

НИЗЬКА ЕФЕКТИВНІСТЬ СИМВАСТАТИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ В ЩУРІВ

Визначали можливість застосування симвастатину для лікування щурів з неалкогольною жирковою хворобою печінки, яку викликали, утримуючи тварин протягом 2 місяців на високожировій дієті на фоні гіпергомоцистеїнемії. Тварин поділили на групи відповідно до доз (20 чи 40 мг/кг маси тіла) та тривалості лікування (14 або 28 днів) симвастатином. Після виведення щурів з експерименту визначили концентрацію гомоцистеїну, біохімічні показники сироватки крові, інтенсивність процесів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, а також ступінь розвитку печінкового стеатогенезу і фіброгенезу. Показано, що застосування симвастатину не призвело до покращення гомеостазу печінки, а також не чинило позитивної дії на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки в щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальна неалкогольна жирова хвороба печінки, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія, симвастатин.

ВСТУП. Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) визначає спектр клініко-морфологічних змін у печінці, представлених неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом, фіброзом, цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, що можуть розвиватися у пацієнтів, які не вживають алкоголю в гепатотоксичних дозах.

Однією з можливих ланок патогенезу НАЖХП вважають гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ). Негативний вплив ГГЦ на метаболізм пов'язаний з порушенням процесів метилювання, у тому числі ДНК, прогресуванням оксидативного стресу, гомоцистеїнуванням білків тощо. Крім того, гомоцистеїн (ГЦ) у підвищеній концентрації призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції шляхом пошкодження ендотелію артерій. Збільшені рівні ГЦ спостерігають при серцево-судинних хворобах, нирковій недостатності, псоріазі, остеопорозі, цукровому діабеті, захворюваннях печінки, невиношуванні вагітності, ряді нервово-психічних захворювань, дефектах розвитку, канцерогенезі тощо, причому існує тенденція до постійного розширення цього списку [1–6]. Саме тому виникає потреба у пошуку нових методів профілактики та лікування НАЖХП з урахуванням синдрому ГГЦ.

© Д. О. Некрут, М. Б. Луцюк, О. В. Ільченко, 2016.

На сьогодні відомо 4 групи лікарських засобів, що здатні коректувати ліпідний профіль. Це нікотинова кислота, секвестранти жовчних кислот, фіbrates та інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази – статини. У світі більш широко застосовують статини. Окремі представники статинів інгібують активність ГМГ-КоА-редуктази різною мірою. Інгібування ГМГ-КоА-редуктази призводить до зменшення синтезу мевалонату, з якого утворюється холестерин. Є дані, що за НАЖХП у печінці накопичуються не тільки тригліцериди, але й холестерин.

Тому як можливий засіб для лікування НАЖХП ми дослідили симвастатин (Вазиліп, KRKA) – напівсинтетичний лікарський засіб гіполіпідемічної дії. В одній з робіт показано, що лікування хворих на ішемічну хворобу серця статинами призводить до зниження рівня ГЦ у плазмі крові [7].

Метою дослідження було на експериментальній моделі НАЖХП встановити лікувальну ефективність симвастатину шляхом визначення біохімічних показників сироватки крові та гомогенату печінки щурів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Відповідно до поставленої мети, було використано експериментальну модель розвитку НАЖХП, що поля-

гала у створенні ГГЦ у щурів, яких утримували на високожировій дієті [8].

Дослідження проводили на 74 білих нелінійних щурах масою до 330 г. Тварин було поділено на 7 груп по 12 (1-ша і 2-га групи) або 10 (інші групи) щурів у кожній (рис. 1).

Усі тварини мали вільний доступ до питної води.

Щурів 1-ї групи (інтактний контроль) утримували на стандартному крохмально-казеїновому раціоні (повноцінна дієта) протягом 60 днів.

У тварин 2–7 груп створювали модель НАЖХП шляхом утримання на крохмально-казеїновому раціоні з підвищеним вмістом жиру (високожирова дієта), додатково інтрагастрально вводили тіолактон гомоцистеїну в дозі 100 мг/кг маси тіла одноразово щоденно протягом 60 днів. Таким чином, щурів 2-ї групи вважали контролем НАЖХП. Тварини 3–7 груп після 60 днів досліду і до його кінця отримували стандартну повноцінну дієту, але всім їм продовжували вводити у вказаній дозі тіолактон ГГЦ.

