

©О. О. ЛЕВЧУК

boliukh\_oo@tdmu.edu.ua; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7241-3726>

©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

## Статеві особливості розвитку оксидативного стресу в серці щурів із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією її препаратами інозитулу

**Мета роботи:** вивчити особливості змін продуктів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи та прослідкувати морфологічні зміни у серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) та при корекції патологічного процесу інозитолом.

**Матеріали і методи.** Досліди виконано на 96 щурах різної статі. Тварин поділено на 4 групи – контроль, МАСХП 4 місяці, МАСХП 4 місяці + міо-інозитол, МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол. У групі МАСХП 4 (2 група) тварини споживали замість води 20 % розчин фруктози протягом 4 місяців. Через 2 місяці від початку експерименту протягом 2 місяців їм інтрагастрально вводили міо-інозитол (400 мг/кг) або D-chiro-інозитол (30 мг/кг), відповідно 3 і 4 групи. Проводили забір серця для морфологічного і біохімічного досліджень; у гомогенаті серця визначали вміст дієнових і трієнових кон'югатів, основ Шиффа, ТБК-активних продуктів, супероксиддисмутазу і каталазу активність.

**Результати.** У серцях 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 в самцях зростають у більшій мірі первинні продукти пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантна активність, а в самиць – вторинні та кінцеві продукти пероксидного окиснення ліпідів. Інозитолі спричиняють зменшення оксидативного стресу в тварин обох статей. Морфологічна картина препаратів серця підтвердила виявлені біохімічні зміни.

**Ключові слова:** оксидативний стрес; серце; метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; пероксидне окиснення ліпідів; антиоксидантна система; морфологічні зміни; щури; стать

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Метаболічні порушення, зокрема, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, є однією з найактуальніших проблем сьогодення. Крім печінки, страждають інші органи та системи, зокрема серцево-судинна система [1, 2]. Поширеність хвороби зростає за останні 30 років майже на 30 % і продовжує збільшуватися [3]. Розвиток хвороби зумовлений порушенням обміну речовин, порушенням функціонування клітин, запаленням [4]. До механізмів, що зумовлюють клітинні зміни, належить розвиток оксидативного стресу [5].

У літературі є інформація про те, що ефективними для лікування стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією, є інозитолі [6], які покращують ліпідний обмін, мають протизапальну та антиоксидантну дію [7].

Мета роботи – вивчити особливості змін продуктів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи та прослідкувати морфологічні зміни у серці щурів різної статі із метаболічно

асоційованою стеатотичною хворобою печінки та при корекції патологічного процесу інозитолом.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на 96 білих щурах-різної статі лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартних раціоні та режимі віварію. Тварин поділили на 4 групи, по 24 щури у кожній. Розподіл представлено у таблиці 1.

Експериментальний стеатогепатоз чи метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП) викликали шляхом давання тваринам 2, 3 і 4 груп для пиття протягом 4 місяців 20 % розчину фруктози [8]. Через 2 місяці від початку моделювання МАСХП вводили інтрагастрально протягом 2 місяців порошок міо-інозитулу (фірма “Sandoz”), розведений на воді, з розрахунку 400 мг/кг маси тварини (3 група) і D-chiro-інозитол з перерахунку на інозитол 30 мг/кг маси тварини (4 група) [9]. Тваринам 3 і 4 груп давали фруктозу замість води всі 4 місяці, і одночасно вводили інозитолі. Розвиток експериментального стеатогепатозу підтвердили морфологічно.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин, використаних у дослідгах**

Група	Група спостереження	Кількість тварин
Група 1. Контроль	Інтактні білі щури	По 12 самців і самиць
Група 2. МАСХП 4 місяці	МАСХП, яку моделювали шляхом заміни водопровідної води для пиття на 20 % розчин фруктози. Тривалість вживання фруктози становила 4 місяці	По 12 самців і самиць
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	МАСХП моделювали 4 місяці. Через 2 місяці від початку експерименту інтрагастрально вводили міо-інозитол з розрахунку 400 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців	По 12 самців і самиць
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chigo-інозитол	МАСХП моделювали 4 місяці. Через 2 місяці від початку експерименту інтрагастрально вводили D-chigo-інозитол з розрахунку 30 мг/кг маси тварини протягом 2 місяців	По 12 самців і самиць
Усього		96 щурів

