

ВПЛИВ L-ОРНІТИНУ L-АСПАРТАТУ НА ВМІСТ TNF-А ТА TGF-SS У ПЕЧІНЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦИРОЗІ НА ФОНІ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ПОЛІАМІНІВ

©В. А. Дацко, О. М. Олещук

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. **Мета** – провести імуногістохімічне дослідження вмісту трансформуючого фактора росту β (TGF- β) та фактора некрозу пухлин α (TNF- α) в печінці та дослідити структуру органа при експериментальному CCL₄-індукованому цирозі й ефективність застосування L-орнітину L-аспартату за умови блокади синтезу оксиду азоту та поліамінів.

Матеріал і методи. Експериментальний цироз печінки моделювали шляхом перорального введення білим щурам лінії Вістар 50 % олійного розчину CCL₄ впродовж 12 тижнів. З метою корекції використовували L-орнітину L-аспартат (LOLA) в дозі 200 мг/кг, а також LOLA у комбінації із неселективним блокатором синтезу азоту L-NAME у дозі 10 мг/кг та блокатором синтезу поліамінів DFMO у дозі 25 мг/кг. Проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження печінки тварин із визначенням фактора росту (TGF- β) та фактора некрозу пухлин (TNF- α).

Результати. Виявили формування CCL₄ індукованого цирозу із формуванням вираженого фіброзу за ходом порталних трактів, дистрофічними та дистрофічно-некротичними змінами в гепатоцитах, значною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією фіброзних полів, появою TNF- α та TGF- β факторів на мембранах клітин переважно в просвітах синусоїдів. Спостерігається достовірне збільшення даних показників при впливі неселективного блокатора NO-синтази L-NAME та інгібітора метаболізму поліамінів DFMO.

Висновки. Застосування LOLA при експериментальному цирозі печінки різко знижує активацію TNF- α та TGF- β на мембранах клітин в просвітах синусоїдів та частково знижує кількість лімфогістіоцитарної інфільтрації переважно в паренхімі печінки, покращує структуру печінки. Блокада синтезу оксиду азоту, а особливо поліамінів, на фоні застосування LOLA нівелює позитивний вплив останнього, що вказує на важливу роль синтезу NO та поліамінів у механізмі дії LOLA.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: TNF- α ; TGF- β ; CCL₄; фіброз; зірчасті клітини печінки; цироз; LOLA; L-NAME; NO-синтаза; DFMO.

Вступ. Цироз та інші захворювання печінки – одна з основних причин захворюваності та смертності серед хвороб ШКТ. Поширеність цирозу печінки становить 200–300 осіб на 100 тис. населення [1]. Саме цироз формує кінцеву стадію багатьох хронічних захворювань печінки. Патогенез цирозу до кінця не вивчений. Його суть полягає в порушенні гомеостазу між фіброгенезом та фібролізом. Складний процес фіброгенезу ініціюється основним пошкоджувальним фактором, таким як вірус, алкоголь, токсин, продукт обміну речовин тощо, що призводить до їх некрозу та активації запальної реакції [2]. Проліферуючі запальні клітини, клітини Купфера і тромбоцити вивільняють цитокіни та фактори росту [2]. Фактор некрозу пухлин (TNF- α) – це прозапальний цитокін, який бере участь у різних патологічних процесах, включаючи хронічне токсичне ураження печінки із формуванням її цирозу. Гепатоцити реагують на TNF- α , що виділяється клітинами Купфера. Після зв'язування TNF- α гепатоцит проліферує або зазнає апоптозу чи некроптозу. Інгібітори TNF- α полегшують процеси пошкодження тканини, що моделюються на тваринах, це свідчить про те, що зниження (але не усунення) рівня TNF- α зміщує баланс TNF- α у бік його позитивних функцій. Трансформуючий фактор росту (TGF- β) є центральним регулятором хро-

нічного процесу в печінці, що сприяє (потенціює) розвитку всіх стадій захворювання – від початкового ураження печінки через запалення та фіброз до цирозу [3]. Активація трансформуючого фактора росту (TGF- β) підсилює руйнування гепатоцитів та опосередковує активацію печінкових зірчастих клітин і фіброblastів, що призводить до формування колагенових волокон, включаючи утворення міофіброblastів і відкладання позаклітинного матриксу. Тому TGF- β вважається основним профіброгенним цитокіном, що корелює зі швидкістю прогресування захворювання [4].

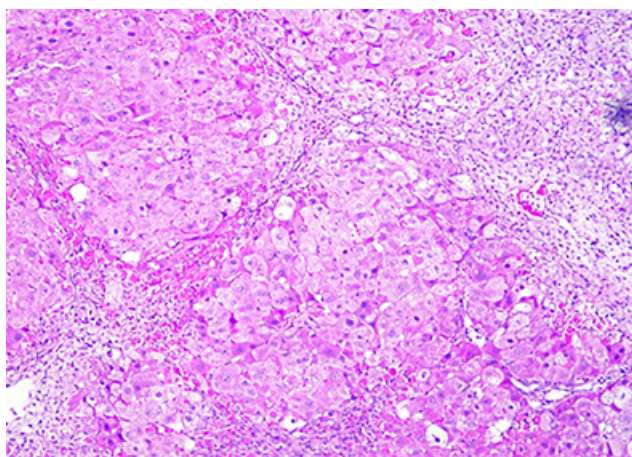
Мета – дослідити структуру печінки при тривалому токсичному впливі CCL₄ із формуванням цирозу, включаючи імуногістохімічне дослідження із визначенням фактора росту (TGF- β) та фактора некрозу пухлин (TNF- α) в печінці за введення.

