



Гендерные различия в развитии экспериментального стеатоза печени у лабораторных крыс*

Булатова И. А.¹, Шевлюкова Т. П.², Гуляева И. Л.¹

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России, (ул. Петропавловская, 26, г. Пермь, 614990, Россия)

² Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Одесская, 54, г. Тюмень, 625023, Россия)

Для цитирования: Булатова И. А., Шевлюкова Т. П., Гуляева И. Л. Гендерные различия в развитии экспериментального стеатоза печени у лабораторных крыс. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 127–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-127-133

✉ Для переписки:

Булатова

Ирина

Анатольевна

bula.1977@mail.ru

Булатова Ирина Анатольевна, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, д.м.н.

Шевлюкова Татьяна Петровна, профессор кафедры акушерства и гинекологии, д.м.н.

Гуляева Инна Леонидовна, заведующая кафедрой патологической физиологии, д.м.н.

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. III).

Цель. Изучить функционально-морфологические и биометрические изменения печени и липидный спектр в эксперименте у самцов и самок лабораторных крыс при моделировании фруктозоиндуцированного стеатоза печени.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проводилось на 44-ти неинбредных половозрелых белых крысах, из которых 20 были самцы в возрасте 8–9 месяцев с массой тела 400–530 г. и 24 самки в возрасте 9–10 месяцев с массой тела 320–480 г. Моделирование стеатоза печени проводили в течение 28 дней путем добавления в питьевую воду фруктозы на протяжении всего эксперимента используя 15%-й раствор фруктозы вместо питьевой воды. По окончании эксперимента проводили измерение массы тела, забор печени для морфометрических и гистологических исследований и забор крови для лабораторных исследований (уровень трансаминаз, глюкозы и липидный спектр).

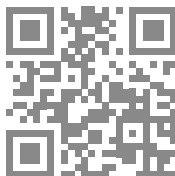
Результаты. При сравнении массы тела до начала эксперимента и по его окончании обнаружено статистически значимое увеличение этого показателя у самок с экспериментальным стеатозом ($p = 0,031$), что свидетельствует о формировании у них общего ожирения. Массовый коэффициент печени в экспериментальных группах самцов и самок со стеатозом был значимо выше, чем в контролях ($p = 0,009$ и $p = 0,009$, соответственно). При гистологическом исследовании ткани печени количество гепатоцитов со стеатозом у самцов и самок в экспериментальных моделях было значимо выше, чем в контрольных группах и соответствовало II–III степени стеатоза. При сравнительном анализе показателей липидограммы обнаружено, что при формировании стеатоза печени у животных обеих групп с фруктозоиндуцированным стеатозом печени развивалась дислипидемия.

Заключение. При экспериментальном моделировании фруктозоиндуцированного стеатоза печени у животных вне зависимости от гендерной принадлежности морфологические изменения печеночной ткани проявляются жировой дистрофией и гепатомегалией, регистрируется дислипидемия. При этом у самцов развивается ферментемия, гипергликемия без формирования общего ожирения. У самок течение экспериментального стеатоза сопровождается увеличением массы тела без функциональных изменений печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, эксперимент, дислипидемия, ожирение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SWFEDZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-127-133>

Gender differences in the development of experimental liver steatosis in laboratory rats*

I. A. Bulatova¹, T. P. Shevlyukova², I. L. Gulyaeva¹

¹ Perm State Medical University n.a E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

² Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russia)

For citation: Bulatova I. A., Shevlyukova T. P., Gulyaeva I. L. Gender differences in the development of experimental liver steatosis in laboratory rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 127–133. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-127-133

✉ **Corresponding author:**

Irina A. Bulatova
bula.1977@mail.ru

Irina A. Bulatova, Head of the Department of Normal Physiology, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, MD

Tatyana P. Shevlyukova, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, MD

Inna L. Gulyaeva, Head of the Department of Pathological Physiology, MD

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. III).

The aim. To study functional-morphological and biometric changes in the liver and lipid spectrum in an experiment in male and female laboratory rats when modeling fructose-induced liver steatosis.

