

©О. В. СОПЕЛЬ

sopely_ovik@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0009-0000-4222-1424>

©О. В. ДЕНЕФІЛЬ

denefil@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3606-5215>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом

Мета роботи: дослідити зміни продуктів порексидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантів та морфологічні зміни у печінці щурів різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією їх інозитолом.

Матеріали і методи. Досліди виконано на 96 щурах різної статі. Тварин розділено на 4 групи – контроль, МАСХП 4 місяці, МАСХП 4 місяці + міо-інозитол, МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол. У групах МАСХП 4 тварини вживали замість води 20 % розчин фруктози протягом 4 місяців. Через 2 місяці від початку експерименту протягом 2 місяців щурам групи МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол інтрагастрально вводили міо-інозитол (400 мг/кг), групи МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол – D-chiro-інозитол (30 мг/кг). Проводили забір печінки для морфологічного дослідження, у її гомогенатах визначали вміст дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК), основ Шиффа (ОШ), ТБК-активних продуктів (ТБК-ап), супероксиддисмутази і каталази активності (СОД, КАТ).

Результати. У самців контрольної групи, порівняно з самицями, вищі ДК, ТК, ТБК-ап, менша СОД. У тварин з МАСХП різко зросли ДК, ТК, ОШ, ТБК-ап, СОД і КАТ, причому ДК, ТК залишалися більшими у самців, а ОШ – у самиць. Міо-інозитол спричинив менше накопичення ДК, ТК, ОШ, ТБК-ап, СОД і КАТ у самців і самиць, причому тільки КАТ була менша у самиць. D-chiro-інозитол теж привів до меншого накопичення ДК, ТК, ОШ, ТБК-ап, СОД і КАТ у самців і самиць, але у самиць були вищими ДК, у самців – ТБК-ап, КАТ. Порівняно з міо-інозитолом, D-chiro-інозитол у самиць показав більший ефект відносно СОД. Аналогічно, досліджувані препарати покращували морфологічний стан печінки, зменшуючи стеатогепатоз.

Ключові слова: оксидативний стрес; печінка; метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; перексидне окиснення ліпідів; антиоксидантна система; морфологічні зміни; щури; стать.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Проблема розвитку неалкогольного стеатогепатозу або, за сучасними даними, метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), є досить вагомою [1]. Дисбаланс між поглинанням/ліпогенезом ліпідів і окисненням/секрецією ліпідів у печінці є основною ознакою неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [2]. Важливими для діагностики є біопсія та сироваткові маркери, за допомогою яких можна визначити стадію НАЖХП. Установлено, що окисний стрес, зокрема підвищені рівні перексидного окиснення ліпідів (ПОЛ), можуть бути незалежним фактором ризику встановлення діагнозу [3, 4]. Дослідження оптимальних засобів лікування МАСХП є актуальним [5].

Мета роботи – дослідити зміни продуктів перексидного окиснення ліпідів і активність антиоксидантів та морфологічні зміни у печінці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією їх інозитолом.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 48 білих щурах-самцях і 48 самицях лінії Вістар, яких утримували на стандартному раціоні та режимі віварію. Усі тварини були поділені на 4 групи (по 24 щури). Розподіл щурів представлено у таблиці 1.

Експериментальний стеатогепатоз чи метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП) у тварин 2, 3 і 4 груп викликали даванням протягом 4 місяців замість води 20 % розчин фруктози [6]. Через 2 місяці з початку моделювання МАСХП вводили інтрагастрально протягом 2 місяців розведений у воді порошок міо-інозитолу (фірма “Sandoz”) з розрахунку 400 мг/кг маси тварини (3 група) і D-chiro-інозитол з перерахунку на інозитол 30 мг/кг маси тварини (4 група) [7], продовжуючи давати фруктозу. Розвиток експериментального стеатогепатозу підтвердили морфологічно.