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

У кожної тварини проводили забір серця, з якого готували 10 % гомогенат, де визначали вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ): дієнових і трієнових кон'югатів (ДК, ТК), основ Шиффа (ОШ), ТБК-активних продуктів (ТБК-ап), супероксиддисмутазу (СОД) і каталазу активність (КАТ) [10]. 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 із 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 Краскела–Уоліса та непараметричного варіанта 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) наведено в таблиці 2. У контрольній групі тварин у самців, порівняно з самицями, були більші показники ДК на 29,8 % ( $p < 0,001$ ), ТК – на 29,1 % ( $p < 0,001$ ), ТБК-ап – на 17,9 % ( $p < 0,001$ ).

Моделювання МАСХП протягом 4 місяців споживання фруктози спричинило активацію процесів ПОЛ. У самців 2 групи, порівняно з контролем, ДК підвищилися у 5,4 раза ( $p < 0,001$ ), ТК – у 4,1 раза ( $p < 0,001$ ), ОШ – на 70,3 % ( $p < 0,001$ ), ТБК-ап – у 4,5 раза ( $p < 0,001$ ). У самиць, порівняно з контрольною групою, ДК підвищилися у 5,8 раза ( $p < 0,001$ ), ТК – у 6,7 раза ( $p < 0,001$ ), ОШ – у 3,5 раза ( $p < 0,001$ ), ТБК-ап – у 5,9 раза ( $p < 0,001$ ). У самців, порівняно з самицями, були більші значення ДК на 24,1 % ( $p < 0,001$ ), але менші ТК – на 14,9 % ( $p < 0,001$ ), ОШ – у 2,2 раза ( $p < 0,01$ ), ТБК-ап – на 6,6 % ( $p < 0,01$ ).

У 3 групі самців, порівняно з 2, ДК знизилися на 54,1 % ( $p < 0,001$ ), ТК – на 20,0 % ( $p < 0,001$ ), ТБК-ап – на 52,2 % ( $p < 0,001$ ). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), ТК – у 3,3 раза ( $p < 0,001$ ), ОШ – на 70,0 % ( $p < 0,001$ ), ТБК-ап – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ). У самиць ДК, порівняно з 2 групою, знизилися на 37,5 % ( $p < 0,001$ ), ТК – на 31,4 % ( $p < 0,001$ ), ОШ – на 55,2 % ( $p < 0,001$ ), ТБК-ап –

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

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

Група	Показник			
	ДК, ум.од./мг	ТК, ум.од./мг	ОШ, ум.од./мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
Самці				
Група 1. Контроль	0,342±0,024	0,343±0,031	1,622±0,151	1,677±0,029
Група 2. МАСХП 4 місяці	1,845±0,025 •	1,418±0,162 •	2,762±0,117 •	7,636±0,161 •
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	0,847±0,025 •,#	1,135±0,023 •,#	2,758±0,109 •	3,651±0,164 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,859±0,035 •,#	1,155±0,026 •,#	2,722±0,128 •	3,667±0,130 •,#
Самиці				
Група 1. Контроль	0,240±0,020 *	0,243±0,031 *	1,740±0,063	1,377±0,056 *
Група 2. МАСХП 4 місяці	1,401±0,026 •,*	1,630±0,068 •,*	6,174±0,422 •,*	8,137±0,271 •,*
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	0,875±0,020 •,#	1,118±0,021 •,#	2,766±0,116 •,#	3,628±0,158 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,868±0,012 •,#	1,142±0,030 •,#	2,713±0,129 •,#	3,699±0,178 •,#

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

на 55,4 % (p<0,001). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими такі досліджувані показники: ДК – у 3,6 раза (p<0,001), ТК – у 4,6 раза (p<0,001), ОШ – на 59,0 % (p<0,001), ТБК-ап – у 2,6 раза (p<0,001). У самців, порівняно з самицями, достовірної різниці показників не виявлено.

