

О.О. Якименко, О.Л. Аппельханс, С.О. Мазніченко  
Одеський національний медичний університет, Одеса

## КОРЕКