

УДК 612.357.6-092.9(23.01+23.03)

https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/17

ВЛИЯНИЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОКСИИ НА СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОЦИТОВ КРЫС С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИЕЙ ПЕЧЕНИ

©*Токтогулова Н. А.*, ORCID: 0000-0002-8976-1636, AAA-7576-2021, SPIN-код: 6998-7300, канд. мед. наук, Киргизско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, t.nur30@mail.ru

©*Тухватшин Р. Р.*, ORCID: 0000-0002-9329-8568, д-р мед. наук, Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан, rtuhvatshin@gmail.com

©*Шувалова М. С.*, ORCID: 0000-0002-2295-090X, SPIN-код: 7215-5858, Киргизско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, masha_2012kg@mail.ru

INFLUENCE OF HYPOBARIC PRESS-CHAMMER HYPOXIA ON THE STATE OF RATS HEPATOCYTES WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER

©*Toktogulova N.*, ORCID: 0000-0002-8976-1636, AAA-7576-2021, SPIN-code: 6998-7300, M.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

©*Tukhvatshin R.*, ORCID: 0000-0002-9329-8568, Dr. habil., I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

©*Shuvalova M.*, ORCID: 0000-0002-2295-090X, SPIN-code: 7215-5858, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

Аннотация. Проблема неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖДП) приобрела особую актуальность в связи с широким распространением среди населения во всем мире. Механизмы накопления жиров в гепатоцитах до конца не раскрыты. Определенная роль в этом процессе отводится инсулинорезистентности, которая влечет за собой гиперпродукцию триглицеридов в печени. Влияние гипоксии на гепатоциты имеет многоконтурный характер. Актуальность работы продиктована отсутствием знаний об особенностях течения жировой дистрофии печени в условиях гипобарической гипоксии. В статье отражены результаты влияния гипобарической гипоксии на структурную организацию печени крыс, страдающих НЖДП. Цель. Изучить особенности влияния гипобарической гипоксии на структурную организацию печени крыс, страдающих НЖДП. Материалы и методы. Работа выполнена на 180 беспородных крысах-самцах массой 150–250 г. Перед началом эксперимента животных разделили на 2 серии: контрольную, где животные содержались на модифицированной диете по Askertan и основную, в которой животные находящиеся на идентичной диете, одновременно подвергались действию барокамерной гипоксии (6000 м над ур. м., время экспозиции 6 часов, продолжительность эксперимента 35 и 70 суток). По истечении срока опытов животных декапитировали, проводили патологоанатомическое исследование и забор материала. Готовые гистологические препараты изучались под микроскопом с проведением морфометрии. Анализ полученных результатов проводили с помощью статистического пакета прикладных программ SPSS 16.0 для Windows. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым при уровне достоверности 95%. Результаты. Было выявлено, что у крыс, находящихся на модифицированной диете по Askertan к 35-м суткам эксперимента в гепатоцитах формируются стойкие изменения, характерные для неалкогольной жировой дистрофии печени. Развитие неалкогольной жировой дистрофии печени в эксперименте приводит к значительному увеличению площади гепатоцитов (на 70% на 35-е сутки и на 85%

на 70-е сутки), при этом объем ядер подвергается увеличению на 50% только к 70-м суткам эксперимента. Барокамерная гипоксия снижает явления клеточной инфильтрации, что выражается отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, однако объем ядра нарастает на 41%. Заключение. Неалкогольная жировая дистрофия печени в условиях гипобарической гипоксии протекает с увеличением объема ядра гепатоцита и незначительными изменениями ее площади, что требует дальнейших исследований патогенетических механизмов.

