

УДК 616.36-002.2:612.24:616-092.9

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/121/43>

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

©*Токтогулова Н. А.*, ORCID 0000-0002-8976-1636, SPIN-код: 6998-7300, д-р мед. наук, Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова, г. Бишкек, Кыргызстан, t.nur30@mail.ru

FEATURES OF THE PATHOGENESIS AND COURSE OF METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE UNDER HYPOBARIC HYPOXIA

©*Toktogulova N.*, ORCID 0000-0002-8976-1636, SPIN-code: 6998-7300, Dr. habil., Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S. B. Daniyarova, Bishkek, Kyrgyzstan, t.nur30@mail.ru

Аннотация. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) — одно из наиболее распространённых заболеваний печени, характеризующееся избыточным накоплением липидов и развитием воспалительно-дистрофических изменений. Влияние гипобарической гипоксии, характерной для высокогорных регионов, на течение МАЗБП остаётся малоизученным, несмотря на известную роль гипоксии в метаболических и воспалительных процессах. Целью работы стало исследование особенностей патогенеза и течения МАЗБП в условиях гипобарической гипоксии на экспериментальной модели. Эксперимент проведён на 191 крысах-самцах массой 150–250 г. МАЗБП моделировали путём применения фруктозо-жировой диеты (ФЖД) в течение 5 и 10 недель. Условия эксперимента включали низкогорную серию (г. Бишкек, 800 м) и гипобарическую гипоксию (барокамера, 6000 м над ур. м., 6 часов ежедневно). Изучены биохимические (АЛТ, АСТ, билирубин, белок, липиды, цитокины) и морфологические параметры печени. Применялись схемы лечения: нормальная диета, витамин Е, метформин. ФЖД вызывала выраженные изменения синтетической, ферментативной и пигментной функций печени. У животных в условиях гипоксии наблюдались более низкие уровни АЛТ и АСТ ($p < 0,001$) и умеренное повышение билирубина, отражающее гипозэргическое состояние и адаптивный холестаза. Цитокиновый индекс (ФНО- α /ИЛ-4) указывал на менее выраженное воспаление в гипоксической серии. Морфологически выявлены признаки адаптивной регенерации — увеличение площади гепатоцитов и ядер, пролиферация желчных протоков. Наиболее выраженное улучшение показателей отмечено при комбинации нормальной диеты и витамина Е. Гипобарическая гипоксия оказывает модулирующее влияние на течение МАЗБП, снижая выраженность цитолиза и воспаления, активируя регенераторные процессы. Данные указывают на возможность применения гипобарической гипоксии как экспериментальной модели адаптации печени и как потенциального вспомогательного фактора реабилитации при метаболических формах жирового гепатоза.

Abstract. Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most common chronic liver diseases, characterized by lipid accumulation and inflammation leading to steatohepatitis and fibrosis. The influence of hypobaric hypoxia, typical for high-altitude regions, on the pathogenesis of MAFLD remains poorly understood, despite its potential role in metabolic and inflammatory regulation. To investigate the features of the pathogenesis and course of MAFLD under hypobaric hypoxia using an experimental animal model. The study was conducted on 191

male rats weighing 150–250 g. MAFLD was induced by a fructose-fat diet (FFD) for 5 and 10 weeks. Experimental groups included lowland (Bishkek, 800 m) and hypobaric hypoxia (barochamber, 6000 m, 6 h/day). Biochemical parameters (ALT, AST, bilirubin, total protein, lipid profile, cytokines) and hepatic morphology were analyzed. Therapeutic interventions included normal diet, vitamin E, and metformin. FFD induced marked metabolic and morphological changes consistent with steatohepatitis. Under hypobaric hypoxia, rats exhibited significantly lower ALT and AST ($p < 0.001$) and moderate hyperbilirubinemia, indicating hepatic hypoergy and adaptive cholestasis. Cytokine index (TNF- α /IL-4) suggested attenuated inflammation. Morphologically, hepatocyte and nuclear hypertrophy, ductular proliferation, and regenerative signs were observed. The combination of dietary normalization and vitamin E therapy produced the most significant improvement in biochemical and histological parameters. Hypobaric hypoxia modulates the course of MAFLD by reducing cytolytic and inflammatory activity while enhancing hepatic regeneration. These findings suggest that hypobaric hypoxia may serve as both a valuable experimental model and a potential adjunctive factor in the rehabilitation of patients with metabolic liver disease.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гипобарическая гипоксия, цитокины, стеатогепатит, витамин E, адаптация.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, hypobaric hypoxia, cytokines, steatohepatitis, vitamin E, liver adaptation.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в мире, поражая более 38% взрослых [1, 2].

