

## ВПЛИВ ІНОЗИТОЛУ НА РОЗВИТОК НІТРООКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПЕЧІНЦІ ТА ШКІРІ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ЗІ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ

**Вступ.** Стеатогепатоз є однією з основних проблем сьогодення. До методів корекції ураження печінки належить використання препаратів інозитолу.

**Мета дослідження** – оцінити зміни вмісту нітрит-аніона в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом і вплив препаратів інозитолу на нього.

**Методи дослідження.** Досліди виконано на 216 білих щурах різної статі, на момент виведення з експерименту їм було 7,5–8 місяців. Тварин поділили на дев'ять груп: 1-ша – контрольна; 2-га – міо-інозитол (MI); 3-тя – D-chiro інозитол (DI); 4-та – стеатогепатоз 2 місяці; 5-та – стеатогепатоз 2 місяці+MI 2 місяці; 6-та – стеатогепатоз 2 місяці+DI 2 місяці; 7-ма – стеатогепатоз 4 місяці; 8-ма – стеатогепатоз 4 місяці+MI 2 останні місяці; 9-та – стеатогепатоз 4 місяці+DI 2 останні місяці. Стеатогепатоз викликали, даючи тваринам замість пиття 20 % розчин фруктози (Фр): 2 місяці – в 4–6-й групах, 4 місяці – в 7–9-й. Інозитол вводили інтрагастрально (MI – 400 мг/кг маси, DI – 30 мг/кг маси) через 2 місяці від початку моделювання стеатогепатозу. В гомогенатах печінки і шкіри визначали вміст нітрит-аніона.

**Результати й обговорення.** У щурів-самиць 1-ї групи вміст нітрит-аніона в печінці був більшим на 45,1 % ( $p<0,001$ ), а у шкірі – на 15,8 % ( $p<0,001$ ). Міо-інозитол викликав достовірне його зростання в печінці самців на 12,4 % ( $p<0,001$ ), а D-chiro інозитол – на 3,5 % ( $p<0,05$ ). При введенні MI чи DI зберігався вищий показник у печінці та шкірі самиць. У щурів із стеатогепатозом відзначено його зростання в печінці, залежало воно від тривалості вживання Фр. У шкірі самиць виявлено таку ж закономірність. Дія Фр на печінку, порівняно зі шкірою, щодо вмісту нітрит-аніона була більшою. У печінці та шкірі самців відмічено вищий його рівень тільки через 2 місяці. Через 4 місяці значення у самців і самиць достовірно не відрізнялися в печінці, а у шкірі були більшими в самиць. Введення MI чи DI сприяло достовірному зменшенню вмісту нітрит-аніона в печінці та шкірі, але повернення до значень контролю спостерігали лише в шкірі самиць 5-ї і 6-ї груп. При припиненні вживання Фр DI краще діяв на печінку самиць. У печінці та шкірі самців і самиць, яким продовжували давати Фр та одночасно вводили MI чи DI, відмічено достовірне зниження рівня нітрит-аніона. У шкірі самців 8-ї і 9-ї груп, порівняно з 5-ю та 6-ю, його вміст був меншим, а в самиць – більшим.

**Висновки.** Стеатогепатоз у печінці та шкірі щурів різної статі спричинює розвиток нітрооксидативного стресу. В печінці тварин він прямо залежить від тривалості вживання Фр, а в шкірі таку залежність спостерігають тільки в самиць, у самців він менший через 4 місяці пиття Фр. Міо-інозитол і D-chiro інозитол викликають зниження вмісту нітрит-аніона в печінці та шкірі щурів. При припиненні вживання фруктози міо-інозитол і D-chiro інозитол мають більш виражений вплив на печінку та шкіру самиць.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нітрит-аніон; печінка; шкіра; фруктоза; міо-інозитол; D-chiro інозитол; стеатогепатоз; щури; стать.

ВСТУП. Стеатогепатоз є однією з основних проблем сьогодення. Він ускладнюється серцево-судинними [1], неврологічними, нирковими захворюваннями [2, 3]. Пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки мають підвищений ризик розвитку стеатогепатиту [4], фіброзу печінки [5], цирозу печінки [6], гепатоцелюлярної карциноми [7], підвищений ризик серцево-судинних подій, ушкодження клапанів, міокарда і провідної системи серця [8, 9], патології ендокринної системи [10]. Шляхом ушкодження клітин

© О. В. Сопель, О. В. Денефіль, 2023.