Abstract. The problem of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has acquired particular relevance due to its widespread prevalence among the population throughout the world. The mechanisms of fat accumulation in hepatocytes are not fully understood. A certain role in this process is assigned to insulin resistance, which entails hyperproduction of triglycerides in the liver. The effect of hypoxia on hepatocytes has a multi-loop character. The relevance of the work is dictated by the lack of knowledge about the features of the course of fatty degeneration of the liver in conditions of hypobaric hypoxia. The article reflects the results of the influence of hypobaric hypoxia on the structural organization of the liver of rats suffering from. To study the features of the influence of hypobaric hypoxia on the structural organization of the liver of rats suffering from NAFLD. Materials and methods. The work was performed on 180 outbred male rats weighing 150–250 g. Before the start of the experiment, the animals were divided into 2 groups — the control group, where the animals were kept on a modified Ackerman diet, and the main group, in which animals on an identical diet were simultaneously exposed to hypobaric hypoxia (6000 m a. s. l., exposure time 6 hours, duration of the experiment 35 and 70 days). After the expiration of the experiments, the animals were decapitated, a post-mortem examination and material sampling were performed. Finished histological preparations were studied under a microscope with morphometry. The analysis of the obtained results was carried out using the statistical package of application programs SPSS 16.0 for Windows. A p value of <0.05 was considered statistically significant at a 95% confidence level. Results. It was found that in rats on a modified diet according to Ackerman, by the 35th day of the experiment, persistent changes are formed in hepatocytes that are characteristic of non-alcoholic fatty degeneration. The development of non-alcoholic fatty degeneration of the liver in the experiment leads to a significant increase in the area of hepatocytes (by 70% on the 35th day and by 85% on the 70th day), while the volume of the nuclei undergoes an increase of 50% only by the 70th day of the experiment. Hypobaric hypoxia in the pressure chamber reduces the phenomena of cell infiltration, which is expressed by the absence of a pronounced increase in the area of hepatocytes, but the volume of the nucleus increases by 41%. Conclusion. Non-alcoholic fatty degeneration of the liver under conditions of hypobaric hypoxia occurs with an increase in the volume of the hepatocyte nucleus and minor changes in its area, which requires further studies of pathogenetic mechanisms.

Ключевые слова: неалкогольная жировая дистрофия печени, гипобарическая гипоксия.

Keywords: non-alcoholic fatty degeneration of the liver, hypobaric hypoxia.

Проблема неалкогольной жировой дистрофии печени (НЖДП) приобрела особую актуальность в связи с широким распространением среди населения во всем мире. Это дало основание трактовать НЖДП как не инфекционную эпидемию [1, 2]. Так установлено, что у 34% взрослого населения США и 29% Японии отмечается избыточное отложение жира в

печени, не связанное со злоупотреблением алкоголя [3, 4]. В Российской Федерации масштабное эпидемиологическое исследование выявило неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) у 37,3 [5, 6]. Механизмы накопления жиров в гепатоцитах до конца не раскрыты. Определенная роль в этом процессе отводится инсулинорезистентности, которая влечет за собой гиперпродукцию триглицеридов в печени [7]. От функционального состояния печени в значительной степени зависит динамическое постоянство гомеоморфоза и гомеокинеза других органов и гомеостаза организма в целом. Главным условием, поддерживающим метаболические процессы на адекватном уровне в организме, в том числе в печени, является бесперебойное обеспечение кислородом [8]. Влияние гипоксии на гепатоциты имеет многоконтурный характер. Согласно одним данным [9], гипоксия усиливает экспрессию HIF-1 α и NF- κ B, тем самым стимулирует активацию звездчатых клеток печени, увеличивает ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход, опосредует хроническое воспаление и генетическую модификацию; в итоге возникает и развивается фиброз печени. По другим данным [10, 11] чрезмерное потребление продуктов, содержащих липиды, способствует β -окислению жирных кислот, для чего требуется значительное количество кислорода. Сужение синусоидов печени из-за набухания гепатоцитов сопровождается гипоксией печени и провоцирует НЖДП. Одновременно есть мнение, что гипоксическая гипоксия может стимулировать функцию митохондрий и стать новой стратегией лечения НЖДП [12].

Поэтому, целью сообщения является изложение результатов исследования влияния гипобарической гипоксии на структурную организацию печени крыс, страдающих НЖДП.