Как правило, изменения в печени начинаются с обычного стеатоза, который быстро прогрессирует до стеатогепатита (СГ) и его осложненных форм, таких как фиброз и цирроз, развиваясь по теории множественных ударов [3-5].

Очевидными отличиями стеатогепатита от стеатоза являются наличие воспалительного инфильтрата и повышение сыровоточного уровня многих воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкины ИЛ-6 и ИЛ-8 [6].

Экспериментальное моделирование МАЗБП играет ключевую роль в изучении этиологии и механизмов патогенеза. В 2005 г. предложен метод моделирования МАЗБП путем формирования метаболического синдрома у лабораторных крыс. Известно, что метаболизм фруктозы в печени стимулирует липогенез независимо от инсулиновой нагрузки [7].

Две трети территории Кыргызстана занимают горы. Данных о МАЗБП в условиях высокогорья очень мало. Большой интерес представляет изучение сдвигов в организме, находящемся в условиях высокогорья, где, помимо действия основного фактора – снижения парциального давления кислорода, на организм действует ряд других факторов: суточные колебания температуры, повышенная радиация ультрафиолетовой части спектра и др. [8-10].

Поэтому изучение нарушений, вызванных непосредственно дефицитом кислорода, в эксперименте было решено проводить на модели гипоксии, вызванной в вентилируемой барокамере при постоянной температуре. Таким образом, дополнительные патофизиологические исследования на животных моделях помогут найти ответы на эти вопросы. Целью исследования было изучение особенностей течения МАЗБП у экспериментальных животных в условиях высокогорья.

Материалы и методы

Исследование проведено в области патофизиологии. Опыты проводились с 14 марта 2020 г. в течение 20 недель. Работа выполнена на 191 беспородных крысах-самцах массой 150–250. Перед началом эксперимента животных разделили на 2 серии – низкогорную серию и серию, в которой животные подвергались действию барокамерной гипоксии. Крысы были случайным образом распределены на контрольную и экспериментальную группы.

Крысы контрольной группы (КГ) содержались на стандартном рационе (корм «Эшка», Россия, общая калорийность 3000 ккал/кг). В основе моделирования МАЖБП путем формирования метаболического синдрома у лабораторных крыс был взят метод содержания на специальном рационе, содержащий 21% белков (порошковый казеин), 5% жиров (топленое говяжье сало), 60% углеводов (кристаллическая фруктоза), 14% зернового корма, из расчета 20–30 г корма в сутки на одну крысу весом 150–250 г [10].

Данная модель позволяет воспроизвести МАЖБП в предельно короткие сроки с учетом всех патогенетических аспектов патологии — гиперхолестеринемии, триглицеридемии, инсулинорезистентности. Подъем животных на высоту 6000 м над у. м. осуществляли в климатической барокамере со скоростью 3,3 км/ч, время экспозиции 6 часов ежедневно.

Животные были разделены на 3 КГ и 4 основные группы (ОГ): «Контроль 1» (n = 22) – интактные, здоровые крысы, содержащиеся в низкогорье (г. Бишкек, 800 м над уровнем моря) на стандартном рационе; «Контроль 2» (n=11) – гипобарическая гипоксия (6000 м над уровнем моря в барокамере, ежедневная экспозиция по 6 ч в течение 5 нед) на стандартной диете; «Контроль 3» (n=11) – гипобарическая гипоксия (6000 м над у. м. в барокамере, 6 ч – 10 нед) на стандартной диете; «Основная группа 1» (n=38) – низкогорная группа крыс в течение 5 недель на диете, обогащенной фруктозой и жиром (ФЖД); «Основная группа 2» (n=27) – низкогорная группа крыс на ФЖД в течение 10 недель; «Основная группа 3» (n=47) – группа крыс на ФЖД в условиях гипобарической гипоксии в течение 5 недель; «Основная группа 4» (n=35) – группа крыс, находящихся на ФЖД в условиях гипобарической гипоксии в течение 10 недель.