Materials and methods. The experimental study was conducted on 44 non-inbred sexually mature white rats, of which 20 were males aged 8–9 months with a body weight of 400–530 g. and 24 females aged 9–10 months with a body weight of 320–480 g. Modeling of liver steatosis was carried out for 28 days by adding fructose to drinking water throughout the experiment using 15%-th solution of fructose instead of drinking water. At the end of the experiment, body weight was measured, liver sampling for morphometric and histological studies and blood sampling for laboratory studies (transaminase, glucose and lipid spectrum levels) were performed.

Results. When comparing body weight before the experiment and after its completion, a statistically significant increase in this indicator was found in females with experimental steatosis ($p = 0.031$), which indicates the formation of general obesity in them. The mass coefficient of the liver in the experimental groups of males and females with steatosis was significantly higher than in the controls ($p = 0.009$ and $p = 0.009$, respectively). During histological examination of liver tissue, the number of hepatocytes with steatosis in males and females in experimental models was significantly higher than in control groups and corresponded to the II–III degree of steatosis. A comparative analysis of the lipidogram parameters revealed that dyslipidemia developed during the formation of liver steatosis in animals of both groups with fructose-induced liver steatosis.

Conclusion. In experimental modeling of fructose-induced liver steatosis in animals, regardless of gender, morphological changes in liver tissue are manifested by fatty dystrophy and hepatomegaly, dyslipidemia is registered. At the same time, males develop fermentemia, hyperglycemia without the formation of general obesity. In females, the course of experimental steatosis is accompanied by an increase in body weight without functional changes in the liver.

Keywords: liver steatosis, experiment, dyslipidemia, obesity

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время занимает лидирующую позицию среди патологии гепато-билиарной системы. В России у пациентов амбулаторного звена распространенность НАЖБП составляет 37,3%, из которых в 20–46% случаев – это бессимптомные пациенты [1]. Разнообразие клинических проявлений, механизмов развития и исходов НАЖБП обусловлены множеством факторов: возрастных,

гендерных, генетических и этнических, употребления алкоголя, характера питания, гормонального статуса, особенностей микробиоты, коморбидных состояний и метаболического статуса [2, 3, 4].

НАЖБП выявляется во всех возрастных группах населения, до 40 лет чаще у мужчин, в возрастной категории 40–50 лет доминирует у женщин с различными метаболическими нарушениями [5]. По некоторым данным факторами риска развития

НАЖБП являются: мужской пол, возраст от 30 до 59 лет, избыточная масса тела и ожирение, гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия [6].

В изучении этиологии, патогенеза и гендерных особенностей проявлений НАЖБП ключевая роль принадлежит адекватным экспериментальным моделям. Выявление закономерностей патогенеза стеатоза при моделировании НАЖБП может быть использовано для оценки механизмов терапевтического действия лекарственных средств при данной патологии. В современной литературе описан целый ряд алиментарно-индуцированного экспериментального моделирования стеатоза печени у лабораторных животных. В последнее время возобновился интерес к созданию диетических моделей НАЖБП с более высоким сходством

с диетами человека. Влияние диетического фактора на риск развития НАЖБП связывают с высоким потреблением насыщенных жиров, холестерина и фруктозы [7].

Возросшую заболеваемость НАЖБП и развитие более тяжелых ее форм связывают в том числе с чрезмерным потреблением продуктов питания, содержащих большое количество фруктозы [8]. Кроме этого избыточное потребление холестерина и быстроусвояемой фруктозы-фруктозолизм рассматривают сегодня в качестве факторов риска развития НАЖБП без ожирения [7, 9].

Цель работы: изучить функционально-морфологические и биометрические изменения печени и липидный спектр в эксперименте у самцов и самок лабораторных крыс при моделировании фруктозоиндуцированного стеатоза печени.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводилось на 44-ти неинбредных половозрелых белых крысах, из которых 20 были самцы в возрасте 8–9 месяцев с массой тела 400–530 г. и 24 самки в возрасте 9–10 месяцев с массой тела 320–480 г. Согласно опубликованным исследованиям возраст 6–10 месяцев у этих животных соответствует 30–40 годам жизни человека [10].

Животные содержались в стандартных условиях вивария ЦНИЛ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России в соответствии с Директивой № 63 от 22 сентября 2010 года Президиума и Парламента Европы «О защите животных, используемых для научных исследований» и приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом ПГМУ до начала эксперимента.