Евтаназію щурів у всіх експериментах проводили шляхом тотального кровопускання з серця після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу (60 мг·кг⁻¹ маси тіла тварини внутрішньоочеревино).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин

Група	Група спостереження	Кількість тварин
Контроль	Інтактні білі щури	12 самців 12 самиць
МАСХП 4 місяці	МАСХП, яку моделювали шляхом заміни води для пиття на 20 % розчин фруктози. Тривалість вживання фруктози становила 4 місяці	12 самців 12 самиць
МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	МАСХП, яку моделювали 4 місяці. Через 2 місяці з початку експерименту тваринам вводили інтрагастрально міо-інозитол з розрахунку 400 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців (до кінця досліду)	12 самців 12 самиць
МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	МАСХП, яку моделювали 4 місяці. Через 2 місяці з початку експерименту тваринам вводили інтрагастрально D-chiro-інозитол з розрахунку 30 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців (до кінця досліду)	12 самців 12 самиць
Усього		96 щурів, 48 самців і 48 самиць

У кожної тварини проводили забір частини печінки, з якої готували 10 % гомогенат, де визначали вміст дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК), основ Шиффа (ОШ), ТБК-активних продуктів (ТБК-ап), супероксиддисмутазу (СОД) і каталазу активність (КАТ) [8]. Проводили морфологічне дослідження сердець.

Усі експерименти проводили у першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням основних положень GLP (1981 р.), правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (2002 р.), норм Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Закону України “Про захист тварин від жорстокого поводження” (14.03.2006 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.), Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що використовуються на тваринах (Київ, 2006 р.), Рекомендації Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63Е4.

Одержані експериментальні дані статистично обробляли методами варіаційної статистики. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення програми BioStat, AnalystSoft Inc. (ліцензійна версія

комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США)). Обрахунки проводили за допомогою непараметричних методів – критерію Крускала-Уоліса та непараметричного варіанту критерію Ньюмена-Кейлса, визначали середнє арифметичне (М), стандартну похибку середнього арифметичного (σ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

Результати. Зміни продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) подано в таблиці 2. У контрольній групі тварин у самців, порівняно з самицями, відмічено більші показники ДК на 14,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 30,1 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 27,5 % ($p < 0,001$).

Моделювання МАСХП протягом 4 місяців споживання фруктози спричинило активацію процесів ПОЛ. У самців, порівняно з контрольною групою, ДК підвищилися у 5,9 раза ($p < 0,001$), ТК – у 8,1 раза ($p < 0,001$), ОШ – у 2,2 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 4,3 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з контрольною групою, ДК зросли у 5,5 раза ($p < 0,001$), ТК – у 6,9 раза ($p < 0,001$), ОШ – у 4,9 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 6,0 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші значення ДК на 20,8 % ($p < 0,001$), ТК – на 40,4 % ($p < 0,001$), але менші ОШ – у 2,2 раза ($p < 0,001$).

Міо-інозитол, введений тваринам із МАСХП, привів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців 3 групи, порівняно з 2, ДК знизилися на 51,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 68,7 % ($p < 0,001$), ОШ – на 42,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 42,0 %

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2. Зміни вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки щурів (M±σ, n=12)

Група тварин	Показник			
	ДК, ум.од./мг	ТК, ум.од./мг	ОШ, ум.од./мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
Самці				
Група 1. Контроль	0,324±0,037	0,332±0,026	2,169±0,160	2,218±0,198
Група 2. МАСХП 4 місяці	1,929±0,026 •	2,688±0,029 •	4,741±0,084 •	9,523±0,044 •
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	0,935±0,027 •,#	0,840±0,072 •,#	2,726±0,086 •,#	5,526±0,046 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,901±0,028 •,#	0,846±0,058 •,#	2,809±0,084 •,#	5,618±0,057 •,#
Самиці				
Група 1. Контроль	0,278±0,008 *	0,232±0,025 *	2,177±0,193	1,608±0,103 *
Група 2. МАСХП 4 місяці	1,528±0,042 •,*	1,601±0,038 •,*	10,646±0,156 •,*	9,634±0,095 •
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	0,959±0,036 •,#	0,857±0,062 •,#	2,791±0,068 •,#	5,487±0,061 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,961±0,026 •,#,*	0,830±0,067 •,#	2,771±0,058 •,#	5,456±0,046 •,#,*

Примітки: • – статистично вірогідні відмінності з контролем; # – статистично вірогідні відмінності з групою МАСХП; * – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи.