Повноцінну дієту щури 4-ї та 6-ї груп отримували протягом 14 днів, 5-ї і 7-ї груп – протягом 28 днів. Одночасно з повноцінною дієтою тварини одержували різні дози препарату “Симвастатин”, який вводили зондом інтрагастрально у вигляді попередньо розрахованого крохмального розчину: в 4-й та 5-й групах – по 20 мг/кг маси тіла, в 6-й і 7-й – по 40 мг/кг маси тіла. Щури 3-ї групи замість симвастатину отримували інтрагастрально відповідну дозу крохмального роз-

чину. Доза препарату 150 мг/кг маси тіла відповідає дозі, яку призначають людині, з урахуванням особливості дозування препарату для дрібних лабораторних тварин. Джерелом симвастатину був лікарський препарат Вазиліп, KRKA.

Стандартна дієта містила у своєму складі 180 г казеїну, 660 г крохмалю, 100 г жиру (50 г лярду та 50 г соняшникової олії), 5 г суміші вітамінів у глюкозі, 35 г сольової суміші, 20 г целюлози на 1000 г сухого корму.

Високожирова дієта містила в собі 230 г казеїну, 390 г крохмалю, 320 г жиру (160 г лярду та 160 г соняшникової олії), 5 г суміші вітамінів, 35 г сольової суміші, 20 г целюлози на 1000 г сухої суміші.

До складу вітамінної суміші входили: піридоксин – 1,0; фолієва кислота – 0,2; кобаламін – 0,03; тіамін – 4,0; рибофлавін – 5,0; пантотенат – 15,0; нікотинат – 15,0; біотин – 0,2; холін – 50,0; токоферол – 150,0; вітамін К (філохінон) – 2,0; ретинол – 1,0; кальциферол – 0,03 мг на 1 кг сухого корму. Суміш вітамінів було складено відповідно до фізіологічних потреб. Водорозчинні вітаміни вносили в дієту у вигляді їх суміші, виготовленої на глюкозі. Жиророзчинні вітаміни додавали в соняшкову олію.

До складу сольової суміші входили: натрію хлорид – 58,5 г; калій фосфорнокислий однозаміщений – 163,3 г; магнію сульфат – 24,1 г; кальцій вуглекислий – 160,2 г; залізо сірчаноокисле – 11,1 г; калію йодид – 0,322 г; сірчаноокислий марганець – 1,87 г; сірчаноокислий цинк – 0,23 г; сірчаноокисла мідь – 0,2 г; хлористий кобальт – 0,01 г; фтористий натрій – 0,21 г; каплун – 0,047 г; калій-хром-сульфат – 0,55 г; натрію селеніт – 0,01 г [9].

Тварин щодня оглядали, щотижня зважували.

Виводили щурів з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту експериментальних тварин 86/609 ЕЕС та Закону України від 21.02.2006 р. № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”. При цьому визначали біометричні показники, а саме масу тварин, відносну та абсолютну масу печінки.

Методи біохімічних досліджень. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АлАТ) (КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (АсАТ) (КФ 2.6.1.1), рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Усі ці показники визначали на аналізаторі “Beckman Coulter AU 480 OLYMPUS”.

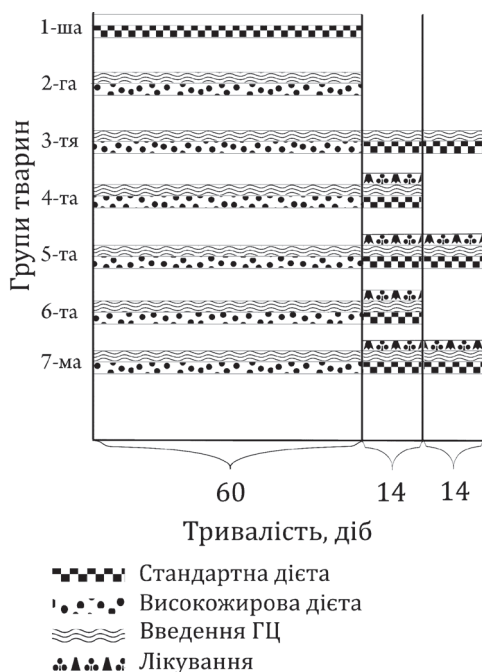


Рис. 1. Режими утримання груп тварин впродовж експерименту. Для лікування НАЖХП використовували симвастатин у дозі 20 мг/кг маси тіла (4-та і 5-та групи) або 40 мг/кг маси тіла (6-та й 7-ма групи).