Лабораторные животные содержались в стандартных клетках, предназначенных для содержания грызунов в лаборатории, по 4–5 особей в клетке при температуре 20–22°C. Световой режим соответствовал схеме: с 08.00. до 20.00 (12 часов) – свет («день»); с 20.00 до 08.00 (12 часов) – темнота («ночь»). Доступ к пище и воде не ограничивался. Длительность эксперимента составила 28 дней.

Были сформированы 4 группы животных:

1. «Контроль-самцы» (группа 1, «К-самцы») (n = 10) – здоровые, интактные самцы. Для кормления этой группы использовался полноценный сбалансированный стандартный гранулированный корм, одобренный для лабораторных животных (крыс и мышей) (ООО «Лабораторкорм», Россия).
2. «Стеатоз-самцы» (группа 2, «С-самцы») (n = 10). Кормление осуществляли аналогично животным первой группы. Моделирование стеатоза печени проводили путем добавления в питьевую воду фруктозы на протяжении всего эксперимента используя 15%-й раствор фруктозы вместо питьевой воды [11].

3. «Контроль-самки» (группа 3, «К-самки») (n = 12) – здоровые, интактные самки. Кормление осуществляли аналогично животным первой группы «К-самцы».

4. «Стеатоз-самки» (группа 4, «С-самки») (n = 12). Кормление и моделирование стеатоза печени осуществляли аналогично животным второй группы «С-самцы».

Ежедневно животных осматривали, оценивали их поведение, аппетит, активность, состояние шерсти; измеряли массу тела. По истечении 28 дней животные подверглись эвтаназии с помощью эфирного наркоза, после чего производили вскрытие, забор крови из правого предсердия, забор печени для морфометрических и гистологических исследований. Массовый коэффициент печени (МК) рассчитывали по формуле: $МК = \frac{\text{масса печени (г)}}{\text{масса тела (г)}} \times 100\%$.

Лабораторное обследование экспериментальных животных включало в себя определение следующих показателей: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности, (ЛПВП), липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Эти параметры исследовали в сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Mindray» (Китай) с использованием реагентов этой же фирмы.

Гистологическое исследование ткани печени осуществлялось с окраской срезов гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для подтверждения наличия нейтральных липидов в цитоплазме гепатоцитов в группах «Стеатоз-самки» и «Стеатоз-самцы» 4 образца были исследованы с помощью окраски замороженных срезов суданом III с докраской гематоксилином Майера. При микроскопии оценивали наличие признаков стеатоза – число гепатоцитов с включениями липидов, наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата и баллонной дистрофии, определяли процент гепатоцитов со стеатозом и индекс (степень) стеатоза; наличие признаков воспаления и фиброза (по Kleiner, 2005) [12]. Диагноз стеатоза

печени верифицировался при наличии в биоптате более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) и пакета прикладных

электронных таблиц «Stat2015». Для анализа количественных признаков применялись медиана (Me) и квартили (Q1, Q3). Для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Различия между выборками признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследуемых группах лабораторных животных летальности не было, что подтверждает обоснованность выбора применяемой модели. При сравнении массы тела до начала эксперимента и по его окончании обнаружено статистически значимое увеличение этого показателя у самок с экспериментальным стеатозом ($p = 0,031$), что свидетельствует о формировании у них общего ожирения. При этом в контрольных группах и в группе самцов с экспериментальным стеатозом, статистически значимых различий массы тела в начале и в конце эксперимента не наблюдалось (табл. 1).

МК печени в экспериментальных группах самцов и самок со стеатозом был значимо выше, чем в контролях ($p1-2 = 0,009$ и $p3-4 = 0,009$, соответственно). Вместе с тем, статистически значимого отличия этого показателя при сравнении контрольных групп между собой и групп с экспериментальным стеатозом у самок и самцов не установлено ($p1-3 = 0,903$ и $p2-4 = 0,704$) (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о развитии гепатомегалии у животных с экспериментальным стеатозом вне зависимости от гендерной принадлежности.