($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,9 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,5 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 25,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,4 раза ($p < 0,001$). У самиць ДК, порівняно з тваринами 2 групи, знизилася на 37,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 46,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 73,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 43,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися вищими такі досліджувані показники: ДК – у 3,4 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,7 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 28,2 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,4 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, достовірної різниці показників не виявлено.

D-chiro-інозитол, який вводили тваринам із МАСХП, також привів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилася на 53,3 % ($p < 0,001$), ТК – на 68,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 40,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 41,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,8 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,5 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 29,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,5 раза ($p < 0,001$). У самиць 4 групи, порівняно з 2 групою, відмічено, що ДК знизилася на 37,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 48,2 % ($p < 0,001$), ОШ – на 74,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 43,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися ви-

щими такі досліджувані показники: ДК – у 3,5 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,6 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 27,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,4 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено менші значення ДК – на 6,7 % ($p < 0,01$), і більші ТБК-ап – на 2,9 % ($p < 0,05$). Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозиту, у самців і у самиць не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників.

Для повнішого аналізу розвитку оксидативного стресу доцільно провести аналіз антиоксидантної активності.

У контрольній групі тварин у самців, порівняно з самицями, у гомогенаті печінки відмічено меншу СОД на 7,0 % ($p < 0,01$) і більшу КАТ на 7,4 % ($p < 0,01$) (табл. 3).

Моделювання МАСХП спричинило підвищення активності антиоксидантів. У самців даної групи, порівняно з контрольною групою, СОД зросла у 2,3 раза ($p < 0,001$), КАТ – у 3,1 раза ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,1 раза ($p < 0,001$) і у 3,4 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, не відмічено різниці активності антиоксидантів.

Міо-інозитол, який вводили тваринам із МАСХП, призвів до зменшення СОД і КАТ. У самців СОД знизилася на 29,2 % ($p < 0,001$), КАТ – на

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3. Зміни супероксиддисмутазної і каталазної активності у печінці щурів різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки при дії ізоформ інозитулу ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Антиоксидантна активність	
	супероксиддисмутазна, пит.од./г	каталазна, мкат/кг
Самці		
Група 1. Контроль	1,476±0,081	2,898±0,113
Група 2. МАСХП 4 місяці	3,450±0,023 •	8,917±0,043 •
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	2,441±0,027 •, #	5,789±0,099 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,465±0,025 •,#	5,832±0,040 •,#
Самиці		
Група 1. Контроль	1,579±0,009 *	2,683±0,208
Група 2. МАСХП 4 місяці	3,397±0,030 •	9,194± 0,278 •
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	2,395±0,049 •, #	5,517±0,027 •, #,*
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,501±0,025 •, #,**	5,557±0,034 •, #,*

Примітки: • – статистично вірогідні відмінності із контролем; # – статистично вірогідні відмінності з групою МАСХП; * – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи; ** – статистично вірогідні відмінності із групою 3.

35,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – на 65,4 % ($p < 0,001$), КАТ – на 99,8 % ($p < 0,001$). У самиць 3 групи, порівняно з 2 групою, СОД знизилися на 29,5 % ($p < 0,001$), а КАТ – на 40,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також залишалися вищими активності антиоксидантів: СОД – на 51,7 % ($p < 0,001$), каталазна – у 2,1 раза ($p < 0,001$). У самців КАТ була більшою на 4,7 % ($p < 0,05$).

D-chiro-інозитол, який вводили тваринам із МАСХП, також призвів до зменшення активності антиоксидантів. У самців СОД знизилися на 28,5 % ($p < 0,001$), КАТ – на 34,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – на 67,0 % ($p < 0,001$), КАТ – у 2,0 рази ($p < 0,001$). У самиць 4 групи, порівняно з 2 групою, СОД знизилися на 26,4 % ($p < 0,001$), КАТ – на 39,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць також залишалися вищими: СОД – на 58,4 % ($p < 0,001$), КАТ – у 2,1 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, КАТ була більшою на 4,7 % ($p < 0,05$).

Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу при вживанні D-chiro-інозитулу, у самиць виявлено більші на 4,4 % ($p < 0,05$) показники СОД.