Матеріал і методи дослідження. У тварин моделювали CCL₄ цироз шляхом перорального введення білим щурам лінії Вістар 50 % олійного розчину CCL₄ по 2 мл двічі на тиждень протягом 12 тижнів [7]. З метою корекції використовували L-орнітину L-аспартат (LOLA) в дозі 200 мг/кг та LOLA у комбінації із блокатором синтезу азоту L-N^o-Nitro arginine methyl ester (L-NAME) у дозі 10 мг/кг, а також LOLA [9] у комбінації блокатором синтезу поліамінів DL- α -difluoromethylornithine

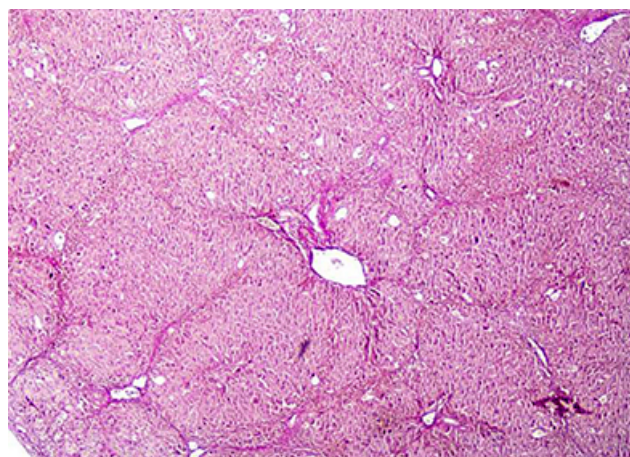
Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення (DFMO) у дозі 25 мг/кг [10, 11]. Проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження печінки тварин [5, 6]. Для імуногістохімічної реакції використовували первинні антитіла (фірма Abscam, США) та полімерну систему візуалізації для виявлення антигенів Mouse/Rabbit PolyVue™ HRP/DAB (фірма Diagnostic BioSystems, США).

Результати й обговорення. Гістологічне дослідження печінки експериментальних тварин із модельованим цирозом виявило такі прояви. Структура часточок пошкоджувалась. Привертала увагу перебудова у вигляді формування в паренхімі значних полів фіброзу із вираженою лімфоцитозитарною інфільтрацією (рис. 1). Поряд із цим у

колагеновій стромі візуалізувались дрібні повнокровні судини та помірний периваскулярний набряк, які поглиблювали гіпоксичний вплив на структуру печінки. Мікроскопічно структура класичних печінкових часточок порушувалась. В окремих із них не візуалізувались центральні вени та синусоїди, спостерігалось нагромадження гепатоцитів у вигляді вузлів регенерації. Велика частина клітин зазнала виражених дистрофічних та некротичних змін із різною поширеністю. Структура печінкових часточок порушувалась. Гепатоцити мали різні розміри із нечіткими мембранами, міжклітинні контакти значної кількості гепатоцитів пошкоджувались.



а



б

Рис. 1. Структура печінки при експериментальному CCl_4 цирозі: а) формування вузлів регенерації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$; б) структура печінки при експериментальному CCl_4 цирозі колагенової стромі в паренхімі. Формування колагенової стромі в портальних трактах та за ходом синусоїдів. Забарвлення за Вейгертом та ван Гізон. $\times 100$.

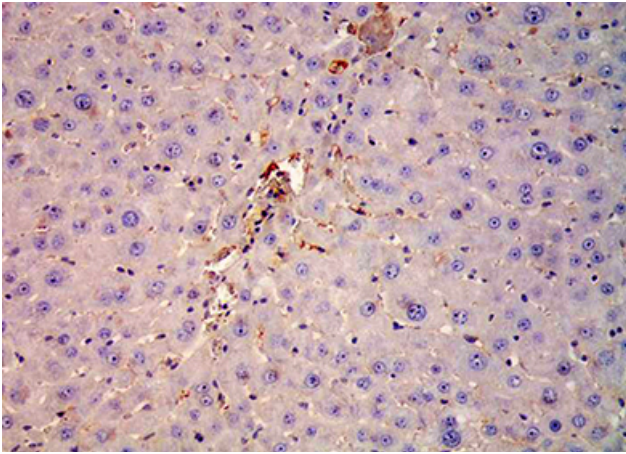
Цитоплазма гепатоцитів просвітлена, гіпохромна, часто зерниста, містить дрібні вакуолі. Багато гепатоцитів мають збережену форму, але не містять ядра. У деяких гепатоцитах ядра фрагментовані, подекуди в клітинах виявляються тільки фрагменти ядер, не зв'язані один з одним, наявні темні гепатоцити. У портальних зонах візуалізувалась лімфоцитарна інфільтрація із посиленою гіперплазією фібробластів та збільшенням кількості колагенових волокон у пухкій сполучній тканині. У перилобулярній та міжлобулярній зонах класичних печінкових часточок наявні гіпертрофовані фібробласти та пучки колагенових волокон, некротизовані гепатоцити замикаючої пластинки часточки, численні гепатоцити з пікнотичними ядрами. Забарвлення за Вейгертом та ван Гізон (рис. 1б) вказує на формування полів фіброзу із ділянок портальних трактів за ходом синусоїдів.

Як відповідь на хронічне токсичне ураження печінки в просвітах синусоїдів збільшується кількість клітин Купфера, на мембранах яких візуалі-

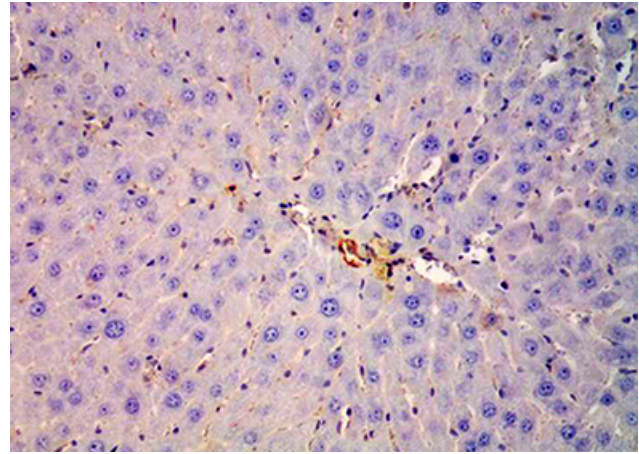
зується активація $\text{TNF-}\alpha$ (2+) (рис. 2), що свідчить про збільшення цитокинового профілю.

Про посилення руйнування гепатоцитів із активацією печінкових зірчастих клітин та фібробластів свідчить визначення $\text{TGF-}\beta$ фактора, який є позитивним 2+ та 3+ в ділянці синусоїдів та в периваскулярних зонах портальних трактів (рис. 2), що підтверджує стимуляцію формування колагенових волокон з утворенням міофібробластів і відкладанням позаклітинного матриксу (див. рис. 1).

Гістологічне дослідження печінки дослідних тварин із модельованим цирозом та корекцією LOLA протягом 10 діб виявило часткове, проте суттєве відновлення структури органа. Структура часточок помірно відновлювалась, зменшувалась площа фіброзних полів, значно зменшувалась лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація, особливо перипортальних полів. Кількість псевдочасточок залишалась незмінною, проте у збережених часточках значно відновлювалась балкова орга-



а

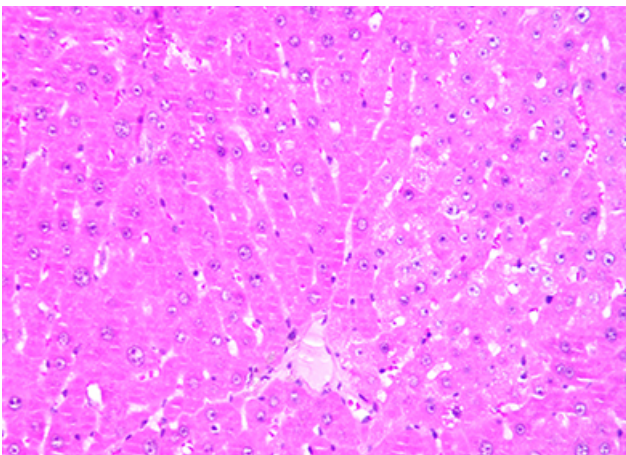


б

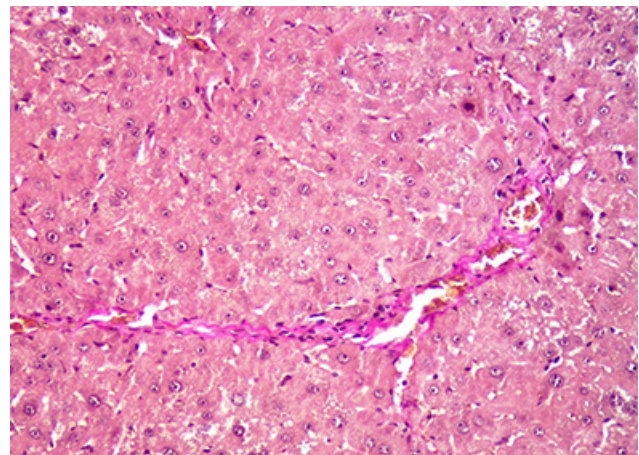
Рис. 2. Печінка при експериментальному CCL_4 цирозі: а) експресія $TNF-\alpha$ (2+) на мембранах клітин Купфера. $\times 200$; б) фактор росту $TGF-\beta$, 2+ у просвітах синусоїдів $\times 200$.