Забор крови в группах ОГ 1 и ОГ 3 осуществляли на 35 сутки, а в группах ОГ 2 и ОГ 4 – на 70 сутки от начала наблюдений. Во всех группах животных определяли следующие параметры: глюкоза, ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, АЛТ, АСТ, общего билирубина, общего белка, ФНО-α и ИЛ-4.

Через 5 и 10 недель формирования стеатоза и стеатогепатита основные группы животных лечили с применением 3 способов – здоровой диеты, витамина Е и метформина с последующей оценкой биохимических показателей крови и гистологии. Морфологические срезы печени изучались под микроскопом Olympus В×40 (Япония) одновременно проводилась фотосъемка микропрепаратов с протоколированием регистрируемых данных. Морфометрия осуществлялась при помощи встроенной компьютерной программы Top View.

Площадь гепатоцита рассчитывалась по формуле: $S = (3 \times \sqrt{3} \times a^2) / 2$, где a – сторона гепатоцита. Объем ядра гепатоцита определяли по формуле: $V = 4/3 \pi (d/2)^3$, где d – диаметр ядра. Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 16.0 для Windows. Учитывая нормальное распределение выборочных данных, для их сравнения применяли t-критерий Стьюдента. Достоверность различий между группами определяли параметрическими методами статистики, при описании центральной тенденции использованы среднее значение и стандартная ошибка ($M \pm m$). Для изучения статистической взаимосвязи между одной зависимой количественной зависимой переменной от одной или нескольких независимых количественных переменных применялся линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость различий данных

групп определялся путем тестирования нулевой гипотезы, расчета «р» значения и определения 95% доверительных интервалов.

Исследование выполнено с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (заключение № 6 от 08 октября 2019 г.).

Результаты и обсуждение

ФЖД приводила к подавлению синтетической функции печени как в низкогорье, так и при гипоксии. Уровень общего белка снижался до 57 г/л ($p > 0,05$). Пигментный обмен демонстрировал противоположную динамику: концентрация билирубина у животных в барокамере была более чем в два раза выше, чем в низкогорной группе ($p < 0,001$), что указывает на развитие внутрипеченочного холестаза.

Синдром цитолиза отмечался у всех животных, получавших ФЖД. Однако в барокамерных условиях активность АЛТ и АСТ была достоверно ниже ($p < 0,001$), что отражает гипоэргическое состояние печени. Максимальные значения ферментов наблюдались в низкогорной группе на 10-й неделе, где уровень АСТ превышал норму более чем в 5 раз, а АЛТ — в 4 раза (Рисунок 1).

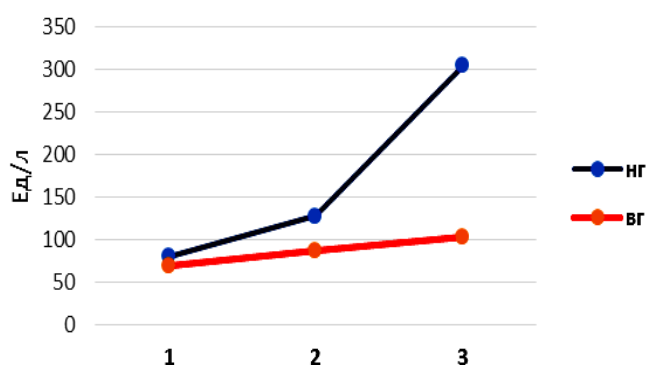


Рисунок 1. Динамика АЛТ у экспериментальных животных с МАЖБП в условиях низкогорья (нг) и климатической барокамеры (вг): 1- контроль, 2 - на 5 неделе на диете, богатой фруктозой и жиром, 3 - на 10 неделе на диете, богатой фруктозой и жиром

