

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

MORBID ANATOMY

УДК 616.36-003.826:616-556.52
doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-10

Изменения паренхимы печени при неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола

А. Д. Кунеевская¹, А. М. Абдусаматова², Р. Р. Сибгатова³,
Е. В. Слесарева⁴, Т. И. Кузнецова⁵

^{1,2,3,4,5}Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

¹cagkaf@mail.ru, ⁴gistology2@mail.ru, ⁵tattkuznetsova@rambler.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Изучено развитие неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола на модели лабораторных животных (белых крысах). *Материалы и методы.* Исследование проведено на 24 особях белых неинбредных крыс, разделенных на четыре группы ($n = 6$): две контрольные (самцы и самки) и две опытные (самцы и самки). Животные контрольной группы питались естественной для грызунов пищей. Животные опытных групп в течение 4 месяцев содержались на высококалорийной диете, 20 % от которой было представлено говяжьим жиром, питье – 10 % раствор фруктозы. Исследовались гистологические препараты печени, приготовленные по стандартной гистологической методике, фиксация в 10 % нейтральном формалине, заливка в парафин. На микропрепаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, проводились морфометрические измерения площади стромы. Данные подвергались статистической обработке с использованием критерия Манна – Уитни. *Результаты.* Выявлено, что питание высококалорийной пищей в течение продолжительного времени вызывает у белых крыс морфологическую картину неалкогольной жировой болезни печени. Патоморфологические изменения, выявленные в опытной группе самок, более выражены, чем у самцов и соответствуют картине стеатогепатита. У них наблюдается воспалительная лимфогистиоцитарная инфильтрация и большее количество стромы. В печени самцов опытной группы отмечали картину стеатоза, где преобладают процессы жировой дистрофии гепатоцитов. В этой группе также зарегистрированы процессы фиброза и рост площади стромы, но он уступает таковому в группе самок. *Выводы.* Полученные результаты доказывают, что длительное питание высококалорийной пищей приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени, при этом более яркую выраженность процессов воспаления и роста площади стромы печени демонстрируют самки белых крыс.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит

Для цитирования: Кунеевская А. Д., Абдусаматова А. М., Сибгатова Р. Р., Слесарева Е. В., Кузнецова Т. И. Изменения паренхимы печени при неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от пола // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 109–117. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-10

Changes in the liver parenchyma in non-alcoholic fatty liver disease depending on gender

A.D. Kuneevskaya¹, A.M. Abdusamadova², R.R. Sibgatova³,
E.V. Slesareva⁴, T.I. Kuznetsova⁵

^{1,2,3,4,5}Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

¹cagkaf@mail.ru, ⁴gistology2@mail.ru, ⁵tattkuznetsova@rambler.ru

Abstract. *Background.* The development of non-alcoholic fatty liver disease depending on gender was studied in a laboratory animal model (white rats). *Materials and methods.* The study was done on 24 white non-inbred rats. It was divided into four groups (n=6): two control (males and females) and two experimental (males and females). Animals of the control group ate natural food for rodents. Animals of the experimental groups were kept on a high-calorie diet for 4 months, 20 % of which was beef fat, drinking – 10 % fructose solution. Histological preparations of the liver were prepared according to the standard histological technique, fixed in 10 % neutral formalin, embedded in paraffin. Morphometric measurements of the stromal area were carried out on micropreparations stained with hematoxylin and eosin. The data were statistically processed using the Mann-Whitney criterion. *Results.* It was revealed that long-term high-calorie diet causes a morphological picture of non-alcoholic fatty liver disease in the liver of white rats. Pathological changes revealed in the experimental group of females are more pronounced than in males and correspond to the steatohepatitis. They have inflammatory lymphohistiocytic infiltration and a larger amount of stroma. In the liver of males in the experimental group, a steatosis was noted, where the processes of fatty degeneration of hepatocytes predominate. In this group, there are also fibrosis processes and an increase in the area of the stroma, but it is inferior to those in the group of females. *Conclusions.* The obtained results prove that long-term high-calorie diet leads to the development of non-alcoholic fatty liver disease, while female white rats demonstrate a more pronounced expression of inflammation and an increase in the area of the stroma of the liver.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis

For citation: Kuneevskaya A.D., Abdusamadova A.M., Sibgatova R.R., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I. Changes in the liver parenchyma in non-alcoholic fatty liver disease depending on gender. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2025;(3):109–117. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-10