нізація гепатоцитів, зменшувались прояви білкової дистрофії гепатоцитів, а відповідно й некротичних проявів (рис. 3а). В окремих часточках візуалізувались помірно розширені та повнокровні

центральні вени та дещо повнокровні синусоїди. Портальні поля містили значну частину колагенових волокон (рис. 3б), проте спостерігається зменшення периваскулярного набряку.



а



б

Рис. 3. Структура печінки при експериментальному CCL_4 цирозі та при корекції LOLA: а) часткове відновлення балкової організації, зменшення дистрофічно-некротичних проявів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$; б) периваскулярні склерози із поширенням в паренхіму. Забарвлення за Вейгертом та ван Гізон $\times 200$.

Цитокиновий профіль в просвітах синусоїдів різко знижувався, про що свідчить відсутність експресії $TNF-\alpha$ (-) на мембранах поодиноких клітин Купфера у просвітах синусоїдів (рис. 4). Водночас значно знижувалась активність трансформуючого фактора росту $TGF-\beta$ як у мембранах синусоїдів, так і в мембранах судин портальних трактів (див. рис. 4).

Застосування внутрішньоочеревинного введення LOLA у дозі 200 мг/кг протягом 10 діб та L-пате в дозі 10 мг/кг у тварин із модельованим цирозом проявлялось наступними структурними змінами. В ділянках сформованого склерозу візуалізувались прояви мукоїдного набряку колагенових волокон, поряд із цим дещо зростала лім-

фогістіоцитарна інфільтрація, особливо навколо розширених та повнокровних судин портальних трактів (рис. 5). Помірний периваскулярний набряк поширювався переважно по стромі.

Балкова організація гепатоцитів залишалась збереженою переважно в перипортальних ділянках збережених часточок, у вузлах регенерації спостерігалось хаотичне нагромадження клітин. Центральні вени залишались частково розширеними та повнокровними, візуалізувались ділянки значних дистрофічних проявів у гепатоцитах централобулярних зон. В середній третині часточок цитоплазма клітин залишалась зернистою, неоднорідною, міжклітинні контакти частково втрачались, ядра просвітлювались.

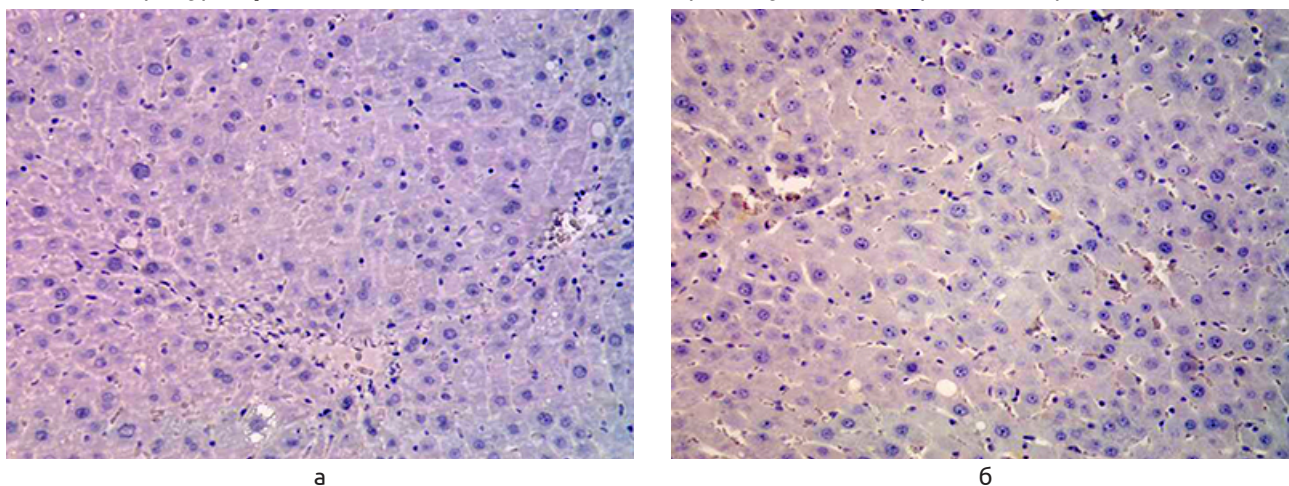


Рис. 4. Печінка при експериментальному CCL_4 цирозі: а) експресія на мембранах $TNF-\alpha$ клітин Купфера не візуалізується (-). $\times 200$; б) печінка при експериментальному CCL_4 цирозі. Помірне зменшення трансформуючого фактора росту $TGF-\beta$ (1+) у просвітах синусоїдів. $\times 200$.