У 4 групі самців, порівняно з 2, ДК знизилася на 53,4 % (p<0,001), ТК – на 18,5 % (p<0,001), ТБК-ап – на 52,0 % (p<0,001). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,5 раза (p<0,001), ТК – у 3,4 раза (p<0,001), ОШ – на 67,8 % (p<0,001), ТБК-ап – у 2,2 раза (p<0,001). У самиць 4 групи, порівняно з 2, відмічено, що ДК знизилася на 38,0 % (p<0,001), ТК – на 29,9 % (p<0,001), ОШ – на 56,1 % (p<0,001), ТБК-ап – на 54,4 % (p<0,001). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими ДК – у 3,6 раза (p<0,001), ТК – у 4,7 раза (p<0,001), ОШ – на 55,9 % (p<0,001), ТБК-ап – у 2,7 раза (p<0,001). У самців, порівняно з самицями, не виявлено різниці у досліджуваних показниках. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитолу, у самців і у самиць не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників.

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

У контрольній групі тварин у самців, порівняно з самицями, у гомогенаті серця відмічено більшу КАТ активність на 25,4 % (p<0,001) (табл. 3).

Моделювання МАСХП спричинило підвищення активності антиоксидантів. У самців даної групи, порівняно з контрольною групою, СОД підвищилася у 3,7 раза (p<0,001), КАТ – у 5,3 раза (p<0,001), у самиць, відповідно, у 2,7 раза (p<0,001) і у 4,5 раза (p<0,001). У самців, порівняно з самицями, виявлено більші на 28,8 % (p<0,001) значення СОД і на 37,5 % (p<0,001) КАТ.

Міо-інозитол, який вводили з профілактичною метою, привів до зменшення СОД і КАТ. У самців показники СОД знизилася на 28,8 % (p<0,001), КАТ – на 56,0 % (p<0,001). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – у 2,6 раза (p<0,001), КАТ – у 2,3 раза (p<0,001). У самиць 3 групи, порівняно з 2 групою, СОД не змінилася, а КАТ – знизилася на 28,4 % (p<0,001). Порівняно з контролем, у самиць також залишалися вищими активності антиоксидантів: СОД – у 2,6 раза (p<0,001), КАТ – у 3,2 раза (p<0,001). У самиць і самців антиоксидантна активність знаходилася на однаковому рівні.

D-chiro-інозитол, який вводили з профілактичною метою, також привів до зменшення активності антиоксидантів. У самців СОД знизилася на

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Таблиця 3. Зміни супероксиддисмутазної і каталазної активності у серці щурів різної статі із 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	0,949±0,024	1,680±0,034
Група 2. МАСХП 4 місяці	3,474±0,008 •	8,992±0,037 •
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	2,472±0,025 •,#	3,954±0,045 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,494±0,029 •,#	3,850±0,183 •,#
Самиці		
Група 1. Контроль	0,927±0,035	1,254±0,035 *
Група 2. МАСХП 4 місяці	2,474±0,007 •,*	5,617±0,543 •,*
Група 3. МАСХП 4 місяці + Міо-інозитол	2,417±0,054 •	4,020±0,105 •,#
Група 4. МАСХП 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,448±0,054 •	4,005±0,082 •,#

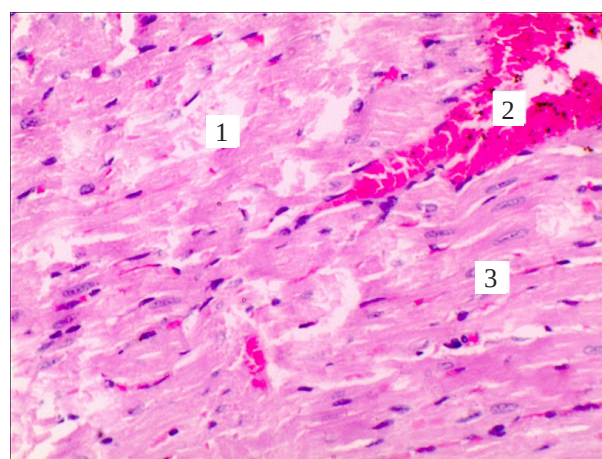
Примітки: • – статистично вірогідні відмінності із контролем; # – статистично вірогідні відмінності з групою МАСХП; \* – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи.