при будь-якій патології є розвиток оксидативного стресу з накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисномодифікованих протеїнів, порушенням обміну оксиду азоту. Протидіють цьому антиоксиданти. Серед останніх – вітаміни, зокрема інозитол.

Інозитол забезпечує багато фізіологічних функцій, відіграють певну роль у захворюваннях, пов'язаних із порушенням обміну речовин, інсулінорезистентністю. Важлива фізіологічна і клінічна роль належить міо-інозитолу та D-хіро-інозитолу. Вони накопичуються в нирках, мозку та

печінці й необхідні для передачі імпульсів, метаболізму, дії інсуліну, регуляції проникності іонних каналів, реакції на стрес [3, 11], зменшують прояви нітрооксидативного стресу [3].

Мета дослідження – оцінити зміни вмісту нітрит-аніона в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом і вплив препаратів інозиту на нього.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди виконано на 216 білих щурах лінії Вістар різної статі. Вік тварин на початку дослідження становив 3,5–4 місяці, на момент виведення з експерименту їм було 7,5–8 місяців. Тварин поділили на дев'ять груп: 1-ша – контрольна; 2-га – міо-інозитол 2 місяці; 3-тя – D-chiro інозитол 2 місяці; 4-та – стеатогепатоз 2 місяці; 5-та – стеатогепатоз 2 місяці+міо-інозитол 2 місяці; 6-та – стеатогепатоз 2 місяці+ D-chiro інозитол 2 місяці; 7-ма – стеатогепатоз 4 місяці; 8-ма – стеатогепатоз 4 місяці+міо-інозитол 2 останні місяці; 9-та – стеатогепатоз 4 місяці+D-chiro інозитол 2 останні місяці. Стеатогепатоз викликали, даючи тваринам замість пиття 20 % розчин фруктози: 2 місяці [12] – в 4–6-й групах, 4 місяці – в 7–9-й. Порошок міо-інозиту вводили інтрагастрально протягом 2 місяців з розрахунку 400 мг/кг маси тварини [13] через 2 місяці від початку моделювання стеатогепатозу, D-chiro інозитол – інтрагастрально впродовж 2 місяців у перерахунку на інозитол 30 мг/кг маси тварини [13] через 2 місяці від початку моделювання стеатогепатозу. В гомогенатах печінки і шкіри визначали вміст нітрит-аніона [14]. Розвиток стеатогепатозу підтвердили морфологічно.

Евтаназію щурів здійснювали шляхом тотального кровопускання із серця після попереднього використання тіопентал-натрієвого наркозу (60 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла тварини внутрішньочеревно).

Усі експерименти проводили в першій половині дня при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.

Достовірність отриманих відмінностей між результатами (мінімальний рівень значущості  $p < 0,05$ ) оцінювали за допомогою критеріїв Крускала – Уолліса та Ньюмена – Кейлса (програма BioStat, AnalystSoft Inc.).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У 1-й групі щурів між самцями і самицями виявлено різницю у вмісті нітрит-аніона в печінці (табл. 1). Він був більшим у самиць – на 45,1 % ( $p < 0,001$ ). Міо-інозитол викликав достовірне зростання вмісту нітрит-аніона у самців – на 12,4 % ( $p < 0,001$ ). У цій групі зберігався вищий його рівень у самиць – на 46,5 % ( $p < 0,001$ ). D-chiro інозитол спричинив достовірне збільшення вмісту нітрит-аніона у самців – на 3,5 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Він викликав менше на 7,9 % ( $p < 0,05$ ) зростання його рівня у самців порівняно з міо-інозитолом. У цій групі зберігався вищий вміст нітрит-аніона в самиць – на 57,3 % ( $p < 0,001$ ) порівняно із самцями.