Результаты гистологического исследования ткани печени показали, что у самцов и самок с экспериментальным стеатозом при окраске гематоксилином и эозином определяются гепатоциты с признаками мелкокапельной и крупнокапельной жировой дистрофии в виде обильного накопления оптически пустых вакуолей различного размера в цитоплазме клеток и эксцентричным расположением ядер (рис. 1а, рис. 1б). Указанные изменения были более выражены в гепатоцитах на периферии печеночных долек, менее выражены в центрально-булярной зоне долек (40–80%, степень стеатоза – II–III). Воспалительно-клеточная инфильтрация в портальных трактах и в толще печеночных долек, фиброз и признаки белковой дистрофии отсутство-

вали. Описанная структурная реорганизация печени подтверждает развитие стеатоза у животных и адекватность использованного способа моделирования данного заболевания.

В контрольных образцах ткани печени самцов и самок лабораторных крыс при окраске гематоксилином и эозином определялись гепатоциты с эухромными центрально расположенными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. В единичных гепатоцитах (менее 5%) выявляются интрацитоплазматические оптически пустые вакуоли, более соответствующие нейтральным липидам (степень стеатоза – 0). Признаки воспалительно-клеточной инфильтрации, белковой дистрофии и фиброза отсутствовали (рис. 2а, рис. 2б).

Количество гепатоцитов со стеатозом у самцов и самок в экспериментальных моделях было значимо выше, чем в контрольных группах ($p1-2=0,001$ и $p3-4=0,001$ соответственно). При этом, значимых различий доли гепатоцитов со стеатозом по гендерному признаку не выявлено ($p2-4=0,780$), что свидетельствует об одинаковом темпе и объеме формирования стеатоза в данной экспериментальной модели вне зависимости от пола (табл. 2).

По данным лабораторного исследования уровень АСТ и концентрация глюкозы в крови самцов с экспериментальным стеатозом были значимо выше, чем в группах «К-самцы» и «С-самки». При сравнительном анализе показателей липидограммы обнаружено, что при формировании стеатоза печени у животных обеих групп с фруктозоиндуцированным стеатозом печени развивалась дислипидемия в виде гипертриглицеридемии и ЛПОНП-емии, более выраженная у самок. При этом, у самцов с экспериментальным стеатозом уровень ЛПВП был значимо ниже, чем в группах «К-самцы» ($p1-2=0,001$) и «С-самки» ($p2-4=0,001$) (табл. 2).

Таблица 1.
Масса тела животных
Примечание:
p – значимость различий

Показатель	«К-самцы» Группа 1 n=10	«С-самцы» Группа 2 n=10	«К-самки» Группа 3 n=12	«С-самки» Группа 4 n=12
Масса тела в исходном фоне (г)	434,4 (430,1–480,3)	467,0 (436,0–533,0)	371,0 (362,0–392,0)	350,0 (326,0–378,0)
Масса тела в конце эксперимента (г)	435,7 (441,0–490,2)	461,0 (431,0–552,0)	370,0 (342,0–389,0)	360,5 (346,0–407,0)
p	0,912	0,856	0,705	0,031

Таблица 2.
Биометрические
и функционально-
морфологические
параметры печени
и липидный спектр
у животных
Примечание:
р – значимость
различий