Введение

В последние 30 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний в экономически развитых странах. По данным некоторых эпидемиологических исследований, эта патология встречается с частотой от 25 до 45 % от всего взрослого населения этих государств, показывая значительный рост с возрастом [1–4]. Наиболее часто НАЖБП выявляется у пациентов с нарушениями жирового и углеводного обмена. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, с 2000 по 2022 г. количество людей с избыточной массой тела увеличилось с 8,7 % в популяции до 15,8 %. При этом по данным на 2022 г. ожирением чаще страдают женщины (17,9 %), чем мужчины (13,6 %). В Российской Федерации общий показатель людей, страдающих ожирением, на 2022 г. составляет 24,2 %, причем показатель женщин

с избыточным весом (24,0 %) ненамного превышает данный показатель мужчин (23,4 %) [1, 3]. Согласно эпидемиологическому исследованию академика В. Т. Ивашкина, которое охватывало 30 тыс. исследуемых, у 27 % пациентов наблюдалась НАЖБП, в виде неалкогольного стеатоза (80,3 %), стеатогепатита (16,8 %) и цирроза (2,9 %) [1, 2].

В целом, учитывая важную роль печени в обмене углеводов и липидов, малосимптомность НАЖБП и высокую медико-социальную значимость хронических заболеваний печени, исследование влияния высококалорийной диеты на стромально-паренхиматозный компонент печени и патогенез НАЖБП можно считать весьма актуальным.

Цель исследования: на лабораторной модели (белые крысы) определить изменение стромально-паренхиматозного отношения в печени в ответ на высококалорийную диету в зависимости от пола животного.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на 24 особях белых неинбредных крыс, которые были разделены на четыре группы: две контрольные (самцы и самки) и две опытные (самцы и самки). В каждой группе было по 6 животных. Животные контрольной группы питались естественной для грызунов пищей, сбалансированной по содержанию белков, жиров, углеводов, минералов и витаминов. Животные опытных групп в течение 4 месяцев содержались на специальной высококалорийной диете, 20 % от которой было представлено говяжьим жиром. В качестве питья в этих группах использовался 10 % раствор фруктозы. Прочие условия содержания животных были идентичными. Содержание животных в виварии проводилось в соответствии с Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник от 6 апреля 1973 г. и Приказом Минздрава России № 199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Все болезненные манипуляции с животными проводились согласно приказу № 755 от 12 августа 1977 г. по МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными», а также положениями Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 2013 г.

Непосредственным объектом исследования послужила печень, фрагменты которой фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего заливали в парафин. Срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [5]. Морфометрию структур печени проводили с помощью компьютерной видеотест-системы, включающей исследовательский микроскоп Levenhuk Med 900, фотовидеокамеру Levenhuk M800 Plus и программное обеспечение Levenhuk Lite. В ходе исследования проводилось измерение площади стромы на условную единицу площади печени (860227,25 мкм²).

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica 10.0 (USA.Statsoft.Inc). Полученные данные были проверены на нормальность, после чего использовали непараметрические методы анализа, а именно анализ по Манна – Уитни и многофакторный дисперсионный анализ по Краскелу – Уоллису. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Паренхима печени самок крыс опытной группы подверглась значительным изменениям в результате 4-месячного воздействия высококалорийной диеты. Капсула печени не имела видимых изменений и была плотно сращена с паренхимой, дольчатость паренхимы печени не прослеживалась в связи с ее значительной жировой трансформацией. В гепатоцитах определялось большое количество оптических пустот различного диаметра, соответствующих каплям жира. Сохранившиеся гепатоциты часто были двуядерные. Очагово наблюдались участки лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и разрастания стромы. В сосудах микроциркуляторного русла выявлялся застой крови и диапедез эритроцитов (рис. 1).