У щурів із стеатогепатозом відмічено збільшення вмісту нітрит-аніона в печінці. Через 2 місяці, порівняно з контрольною групою, у самців він зріс у 4,3 раза ( $p < 0,001$ ), у самиць – у 2,9 раза ( $p < 0,001$ ), у самців показники були вищими, ніж у самиць, на 3,1 % ( $p < 0,05$ ). Через 4 місяці, порівняно з контрольною групою, у самців вміст нітрит-аніона збільшився в 5,1 раза ( $p < 0,001$ ), у самиць – у 3,6 раза ( $p < 0,001$ ), значення у самців і самиць достовірно не відрізнялися. Через

Таблиця 1 – Зміни вмісту нітрит-аніона в печінці щурів різної статі зі стеатогепатозом при дії інозитолів, ммоль/кг ( $M \pm \sigma$ ,  $n=12$ )

Група тварин	Стать	
	самці	самиці
1-ша – контрольна	1,13±0,02	1,64±0,18 <sup>#</sup>
2-га – міо-інозитол 2 місяці	1,27±0,03 <sup>*</sup>	1,86±0,10 <sup>#</sup>
3-тя – D-chiro інозитол 2 місяці	1,17±0,02 <sup>*,##</sup>	1,84±0,07 <sup>#</sup>
4-та – стеатогепатоз 2 місяці	4,89±0,04 <sup>*</sup>	4,74±0,06 <sup>*,#</sup>
5-та – стеатогепатоз 2 місяці+міо-інозитол 2 місяці	2,78±0,05 <sup>*,**</sup>	2,74±0,07 <sup>*,**</sup>
6-та – стеатогепатоз 2 місяці+D-chiro інозитол 2 місяці	2,89±0,04 <sup>*,**,**#</sup>	2,78±0,06 <sup>*,**,#</sup>
7-ма – стеатогепатоз 4 місяці	5,77±0,09 <sup>*,##</sup>	5,89±0,26 <sup>*,##</sup>
8-ма – стеатогепатоз 4 місяці+міо-інозитол 2 останні місяці	3,77±0,09 <sup>*,**,**#</sup>	3,70±0,05 <sup>*,**,**#</sup>
9-та – стеатогепатоз 4 місяці+D-chiro інозитол 2 останні місяці	3,72±0,05 <sup>*,**,**#</sup>	3,73±0,07 <sup>*,**,**#</sup>

Примітки. Тут і в таблиці 2:

1. \* – достовірні відмінності з контрольною групою; \*\* – достовірні відмінності з відповідним терміном стеатогепатозу; \*\*\* – достовірні відмінності з міо-інозитолом з відповідним терміном стеатогепатозу.

2. # – достовірні відмінності між самцями і самицями; ## – достовірні відмінності між 4-ю та 7-ю групами.

4 місяці вживання замість пиття фруктози, порівняно з 2 місяцями її пиття, він був більшим: у самців – на 18,0 % (p<0,001), у самиць – на 24,3 % (p<0,001).

Введення інозиту сприяло достовірному зменшенню вмісту нітрит-аніона. У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили міо-інозитол, відмічено достовірне його зниження – на 43,1 % (p<0,001), у самиць – на 42,2 % (p<0,001). Значення залишалося більшим порівняно з контрольною групою: у самців – у 2,5 раза (p<0,001), у самиць – на 67,1 % (p<0,001). У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили D-chiro інозитол, спостерігали достовірне зменшення вмісту нітрит-аніона – на 40,9 % (p<0,001), у самиць – на 41,3 % (p<0,001). Значення залишалося більшим порівняно з контрольною групою: у самців – у 2,6 раза (p<0,001), у самиць – на 69,5 % (p<0,001). У цій групі зберігався вищий рівень нітрит-аніона у самиць – на 3,8 % (p<0,05). Також у самців ефективнішим виявився міо-інозитол порівняно з D-chiro інозитолом – на 3,8 % (p<0,05).

У самців, яким продовжували давати фруктозу й одночасно вводили міо-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніона – на 34,7 % (p<0,001), у самиць – на 37,2 % (p<0,001). Значення залишалося більшим порівняно з контрольною групою: у самців – у 3,3 раза (p<0,001), у самиць – у 2,3 раза (p<0,001). У самців, яким продовжували давати фруктозу й одночасно вводили D-chiro інозитол, спостерігали достовірне зменшення вмісту нітрит-аніона – на 35,5 % (p<0,001), у самиць – на 36,7 % (p<0,001). Значення залишалося більшим порівняно з контрольною групою: у самців – у 3,3 раза (p<0,001), у самиць – у 2,3 раза (p<0,001).