28,2 % ( $p < 0,01$ ), КАТ – на 57,1 % ( $p < 0,001$ ). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), КАТ – у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). У самиць 4 групи, порівняно з 2 групою, СОД достовірно не відрізнялася, КАТ знизилася на 27,4 % ( $p < 0,001$ ). Порівняно з контролем, у самиць також залишалися вищими активності антиоксидантів: СОД – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), КАТ – у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ). У самців, порівняно з самицями, не виявлено достовірної різниці між показниками СОД і КАТ. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців і самиць також не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників.

Дослідження мікроскопічної будови серця самців 2 виявили дистрофічні зміни у міокарді. Значні структурні зміни у м'язових та сполучнотканинних компонентах органа супроводжуються судинними розладами. Спостерігається фрагментація м'язових волокон, на деяких ділянках – їх розволокнення. Наявні гетероморфні зміни у кардіоміоцитах. Цитоплазма одних клітин є набряклою, нерівномірно забарвленою, з ознаками міоцитолізу, поперечна посмугованість слабо виражена, ядра просвітлені, межі каріолеми слабо виражені. В інших кардіоміоцитах ядра ущільнені, пікнотично змінені, цитоплазма нерівномірно забарвлена, спостерігаються контрактурні зміни. Спостерігаються зміни у судинному руслі міокарда. Виявлено руйнування стінки окремих судин,

що супроводжується локальними крововиливами. У більшості гемокапілярів просвіти розширені, заповнені еритроцитами. Спостерігається периваскулярний та інтерстиційний набряк. У набряклій сполучній тканині зустрічаються лімфоцити, гістіоцити, фібробласти (рис. 1).

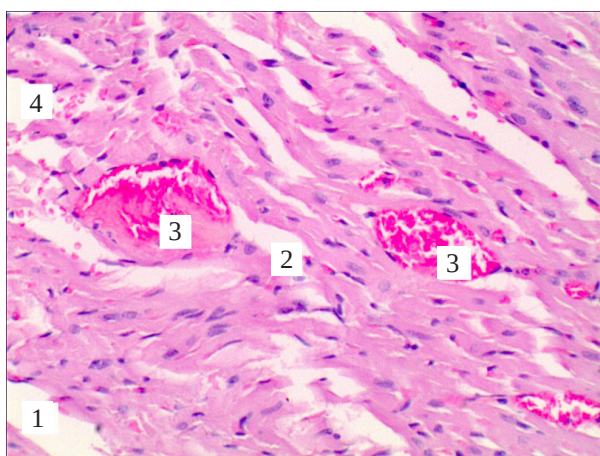
Дослідження структурної організації серця самиць виявили дистрофію структурних компонентів міокарда. Пучки м'язових волокон чітко виражені, у деяких ділянках виявлено їх розволокнення. У ба-



**Рис. 1.** Мікроскопічні зміни серця самців після змодельованого стеатогепатозу: 1 – міоцитоліз кардіоміоцитів м'язових волокон; 2 – повнокровна вена; 3 – дистрофія кардіоміоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозиним. Збільшення  $\times 200$ .