Материалы и методы

Работа выполнена на 180 беспородных крысах-самцах массой 150–200 г. Перед началом эксперимента животных разделили на 2 серии: контрольную, где животные содержались на диете по Askerman, состоящую из 21% белков (порошковый казеин), 5% жиров (топленое говяжье сало), 60% углеводов (кристаллическая фруктоза), 14% зернового корма (8% целлюлозы, 6% минеральной смеси и витаминов) [13] и основную, в которой животные находящиеся на идентичной диете [13], одновременно подвергались действию барокамерной гипоксии (Таблица 1).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<i>Серии</i>	
Контрольная (г.Бишкек, 760 м над ур.моря)	Барокамерная (6000 м над ур.м)
<i>Группы</i>	
I группа – интактные животные (n=20)	Ia – группа –интактные животные (n=20)
II группа – животные, находящиеся в течении 35-и дней на модифицированной диете по Askerman (n=30)	IIa группа – животные, находящиеся в течении 35-и дней на модифицированной диете по Askerman (n=30)
III группа – животные, находящиеся в течении 70-и дней на модифицированной диете по Askerman (n=30)	IIIa группа – животные, находящиеся в течении 70-и дней на модифицированной диете по Askerman (n=30)

Для изучения закономерностей сложной формы адаптации печени к предъявленной диете и прерывистой гипоксии в эксперименте использовалась климатическая барокамера.

При этом имитировался подъем на высоту 6000 м над ур. м. со скоростью 3,3 км/ч, а время экспозиции составило 6 часов, продолжительность эксперимента 35 и 70 суток. По истечении срока опытов животных декапитировали, проводили патологоанатомическое исследование и забор материала. Кусочки печени фиксировались в 10% растворе формалина, проводились по спиртам возрастающей концентрации, заливались в парафин, изготавливались гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Экспериментальные вмешательства проводились с соблюдением правил лабораторной практики, утвержденной приказом министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708 Н «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НПО «Профилактическая медицина МЗ КР.

Готовые гистологические препараты изучались под микроскопом Olympus В×40 (Япония) одновременно проводились фотосъемка с протоколированием регистрируемых данных. Морфометрия осуществлялась при помощи встроенной компьютерной программы Top View.

Площадь гепатоцита рассчитывалась по формуле:

$$S = \frac{3 \times \sqrt{3} \times a^2}{2}, \text{ где } a \text{ — диаметр гепатоцита};$$

Объем ядра гепатоцита определяли по формуле:

$$V = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{d}{2}\right)^3, \text{ где } d \text{ — диаметр ядра.}$$

Статистическая обработка данных проводилась в программе SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение

Среди животных, находящихся 70 суток на диете по Askerman в сочетании с действием барокамерной гипоксии, падеж животных составил 16%, а в группе контроля — 7%. Крысы Ша группы отличались редкой, тусклой на вид шерстью, цианотичной мордочкой, исхуданием и малым весом, с потерявшими блеск глазами, отсутствием внутреннего и подкожного жира, тонкими и слабо развитыми мышцами. Не смотря на достаточное питание их желудочно-кишечный тракт был пуст, а печень отличалась не естественной окраской с явлениями застойного полнокровия, в то время как у животных, находящихся на названной диете в течение 35-и суток макроскопически печень характеризовалась увеличенными размерами, мелкозернистой бугристой поверхностью и бледноватым цветом.

Микроскопически в пределах классической дольки печени у крыс, находящихся на модифицированной диете Askerman, на 35 сутки эксперимента отмечаются нарушения балочного строения с явлениями вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, достоверно значимое увеличение их площади на 70% без существенных изменений ядер (Таблица 2, Рисунок 1).

Таблица 2

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ У КРЫС, НАХОДЯЩИХСЯ НА МОДИФИЦИРОВАННОЙ ДИЕТЕ АСКЕРМАН

	Площадь гепатоцита (нм ²)	Объем ядра гепатоцита (нм ³)
I группа	6472,09±210,5	10514,49±437,03
II группа	11018,57±522,64**	10224,77±652,79
III группа	12006,16±575,75***	15832,60±1011,06***

Примечание: P<0,05. Значения достоверны в группе животных на жирной диете в сравнении с контролем

К 70 дню эксперимента площадь гепатоцитов увеличивается на 85%, а объем ядра — на 50% от исходных значений. Регистрируется выраженная жировая дистрофия гепатоцитов, а в отдельных участках — некротические повреждения гепатоцитов.