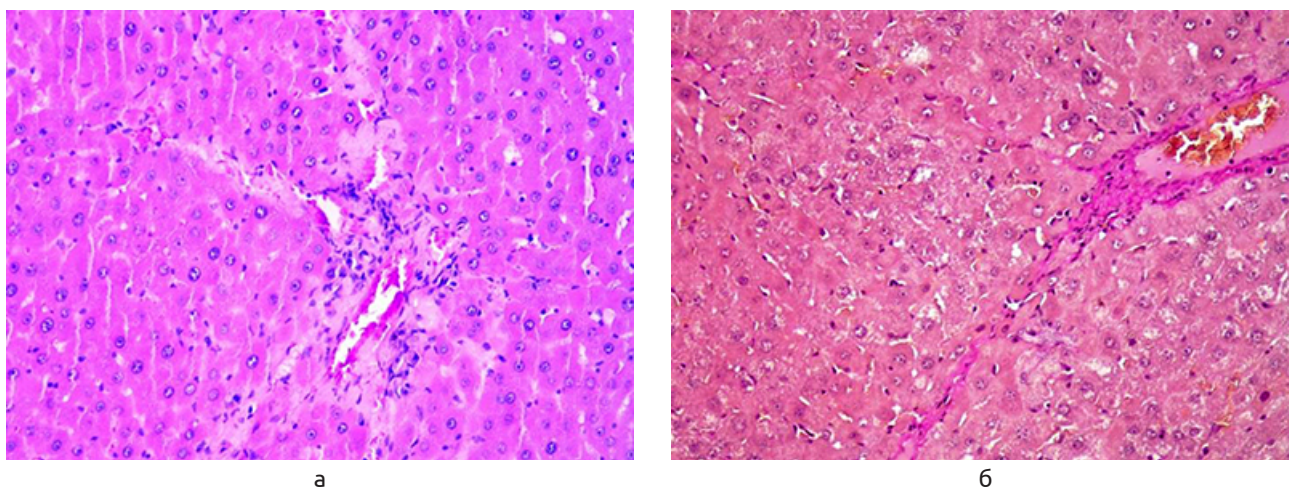


Рис. 5. Структура печінки при експериментальному CCL_4 цирозі та на фоні LOLA у дозі 200 мг/кг та L-NAME в дозі 10 мг/кг протягом 10 діб: а) мукоїдний набряк колагенової стромі, дистрофічні зміни гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$; б) виражена колагенова строма перипортальних трактів. Забарвлення за Вейгертом та ван Гізон. $\times 200$.

Вплив неселективного блокатора NO-синтаз L-NAME призводив до зростання цитокинового профілю, про що свідчить зростання фактора некрозу пухлин переважно на мембранах у просвітах синусоїдів (рис. 6а), що свідчить про посилення токсичного ураження печінки $TNF-\alpha$ (2+). Поряд із цим зростає активація трансформуючого фактора росту $TGF-\beta$ із переважанням локалізації в просвітах синусоїдів навколо портальних трактів (рис. 6б).

При використанні внутрішньоочеревинного введення LOLA у дозі 200 мг/кг протягом 10 діб та DL- α -Difluoromethylornithine як інгібітора метаболізму поліамінів в дозі 25 мг/кг ми виявили наступні структурні прояви в печінці. В ділянках сформованої сполучної тканини зберігався виражений фіброз (рис. 7) у поєднанні із ущільненням стінки судин. Су-

дини портальних трактів залишались помірно розширеними та повнокровними. Спостерігався також помірний периваскулярний набряк, який у поєднанні із лімфогістіоцитарною інфільтрацією поширювався на строму. Найбільш збереженими виявились незначна частина гепатоцитів перипортальних трактів. Серед помірно змінених клітин візуалізувались поодинокі гепатоцити із посиленою регенераторною активністю. Загальна маса клітин як у збережених ділянках часточок, так і у вузлах регенерації перебувала переважно у стадії білкової дистрофії або із переважаннями некротичних проявів. Балкова організація гепатоцитів порушувалась, міжклітинні контакти продовжували втрачатись. Просвіти синусоїдів візуалізувались слабо, центральні вени залишались розширеними та повнокровними.