Білоксинтезувальну функцію печінки визначали за рівнем альбуміну в сироватці крові, активність циклу сечовиноутворення – за рівнем сечовини в крові. Альбумін у сироватці крові визначали стандартним методом з бромкрезоловим зеленим за допомогою діагностичного набору “Альбумін Агат” (БІОКОНТ®, РФ). Оптичну густину досліджуваних розчинів визначали на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 625 нм.

Сечовину в сироватці крові визначали стандартним методом з діацетилмонооксимом за допомогою діагностичного набору “Мочевина Агат” (БІОКОНТ®, РФ). Оптичну густину досліджуваних розчинів визначали на фотоелектроколориметрі КФК-2МП при довжині хвилі 540 нм.

Для оцінки інтенсивності процесів оксидативного стресу визначали активність ферментів NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1), вміст малонового діальдегіду (МДА) та карбонільних груп білків, а також показники антиоксидантного захисту – активність ферментів глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9), тіоредоксинредуктази (КФ 1.6.4.5) та відновленого глутатіону і, крім того, супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) в гомогенаті печінки, МДА – у гомогенаті та сироватці крові.

Для визначення розвитку печінкового фіброгенезу вимірювали вміст TNF- α (імуноферментний метод, набір від InvitroGen™) та гіалуронату (ІФА, набір від Corgenix, США) в сироватці крові, а також вміст гідроксипроліну в печінці. С-реактивний білок визначали турбодиметричним методом, використовуючи набір “DiaLab” (Австрія).

Рівень загального ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору “AXIS®”.

У ліпідному екстракті печінки визначали загальний вміст фосфоліпідів з феротіоціанатним реагентом. Малоновий діальдегід у сироватці

крові та гомогенаті печінки визначали уніфікованим методом з тіобарбітуровою кислотою. Карбонільні групи білків визначали за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином. Супероксиддисмутази в гомогенаті визначали кверцетинним методом з використанням набору “СОД-ТЕСТ” виробництва НТПК “Анализ-Х” (Республіка Білорусь). Відновлений глутатіон визначали уніфікованим методом з реактивом Елмана. Активність глутатіонпероксидази визначали за зміною концентрації відновленого глутатіону за присутності перекису водню.

Статистичну значимість розбіжностей між групами розраховували за непараметричним методом Уайта, оскільки розподіл величин у групах переважно не відповідав нормальному закону. Одержані показники піддослідних тварин наведено в таблицях у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – середнє відхилення від середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати визначення відносної маси печінки у піддослідних тварин наведено на рисунку 2. Видно, що НАЖХП супроводжується значним підвищенням цього показника – вірогідно через збільшення абсолютної маси печінки за рахунок накопичення в ній ліпідів. Лікування тварин з НАЖХП повноцінною дієтою привело до деякого зменшення відносної маси печінки, але без статистичної достовірності. У 4–7 групах щурів, які підлягали фармакологічній корекції симвастатином, відносна маса печінки характеризувалася певним, але статистично недостовірним зниженням порівняно зі щурами з моделлю НАЖХП (2-га група). Але тому, що таке зниження спостерігали у всіх цих групах, а зміни відносної маси печінки в кожній окремій групі були наближеними до вірогідних, ми вважаємо, що симва-