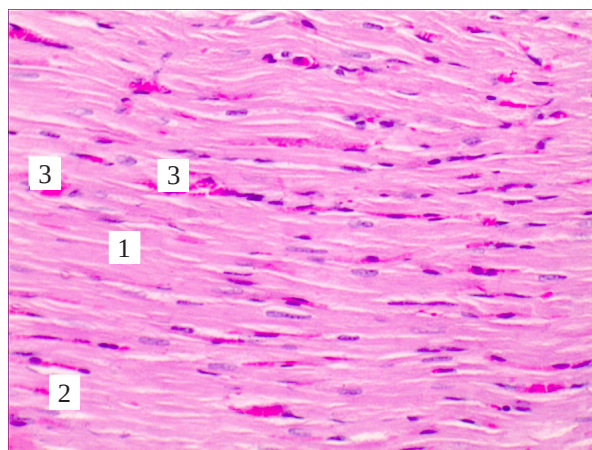
гатьох кардіоміоцитах цитоплазма набрякла, нерівномірно забарвлена. Поперечна посмугованість слабо виражена, визначаються явища міоцитолізу та контрактурні зміни кардіоміоцитів. Ядра клітин гіпертрофовані та просвітлені. В інших клітинах серцевого м'яза цитоплазма також нерівномірно забарвлена, проте їх ядра ущільнені, інтенсивно базofilні. Вставні диски слабо виражені. Виявлено набряк сполучної тканини між волокнами кардіоміоцитів. В інтерстиції трапляються гістіоцити та лімфоцити. Розлади судинного русла проявляються локальними застійними явищами, стазами, локальними діapedезами еритроцитів, кровонаповненими гемокапілярами, венами (рис. 2).



**Рис. 2.** Гістологічні зміни серця самиць після змодельованого стеатогепатозу: 1 – розволокнення м'язових волокон; 2 – набряк пухкої сполучної тканини; 3 – кровонаповнені венули; 4 – діapedез еритроцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення:  $\times 200$ .

Дослідження мікроскопічної будови серця самиць, яким вводили міо-інозитол, показали значне покращення структурної організації міокарда, порівняно із тваринами без корекції. Структура м'язових волокон добре збережена. Цитоплазма більшості кардіоміоцитів рівномірно оксифільно забарвлена, у центрально розташованих ядрах добре виражені ядерця та гетерохроматин. Проте, в складі м'язових волокон трапляються поодинокі міоцити з ущільненими ядрами та нерівномірно забарвленою цитоплазмою. Вставні диски погано виражені. Набряк сполучної тканини зберігається, але він менш виражений. Наявні судинні розлади. Більшість гемокапілярів залишаються повнокровними, їх стінка стоншена, ядра ендотеліоцитів ущільнені (рис. 3).

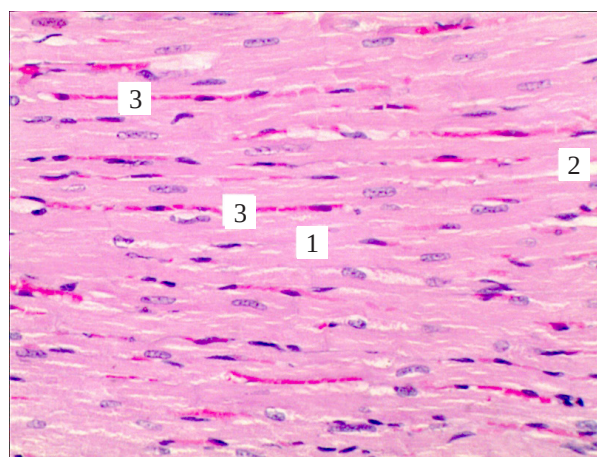
Проведені морфологічні дослідження серця самиць теж показали, що стан структурних компонентів міокарда значно покращився. Наявне



**Рис. 3.** Мікроскопічні зміни серця самиць після змодельованого стеатогепатозу та застосування міо-інозиту: 1 – м'язові волокна; 2 – сполучнотканинні прошарки; 3 – гемокапіляри. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення:  $\times 200$ .