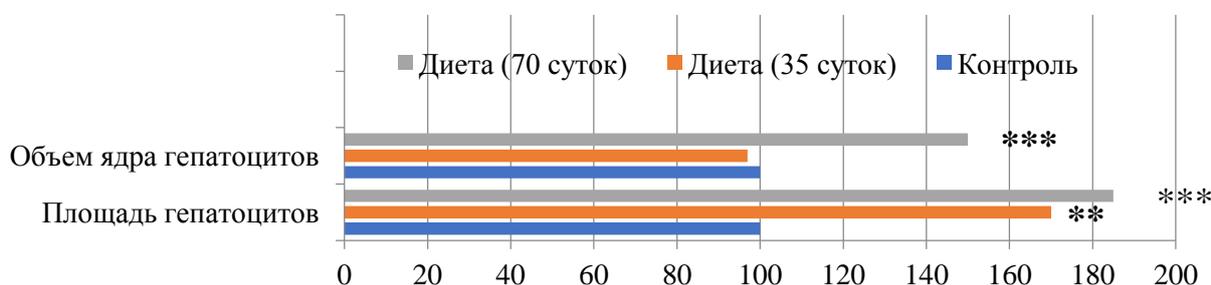


Рисунок 1. Изменение морфометрических показателей печени у крыс, находящихся на модифицированной диете Askerman (%)

В синусоидах классической печеночной дольки визуализируется сепарация форменных элементов и плазмы с преобладанием плазменного компонента. Строма и межбалочные пространства отечные. В условиях барокамерной гипоксии (Таблица 3, Рисунок 2) у животных на 35 день эксперимента отмечается увеличение площади гепатоцитов на 30% ($P < 0,05$), а объема ядра — на 5%. На 70 сутки площадь гепатоцитов увеличивается на 7%, а объем ядра — на 41% ($P < 0,001$) в сравнении с аналогичными показателями контроля. Отмечается наличие безъядерных гепатоцитов (Рисунок 3).

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ У КРЫС,
 НАХОДЯЩИХСЯ НА МОДИФИЦИРОВАННОЙ ДИЕТЕ,
 ПОДВЕРГШИХСЯ БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОКСИИ

	Площадь гепатоцита (нм^2)	Объем ядра гепатоцита (нм^3)
Ia группа	8416,7±290,88	12318,68±431,17
IIa группа	10930,80±535,50**	12958,99±655,01
IIIa группа	9057,76±371,6	17396,86±743,26***

Примечание: ** $P < 0,05$, *** $P < 0,001$. Значения достоверны в группе животных на модифицированной диете Askerman в сравнении с соответствующим результатом в контрольной группе

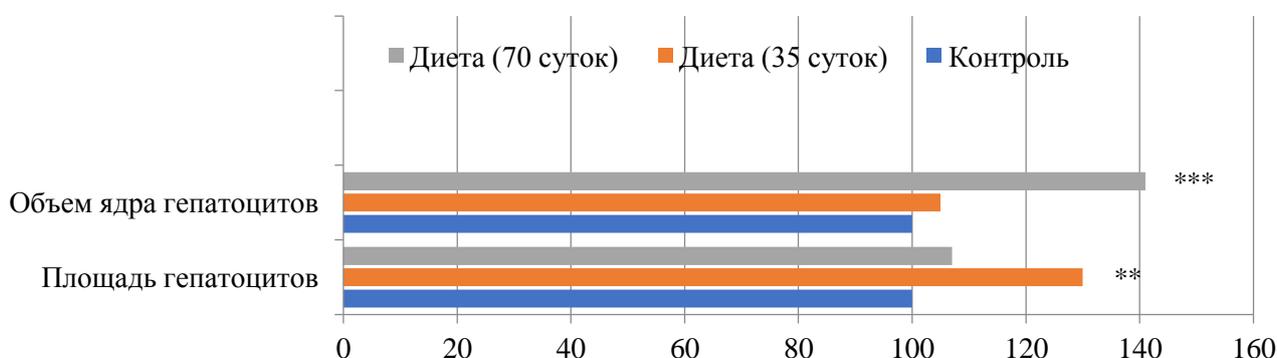


Рисунок 2. Изменение морфометрических показателей печени у крыс, находящихся на модифицированной диете Askerman в условиях барокамерной гипоксии (%)