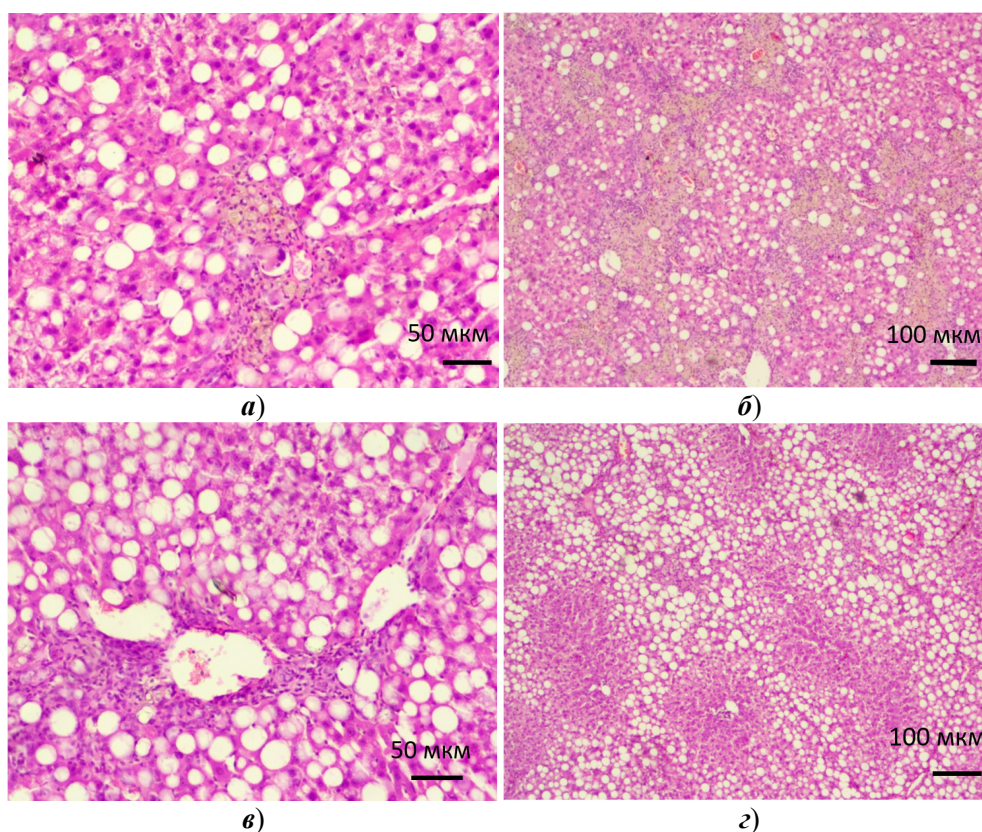


Рис. 1. Микроскопическая картина паренхимы печени белых крыс опытной группы: *а, б* – самки; *в, г* – самцы. Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Перипортально очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Увеличение: *а, в* $\times 400$; *б, г* $\times 100$. Окраска гематоксилин-эозином

Морфологическая картина печени самцов опытной группы была сходна с результатами, полученными в группе самок, содержавшихся на высококалорийной диете, но лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация и разрастание стромы были выражены значительно меньше. В части препаратов центральные участки долек (перипортальная зона) состояли преимущественно

из интактных гепатоцитов, тогда как гепатоциты перипортальных участков были практически полностью замещены жировыми каплями.

Согласно данным морфометрии в печени экспериментальных животных определялось значительное увеличение содержания соединительной ткани при длительном питании высокоуглеводной и высокожировой пищей. Так, в опытной группе самцов (рис. 2) значение площади стромы составляло $25726,64 \pm 1953,77 \text{ мкм}^2$, что было достоверно выше ($p < 0,05$) аналогичных значений у самцов контрольной группы $3407,79 \pm 305,14 \text{ мкм}^2$.

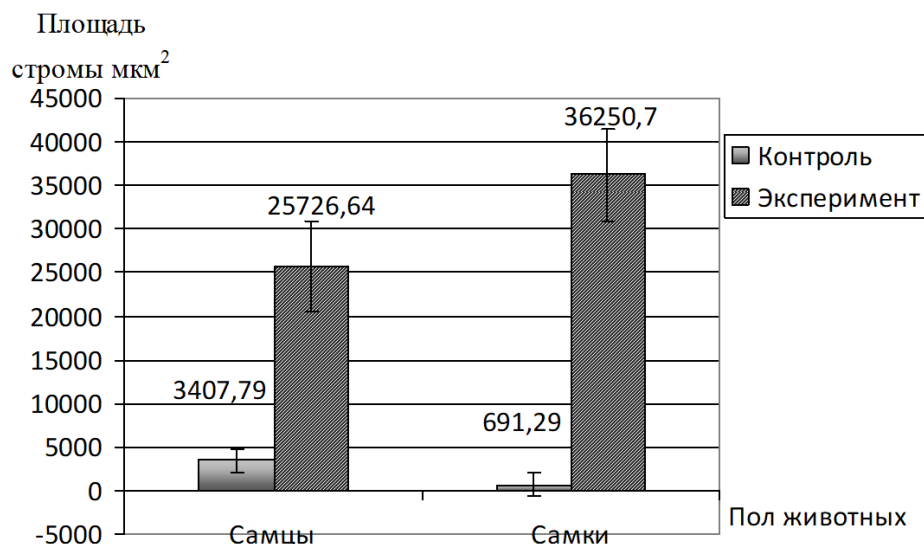


Рис. 2. Площадь стромального компонента (мкм^2) печени самцов и самок белых крыс при длительном питании высококалорийной пищей

Подобная тенденция наблюдалась и в группе самок. Площадь стромы печени опытной группы самок составляла $36250,70 \pm 2695,53 \text{ мкм}^2$, что значительно больше значений в соответствующей группе контрольных животных – $691,29 \pm 64,52 \text{ мкм}^2$ ($p < 0,05$). При этом в группе контрольных животных самцы демонстрировали большее содержание ($p < 0,05$) соединительной ткани в поле зрения, чем самки. В группе опытных животных тенденция изменилась – в печени самок содержание стромального компонента достоверно повышалось ($p < 0,05$) на фоне более выраженных воспалительных изменений (табл. 1).