Глюкоза крови возрастала к 10 неделе у низкогорных животных ($p < 0,05$), в то время как у барокамерных крыс наблюдалось обратное снижение. Липидный спектр демонстрировал разнонаправленные изменения: общий холестерин (ОХ) и ЛПНП удваивались к 10 неделе во всех группах; у барокамерных животных отмечалась ранняя активация липогенеза с последующим снижением; уровень ЛПВП был достоверно выше ($p < 0,001$), что отражает усиление антиатерогенной защиты. Корреляционный анализ выявил связь между билирубином, АСТ, ОХ и ЛПНП ($r \approx 0,5-0,56$).

Барокамерная гипоксия сопровождалась повышением уровней ИЛ-4 и ФНО- α на 5 неделе с последующей нормализацией к 10. В низкогорной группе эти показатели продолжали нарастать. Цитокиновый индекс (ФНО- α /ИЛ-4) указывал на более раннюю, но менее выраженную воспалительную реакцию при гипоксии, что может быть следствием феномена гипоэргоза (Рисунок 2). Обнаружена сильная корреляция ФНО- α и ИЛ-4 с липидными показателями (ОХ, ЛПНП, ЛПВП), подтверждающая участие цитокинов в регуляции липидного обмена при МАЖБП.

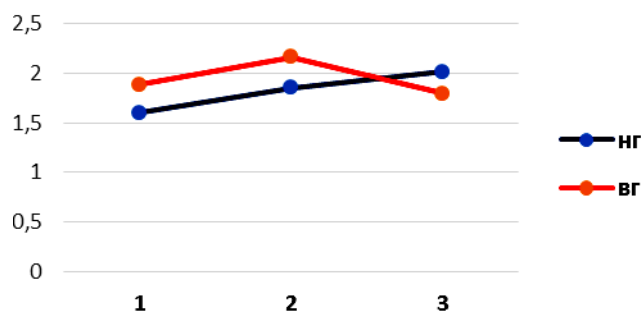


Рисунок 2. Динамика ЦИ у экспериментальных животных с МАЖБП в условиях низкогогорья (нг) и климатической барокамеры (вг): 1 – контроль, 2 – на 5-й неделе ФЖД, 3 – на 10-й неделе ФЖД; ФЖД-диета, богатая фруктозой и жиром

Микроскопия показала, что гипобарическая гипоксия вызывает: гиперемии портальных ветвей, отек стенок артериол, плазменное пропитывание и полиморфноклеточную инфильтрацию; увеличение площади гепатоцитов на 30% и объема ядер на 17% ($p < 0,05$); появление гигантских двухъядерных клеток и пролиферацию желчных протоков, указывающих на адаптивную регенерацию. Отмечались феномены централизации кровообращения и перемежающейся активности синусоидов, обеспечивающие перераспределение кровотока и снижение риска портальной гипертензии.

В условиях ФЖД гипоксия предотвращала чрезмерное увеличение размеров гепатоцитов, характерное для низкогогорных крыс. Площадь клеток возрастала умеренно, а объем ядер увеличивался, что отражает компенсаторную активацию синтетических процессов без выраженного стеатоза. На 70 сутки барокамерные животные демонстрировали меньшую дистрофию и признаки клеточной регенерации.

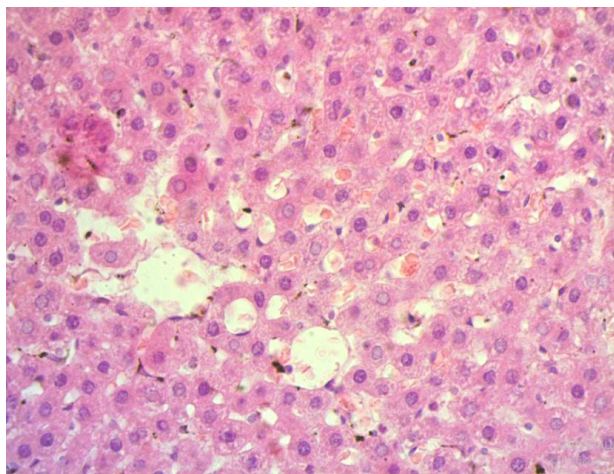


Рисунок 3. Активная регенерация печени (гематоксилин-эозин, x400)