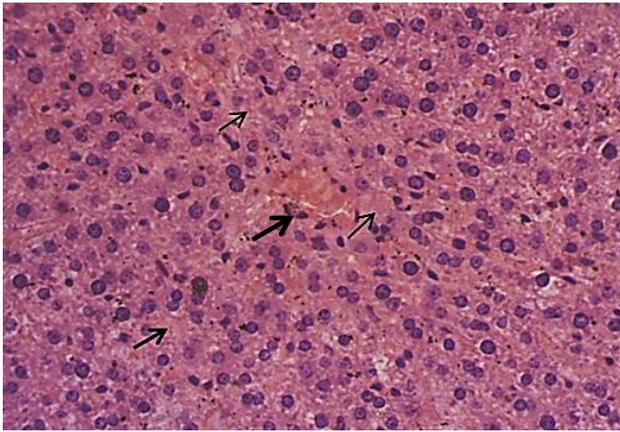


Рисунок 3. Кареолизис в гепатоцитах (гематоксилин-эозин, ув. 400)

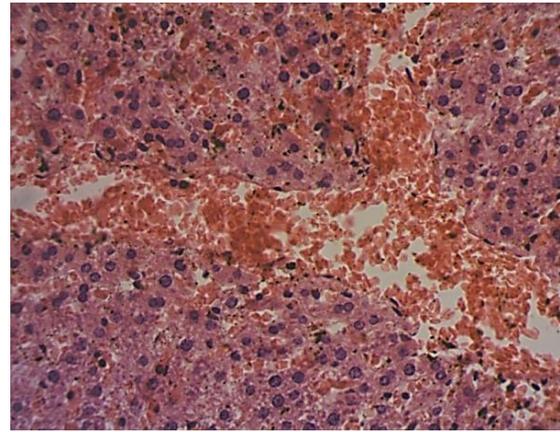


Рисунок 4. Гиперкапилляризация и полнокровие сосудов печени, сладжирование эритроцитов по типу монетных столбиков (гематоксилин-эозин, ув. 400)

Как видно из Таблицы 4 и Рисунка 5, у животных, которые в течение 35-и суток находились на модифицированной диете по Askerman и при этом подвергались действию барокамерной гипоксии отмечается увеличение объема ядра на 26% ($P < 0,05$), и тенденция к снижению площади гепатоцита.

Таблица 4

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПАТОЦИТОВ
 НА МОДИФИЦИРОВАННОЙ ДИЕТЕ АСКЕРМАН
 У КРЫС НИЗКОГОРЬЯ И БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОКСИИ НА 35-Е СУТКИ (нм)**

	<i>Низкогорье</i>		<i>Барокамера</i>	
	<i>Интактные животные</i>	<i>Диета по Askerman</i>	<i>Интактные животные</i>	<i>Диета по Askerman</i>
Площадь гепатоцита (нм ²)	6472,09±210,5	11018,57±522,64	8416,7±290,88**	10930,80±535,50
Объем ядра гепатоцита (нм ³)	10514,49±437,03	10224,77±652,79	12318,68±431,17**	12958,99±655,01**

Примечание: ** $P < 0,05$. Различия достоверны у животных, подвергшихся подъему в барокамере по сравнению с низкогорной серией

Микроциркуляторное русло печени в группе IIIa характеризуется гиперкапилляризацией и полнокровием; признаками реологических нарушений в виде сладжирования форменных элементов крови (Рисунок 5). На 70 сутки сочетанного действия модифицированной диеты по Askerman и барокамерной гипоксии (Рисунок 6, Таблица 5) площадь гепатоцитов снижается на 25% ($P < 0,001$), объем ядра имеет тенденцию к увеличению.