Закономірним виявився той факт, що продовження вживання фруктози викликало більший розвиток нітрооксидативного стресу навіть при введенні інозитолів. Так, у 8-й групі, порівняно з 5-ю, у самців вміст нітрит-аніона був більшим на 35,6 % (p<0,001), у самиць – на 35,0 % (p<0,001); у 9-й групі, порівняно з 6-ю,

у самців він був вищим на 28,7 % (p<0,001), у самиць – на 34,2 % (p<0,001).

Отже, міо-інозитол і D-chiro інозитол знижують розвиток нітрооксидативного стресу в печінці тварин із стеатогепатозом. Препарати мають виражені лікувальний та профілактичний ефекти. При припиненні вживання фруктози D-chiro інозитол краще діє на печінку самиць.

У 1-й групі щурів між самцями і самицями виявлено різницю у вмісті нітрит-аніона у шкірі (табл. 2). Він був більшим у самиць – на 15,8 % (p<0,001). Міо-інозитол і D-chiro інозитол не викликали достовірного зростання вмісту нітрит-аніона у самців та самиць. У тварин 2-ї і 3-ї груп зберігався вищий його рівень у самиць – відповідно, на 19,6 % (p<0,001) та 21,4 % (p<0,001).

У гомогенаті шкіри щурів із стеатогепатозом відмічено значне збільшення вмісту нітрит-аніона. Через 2 місяці, порівняно з контрольною групою, у самців він зріс у 2,8 раза (p<0,001), у самиць – на 85,4 % (p<0,001), показник був вищим у самців порівняно із самицями – на 22,7 % (p<0,001). Через 4 місяці, порівняно з контрольною групою, у самців із стеатогепатозом вміст нітрит-аніона зріс у 2,5 раза (p<0,001), у самиць – у 2,6 раза (p<0,001), значення в самиць було на 20,3 % (p<0,001) більшим, ніж у самців. Через 4 місяці вживання замість пиття фруктози, порівняно з 2 місяцями її пиття, його рівень у гомогенаті шкіри самців був нижчим на 8,7 % (p<0,05), у самиць – вищим на 42,2 % (p<0,001).

Введення інозиту сприяло достовірному зменшенню вмісту нітрит-аніона. У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили міо-інозитол, відмічено достовірне його зниження – на 37,5 % (p<0,001), у самиць – на 49,0 % (p<0,001), у самців показник був вищим на 37,0 % (p<0,001). Значення залишалося більшим, порівняно з контрольною групою, тільки у самців – на 73,7 % (p<0,001), а в самиць воно не відрізнялося від контрольного. У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили D-chiro інозитол, спостерігали достовірне зменшення вмісту нітрит-аніона – на 40,9 % (p<0,001),

Таблиця 2 – Зміни вмісту нітрит-аніона у шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом при дії інозитолів, ммоль/кг (M±σ, n=12)

Група тварин	Стать	
	самці	самиці
1-ша – контрольна	0,95±0,02	1,10±0,04 <sup>#</sup>
2-га – міо-інозитол 2 місяці	0,97±0,01	1,16±0,03 <sup>#</sup>
3-тя – D-chiro інозитол 2 місяці	0,98±0,01	1,19±0,04 <sup>#</sup>
4-та – стеатогепатоз 2 місяці	2,64±0,07 <sup>*</sup>	2,04±0,03 <sup>*,#</sup>
5-та – стеатогепатоз 2 місяці+міо-інозитол 2 місяці	1,65±0,07 <sup>*,**</sup>	1,04±0,03 <sup>*,**,#</sup>
6-та – стеатогепатоз 2 місяці+D-chiro інозитол 2 місяці	1,56±0,06 <sup>*,**</sup>	1,06±0,02 <sup>*,**,#</sup>
7-ма – стеатогепатоз 4 місяці	2,41±0,07 <sup>*,**,#</sup>	2,90±0,15 <sup>*,**,#</sup>
8-ма – стеатогепатоз 4 місяці+міо-інозитол 2 останні місяці	1,37±0,02 <sup>*,**,#</sup>	1,40±0,04 <sup>*,**,#</sup>
9-та – стеатогепатоз 4 місяці+D-chiro інозитол 2 останні місяці	1,41±0,05 <sup>*,**,#</sup>	1,39±0,04 <sup>*,**,#</sup>

у самиць – на 48,0 % ( $p < 0,001$ ). Значення залишалося більшим, порівняно з контрольною групою, у самців – на 64,2 % ( $p < 0,001$ ), а в самиць воно не відрізнялося від контрольного. У цій групі зберігався вищий вміст нітрит-аніона у самців – на 32,0 % ( $p < 0,001$ ).