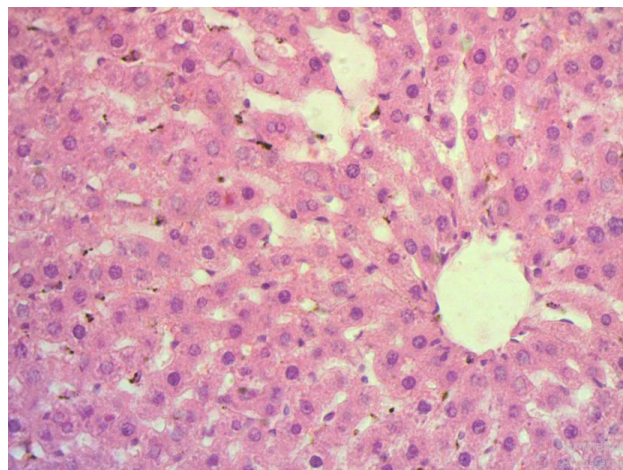


Рисунок 4. NK-клетки как маркеры регенерации (гематоксилин-эозин, x 400)

Терапевтические эффекты при МАЖБП. Наиболее выраженное улучшение биохимических показателей наблюдалось при нормализации питания и дополнительном приеме витамина Е. АЛТ и АСТ снижались более чем в 5 раз по сравнению с исходным стеатогепатитом. ФНО- α и ИЛ-4 уменьшались в барокамерных группах, особенно на фоне нормальной диеты. Увеличение общего белка и нормализация липидного профиля отмечались у животных в условиях гипоксии. Регрессионный анализ подтвердил значимое влияние нормальной диеты ($p = 0,003$) и витамина Е ($p = 0,000$) на цитокиновый баланс.

Гистологическая картина после лечения. Восстановление структуры печени (рисунок 3) сопровождалось: активацией фагоцитарной функции клеток Купфера, появлением НК-клеток и признаков регенерации (Рисунок 4), снижением признаков жировой дистрофии. Оставались лишь отдельные участки микрокровоизлияний и умеренной инфильтрации.

Заключение

Гипобарическая гипоксия в сочетании с фруктозо-жировой диетой изменяет метаболические и морфологические реакции печени, проявляясь гипозгией, снижением цитолиза и модуляцией воспалительного ответа. Эти изменения отражают адаптивные возможности организма в условиях дефицита кислорода. Наиболее эффективной стратегией коррекции МАЖБП в эксперименте оказалось сочетание нормализации питания и антиоксидантной терапии витамином Е, что приводило к снижению цитокинов, нормализации липидного обмена и восстановлению морфологии гепатоцитов. Таким образом, барокамерная гипоксия не только служит моделью адаптационных процессов печени, но и может рассматриваться как потенциальный адъювантный фактор в реабилитации пациентов с метаболическими формами жирового гепатоза.

Список литературы:

1. Allen A. M., Younossi Z. M., Diehl A. M., Charlton M. R., Lazarus J. V. Envisioning how to advance the MASH field // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2024. V. 21. №10. P. 726-738. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00938-9>
2. Quillin III R. C., Wilson G. C., Sutton J. M., Hanseman D. J., Paterno F., Cuffy M. C., Shah S. A. Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation // *Surgery*. 2014. V. 156. №4. P. 1049-1056. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.06.075>
3. Yang J. D., Ahmed F., Mara K. C., Addissie B. D., Allen A. M., Gores G. J., Roberts L. R. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2020. V. 71. №3. P. 907-916. <https://doi.org/10.1002/hep.30858>
4. Lee Y. A., Friedman S. L. Inflammatory and fibrotic mechanisms in NAFLD—Implications for new treatment strategies // *Journal of Internal Medicine*. 2022. V. 291. №1. P. 11-31. <https://doi.org/10.1111/joim.13380>
5. Bashir A., Duseja A., De A., Mehta M., Tiwari P. Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena // *Liver research*. 2022. V. 6. №2. P. 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2022.05.002>
6. Marí M., Caballero F., Colell A., Morales A., Caballeria J., Fernandez A., García-Ruiz C. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis // *Cell metabolism*. 2006. V. 4. №3. P. 185-198. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.07.006>
7. Васендин Д. В., Мичурина С. В., Ищенко И. Ю. Влияние экспериментального алиментарного ожирения на структуру печени крыс линии Вистар // *Вестник НГАУ*. 2016. №4. С. 125-129.
8. Cai J., Hu M., Chen Z., Ling Z. The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis // *Journal of translational medicine*. 2021. V. 19. №1. P. 186. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02854-x>
9. Omar J. M., Hai Y., Jin S. Hypoxia-induced factor and its role in liver fibrosis // *PeerJ*. 2022. V. 10. P. e14299. <https://doi.org/10.7717/peerj.14299>
10. ZhiGuo L., XianZhao Y., XiaoKe L., Xun M., Shan W., Mei Z., YongAn Y. Association of hypoxic microenvironment with the development and progression of liver diseases // *临床肝胆病杂志*. 2020. V. 36. №8. P. 1891-1895.

References:

1. Allen, A. M., Younossi, Z. M., Diehl, A. M., Charlton, M. R., & Lazarus, J. V. (2024). Envisioning how to advance the MASH field. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 21(10), 726-738. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00938-9>
2. Quillin III, R. C., Wilson, G. C., Sutton, J. M., Hanseman, D. J., Paterno, F., Cuffy, M. C., ... & Shah, S. A. (2014). Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation. *Surgery*, 156(4), 1049-1056. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.06.075>
3. Yang, J. D., Ahmed, F., Mara, K. C., Addissie, B. D., Allen, A. M., Gores, G. J., & Roberts, L. R. (2020). Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 71(3), 907-916. <https://doi.org/10.1002/hep.30858>
4. Lee, Y. A., & Friedman, S. L. (2022). Inflammatory and fibrotic mechanisms in NAFLD—Implications for new treatment strategies. *Journal of Internal Medicine*, 291(1), 11-31. <https://doi.org/10.1111/joim.13380>
5. Bashir, A., Duseja, A., De, A., Mehta, M., & Tiwari, P. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena. *Liver research*, 6(2), 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2022.05.002>
6. Marí, M., Caballero, F., Colell, A., Morales, A., Caballeria, J., Fernandez, A., ... & García-Ruiz, C. (2006). Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF-and Fas-mediated steatohepatitis. *Cell metabolism*, 4(3), 185-198. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.07.006>
7. Васендин, Д. В., Мичурина, С. В., & Ищенко, И. Ю. (2016). Влияние экспериментального алиментарного ожирения на структуру печени крыс линии Вистар. *Вестник НГАУ*, (4), 125-129.
8. Cai, J., Hu, M., Chen, Z., & Ling, Z. (2021). The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis. *Journal of translational medicine*, 19(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02854-x>
9. Omar, J. M., Hai, Y., & Jin, S. (2022). Hypoxia-induced factor and its role in liver fibrosis. *PeerJ*, 10, e14299. <https://doi.org/10.7717/peerj.14299>
10. ZhiGuo, L., XianZhao, Y., XiaoKe, L., Xun, M., Shan, W., Mei, Z., & YongAn, Y. (2020). Association of hypoxic microenvironment with the development and progression of liver diseases. *临床肝胆病杂志*, 36(8), 1891-1895.

Поступила в редакцию
03.11.2025 г.

Принята к публикации
12.11.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Токтогулова Н. А. Особенности патогенеза и течения неалкогольной жировой болезни печени в условиях гипобарической гипоксии // Бюллетень науки и практики. 2025. Т. 11. №12. С. 352-358. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/121/43>

Cite as (APA):

Toktogulova, N. (2025). Features of the Pathogenesis and Course of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Under Hypobaric Hypoxia. *Bulletin of Science and Practice*, 11(12), 352-358. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/121/43>