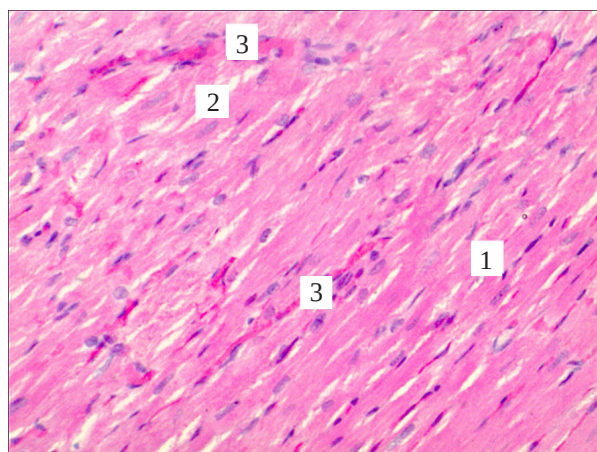
рівномірне розташування м'язових волокон у міокарді. Спостерігається незначний набряк цитоплазми кардіоміоцитів. Ядра цих клітин гіпертрофовані, в них чітко виділяються ядерця та гетерохроматин. Вставні диски краще виражені. Відмічається помірний набряк інтерстицію. Зрідка трапляються поодинокі гістіоцити та лімфоцити у сполучній тканині. Наявні незначні розлади судинної системи. Більшість судин мікроциркуляторного русла кровонаповнені. Лейкоцитарна інфільтрація не відмічається (рис. 4).

Дослідження мікроскопічної будови серця самиць, яким вводили для корекції D-chiro інозитол, показали покращення структурної організації



**Рис. 4.** Мікроскопічні зміни серця самиць після змодельованого стеатогепатозу та застосування міо-інозиту: 1 – м'язові волокна; 2 – незначний набряк пухкої сполучної тканини; 3 – гемокапіляри. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення:  $\times 200$ .

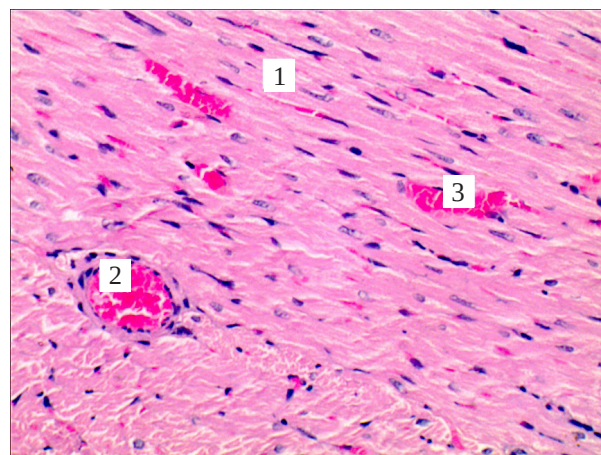
органа. Проте у міокарді тварин все ще зберігаються деструктивні зміни. М'язові волокна чітко контуровані, вони зберігають своє сітчасте розташування. Цитоплазма кардіоміоцитів, які їх формують, забарвлена нерівномірно. Ядра більшості клітин набряклі, в них чітко виражені ядерця та просвітлена каріоплазма. Поперечна посмугованість погано виражена. Вставні диски нечіткі. Спостерігається помірний набряк пухкої сполучної тканини, в ній трапляються поодинокі лімфоцити та гістіоцити. Значних судинних розладів не виявлено. Більшість гемокапілярів мають незначно розширений просвіт та помірне кровонаповнення. Проте трапляються судини венозного русла з надмірним кровонаповненням (рис. 5).



**Рис. 5.** Гістологічні зміни серця самців після змодельованого стеатогепатозу та застосування D-chiro інозиту: 1 – м'язові волокна; 2 – пухка сполучна тканина; 3 – кровонаповнені вени. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення:  $\times 200$ .

Гістологічні дослідження серця самиць теж показали відновлення структурної організації серця. Спостерігається помірний набряк м'язових волокон та пухкої сполучної тканини. У кардіоміоцитах виявлено незначний набряк цитоплазми, у деяких з них вона нерівномірно забарвлена, поперечна посмугованість не чітко виражена. У більшості м'язових клітин серця ядра гіпертрофовані, ядерця в них щільні, каріоплазма просвітлена. У прошарках помірно набряклої сполучної тканини трапляються поодинокі гістіоцити та лімфоцити. Більшість гемокапілярів кровонаповнені, просвіт венул розширений. Наявний периваскулярний набряк (рис. 6).