Таблица 1

Площадь стромального компонента (мкм^2) печени самцов и самок белых крыс при длительном питании высококалорийной пищей

| Пол | Эксперимент | Контроль |
|-------|---------------------------------|---------------------------|
| Самцы | $25726,64 \pm 1953,77 *$ | $3407,79 \pm 305,14$ |
| Самки | $36250,70 \pm 2695,53 * \Delta$ | $691,29 \pm 64,52 \Delta$ |

Примечание. * – достоверное отличие экспериментальных значений по сравнению с контрольными значениями того же пола; Δ – достоверное отличие от животных другого пола в рамках одной группы.

Обсуждение

Таким образом, в результате содержания белых неинбредных крыс в течение 4 месяцев на высококалорийной диете в их печени наблюдались значительные изменения как со стороны паренхиматозного, так и стромального компонента. Выявленные изменения полностью соответствуют морфологической картине неалкогольной жировой болезни печени. Изменения в печени, выявленные в опытной группе самок, были более выраженными по сравнению с самцами и соответствовали стадии неалкогольного стеатогепатита. Помимо жировой трансформации, в опытной группе самок выявлялись признаки неспецифического воспаления паренхимы печени.

По данным ряда исследований, концентрация провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-6 в сыворотке крови женщин со стеатозом печени были значимо выше, чем у мужчин с НАЖБП, и с группами сравнения, что свидетельствует о наличии активного системного воспалительного ответа у женщин [6–9]. Известно, что IL-6 играет ведущую роль в процессах развития фиброза в печени. Он синтезируется практически всеми клетками печени – макрофагами, фибробластами, адипоцитами, лимфоцитами, гепатоцитами, эндотелиоцитами. Причем его увеличение прямо пропорционально степени развития фиброза печени [5]. В опытной группе самцов изменения паренхимы соответствовали стадии стеатоза печени с более выраженной жировой дистрофией, в то время как проявления воспалительной реакции были минимальны. В клинических исследованиях отмечается, что у мужчин с НАЖБП более выражены синдром холестаза, дислипидемии и ангиогенной дисфункции эндотелия [10–12]. Наиболее выраженная жировая трансформация гепатоцитов наблюдалась в перипортальных зонах долек, что подчеркивает функциональную зональность гепатоцитов [13], в том числе и при развитии патологических изменений.

Заключение

Содержание белых неинбредных крыс в течение 4 месяцев на высококалорийной углеводно-жировой диете приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени, скорость и выраженность развития которой демонстрируют зависимость от пола животного. В печени самок патологические процессы развиваются более стремительно и к 4-му месяцу эксперимента приводят к стеатогепатиту с выраженными воспалительными явлениями, проявляющимися лимфогистиоцитарной инфильтрацией и разрастанием стромы. В печени самцов за этот же период развитие патологического процесса идет медленнее, наиболее активно демонстрируя стеатоз в перипортальных отделах долек, без выраженного воспаления и роста стромы органа. Предложенная модель позволяет морфологически обосновать функциональные и лабораторные данные, полученные в клинических исследованиях.

Список литературы

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шутьпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : метод. рекомендации. М. : Изд. дом «М–Вести», 2009. 20 с.
2. Drapkina O. Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcogolic fatty liver disease in Russian federation // International liver congress. Abstract book. Moscow, 2010. P. 158.