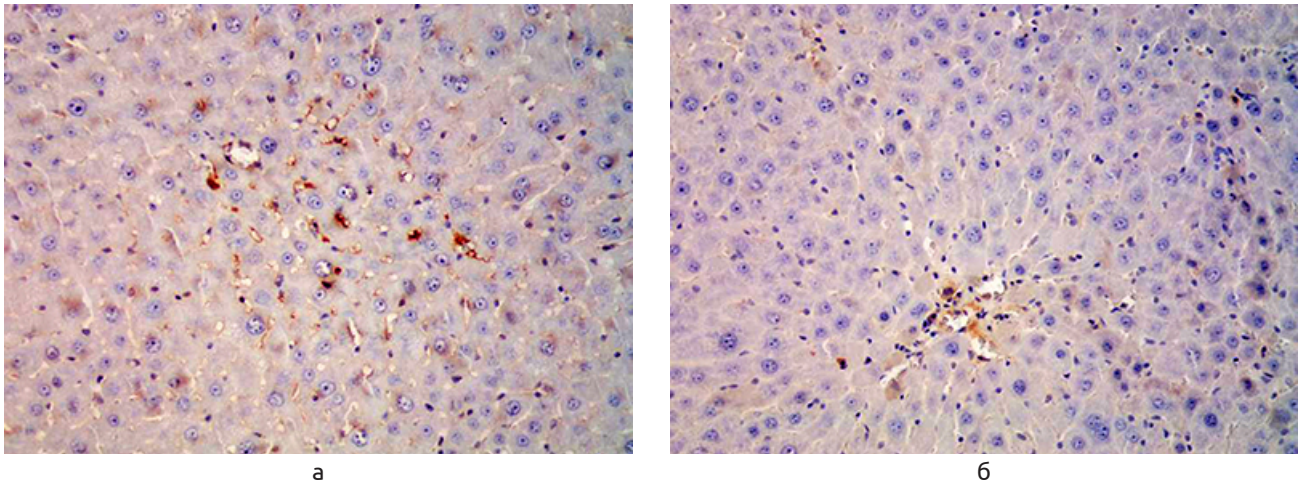


Рис. 6. Структура печінки при експериментальному CCL_4 цирозі та на фоні LOLA у дозі 200 мг/кг та L-NAME в дозі 10 мг/кг протягом 10 діб: а) посилення експресії TNF- α (2+) на мембранах клітин, переважно в просвітах синусоїдів $\times 200$; б) посилення активації TGF- β у просвітах синусоїдів навколо порталних трактів. $\times 200$.

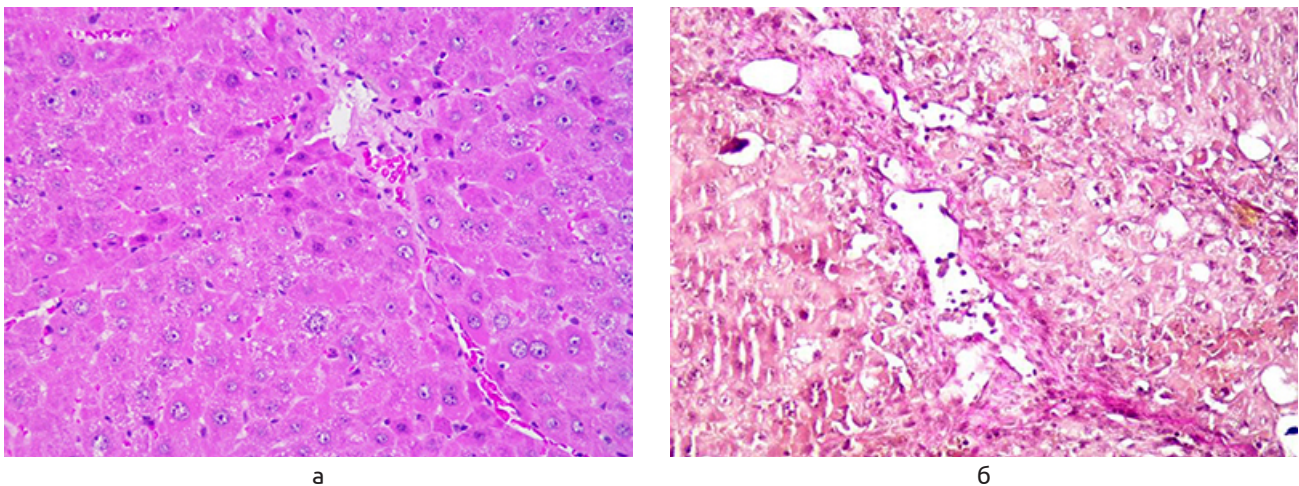
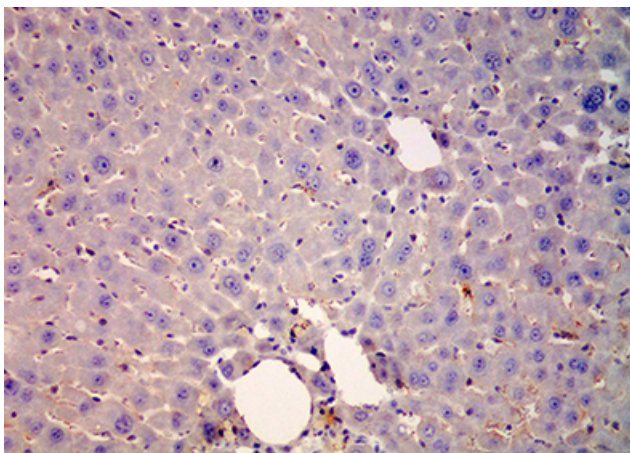


Рис. 7. Структура печінки при експериментальному CCL_4 цирозі та при впливі LOLA у дозі 200 мг/кг протягом 10 діб та DFMO в дозі 25 мг/кг: а) посилення дистрофічно-некротичних проявів у гепатоцитах центральної частини часточки, ділянки посиленої регенерації в перипортальних зонах. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$; б) значна кількість фіброзної стромы із проявами мукоїдного та фібриноїдного набряку, ущільнення стінки судин. Забарвлення за Вейгертом та ван Гізон. $\times 200$.