Гістологічні дослідження печінки самців 2 групи встановили значні деструктивно-дегенеративні зміни паренхіми та строми органа у поєднанні з судинними розладами та інфільтраціями (рис. 1). Стеатоз макро- та мікровезикулярного

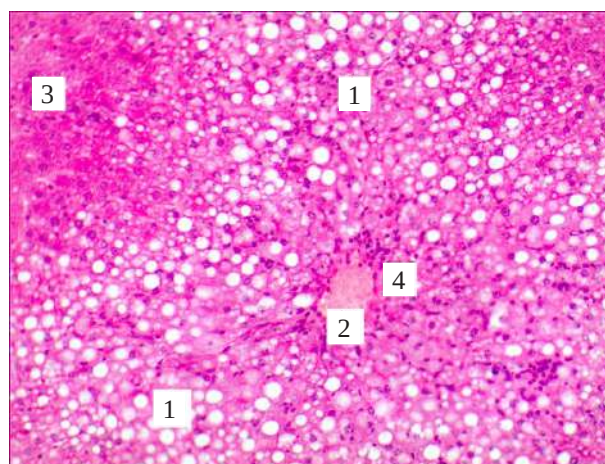


Рис. 1. Мікроскопічні зміни печінки самців 2 групи: 1 – гепатоцити із дрібно- та крупнокрапельною жировою дистрофією; 2 – центральна вена; 3 – незмінені гепатоцити; 4 – лімфогістіоцитарний інфільтрат. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 100$.

типу виявлявся у гепатоцитах централобулярної та проміжної зон печінкової часточки. Відзначалися лімфогістіоцитарні інфільтрати, що вказують на запальні процеси в органі. Лімфоцити виявлялися за ходом печінкових балок у синусоїдних гемокapілярах. Локально відзначалася лейкоцитарна інфільтрація у ділянках порталних трактів. Спостерігалася гетероморфність гепатоцитів у межах печінкової часточки: клітини із жировою дистро-

фією мали дрібні гетерохроматинові ядра, часто пікнотизовані, інші клітини характеризувалися інтенсивно оксифільною цитоплазмою із базофільними ядрами округлої форми. Синусоїди у всіх зонах печінкової часточки мали звужені просвіти. У центральній вені спостерігалися повнокров'я і застійні явища. Синусоїди між печінковими балками мали звужений просвіт.

Гістологічне дослідження препаратів печінки самиць 2 групи показало виражену дистрофію структурних компонентів органа. Часточково-балкова організація печінки була погано виражена. У гепатоцитах перипортальної, міжпортальної та проміжної зон відзначався виражений ліпідоз різного ступеня. У клітинах печінки безбарвні тригліцериди накопичувалися в цитоплазмі у вигляді малих і великих вакуоль, що вказує на дрібно- та великокравельну жирову дистрофію. Поряд з деструктивними змінами цитоплазми ядра клітин округлі базофільні, без ознак некрозу. Центральна вена і судини триад без ознак застійних явищ, їх просвіти рівномірні. Проте у портальних трактах і навколо центральної вени відзначалися ділянки лейкоцитарних інфільтратів. Подекуди у стінці незначно розширених синусоїд виявлялися клітини Купфера із базофільними ядрами (рис. 2).

Мікроскопічні зміни печінки самців 3 групи встановили покращення її структурних компонентів. Відзначалося збереження типового радіального розташування печінкових балок у межах часточки. У міжпортальній, перипортальній і проміжній зонах печінкової часточки переважали гепатоцити без ознак альтерації з інтенсивно оксифільною цитоплазмою і базофільним ядром. Клітини центролобулярної зони характеризувалися

