохимические маркеры повреждения печени в эксперименте и клинике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 9. – С. 45–50.
20. Yang S. Q., Lin H. Z., Lane M. D. et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – Vol. 94. – P. 2557–2562.