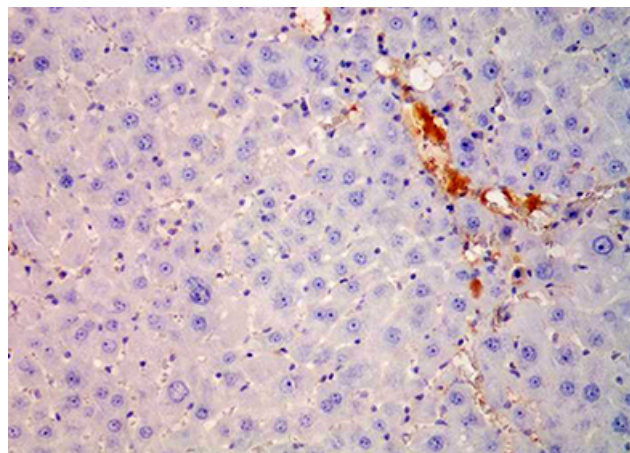
Вплив інгібітора метаболізму поліамінів DFMO сприяв помірному зростанню фактору некрозу пухлин із переважанням на мембранах у просвітах синусоїдів (рис. 8а), що також свідчить про інтенсивність токсичного ураження печінки TNF- α (1+). Поряд із цим, візуалізується значне зростання трансформуючого фактора росту TGF- β із переважанням локалізації в просвітах синусоїдів навколо порталних трактів (рис. 8б).

Отже, встановлено, що активація TGF- β , викликана ураженням печінки, посилює руйнування гепатоцитів та опосередковує активацію печінкових зірчастих клітин і фібробластів, що призводить до інтенсифікації формування колагенових волокон, включаючи утворення міофібробластів і відкладання позаклітинного матриксу.

Моделювання CCL_4 індукованого цирозу проявляється формуванням вираженого фіброзу за ходом порталних трактів, дистрофічними та дистрофічно-некротичними змінами в гепатоцитах, значною лімфогістіоцитарною інфільтрацією фіброзних полів, появою TNF- α та TGF- β факторів на мембранах клітин, переважно в просвітах синусоїдів. Це вказує на посилення руйнування гепатоцитів та опосередковує активацію печінкових макрофагів і фібробластів, що призводить до інтенсифікації формування колагенових волокон, відкладання позаклітинного матриксу. Спостерігається достовірне збільшення цих показників при впливі неселективного блокатора NO-синтаз L-NAME та інгібітора метаболізму поліамінів DFMO. Застосування LOLA (L-орнітину L-аспартату)



а



б

Рис. 8. Структура печінки при експериментальному CCl_4 цирозі та при впливі LOLA у дозі 200 мг/кг протягом 10 діб та DFMO в дозі 25 мг/кг: а) помірне зростання фактора некрозу пухлин із переважанням на мембранах в просвітах синусоїдів TNF- α (1+) $\times 200$; б) значне зростання трансформуючого фактора росту TGF- β (2+) із переважанням локалізації в просвітах синусоїдів $\times 200$.

із протекторним впливом при експериментальному цирозі печінки різко знижує активацію TNF- α та TGF- β на мембранах клітин у просвітах синусоїдів та частково знижує кількість лімфоцитарної інфільтрації переважно в паренхімі печінки.

Висновки. Застосування LOLA при експериментальному цирозі печінки різко знижує актива-

цію TNF- α та TGF- β на мембранах клітин у просвітах синусоїдів та частково знижує кількість лімфоцитарної інфільтрації, переважно в паренхімі печінки, покращує структуру печінки. Блокада синтезу оксиду азоту, а особливо поліамінів, на фоні застосування LOLA нівелює позитивний вплив останнього, що вказує на важливу роль синтезу NO та поліамінів у механізмі дії LOLA.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wallace H. M. Perspective of polyamine metabolism / H. M. Wallace, A. V. Fraser, A. A. Hughes // *Biochem. J.* – 2003. – Vol. 376 (Pt. 1). – P. 1–14.
2. Mohsen Naghavi. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / Mohsen Naghavi // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 245–266. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
3. Zhou W. C. Pathogenesis of liver cirrhosis / W. C. Zhou, Q. B. Zhang, L. Qiao // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (23). – P. 7312–7324. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312.
4. Dooley S. TGF- β in progression of liver disease / S. Dooley, P. ten Dijke // *Cell Tissue Res.* – 2012. – Vol. 347 (1). – P. 245–256. DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y.
5. Richard W. Cartun Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization / Richard W. Cartun, Clive R. Taylor, David J. Dabbs // *Diagnostic Immunohistochemistry.* – Chapter 1. – P. 1–46.
6. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. – Житомир : Полісся, 2011. – 288 с.
7. Liu Y. Animal models of chronic liver diseases / Y. Liu // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2013. – Vol. 304. – P. G449–468.
8. Comparison of Two Protocols of Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis in Rats – Improving Yield and Reproducibility / J. I. Fortea, C. Fernández-Mena, M. Puerto [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 9163. DOI: 10.1038/s41598-018-27427-9.
9. Олещук О. М. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на біохімічні показники функціонального стану печінки щурів / О. М. Олещук // *Фізіол. журн.* – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 57–62.
10. Tumorangiogenesis and polyamines: α -Difluoromethylornithine, an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase, inhibits B16 melanoma-induced angiogenesis in ovo and the proliferation of vascular endothelial cell in vitro / M. Takigawa, M. Enomoto, Y. Nishida [et al.] // *Cancer Rec.* – 2014. – Vol. 50 (13). – P. 4131–4138.
11. Verma A. K. Inhibition of tumor promotion by dl- α -difluoromethylornithine, specific irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase / A. K. Verma // *Basic Life Sci.* – 1990. – Vol. 52. – P. 195–204. DOI: 10.1007/978-1-4615-9561-8_16.