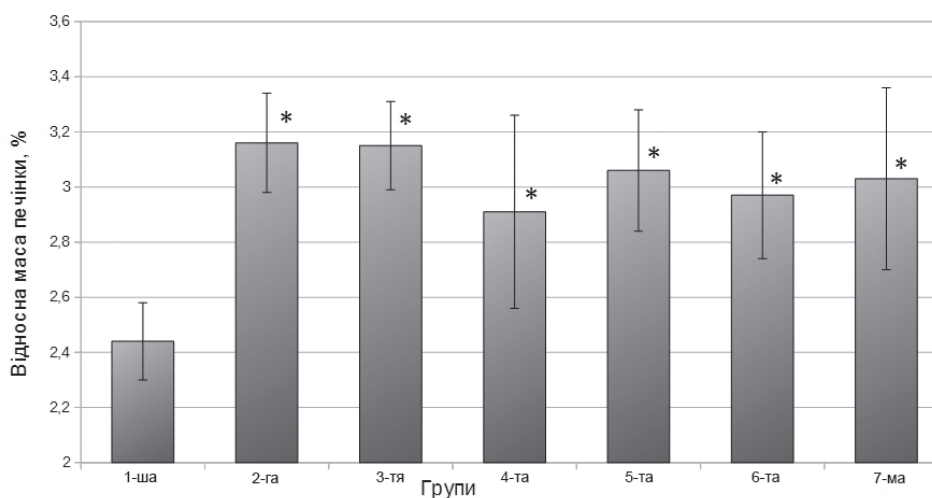


Рис. 2. Відносна маса печінки щурів. Вертикальна відсічка демонструє середнє відхилення від середнього. Примітка. * – статистична значимість розбіжності відносно 1-ї групи перевищує 95 %.

статин має властивість дещо зменшувати накопичення жиру в печінці щурів із вказаною патологією та проявляти ліпотропну дію.

Результати біохімічних досліджень (рівень загального ГЦ у плазмі крові, показники ліпідного обміну, активність трансаміназ, АлАТ і АсАТ та характеристика білок- і сечовиносинтезувальної функції печінки) наведено в таблиці 1. Впадають у вічі такі загальні закономірності:

1. У тварин всіх груп не порушена здатність печінки синтезувати основний білок плазми крові – альбумін і знешкоджувати аміак шляхом утворення сечовини, що проявлялося практичною ідентичністю концентрацій альбуміну та сечовини в усіх групах.

2. Показники 3-ї групи практично збігалися з показниками 2-ї групи (модель НАЖХП). Це свідчить, з одного боку, про те, що за умов експерименту лікування тварин з НАЖХП тільки повноцінно дією (3-тя група) не достатнє для виявлення позитивної дії даного раціону, а з іншого – про те, що з двох етіопатогенетичних факторів, що викликали НАЖХП у щурів, ГГЦ є більш значущою порівняно з високожировою дією.

3. У тварин 2-ї групи (модель НАЖХП) з 10 показників (крім альбуміну та сечовини) лише один – рівень холестерину у фракції ЛПВЩ – був однаковим з контрольною групою, решта значно підвищувались, що вказує на значне порушення метаболізму за НАЖХП.

4. У тварин всіх (4–7) груп, які отримували симвастатин, рівень ГЦ не відрізнявся від конт-

ролю НАЖХП (2-га група), що свідчить про відсутність у симвастатину за умов нашого експерименту гіпогомоцистеїнемічної дії.

5. Щодо дії симвастатину, то у тварин всіх відповідних груп (4–7) відмічено зниження в сироватці крові рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ (при більшій дозі препарату, 6-та і 7-ма групи) та ХС ЛПДНЩ (при обох дозах, 4–7 групи) й індексу атерогенності (ІА) (5–7 групи). Тут підтверджена відома здатність статинів пригнічувати синтез холестерину, в цьому випадку – за умов ГГЦ.

Цікаво, що за дії симвастатину рівень ТГ у сироватці крові не відрізнявся від обох контролів – інтактного (1-ша група) та контролю НАЖХП (2-га група), у зв'язку з чим ми вважаємо, що симвастатин усе ж таки має деяку гіполіпемічну дію, тобто здатен дещо знижувати рівень ТГ у сироватці крові щурів з НАЖХП. За іншими показниками, наведеними в таблиці 1, позитивна дія симвастатину на моделі НАЖХП не проявлялась.

У таблиці 2 наведено дані щодо впливу симвастатину на показники оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, які були значно змінені за НАЖХП: підвищені ознаки оксидативного стресу та знижені – антиоксидантного захисту. Встановлено, що порівняно з 2-ю групою препарат в обох застосованих дозах та при різній тривалості використання (4–7 групи) не проявив антиоксидантної дії, тобто не знижував у печінці та сироватці крові рівнів МДА, в печінці – карбонільних груп білків та не впливав на активність печінкового прооксидантного ферменту NADPH-