Процессы отложения гликогена, поставки энергетических субстратов тканям, реализуемые печенью, требуют значительного количества кислорода, что вызывает резкий градиент его во всех печеночных долях. Измененный печеночный метаболизм и ремоделирование тканей при НЖДП еще больше нарушают кислородный гомеостаз печени, что приводит к тяжелой гипоксии. Факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), играют центральную роль в адаптации клеток и тканей к гипоксии. Являясь главными регуляторами адаптивных реакций на гипоксический стресс, индуцируемые гипоксией факторы (HIFs)

модулируют клеточные и органые функции, включая эритропоз, ангиогенез, метаболическую потребность и выживание клеток.

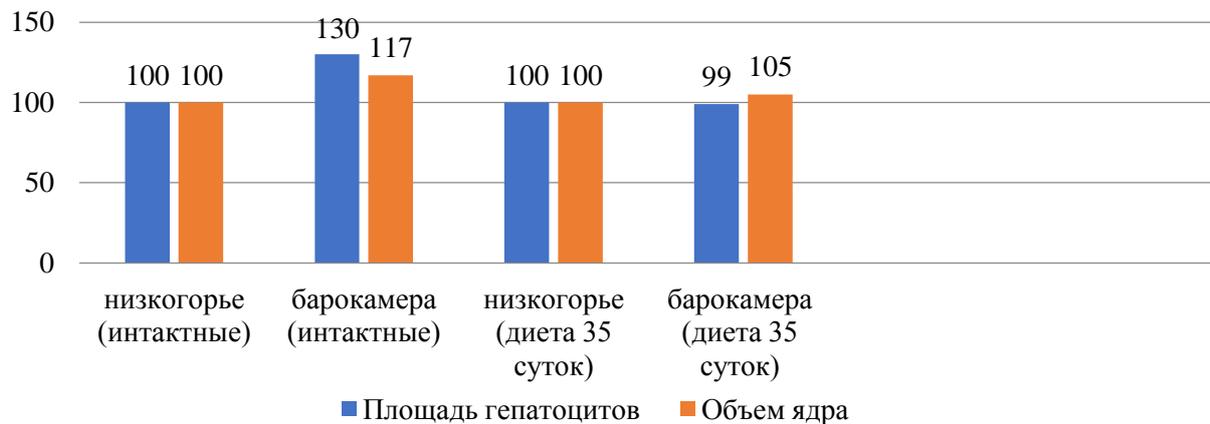


Рисунок 5. Сравнительный анализ морфометрических показателей гепатоцитов на модифицированной диете Ackerman у крыс низкогорья и барокамерной гипоксии на 35 сутки (%)

Таблица 5.
 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПАТОЦИТОВ НА МОДИФИЦИРОВАННОЙ ДИЕТЕ ASKERMAN У КРЫС НИЗКОГОРЬЯ И БАРОКАМЕРНОЙ ГИПОКСИИ НА 70 СУТКИ (нм)

	Низкогорье		Барокамера	
	Интактные животные	Диета по Ackerman	Интактные животные	Диета по Ackerman
Площадь гепатоцита (нм ²)	6472,09±210,5	12006,16±575,75	8416,7±290,88**	9057,76±371,6***
Объем ядра гепатоцита (нм ³)	10514,49±437,03	15832,60±1011,06	12318,68±431,17**	17396,86±743,26

Примечание: ***P<0,001. Различия достоверны у животных, подвергшихся подъему в барокамере по сравнению с низкогорной серией.