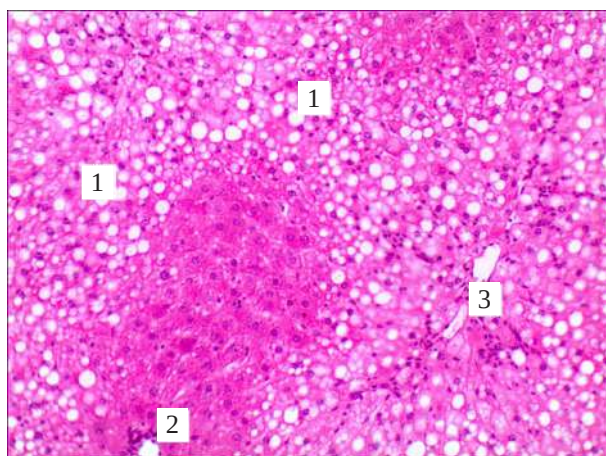


Рис. 2. Гістологічні зміни печінки самиць 2 групи: 1 – мікро- та макровезикулярна жирова дистрофія гепатоцитів; 2 – центральна вена з інфільтрацією; 3 – триада. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 100$.

лися мікро-та макровезикулярною жировою дистрофією. Міжклітинні контакти між гепатоцитами у межах печінкової часточки мали збережену будову. У паренхімі не спостерігалися лімфоцити, що вказує на відсутність запальних процесів. Центральна вена мала дещо деформований просвіт, її стінка була локально гомогенна. Синусоїдні капіляри чітко контуровані, без ознак складж-ефекту із рівномірним просвітом. У сполучній тканині триад не відзначався лімфогістіоцитарний інфільтрат і був відсутній набряк основної речовини (рис. 3).

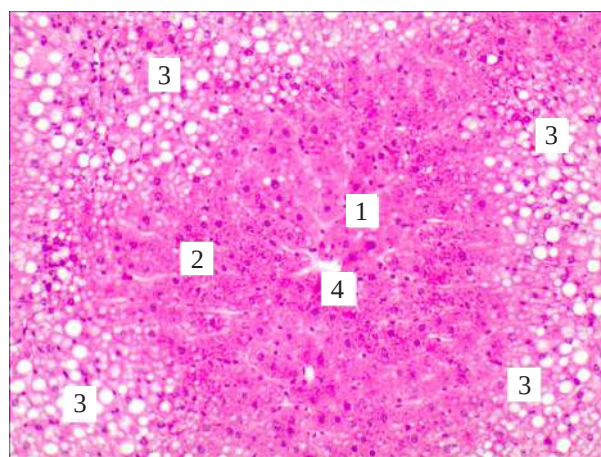


Рис. 3. Мікроскопічні зміни печінки самців 3 групи: 1 – центролобулярна ділянка, 2 – проміжна зона печінкової часточки, 3 – жирова дистрофія гепатоцитів, 4 – центральна вена. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 100$.

За умови застосування міо-інозитулу мікроскопічно встановлено відновлення гістологічної структури печінки самиць. Гепатоцити формували балки, які мали дещо звивистий хід та розташовувалися променеподібно. У зоні, яка включає перипортальну та міжпортальну ділянки, відзначалися гепатоцити із переважанням мікровезикулярної жирової дистрофії поряд з макровезикулярним ліпідозом. Також визначалися осередки запалення, на які вказують скупчення лімфогістіоцитарних інфільтратів навколо центральної вени та периферійних ділянок печінкової часточки. Синусоїдні гемокапіляри між печінковими пластинками без ознак набряку, їх просвіти на деяких ділянках незначно розширені або звужені. Поодинокі виявлялися зірчасті макрофаги печінки у складі стінки синусоїдів (рис. 4).

Мікроскопічні дослідження печінки самців 4 групи показали, що ознак стеатогепатозу в центролобулярній ділянці не було. Проте малі та великі везикули тригліцеридів присутні у цитоплазмі гепатоцитів проміжної, перипортальної і міжпор-

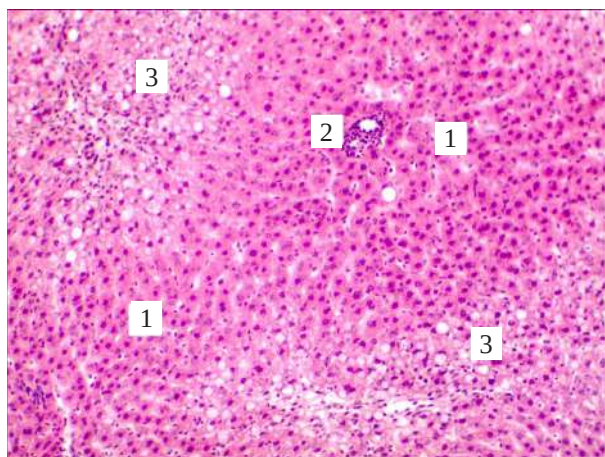


Рис. 4. Гістологічні зміни печінки самиць 3 групи: 1 – балкова організація гепатоцитів; 2 – центральна вена з інфільтрацією; 3 – жирова дистрофія гепатоцитів першої зони печінкової часточки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 100$.