Таблиця 1 – Вплив симвастатину на біохімічні показники сироватки крові тварин з індукованим стеатогепатозом (M±m)

| Показник | Група тварин | | | | | | |
|-------------------|--------------|-------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | 1-ша | 2-га | 3-тя | 4-та | 5-та | 6-та | 7-ма |
| ГЦ, мкмоль/л | 5,6±1,2 | 10,2±2,1* | 10,4±2,2* | 10,1±1,5* | 10,4±1,9* | 9,7±1,7* | 9,7±1,2* |
| ЗХС, ммоль/л | 1,16±0,19 | 1,73±0,26* | 1,69±0,21* | 1,28±0,24 ^{#&} | 1,06±0,13 ^{#&} | 1,17±0,15 ^{#&} | 1,17±0,13 ^{#&} |
| ТГ, ммоль/л | 0,59±0,19 | 1,01±0,23* | 0,94±0,20* | 0,79±0,21 | 0,83±0,23 | 0,77±0,28 | 0,75±0,30 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 0,67±0,12 | 0,77±0,12 | 0,76±0,10 | 0,67±0,12 | 0,64±0,14 | 0,65±0,13 | 0,62±0,12 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 0,22±0,06 | 0,43±0,15* | 0,38±0,13* | 0,42±0,13 | 0,30±0,08 | 0,32±0,11 [#] | 0,28±0,05 ^{#&} |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,28±0,08 | 0,42±0,07* | 0,44±0,06* | 0,30±0,13 ^{#&} | 0,31±0,09 ^{#&} | 0,27±0,09 ^{#&} | 0,26±0,09 ^{#&} |
| ІА, ум. од. | 0,77±0,24 | 1,30±0,36* | 1,35±0,21* | 1,01±0,41 | 0,76±0,41 ^{#&} | 0,88±0,36 ^{#&} | 0,82±0,19 ^{#&} |
| АлАТ, од./л | 46,2±7,5 | 72,1±9,5* | 68,3±8,2* | 68,1±11,4* | 72,5±12,0* | 76,2±8,9* | 90,4±6,7* |
| АсАТ, од./л | 216,1±43,3 | 449,8±66,0* | 440,9±63,9* | 485,7±98,5* | 493,9±101,7* | 516,2±79,4* | 568,1±65,5* |
| АсАТ/АлАТ | 4,63±0,52 | 6,30±0,70* | 6,49±0,73* | 7,08±0,72* | 6,79±0,69* | 6,81±0,71* | 6,27±0,53* |
| Альбумін, г/л | 40,7±2,1 | 39,1±1,9 | 37,5±0,8 | 41,2±2,1 | 39,9±2,2 | 39,2±2,0 | 40,5±2,5 |
| Сечовина, моль/л | 4,23±0,52 | 5,16±0,64 | 5,21±0,68 | 4,92±0,32 | 4,98±0,28 | 5,12±0,31 | 5,24±0,44 |

Примітка. Тут і в таблиці 3: * – статистична значимість (>95 %) розбіжності відносно 1-ї групи; # – відносно 2-ї групи; & – відносно 3-ї групи.

Таблиця 2 – Вплив симвастатину на систему перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в щурів з індукованим стеатогепатозом (M±m)

| Показник | Група тварин | | | | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 1-ша | 2-га | 3-тя | 4-та | 5-та | 6-та | 7-ма |
| Показник оксидативного стресу | | | | | | | |
| Гомогенат печінки | | | | | | | |
| МДА, мкмоль/г | 0,42±0,08 | 0,85±0,14* | 0,87±0,20* | 0,80±0,16* | 0,79±0,20* | 0,82±0,14* | 0,86±0,12* |
| NADPH-оксидаза, нмоль/хв/мг білка | 1,12±0,13 | 1,55±0,16* | 1,49±0,16* | 1,45±0,12* | 1,58±0,18* | 1,59±0,22* | 1,59±0,22* |
| Карбонільні групи, нмоль/мг білка | 2,01±0,29 | 3,03±0,33* | 2,96±0,29* | 2,90±0,34* | 2,98±0,29* | 2,88±0,32* | 3,13±0,38* |
| Сироватка крові | | | | | | | |
| МДА, мкмоль/л | 3,02±0,37 | 4,28±0,39* | 4,38±0,54* | 4,24±0,34* | 4,33±0,31* | 4,41±0,28* | 4,02±0,26* |
| Показник антиоксидантного захисту | | | | | | | |
| Гомогенат печінки | | | | | | | |
| Глутатіон відновлений, мкмоль/г білка | 73,6±18,2 | 43,8±9,4* | 40,3±8,3* | 47,3±11,1* | 44,8±13,1* | 42,3±10,2* | 41,4±8,4* |
| Тіоредоксинредуктаза, нмоль/хв/мг білка | 5,96±0,82 | 4,14±0,64* | 4,08±0,64* | 4,21±0,72* | 4,12±0,45* | 4,35±0,75* | 4,01±0,53* |
| Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв/мг білка | 11,9±1,6 | 8,8±1,2* | 8,6±1,0* | 8,7±1,5* | 9,0±1,2* | 8,5±1,5* | 8,6±1,3* |
| СОД, од./мг білка | 1,55±0,18 | 1,02±0,13* | 1,00±0,14* | 1,00±0,12* | 1,11±0,16* | 0,98±0,12* | 0,95±0,15* |