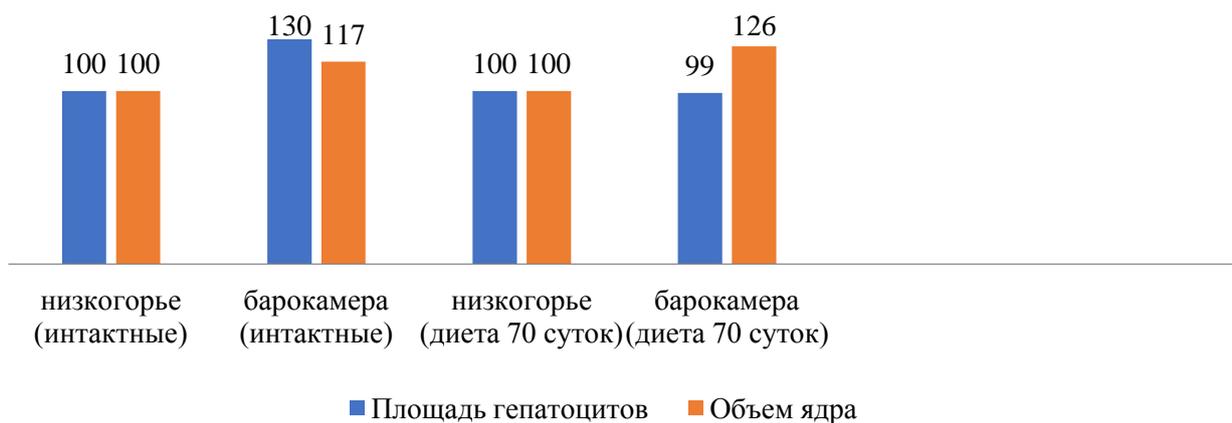


Рисунок 6. Сравнительный анализ морфометрических показателей гепатоцитов на модифицированной диете у крыс низкогорья и барокамерной гипоксии на 70-е сутки (%).

Выводы:

1. У крыс, находящихся на модифицированной диете по Askerman к 35 суткам эксперимента в гепатоцитах формируются стойкие изменения, характерные для неалкогольной жировой дистрофии печени.

2. Развитие неалкогольной жировой дистрофии печени в эксперименте приводит к значительному увеличению площади гепатоцитов (на 70% на 35 сутки и на 85% на 70 сутки), при этом объем ядер подвергается увеличению на 50% только к 70-м суткам эксперимента.

3. Барокамерная гипоксия снижает явления клеточной инфильтрации, что выражается отсутствием выраженного увеличения площади гепатоцитов, однако объем ядра нарастает на 41%.

Список литературы:

1. Adams L. A., Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease // Diabetic medicine. 2005. V. 22. №9. P. 1129-1133. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01748.x>

2. Samuel V. T., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases // Cell metabolism. 2018. V. 27. №1. P. 22-41. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.002>

3. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J. D., Cohen J. C., Hobbs H. H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. V. 40. №6. P. 1387-1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>

4. Jimba S. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults // Diabetic medicine. 2005. V. 22. №9. P. 1141-1145. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01582.x>

5. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1 // American Journal of Clinical Medicine Research. 2015. V. 3. №2. P. 31-36. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-3>

6. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования Direg 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015. Т. 25. №6. С. 31-41.

7. Browning J. D., Horton J. D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury // The Journal of clinical investigation. 2004. V. 114. №2. P. 147-152. <https://doi.org/10.1172/JCI22422>

8. Янко Р. В., Березовский В. А., Чака Е. Г., Левашов М. И., Плотникова Л. Н., Литовка И. Г. Морфофункциональная характеристика гепатоцитов нормотензивных и гипертензивных крыс после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии // Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2017. Т. 2. №8. С. 265-270. <https://doi.org/10.15421/021741>

9. 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. 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02854-x>

10. Henly D. C., Berry M. N. Effect of palmitate concentration on the relative contributions of the β -oxidation pathway and citric acid cycle to total O₂ consumption of isolated rat hepatocytes // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 1993. V. 1175. №3. P. 269-276. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(93\)90216-C](https://doi.org/10.1016/0167-4889(93)90216-C)

11. Kondo K., Sugioka T., Tsukada K., Aizawa M., Takizawa M., Shimizu K., Goda N. Fenofibrate, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Agonist, Improves Hepatic