**Обговорення.** Надмірне споживання фруктози є важливою проблемою у світі, оскільки викликає розвиток стеатогепатозу, підвищує кардіометаболічний ризик розвитку патології [11]. Схожі з нашими результати на щурах отримані в роботі



**Рис. 6.** Гістологічні зміни серця самок після змодельованого стеатогепатозу та застосуванні D-chiro інозиту: 1 – м'язові волокна; 2 – повнокровна артерія; 3 – венули. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення:  $\times 200$ .

Kitagawa A. та співавт. [12] при згодовуванні тваринам їжі, що містила 60 % фруктози протягом 2, 4 і 6 тижнів. При цьому вони відмітили через 6 тижнів активацію ПОЛ у сироватці крові, печінці і серці, зниження вітаміну E у крові, печінці і серці. Надмірне споживання вуглеводів спричинює розвиток інсулінорезистентності, а інозитолі розглядають як вторинні месенджери інсуліну, тому вони й спричинюють менше накопичення продуктів ПОЛ і менше пошкодження міокарда.

**Висновки.** У серцях 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 в самцях зростають в більшій мірі первинні продукти пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантна активність, а в самиць – вторинні та кінцеві продукти пероксидного окиснення ліпідів. Інозитолі спричинюють зменшення оксидативного стресу в тварин обох статей. Морфологічна картина препаратів серця підтвердила отримані біохімічні зміни.

**Фінансування.** Стаття є фрагментом комплексних планових 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). Зовнішні джерела фінансування не залучалися.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.



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

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

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / M. E. Rinella, J. V. Lazarus, V. Ratziu, S. M. Francque [et al]. // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 78(6). – P. 1966–1986. DOI: 10.1097/hep.0000000000000520
2. Li W. Role and therapeutic perspectives of extracellular vesicles derived from liver and adipose tissue in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/ W. Li, L. Yu // *Artificial Cells Nanomedicine, and Biotechnology*. – 2024. –Vol. 52(1). – P. 355–369. DOI: 10.1080/21691401.2024.2360008
3. Younossi Z. M., Golabi P., Paik J. M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (Nash): a systematic review. *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77(4). – P. 1335–1347. DOI: 10.1097/hep.0000000000000004
4. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatology Communications*. 2020. – Vol. 4(4). – P. 478–492. DOI: 10.1002/hep4.1479
5. Alantolactone attenuates high-fat diet-induced inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease / J. Wang, Y. Jiang, L. Jin [et al.] // *Nutrition and Diabetes*. 2024. № 14(1). P. 41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00300-7>
6. Rostami S., Arefhosseini S., Tutunchi H., Khoshbaten M., Ebrahimi-Mameghani M. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food Science and Nutrition*. 2023. – Vol. 12(2).

- P. 1279–1289. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.3842>
7. Inositol Inclusion Affects Growth, Body Composition, Antioxidant Performance, and Lipid Metabolism of Largemouth Bass (*Micropterus salmoides*) / Y. Xu, Y. Gong, S. Li, Y. Zhou [et al.] // *Aquac. Nutr.* – 2024. – Vol. 2024. – P. 9944159. DOI: 10.1155/2024/9944159
8. Костюк О. А. Зміни біохімічних показників у крові високо- та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі / Костюк О. А., Денефіль О. В., Головата Т. К. // *Медична та клінічна хімія*. 2018. – № 20(3). – С. 125–132. DOI: 10.11603/mcch.2410-681x.2018.v0.i3.9578
9. 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
10. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / Влізло В. В., Федорук П. С., Ратич І. Б. – Львів : СПОЛОМ., 2012. – 764 с.
11. Taskinen M. R., Packard C. J., Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome // *Nutrients*. 2019. – Vol. 11(9). – P. 1987. DOI: 10.3390/nu11091987.
12. Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K., Yashiro K., Fukuzawa K. Effect of High Fructose-Induced Metabolic Syndrome on Tissue Vitamin E and Lipid Peroxide Levels in Rats // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2020. – Vol. 66(2). – P. 200-206. DOI: 10.3177/jnsv.66.200.