Показатели	«К-самцы» Группа 1 n=10	«С-самцы» Группа 2 n=10	«К-самки» Группа 3 n=12	«С-самки» Группа 4 n=12	р
МК печени%	3,5 (3,3–3,6)	3,75 (3,38–3,99)	3,27 (3,03–3,62)	3,75 (3,51–3,96)	$p_{1-3}=0,903$ $p_{1-2}=0,009$ $p_{3-4}=0,009$ $p_{2-4}=0,704$
Доля гепатоци- тов со стеато- зом, %	3,5 ± 0,3	63,3 ± 6,5	4,67 ± 1,43	61,67 ± 8,64	$p_{1-3}=0,715$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,780$
АЛТ, Ед/л	62,1 (51,0–78,6)	64,80 (53,70–77,50)	56,40 (47,50– 105,20)	59,40 (34,30– 90,80)	$p_{1-3}=0,565$ $p_{1-2}=0,825$ $p_{3-4}=0,715$ $p_{2-4}=0,289$
АСТ, Ед/л	114,1 (98,3–145,6)	140,20 (118,10–161,30)	93,30 (90,50– 125,80)	108,20 (101,70– 116,60)	$p_{1-3}=0,009$ $p_{1-2}=0,009$ $p_{3-4}=0,175$ $p_{2-4}=0,006$
Глюкоза (ммоль/л)	17,2 (13,2–20,7)	20,53 (16,60–25,00)	17,20 (14,83– 25,00)	13,88 (8,86–24,49)	$p_{1-3}=0,815$ $p_{1-2}=0,045$ $p_{3-4}=0,150$ $p_{2-4}=0,045$
ХС, ммоль/л	2,0 (1,6–2,1)	1,63 (1,42–2,08)	1,72 (1,59–3,01)	2,27 (1,61–2,48)	$p_{1-3}=0,517$ $p_{1-2}=0,185$ $p_{3-4}=0,423$ $p_{2-4}=0,034$
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2–2,3)	3,20 (1,86–5,00)	2,14 (0,91–2,68)	7,03 (3,53–10,14)	$p_{1-3}=0,015$ $p_{1-2}=0,012$ $p_{3-4}=0,010$ $p_{2-4}=0,045$
ЛПНП ммоль/л	0,6 (0,5–0,8)	0,59 (0,51–0,66)	0,47 (0,41–0,75)	0,46 (0,27–0,53)	$p_{1-3}=0,105$ $p_{1-2}=0,270$ $p_{3-4}=0,423$ $p_{2-4}=0,013$
ЛПОНП ммоль/л	0,7 (0,6–1,0)	1,45 (0,84–2,27)	0,97 (0,41–1,21)	3,02 (1,01–4,60)	$p_{1-3}=0,031$ $p_{1-2}=0,008$ $p_{3-4}=0,010$ $p_{2-4}=0,045$
ЛПВП ммоль/л	1,0 (1,0–1,2)	0,75 (0,66–0,91)	1,07 (0,86–1,91)	1,24 (1,00–1,37)	$p_{1-3}=0,115$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{3-4}=0,423$ $p_{2-4}=0,001$

Обсуждение

Как упоминалось выше, разнообразие клинических проявлений, механизмов развития и исходов НАЖБП зависят от совокупности множества факторов. В структуре гепатоцеллюлярных липидов наибольший процент составляют ТГ, избыток которых накапливается в основном благодаря поступающим из пищи жирным кислотам, и повышенному липогенезу в печени вследствие гиперинсулинемии [13]. Метаболизм фруктозы в печени по гликолитическому пути происходит гораздо быстрее, чем глюкозы, что позволяет фруктозе интенсифицировать в печени биохимические процессы, ведущие к синтезу жирных кислот, ТГ и ЛПОНП. Фруктоголизм и фруктозная болезнь печени – новые термины, обозначающие зависимость от продуктов, содержащих быстроусваиваемую фруктозу [14, 15]. При этом НАЖБП формируется без общего ожирения [7], что мы наблюдали в группе самцов с фруктозоиндуцированным стеатозом печени. В группе самок крыс формирование

стеатоза сопровождалось увеличением массы тела животных.

При анализе показателей липидограммы в нашем исследовании установлено, что в процессе формирования стеатоза печени у животных вне зависимости от пола развивается дислипидемия, проявляющаяся гипертриглицеридемией и ЛПОНП-емией, что согласуется с данными литературы. В метаанализе, проведенном С. R. Тоор и S. Gentili (2016), в которых изучалось влияние пищевой фруктозы на грызунов было установлено, что концентрации от 10% до 21% жидкой фруктозы связаны с увеличением набора веса, уровня глюкозы в крови, уровня инсулина и уровня триглицеридов в плазме [16]. К. Моск и соавт. (2017) выявили, что у крыс, в диету которых был включен кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы, наблюдался высокий уровень липогенеза *de novo* в печени и развитие стеатоза [17]. Формирование стеатоза печени у самок крыс в позднем периоде

To article

Gender differences in the development of experimental liver steatosis in laboratory rats (p. 127–133)