3. Пальгова Л. К., Барановский А. Ю., Ушакова Т. И. [и др.]. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2017. Т. 12, № 2. С. 118–132. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
4. Звенигородская Л. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии // Трудный пациент. 2015. № 10–11. С. 46–51. doi: 10.2143/2902-3256
5. Салль Т. С., Щербакова Е. С., Ситкин С. И. [и др.]. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24 (4). С. 120–131. doi: 10.17116/profmed202124041120
6. Канорский С. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2, № 3. С. 18–29. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29
7. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167 (4). P. 1109–1117. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085
8. Huby T., Gautier E. L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis // Nat Rev Immunol. 2022. Vol. 22 (7). P. 429–443. doi: 10.1038/s41577-021-00639-3
9. Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Цымбал И. Н. Гендерные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени // Пермский медицинский журнал. 2023. № 5. С. 34–37. doi: 10.17816/pmj40511-20
10. Недогода С. В., Санина Т. Н., Почепцов Д. А. Неалкогольная жировая болезнь печени // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2009. № 3 (31). С. 23–28.
11. Brown G. T., Kleiner D. E. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis // Metabolism. 2016. Vol. 65 (8). P. 1080–1086. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008.
12. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (42). P. 15539–15548. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539
13. Усынин И. Ф. Адаптивная роль функциональной гетерогенности гепатоцитов // Сибирский научный медицинский журнал. 2007. № 5. С. 17–23.

References

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Yu.O. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: metod. rekomendatsii = Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: methodological recommendations*. Moscow: Izd. dom «M–Vesti», 2009:20. (In Russ.)
2. Drapkina O. Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation. *International liver congress. Abstract book*. Moscow, 2010:158.
3. Pal'gova L.K., Baranovskiy A.Yu., Ushakova T.I. et al. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the Northwestern region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017;12(2):118–132. (In Russ.). doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
4. Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: evolution of concepts, pathogenetic emphases, approaches to therapy. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2015;(10–11):46–51. (In Russ.). doi: 10.2143/2902-3256
5. Sall' T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I. et al. Molecular mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive medicine*. 2021;24(4):120–131. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed202124041120
6. Kanorskiy S.G. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki = South-Russian Jour-*

- nal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):18–29. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29
7. Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(4):1109–1117. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.085
8. Huby T., Gautier E.L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(7):429–443. doi: 10.1038/s41577-021-00639-3
9. Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Tsymlal I.N. Gender characteristics of non-alcoholic fatty liver disease. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm medical journal*. 2023;(5):34–37. (In Russ.). doi: 10.17816/pmj40511-20
10. Nedogoda S.V., Sanina T.N., Pocheptsov D.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Volgograd State Medical University*. 2009;(3):23–28. (In Russ.)
11. Brown G.T., Kleiner D.E. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080–1086. doi: 10.1016/j.metabol.2015.11.008.
12. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15539–15548. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15539
13. Usynin I.F. The adaptive role of functional heterogeneity of hepatocytes. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2007;(5):17–23. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Анна Дмитриевна Кунеевская

аспирант, старший преподаватель
кафедры факультетской терапии,
Институт медицины, экологии
и физической культуры, Ульяновский
государственный университет (Россия,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

E-mail: cagkaf@mail.ru

Anna D. Kuneevskaya

Postgraduate student, senior lecturer
of the sub-department of faculty therapy,
Institute of medicine, ecology and physical
education, Ulyanovsk State University
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

Амина Мусаевна Абдусамадова

студентка, Институт медицины, экологии
и физической культуры, Ульяновский
государственный университет (Россия,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

Amina M. Abdusamadova

Student, Institute of medicine, ecology
and physical education, Ulyanovsk
State University (42 Lva Tolstogo
street, Ulyanovsk, Russia)

Рафина Рафисовна Сибгатова

студентка, Институт медицины, экологии
и физической культуры, Ульяновский
государственный университет (Россия,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

Rafina R. Sibgatova

Student, Institute of medicine, ecology
and physical education, Ulyanovsk
State University (42 Lva Tolstogo
street, Ulyanovsk, Russia)

Елена Васильевна Слесарева

доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой общей
и клинической морфологии,
Институт медицины, экологии
и физической культуры, Ульяновский
государственный университет (Россия,
г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42)

Elena V. Slesareva

Doctor of medical sciences, associate
professor, head of the sub-department
of general and clinical morphology,
Institute of medicine, ecology and physical
education, Ulyanovsk State University
(42 Lva Tolstogo street, Ulyanovsk, Russia)

E-mail: gistology2@mail.ru

Татьяна Ивановна Кузнецова

кандидат биологических наук, доцент,
доцент кафедры общей и клинической
морфологии, Институт медицины,
экологии и физической культуры,
Ульяновский государственный
университет (Россия, г. Ульяновск,
ул. Льва Толстого, 42)

E-mail: tattkuznetsova@rambler.ru

Tat'yana I. Kuznetsova

Candidate of biological sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of general and clinical
morphology, Institute of medicine, ecology
and physical education, Ulyanovsk State
University (42 Lva Tolstogo street,
Ulyanovsk, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 05.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 06.06.2025

Принята к публикации / Accepted 19.06.2025