Примітка. * – статистична значимість розбіжності відносно 1-ї групи перевищує 95 %.

Таблиця 3 – Антистеатогенна та антифіброзна активність симвастатину в щурів з індукованим стеатогепатозом (M±m)

| Показник | Група тварин | | | | | | |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1-ша | 2-га | 3-тя | 4-та | 5-та | 6-та | 7-ма |
| Гомогенат печінки | | | | | | | |
| Гідроксипролін, мкг/г | 375±42 | 598±63* | 566±68* | 615±66* | 585±46* | 560±54* | 588±59* |
| Фосфоліпід, од. опт. г. | 0,170±0,014 | 0,141±0,017* | 0,149±0,019 | 0,142±0,015* | 0,149±0,012* | 0,134±0,016* | 0,137±0,013* |
| Тригліцериди, мкмоль/г | 22,0±3,3 | 69,4±9,2* | 62,3±7,6* | 71,4±9,8* | 66,2±10,1* | 75,9±8,8* | 73,3±9,1* |
| Холестерин, мкмоль/г | 7,02±0,72 | 9,22±1,02* | 9,06±1,10* | 9,31±1,01* | 8,95±0,64* | 9,12±0,77* | 9,18±0,92* |
| Сироватка крові | | | | | | | |
| Гіалуронат, мг/л | 51,1±7,4 | 91,2±13,7* | 89,7±14,4* | 88,5±9,5* | 94,1±14,8* | 85,2±12,1* | 92,2±9,1* |
| TNF-α, мкг/л | 7,7±1,4 | 29,8±6,9* | 27,9±7,3* | 23,2±2,8* | 20,4±3,8*#& | 21,8±4,0*# | 16,1±4,1*#& |
| C-реактивний білок, мг/л | 0,034±0,016 | 0,064±0,028* | 0,064±0,022* | 0,059±0,022* | 0,066±0,024* | 0,070±0,025* | 0,069±0,021* |

оксидази. Під впливом препарату не змінились також у печінці показники антиоксидантного захисту, тобто рівні відновленого глутатіону та активність тіоредоксинредуктази, глутатіонпероксидази і СОД.

У таблиці 3 наведено результати визначення показників, які прямо або опосередковано свідчать про наявність у печінці тварин з НАЖХП (2-га група) процесів стеато- і фіброгенезу до та після лікування повноцінною дієтою (3-тя група) і симвастатином (4–7 групи). Видно, що в печінці тварин з НАЖХП (2-га група) значно – більш ніж у 3 рази – зростає рівень ТГ, меншою мірою – холестерину та гідроксипроліну, а знижувався – фосфоліпідів (мабуть, як результат гальмування гомоцистеїном процесів метилювання). В сироватці крові значно збільшувався вміст гіалуронату та С-реактивного білка і майже в 4 рази – прозапального фактора некрозу пухлин TNF- α . Характерно, що тільки останній показник під дією симвастатину зменшувався на достовірну (5–7 групи) або близьку до достовірної величину (4-та група). Позитивна дія повноцінної дієти була незначною (деяке зниження рівня ТГ у печінці виявилось недостовірним).