тальної зон печінкової часточки, що є типовим проявом стеатозу. Клітини, які мали збережену будову, характеризувалися оксифільною цитоплазмою та базофільним ядром без ознак пікнозу. Гепатоцити формували печінкові пластинки та мали збережені контакти міжклітинної взаємодії. Поодинокі виявлялися скупчення лімфоцитів, проте ділянки інфільтрації були значно менші, порівняно з групою тварин без корекції. Судинні розлади не значні, синусоїди мали типову будову, інколи їх просвіти були незначно розширені. Центральна вена мала чітку стінку, без ознак набряку (рис. 5).

Мікроскопічні дослідження печінки самиць 4 групи показали незначне відновлення гепатоцитів, проте переважна більшість клітин була із ознаками

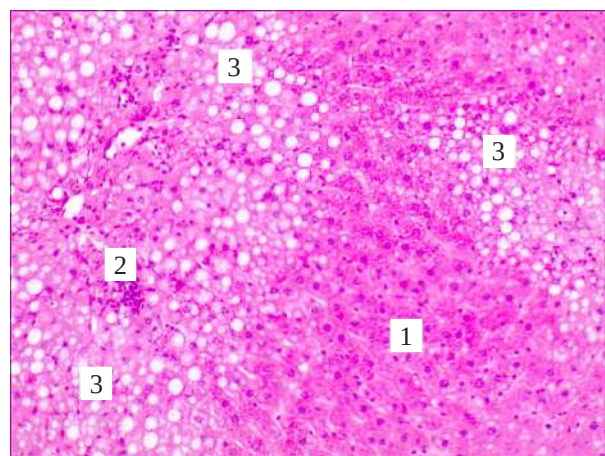


Рис. 5. Гістологічні зміни печінки самців 4 групи: 1 – незмінені гепатоцити, 2 – ділянки інфільтрації, 3 – жирова дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 100$.

альтерації. Жирова дистрофія гепатоцитів проявлялася у вигляді мікро- та макровезикул у їх цитоплазмі. Ядра таких клітин були гіперхромні, округлої форми. Осередки лейкоцитарної інфільтрації не значні, із переважанням у централобулярній зоні печінкової часточки. Часточково-балкова організація печінки частково збережена. Синусоїдні гемокапіляри без ознак кровонаповнення, часто мали щілиноподібний просвіт (рис. 6).

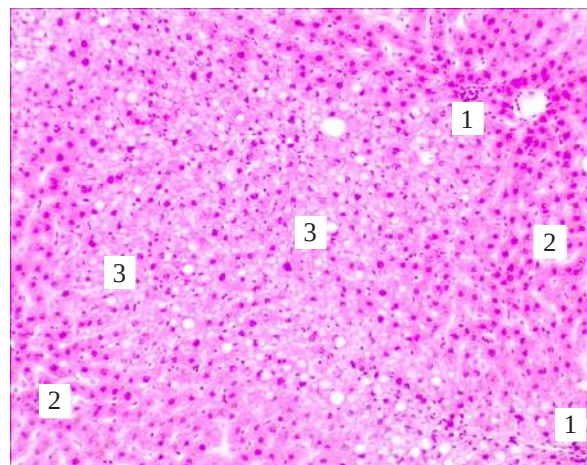


Рис. 6. Гістологічні зміни печінки самиць 4 групи: 1 – лейкоцитарна інфільтрація; 2 – незмінені гепатоцити печінкових пластинок; 3 – мікро- і макровезикулярна жирова дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: $\times 100$.