### REFERENCES

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaillie F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78(6):1966–1986.
2. Li W, Yu L. Role and therapeutic perspectives of extracellular vesicles derived from liver and adipose tissue in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Artificial Cells Nanomedicine, and Biotechnology*. 2024;52(1): 355–369.
3. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (Nash): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77(4): 1335–1347.
4. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatology Communications*. 2020; 4(4): 478–492.
5. Wang J, Jiang Y, Jin L, Qian C, Zuo W, Lin J, Xie L, Jin B, Zhao Y, Huang L, Wang Y. Alantolactone attenuates high-fat diet-induced inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition and Diabetes*. 2024;14(1):41. (in English).

- DOI: 10.1038/s41387-024-00300-7
6. Rostami S, Arefhosseini S, Tutunchi H, Khoshbaten M, Ebrahimi-Mameghani M. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food Science and Nutrition*. 2023;12(2): 1279-1289.
7. Xu Y, Gong Y, Li S, Zhou Y, Ma Z, Yi G, Chen N, Wang W, Huang X. Inositol Inclusion Affects Growth, Body Composition, Antioxidant Performance, and Lipid Metabolism of Largemouth Bass (*Micropterus salmoides*). *Aquac. Nutr.* 2024; 2024: 9944159. DOI: 10.1155/2024/9944159.
8. Kostyuk OA, Denefil 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.
9. 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.
10. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB. Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook. Lviv: SPLOM, 2012. 764 p. in Ukrainian.
11. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(9): 1987. DOI: 10.3390/nu11091987.
12. Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K, Yashiro K, Fukuzawa K. Effect of High Fructose-Induced Metabolic Syndrome on Tissue Vitamin E and Lipid Peroxide Levels in Rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2020; 66(2): 200-206. DOI: 10.3177/jnsv.66.200.

Отримано 12.05.2024

Електронна адреса для листування: [boliukh\\_oo@tdmu.edu.ua](mailto:boliukh_oo@tdmu.edu.ua)

O. O. LEVCHUK, O. V. DENEFIL

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine*

## SEX CHARACTERISTICS OF THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE HEART OF RATS WITH METABOLICALLY ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE AND ITS CORRECTION WITH INOSITOL

**The aim of the work:** to study the features of changes in the products of lipid peroxidation and the antioxidant system and morphological changes of heart in rats of different sexes with metabolically associated steatotic liver disease (MASLD) and during correction of the pathological process with inositol.

**Materials and Methods.** Experiments were performed on 96 rats of different sexes. The animals were divided into 9 groups - control, myo-inositol, D-chiro-inositol, MASLD 4 months, MASLD 4 months + myo-inositol, MASLD 4 months + D-chiro-inositol. In group MASLD 4 (group 2), animals consumed a 20% fructose solution instead of water for 4 months. 2 months after the start of the experiment, they were intragastrically injected with myo-inositol (400 mg/kg) or D-chiro-inositol (30 mg/kg), respectively, in groups 3 and 4. A heart was taken for morphological and biochemical studies; in the heart homogenate, the content of diene and triene conjugates, Schiff's bases, TBA-active products, superoxide dismutase and catalase activity was determined.

**Results and Discussion.** In the hearts of the control group of male rats, a greater activity of lipid peroxidation processes was noted, compared to females. Metabolically associated steatotic liver disease causes activation of lipid peroxidation processes, with primary lipid peroxidation products and antioxidant activity increasing to a greater extent in males, and secondary and end products of lipid peroxidation increasing in females. Inositols reduce oxidative stress in animals of both sexes. The morphological picture of heart preparations confirmed the obtained biochemical changes.

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