У самців, яким продовжували давати фруктозу й одночасно вводили міо-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніона – на 43,1 % ( $p < 0,001$ ), у самиць – на 51,7 % ( $p < 0,001$ ). Значення залишалося більшим порівняно з контрольною групою: у самців – на 44,2 % ( $p < 0,001$ ), у самиць – на 27,3 % ( $p < 0,001$ ). У самців, яким продовжували давати фруктозу й одночасно вводили D-chiro інозитол, спостерігали достовірне зменшення вмісту нітрит-аніона – на 41,5 % ( $p < 0,001$ ), у самиць – на 52,1 % ( $p < 0,001$ ). Значення залишалося більшим порівняно з контрольною групою: у самців – на 48,4 % ( $p < 0,001$ ), у самиць – на 26,4 % ( $p < 0,001$ ).

У печінці продовження вживання фруктози викликало більший розвиток нітрооксидативного стресу навіть при введенні інозитолів, але у шкірі такої закономірності не виявлено. Так, у 8-й групі, порівняно з 5-ю, у самців вміст ні-

рит-аніона був меншим на 17,0 % ( $p < 0,001$ ), у самиць – більшим на 34,6 % ( $p < 0,001$ ); у 9-й групі, порівняно із 6-ю, у самців він був нижчим на 9,6 % ( $p < 0,02$ ), у самиць – вищим на 31,1 % ( $p < 0,001$ ).

Отже, міо-інозитол і D-chiro інозитол знижують розвиток нітрооксидативного стресу у шкірі тварин із стеатогепатозом. Препарати мають виражені лікувальний та профілактичний ефекти. При припиненні вживання фруктози в самиць відмічено нормалізацію вмісту нітрит-аніона до контрольного значення.

**ВИСНОВКИ.** Стеатогепатоз у печінці та шкірі щурів різної статі спричинює розвиток нітрооксидативного стресу. В печінці тварин він прямо залежить від тривалості вживання фруктози, а в шкірі таку залежність спостерігають тільки в самиць, у самців він менший через 4 місяці життя фруктози. Міо-інозитол і D-chiro інозитол викликають зниження вмісту нітрит-аніона в печінці та шкірі щурів. При припиненні вживання фруктози міо-інозитол і D-chiro інозитол мають більш виражений вплив на печінку та шкіру самиць.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Associations of Unhealthy Lifestyle and Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Cardiovascular Healthy Outcomes / W. Wu, W. Ma, S. Yuan [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2023. – **12** (23). – P. e031440. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031440>.
2. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi, Q. M. Anstee, M. Marietti [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – **15**. – P. 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
3. Pani A. Inositol and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review on Deficiencies and Supplementation / A. Pani, R. Giossi, D. Menichelli [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – **12**, No. 11. – P. 3379. <https://doi.org/10.3390/nu12113379>.
4. Association between dietary inflammation index and hypertension in participants with different degrees of liver steatosis / W. Wu, Z. Zhang, Y. Qi [et al.] // *Ann. Med.* – 2023. – **55** (1). – P. 2195203. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2195203>.
5. Performance of nonalcoholic fatty liver fibrosis score in estimating atherosclerotic cardiovascular disease risk / Y. C. Huang, J. C. Huang, H. H. Chien [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2023. – **33** (12). – P. 2479–2487. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.08.005>.
6. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis / S. P. Tabaeian, A. Rezapour, S. Azari [et al.] // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2024. – **14** (1). – P. 101209. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.06.009>.
7. Updates in Characteristics and Survival Rates of Hepatocellular Carcinoma in a Nationwide Cohort of Real-World US Patients, 2003-2021 / S. Tran, B. Zou, L. Kam [et al.] // *J. Hepatocell. Carcinoma.* – 2023. – **10**. – P. 2147–2158. <https://doi.org/10.2147/JHC.S420603>.
8. Disentangling the impact of gluteofemoral versus visceral fat accumulation on cardiometabolic health using sex-stratified Mendelian randomization / E. Gagnon, A. Paulin, P. L. Mitchell, B. J. Arsenault // *Atherosclerosis* – 2023. – **386**. – P. 117371. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117371>.
9. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease / Q. M. Anstee, A. Mantovani, H. Tilg, G. Targher // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – **15**. – P. 425–439. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0010-0>.
10. Zhang H. F. Association of thyroid disease and risk of fatty liver disease: an exposure-wide Mendelian randomization study / H. F. Zhang, Q. X. Zhang, Y. H. Feng [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2023. – **27** (23). – P. 11402–11411. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202312\\_34579](https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34579).
11. Kiani A. K. From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways / A. K. Kiani, S. Paolacci, A. E. Calogero [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2021. – **25**, No. 5. – P. 2390–2402. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202103\\_25279](https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_25279).
12. Костюк О. А. Зміни біохімічних показників у крові високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі / О. А. Костюк, О. В. Денефіль, Т. К. Го-