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води протягом 4 місяців спричиняє накопичення продуктів ПОЛ та морфологічні зміни у печінці тварин, що залежить від статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол викликали зменшення продуктів ПОЛ, але вони не досягали рівня показників контрольних тварин. Також відмічено збільшення антиоксидантної активності. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол викликали зменшення антиоксидантної активності. Морфологічна картина печінки покращилася при застосуванні обох ізомерів інозитолу.

Обговорення. У роботі Ткача С. М. і Чеверди Т. Л. [9] показано, що в найближчі роки матиме важливе значення вивчення методів корекції МАСХП, оскільки вона тісно пов'язана з різними ендокринопатіями. Оскільки з позиції сучасного розуміння патогенезу хвороби, усі порушення, які пов'язані з обміном речовин, можуть спричинити МАСХП. Тому розгляд вітаміноподібної речовини інозитолу як препарату, що покращує обмін речовин у печінці, підтвердив це у наших дослідженнях.

НАЖХП – складне захворювання, спричинене багатьма факторами, які можуть частково пояс-

нити, чому ще досі не знайдено адекватних методів лікування. Воно все ще залишається сиротою адекватної терапевтичної стратегії. Генератори активних форм кисню (АФК) сприяють запальному та фіброзному прогресуванню НАЖХП, що пов'язано з ліпотоксичним ураженням печінки жирними кислотами та/або широким спектром їхніх біологічно активних метаболітів. Антиоксидантна захисна система зазвичай здатна захистити печінкові клітини від шкідливих впливів АФК, у тому числі тих, що виробляються в шлунково-кишковому тракті. Окиснювальний стрес виникає внаслідок дисбалансу між генерацією АФК та антиоксидантним захистом [10]. Застосування інозитолу при нестачі вітамінів, які витрачаються на антиоксидантний захист при оксидативному стресі, якраз і показало його захисну роль у даному експерименті.

Висновки. У печінці контрольної групи щурів-самців відмічено більшу активність процесів пероксидного окиснення ліпідів, порівняно з самицями. Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки викликає активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, причому у самців зростають в більшій мірі первинні продук-

ти пероксидного окиснення ліпідів, а в самиць – вторинні та кінцеві. Активація антиоксидантів не залежить від статі. Інозитол спричинюють зменшення оксидативного стресу у тварин обох статей. Морфологічна картина препаратів печінки підтвердила отримані біохімічні зміни.

Фінансування. Стаття є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт “Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм” 2021–2023 рр. (0121U100071) і “Дослідження патогенетичних закономірностей розвитку посттравматичних і запально-дегенеративних ушкоджень органів і систем та їх корекція” 2024–2026 рр. (0124U000154) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Зовнішні джерела фінансування не залучалися.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів. Сопель О. В. – огляд літератури, написання тексту; концепція дослідження; аналіз та обговорення; висновки.

Денефіль О. В. – ідея та дизайн дослідження, кінцева правка роботи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wong V. W.-S., Adams L. A., de Lédinghen V., Wong G. L.-H., Sookoian S. Noninvasive Biomarkers in NAFLD and NASH – Current Progress and Future Promise // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 461–478.
2. Xie C., Liu K., Xie Y., Liu S., Ji B. Metabolism-related signalling pathways involved in the pathogenesis and development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2024. – Vol. 48(2). – P. 102264. DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102264.
3. Bedossa P. Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37. – P. 85–89.
4. Role of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in the Pathophysiology of NAFLD / M. Martín-Fernández, V. Arroyo, C. Carnicero, R. Sigüenza [et al.]. // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11(11). – P. 2217. DOI: 10.3390/antiox11112217.
5. Diehl A. M., Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 2063–2072.
6. Костюк О. А. Зміни біохімічних показників у крові високої та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі /

- О. А. Костюк, О. В. Денефіль, Т. К. Головата // *Медична та клінічна хімія.* – 2018. – № 20 (3). – С. 125–132. DOI: 10.11603/mcch.2410-681x.2018.v0.i3.9578
7. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M., Bevilacqua A. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model // *Journal of Cellular Physiology*. 2019. – Vol. 234. – P. 9387–9398. DOI: 10.1002/jcp.27623
8. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
9. Ткач С. М. Неалкогольний стеатогепатит у хворих з ендокринною патологією. Огляд літератури / С. М. Ткач, Т. Л. Чеверда // *КЕтаЕХ [інтернет]*. – 2021. – Т. 2. – С. 82–93. <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/235587>
10. Delli Bovi A. P., Marciano F., Mandato C., Siano M. A., Savoia M., Vajro P. Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 595371. DOI: 10.3389/fmed.2021.595371.