ВИСНОВКИ. На основі отриманих даних можна стверджувати, що симвастатин за умов НАЖХП, застосований у двох дозах (20 та 40 мг/кг маси тіла) протягом 14 або 28 діб, проявляє деяку, хоча і слабку, лікувальну дію. Наприклад, він здатен зменшувати в сироватці крові рівень загального холестерину та холестерину ЛПДНЩ (але не ЛПВЩ і ЛПНЩ) та знижувати індекс атерогенності в щурів з НАЖХП. Але гіпохолестеринемічна дія симвастатину не супроводжується зниженням рівня холестерину в печінці цих тварин. Єдина чітко виявлена позитивна дія симвастатину – його властивість знижувати рівень у сироватці крові флогогенного фактора TNF- α . Близька до достовірної здатність препарату зменшувати відносну масу печінки щурів з НАЖХП. Не виявлено здатності симвастатину знижувати загальний рівень ГЦ у плазмі крові, протидіяти оксидативному стресу, накопиченню жиру та розвитку процесу фіброгенезу в печінці тварин з НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень. Результати цих досліджень вказують на нецільність клінічних випробовувань симвастатину для лікування пацієнтів з НАЖХП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Метаболізм гомоцистеїну та його роль в патології / О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко, К. П. Постовітенко // Укр. біохім. журн. – 2003. – **75**, № 1. – С. 5–17.
2. Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування / М. Б. Луцюк, Н. В. Заїчко, Г. С. Григор'єва [та ін.] // Рациональная фармакотерапия. – 2013. – **29**, № 4. – С. 55–60.
3. Abraham J. M. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? / J. M. Abraham, L. Cho // *Cleve Clin. J. Med.* – 2010. – **77**, № 12. – P. 911–918.
4. Brustolin S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders / S. Brustolin, R. Giugliani // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2010. – № 43. – P. 1–7.
5. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review / R. Ansari, A. Mahta, E. Mallack, J. J. Luo // *J. Clin. Neurol.* – 2014. – **10**, № 4. – P. 281–288.
6. Faloon W. AS WE SEE IT. Newly Identified Risks Of Excess Homocysteine // *Life Extension Magazine.* – 2015. – № 5. [Електронний ресурс <http://www.lifeextension.com/Magazine/2015/5/Newly-Identified-Risks-Of-Excess-Homocysteine/Page-01>].
7. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия в патогенезе ишемической болезни сердца. Плейотропные эффекты статинов / Е. В. Соболева, П. А. Лебедев // *Вестник СамГУ.* – 2007. – № 2. – С. 242–255.
8. Пат. 109085 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). Експериментальна модель неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів / Некрут Д. О., Яковлева О. О., Луцюк М. Б. та ін.; заявник і патентовласник Некрут Д. О. – № 021601482; заявл. 18.02.16.; опубл. 10.08.16, Бюл. № 15.
9. Островский Ю. М. Экспериментальная витаминология : справ. руководство / Ю. М. Островский. – Минск : Наука и техника, 1979. – 552 с.

НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИМВАСТАТИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Резюме

Определяли возможность применения симвастатина для лечения крыс с неалкогольной жировой болезнью печени, которую, вызывали содержа животных в течение 2 месяцев на высокожировой диете на фоне гипергомоцистеинемии. Животных разделили на группы в соответствии с дозами (20 или 40 мг/кг массы тела) и продолжительностью лечения (14 или 28 суток) симвастатином. После выведения крыс из эксперимента определили концентрацию гомоцистеина, биохимические показатели сыворотки крови, интенсивность процессов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, а также степень развития печеночного стеатогенеза и фиброгенеза. Показано, что применение симвастатина не привело к улучшению гомеостаза печени, а также не оказывало положительного действия на ход неалкогольной жировой болезни печени у крыс.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальная неалкогольная жировая болезнь печени, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, симвастатин.

D. O. Nekrut, M. B. Lutsyuk, O. V. Ilchenko
M. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

LOW EFFICACY OF SIMVASTATIN IN TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN RATS

Summary

We determined the possibility of simvastatin in non-alcoholic fatty liver disease in rats. The animals were kept for 2 months at high-fatty diet with additional input homocysteine thiolactone. Then, the animals were divided into groups according to the doses (20 or 40 mg/kg body weight) and duration of treatment (14 or 28 days). At the end of experiment there was determined the concentration of homocysteine, serum biochemical parameters, intensity of oxidative stress and antioxidant defense, and the degree of hepatic fibrogenesis and steatogenesis. It was shown that simvastatin did not improve the health of rats.

KEY WORDS: experimental nonalcoholic fatty liver disease, homocysteine, hyperhomocysteinemia, simvastatin.

Отримано 27.07.16

Адреса для листування: О. В. Ильченко, а/с 3032, Вінниця, 21027, Україна, e-mail: alex.v.ilch@gmail.com.