Microcirculatory Patency and Oxygen Availability in a High-Fat-Diet-Induced Fatty Liver in Mice // Oxygen transport to tissue XXXI. Springer, Boston, MA, 2010. P. 77-82. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1241-1_10

12. Song K. et al. High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK signaling // Life sciences. 2020. V. 252. P. 117633. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117633>

13. Ackerman Z., Oron-Herman M., Grozovski M., Rosenthal T., Pappo O., Link G., Sela B. A. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction // Hypertension. 2005. V. 45. №5. P. 1012-1018. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67>

References:

1. Adams, L. A., & Angulo, P. (2005). Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic medicine*, 22(9), 1129-1133. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01748.x>

2. Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell metabolism*, 27(1), 22-41. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.002>

3. Browning, J. D., Szczepaniak, L. S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J. D., Cohen, J. C., ... & Hobbs, H. H. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40(6), 1387-1395. <https://doi.org/10.1002/hep.20466>

4. Jimba, S., Nakagami, T., Takahashi, M., Wakamatsu, T., Hirota, Y., Iwamoto, Y., & Wasada, T. J. D. M. (2005). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabetic medicine*, 22(9), 1141-1145. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01582.x>

5. Drapkina, O., Evsyutina, Y., & Ivashkin, V. (2015). Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research*, 3(2), 31-36. <https://doi.org/10.12691/ajcmr-3-2-3>

6. Ivashkin, V. T., Drapkina, O. M., & Maev, I. V. (2015). Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya Direg 2. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*, 25(6), 31-41. (in Russian).

7. Browning, J. D., & Horton, J. D. (2004). Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *The Journal of clinical investigation*, 114(2), 147-152. <https://doi.org/10.1172/JCI22422>

8. Yanko, R. V., Berezovskii, V. A., Chaka, E. G., Levashov, M. I., Plotnikova, L. N., & Litovka, I. G. (2017). Morphofunctional characteristics of hepatocytes after exposure to intermittent normobaric hypoxia in normotensive and hypertensive rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 2(8), 265-270. (in Russian). <https://doi.org/10.15421/021741>

9. Cai, J., Hu, M., Chen, Z., & Ling, Z. (2021). The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02854-x>

10. Henly, D. C., & Berry, M. N. (1993). Effect of palmitate concentration on the relative contributions of the β -oxidation pathway and citric acid cycle to total O₂ consumption of isolated rat hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1175(3), 269-276. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(93\)90216-C](https://doi.org/10.1016/0167-4889(93)90216-C)

11. Kondo, K., Sugioka, T., Tsukada, K., Aizawa, M., Takizawa, M., Shimizu, K., ... & Goda, N. (2010). Fenofibrate, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Agonist, Improves Hepatic Microcirculatory Patency and Oxygen Availability in a High-Fat-Diet-Induced Fatty Liver in Mice.

In *Oxygen transport to tissue XXXI* (pp. 77-82). Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1241-1_10

12. Song, K., Zhang, Y., Ga, Q., Bai, Z., & Ge, R. L. (2020). High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK signaling. *Life sciences*, 252, 117633. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117633>

13. Ackerman, Z., Oron-Herman, M., Grozovski, M., Rosenthal, T., Pappo, O., Link, G., & Sela, B. A. (2005). Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*, 45(5), 1012-1018. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67>

Работа поступила
в редакцию 07.02.2022 г.

Принята к публикации
13.02.2022 г.

Ссылка для цитирования:

Токтогулова Н. А., Тухватшин Р. Р., Шувалова М. С. Влияние гипобарической барокамерной гипоксии на состояние гепатоцитов крыс с неалкогольной жировой дистрофией печени // Бюллетень науки и практики. 2022. Т. 8. №3. С. 157-166. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/17>

Cite as (APA):

Toktogulova, N., Tukhvatshin, R., & Shuvalova, M. (2022). Influence of Hypobaric Press-chamber Hypoxia on the State of Rats Hepatocytes With Non-alcoholic Fatty Liver. *Bulletin of Science and Practice*, 8(3), 157-166. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/76/17>