ловата // Мед. та клініч. хімія. – 2018. – 20, № 3 (76). – С. 125–132. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9578>.

13. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model / A. Bevilacqua, J. Dragotto,

A. Giuliani, M. Bizzarri // J. Cell Physiol. – 2019. – 234. – P. 9387–9398. <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>

14. Зміни концентрації NO<sub>2</sub>- в біологічних рідинах при захворюваннях на рак шлунка / О. Я. Склярів, І. П. Федорович, В. М. Коробов [та ін.] // Мед. хімія. – 2004. – 6, № 3. – С. 55–57.

#### REFERENCES

1. Wu, W., Ma, W., Yuan, S., Feng, A., Li, L., Zheng, H., et al. (2023). Associations of Unhealthy Lifestyle and Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Cardiovascular Healthy Outcomes. *J. Am. Heart Assoc.*, 12(23). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031440>.

2. Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., et al. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 15. <https://doi.org/10.3390/nu12113379>.

3. Pani, A., Giossi, R., Menichelli, D., Fittipaldo, V.A., Agnelli, F., Inglese, E., et al. (2020). Inositol and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review on Deficiencies and Supplementation. *Nutrients*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113379>.

4. Wu, W., Zhang, Z., Qi, Y., Zhang, H., Zhao, Y., & Li, J. (2023). Association between dietary inflammation index and hypertension in participants with different degrees of liver steatosis. *Ann. Med.*, 55(1). <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2195203>.

5. Huang, Y.C., Huang, J.C., Chien, H.H., Lin, C.I., Chuang, Y.S., Cheng, H.Y., et al. (2023). Performance of nonalcoholic fatty liver fibrosis score in estimating atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 33(12). <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.08.005>.

6. Tabaeian, S.P., Rezapour, A., Azari, S., Martini, M., Saran, M., Behzadifar, M., et al. (2024). Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 14(1). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.06.009>.

7. Tran, S., Zou, B., Kam, L., Lee, K., Huang, D.Q., Henry, L., et al. (2023). Updates in Characteristics and Survival Rates of Hepatocellular Carcinoma in a Nationwide Cohort of Real-World US Patients, 2003-2021. *J. Hepatocell. Carcinoma*, 10. <https://doi.org/10.2147/JHC.S420603>.

8. Gagnon, E., Paulin, A., Mitchell, P.L., & Arsenault, B.J. (2023). Disentangling the impact of gluteofemoral versus visceral fat accumulation on cardiometabolic health using sex-stratified Mendelian randomization. *Atherosclerosis*, 386. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117371>.

9. Anstee, Q.M., Mantovani, A., Tilg, H., & Targher, G. (2018). Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 15. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0010-0>.

10. Zhang, H.F., Zhang, Q.X., Feng, Y.H., Li, S.J., & Xie, B.Y. (2023). Association of thyroid disease and risk of fatty liver disease: an exposure-wide Mendelian randomization study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 27(23). [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202312\\_34579](https://doi.org/10.26355/eurrev_202312_34579).

11. Kiani, A.K., Paolacci, S., Calogero, A.E., Cannarella, R., Di Renzo, G.C., Gerli, S., et al. (2021). From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 25(5). [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202103\\_25279](https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_25279).