Рисунок 1. Ткань печени животных контрольных групп, гистологические срезы. Интрацитоплазматические оптически пустые вакуоли, соответствующие нейтральным липидам, менее, чем в 5% гепатоцитов. Степень стеатоза – 0. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение – $\times 400$.
а – группа «Контроль-самцы»
б – группа «Контроль-самки»

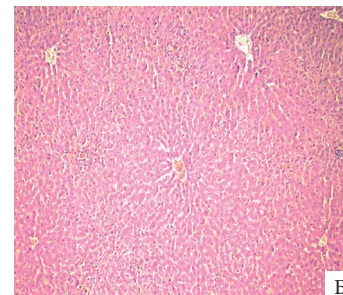
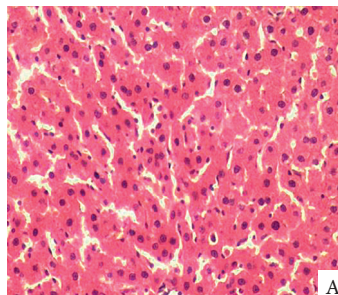
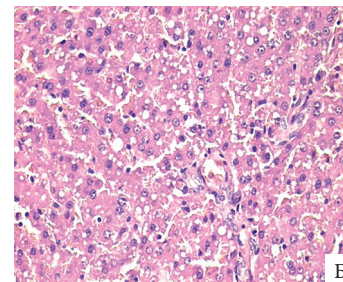
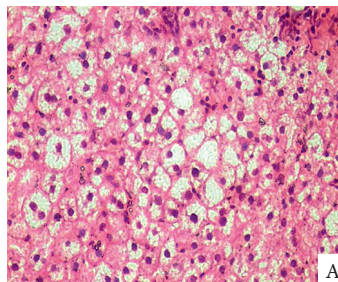


Рисунок 2. Ткань печени животных с экспериментальным стеатозом, гистологические срезы. Гепатоциты с признаками мелкокапельной и крупнокапельной жировой дистрофии, набуханием цитоплазмы, эксцентричным расположением ядер клеток (70–80%), степень стеатоза – III. Окраска гематоксилином и эозином ($\times 400$).
а – группа «Стеатоз-самцы»
б – группа «Стеатоз-самки»



онтогенеза также сопровождалось развитием дислипидемии [18]. Есть данные, что смесь моносахаридов глюкозы и фруктозы ускоряет попадание фруктозы в печень после перорального приема. Это позволяет предположить, что глюкоза усиливает гепатотоксические эффекты фруктозы [19].

Эти результаты подчеркивают различия в физиологической реакции на пищевые саха-

ра и указывают на то, что не все диеты с высоким содержанием сахара эквивалентны, в связи с чем выбор модели должен базироваться на поставленной цели и задачах конкретного исследования. Важным аспектом является также возможность экстраполяции полученных экспериментальных данных на человеческий организм.

Заключение

Морфологические изменения печеночной ткани при экспериментальном моделировании фруктозоиндуцированного стеатоза печени у животных вне зависимости от гендерной принадлежности проявляются жировой дистрофией и гепатомегалией.

Течение фруктозоиндуцированного стеатоза печени в эксперименте у самцов лабораторных крыс сопровождается ферментемией (повышение

уровня АСТ), гипергликемией и нарушениями липидного спектра (повышение ТГ и ЛПОНП со снижением ЛПВП) без развития общего ожирения.

Течение фруктозоиндуцированного стеатоза печени в эксперименте у самок лабораторных крыс сопровождается нарушениями липидного спектра (выраженное повышение ТГ и ЛПОНП) с развитием общего ожирения.