REFERENCES

1. Wong VWS, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GLH, Sookoian S. Noninvasive Biomarkers in NAFLD and NASH – Current Progress and Future Promise. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15:461–478.
2. Xie C, Liu K, Xie Y, Liu S, Ji B. Metabolism-related signalling pathways involved in the pathogenesis and development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin.*

- Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2024; 48(2):102264.
3. Bedossa P. Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Liver Int.* 2017; 37:85–89.
4. Martín-Fernández M, Arroyo V, Carnicero C, Sigüenza R, Busta R, Mora N, Antón B, Tamayo E, Aspichueta P, Carnicero-Frutos I, Gonzalo-Benito H, Aller R. Role of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in the Pathophysiology of NAFLD.

Antioxidants (Basel). 2022; 11(11):2217.

5. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:2063–2072.

6. Kostyuk OA, Deneffil OV, Holovata TK. Changes in biochemical parameters in the blood of high-and low-emotional rats with ethanol hepatitis. *Medical and clinical chemistry*. 2015;20(3): 125–132. in Ukrainian.

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

model. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234: 9387–9398.

8. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB. Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook. Lviv: SPOLOM, 2012;764. in Ukrainian.

9. Tkach SM, Cheverda TL. Non-alcoholic steatohepatitis in patients with endocrine pathology. Literature review. *KEtaEH [Internet]*. 2021;2:82–93. <http://jcees.endocenter.kiev.ua/article/view/235587> in Ukrainian.

10. Delli Bovi AP, Marciano F, Mandato C, Siano MA, Savoia M, Vajro P. Oxidative Stress in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:595371.

Отримано 22.05.2024

Електронна адреса для листування: sopely_ovik@tdmu.edu.ua

O. V. SOPEL, O. V. DENEFFIL

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER OF DIFFERENT SEXES RATS WITH METABOLICALLY ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE AND ITS CORRECTION WITH INOSITOL

The aim of the work: to investigate the changes in the products of postoxidation of lipids, the activity of antioxidants and morphological changes in the liver of rats of different sexes with metabolically associated steatotic liver disease (MASLD) and their correction with inositol.

Materials and Methods. Experiments were performed on 96 rats of different sexes. The animals were divided into 4 groups - control, MASLD 4 months, MASLD 4 months + myo-inositol, MASLD 4 months + D-chiro-inositol. In the MASLD groups, 4 animals consumed a 20% fructose solution instead of water for 4 months. After 2 months from the beginning of the experiment, for 2 months, the rats of the MASLD group 4 months + Myo-inositol were intragastrically injected with myo-inositol (400 mg/kg), the MASLD group 4 months + D-chiro-inositol – D-chiro-inositol (30 mg/ kg). Liver samples were taken for morphological examination, and the content of diene and triene conjugates (DC, TC), Schiff's bases (SB), TBA-active products (TBA-ap), superoxide dismutase and catalase activity (SOD, CAT) was determined in its homogenates.

Results and Discussion. Males of the control group, compared to females, have higher DC, TC, TBA-ap, and lower SOD. In animals with MASLD, DC, TC, SB, TBA-ap, SOD, and CAT increased sharply, and DC, TC remained larger in males, and SB - in females. Myo-inositol caused less accumulation of DC, TC, SB, TBA-ap, SOD and CAT in males and females, and only CAT was lower in females. D-chiro-inositol also led to a lower accumulation of DC, TC, SB, TBA-ap, SOD, and CAT in males and females, but females had higher DC, and males – TBCap, CAT. Compared to myo-inositol, D-chiro-inositol showed a greater effect on SOD in females. Similarly, the investigated inositol improved the morphological condition of the liver, reducing steatohepatosis.

Key words: oxidative stress; liver; metabolically associated steatotic liver disease; lipid peroxidation; antioxidant system; morphological changes; rats; sex