12. Kostiuk, O.A., Denefil, O.V., & Holovata, T.K. (2018). Changes in biochemical parameters in the blood of high- and low-emotional rats with ethanol hepatitis. *Medical and Clinical Chemistry*, 20(3). <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9578> [in Ukrainian].

13. Bevilacqua, A., Dragotto, J., Giuliani, A., Bizzarri, M. (2019). Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J. Cell Physiol.*, 234. <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>

14. Sklyarov, O.Ya., Fedorovych, I.P., Korobov, V.M., Fartushok, N.V., Fedevich, Yu.M., & Kolinkovskiy O.M. (2004). Changes in the concentration of NO<sub>2</sub>- in biological fluids in gastric cancer. *Medical Chemistry*, 6(3).

Отримано 26.10.2023

Адреса для листування: О. В. Денефіль, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: denefil@tdmu.edu.ua.

## THE EFFECT OF IOSITOL ON THE DEVELOPMENT OF NITRO-OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER AND SKIN OF DIFFERENT SEXES RATS WITH STEATOHEPATOSIS

### Summary

**Introduction.** Steatohepatosis is one of the main problems today. One of the methods of correcting liver damage can be the use of inositol preparations.

**The aim of the study** – to evaluate changes in the content of nitrite anion in the liver and skin of different sexes rats with steatohepatosis and the effect of inositol preparations on it.

**Research Methods.** Experiments were performed on 216 white rats of different sexes, at the time of withdrawal from the experiment they were 7.5–8 months old. The animals were divided into 9 groups: 1 – control, 2 – myo-inositol (MI), 3 – D-chiro inositol (DI), 4 – steatohepatosis 2 months, 5 – steatohepatosis 2 months + MI 2 months, 6 – steatohepatosis 2 months + DI 2 months, 7 – steatohepatosis 4 months, 8 – steatohepatosis 4 months + MI 2 last months, 9 – steatohepatosis 4 months + DI 2 last months. Steatohepatosis was induced by drinking of 20 % fructose solution (Fr) for 2 months in groups 4, 5 and 6, and for 4 months in groups 7, 8 and 9. Inositols were administered intragastrically (MI – 400 mg/kg of weight, DI – 30 mg/kg of weight) 2 months after the beginning of steatohepatosis simulation. The content of nitrite anion was determined in liver and skin homogenates.

**Results and Discussion.** In group 1 of rats, the content of nitrite anion in the liver was higher by 45.1 % ( $p<0.001$ ) and in the skin – by 15.8 % ( $p<0.001$ ) in females. MI caused a significant increase in the content of nitrite anion in the liver of males by 12.4 % ( $p<0.001$ ), and DI – by 3.5 % ( $p<0.05$ ). In the liver and skin, the higher content of nitrite anion was maintained in females when MI or DI was administered. In rats with striatohepatosis, an increase in the content of nitrite anion in the liver was noted, which depended on the duration of use of Fr. The same pattern was found in the skin of females. The effect of Fr on the liver, compared to the skin, regarding the content of nitrite anion was greater. A higher content of nitrite anion was noted in the liver and skin of males only after 2 months. After 4 months, the values in males and females were not significantly different in the liver, and in the skin were higher in females. The introduction of MI or DI contributed to a reliable reduction of nitrite anion in the liver and skin, but the return to control values was only in the skin of females of groups 5 and 6. When the use of Fr DI was stopped, it had a better effect on the liver of females. A significant decrease in nitrite anion content was noted in the liver and skin of males and females that continued to be given Fr and were simultaneously injected with MI or DI. In the skin of animals of groups 8 and 9, compared to 5 and 6, the content of nitrite anion was lower in males, and higher in females.

**Conclusion.** Steatohepatosis in the liver and skin of rats of different sexes causes the development of nitrosidative stress. In the liver of animals, it directly depends on the duration of use of Fr, and in the skin, such a dependence is noted only in females, in males it is smaller after 4 months of drinking Fr. MI and DI cause a decrease in the content of nitrite anion in the liver and skin of rats. When stopping the use of Fr MI and DI have a more pronounced effect on the liver and skin of females.

**KEY WORDS:** nitrite anion; liver; skin; fructose; myo-inositol; D-chiro inositol; steatohepatosis; rats; gender.