RREFERENCES

1. Wallace, H.M., Fraser, A.V., & Hughes, A.A (2003). Perspective of polyamine metabolism. *Biochem. J.*, 376(1), 1-14.
2. Mohsen, Naghavi (2020). The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 5, 245-266. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
3. Zhou, W.C., Zhang, Q.B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 20(23), 7312-7324. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7312. PMID: 24966602; PMCID: PMC4064077.
4. Dooley, S, & ten Dijke, P. (2012). TGF- β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res.*, 347(1), 245-256. DOI: 10.1007/s00441-011-1246-y. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22006249; PMCID: PMC3250614.
5. Richard, W. Cartun, Taylor, R. Clive, & Dabbs, J. David Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization. *Diagnostic Immunohistochemistry*, 1, 1-46.
6. Horalskyi, L. Khomych, V. Kononskyi, O. (2011). *Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzen u normi ta pry patolohii [Histological techniques and methods of morphological studies in normal and pathological conditions]*. Zhytomyr : Polissia. Retrieved from: <http://ir.znau.edu.ua/handle/123456789/3788>
7. Liu, Y. (2013). Animal models of chronic liver diseases. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 304, G449-468
8. Fortea, J.I., Fernández-Mena, C., Puerto, M. (2018). Comparison of Two Protocols of Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis in Rats – Improving Yield and Reproducibility. *Sci. Rep.*, 8, 9163. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27427-9>
9. Oleshchuk, O.M. (2014). Vplyv modulatoriv syntezu oksydu azotu na boikhimichni pokaznyky stanu pechinky shchuriv [The Impact of Modulator of Nitric Oxide Synthesis on Biochemical Indices of Liver in Rats]. ISSN 0201-8489. *Fiziol. Zhurn. – Physiol. Jour.*, 60, 2.
10. Takigawa, M., Enomoto, M., & Nishida, Y. (2014). Tumorangiogenesis and polyamines: α -Difluoromethylornithine, an irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase, inhibits B16 melanoma-induced angiogenesis in ovo and the proliferation of vascular endothelial cell in vitro. *Cancer Rec.*, 50(13), 4131-4138.
11. Verma, A.K. (1990). Inhibition of tumor promotion by dl- α -difluoromethylornithine, specific irreversible inhibitor of ornithine decarboxylase. *Basic Life Sci.*, 52, 195-204. DOI: 10.1007/978-1-4615-9561-8_16.

THE INFLUENCE OF L-ORNITHINE THE INFLUENCE OF L-ORNITHINE L-ASPARTATE ON THE CONTENT OF TNF-A AND TGF-SS IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL CIRRHOSIS AGAINST THE BLOCKADE OF THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE AND POLYAMINE

©V. A. Datsko, O. M. Oleshchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim perform an immunohistochemical study of the content of transforming growth factor β (TGF- β) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in the liver and to investigate the structure of the organ in experimental CCL4-induced cirrhosis and to investigate the effectiveness of the use of L-ornithine L-aspartate under conditions of blockade of the synthesis of nitric oxide and polyamines.

Material and Methods. Experimental liver cirrhosis was modeled by oral administration of a 50 % oil solution of CCL4 to white Wistar rats for 12 weeks. For the purpose of correction, L-ornithine L-aspartate (LOLA) was used at a dose of 200 mg/kg, as well as LOLA in combination with a non-selective blocker of nitrogen synthesis L-NAME at a dose of 10 mg/kg and a blocker of polyamine synthesis DFMO at a dose of 25 mg/kg. A histological and immunohistochemical study of animal livers was carried out with the determination of growth factor (TGF- β) and tumor necrosis factor (TNF- α).

Results. The formation of CCL4-induced cirrhosis with the formation of pronounced fibrosis along the course of the portal tracts, dystrophic and dystrophic-necrotic changes in hepatocytes, significant lymphohistiocytic infiltration of fibrotic fields, the appearance of TNF- α and TGF- β factors on cell membranes, mainly in the lumen of the sinusoids, was revealed. A significant increase in these indicators was observed under the influence of the non-selective blocker of NO-synthase L-NAME and the inhibitor of polyamine metabolism DFMO.

KEY WORDS: TGF- β ; TNF- α ; CCL₄; Fibrosis; Hepatic stellate cell; cirrhosis; LOLA; L-NAME; NO-synthase; DL- α -D.

Отримано 05.09.2022

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