Литература | References

- Ivashkin V.T., Mayevskaya M. V., Pavlov Ch.S. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 2: 24–42. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24–42.
- Lazebnik L. B., Golovanova U. V., Turkina S. V. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021; 185(1): 4–52. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
Лазебник Л. Б., Голованова У. В., Туркина С. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
- Vinnitskaya E. V., Sandler Yu.G., Bordin D. S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effective pharmacotherapy*. 2020; 16 (24): 54–63. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–24–54–63.
Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Бордин Д. С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (24): 54–63. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–24–54–63.
- Rotonya M. C., Amanke O., Vandana K. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *MScGastroenterol Clin North Am*. 2016; 45 (4):639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003.
- Florentino G.S. de A., Cotrim H. P., Vilar C. P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol*. 2013; 50(3):180–185. doi: 10.1590/S0004–28032013000200032.
- Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Bueverov A. O., Bogomolov P. O. Nonalcoholic fatty liver disease without obesity: a problem awaiting solution. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):226–232. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178912226–232.
Буверов А. О., Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени без ожирения: проблема, ожидающая решения. *Терапевтический архив*. 2017;89(12): 226–232. doi: 10.17116/terarkh20178912226–232.
- Chen H., Wang J., Li Z. et al. Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Has a Dose-Dependent Effect on the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16 (12):2192. doi: 10.3390/ijerph16122192.
- Kim D., Chung G. E., Kwak M. S. et al. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14 (1): 132–138. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
- Koterov A. N., Ushenkova L. N., Zubenkova E. S. and others. The ratio of the ages of the main laboratory animals (mice, rats, hamsters, dogs) and humans: relevance to the problem of age-related radiosensitivity and analysis of published data. *Medical radiology and radiation safety*. 2018; 63 (1): 5–27. (in Russ.) doi: 10.1273/article_5a82e4a3908213.56647014.
Котеров А. Н., Ушенкова Л. Н., Зубенкова Э. С. и др. Соотношение возрастов основных лабораторных животных (мышей, крыс, хомячков, собак) и человека: актуальность для проблемы возрастной радиочувствительности и анализ опубликованных данных. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 63 (1): 5–27. doi: 10.1273/article_5a82e4a3908213.56647014.
- Brus T. V. Modeling of non-alcoholic fatty liver disease of varying severity in laboratory rats and the possibility

- of its correction: abstract. dis. ... Candidate of Medical Sciences: 14.03.03. SPb., 2018. 21 p. (in Russ.)
- Брус Т. В. Моделирование неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести у лабораторных крыс и возможности ее коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03. СПб., 2018. 21 с.
12. Mayev I. V., Andreev D. N., Kucheryavy Yu. A., Dicheva D. T., Kuznetsova E. I. Nonalcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine. Moscow. Prima Print, 2020. 68 p. (in Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. – М.: Прима Принт, 2020. – 68 с.
 13. Brus T. V., Vasiliev A. G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian biomedical research*. 2020; 5 (1): 18–25. (in Russ.)
Брус Т. В., Васильев А. Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Российские биомедицинские исследования. 2020; 5 (1): 18–25.
 14. DiStefano J. K., Shaibi G. Q. The relationship between excessive dietary fructose consumption and paediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes*. 2020;16 (6): doi: 10.1111/ijpo.12759.
 15. Ribeiro A., Igual-Perez M. J., Santos Silva E., Sokal E. M. Childhood fructoholism and fructoholic liver disease. *Hepatol Commun*. 2018; 3 (1):44–51. doi: 10.1002/hep4.1291.
 16. Toop C. R., Gentili S. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016; 8(9): 577. doi:10.3390/nu8090577.
 17. Mock K., Lateef S., Benedito V. A., Tou J. C. High-fructose corn syrup-55 consumption alters hepatic lipid metabolism and promotes triglyceride accumulation. *J. Nutr. Biochem*. 2017;39:32–39. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.09.010.
 18. Gulyaeva I. L., Bulatova I. A., Sobol A. A. Pathogenetic justification of the use of a biologically active food additive containing fulvic acid and folate for the prevention of non-alcoholic liver steatosis (experimental study). *Medical science and education of the Urals*. 2023; 24(2):97–104. (in Russ.) doi: 10.36361/18148999_2023_24_2_97.
Гуляева И. Л., Булатова И. А., Соболев А. А. Патогенетическое обоснование применения биологически активной пищевой добавки, содержащей фульвовую кислоту и фолат для профилактики неалкогольного стеатоза печени (экспериментальное исследование). Медицинская наука и образование Урала. 2023;24(2):97–104. doi: 10.36361/18148999_2023_24_2_97.
 19. Andres-Hernando A., Orlicky D. J., Kuwabara M. Deletion of Fructokinase in the Liver or in the Intestine Reveals Differential Effects on Sugar-Induced Metabolic Dysfunction. *Cell Metab*. 2020; 32 (1): 117–127.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.012.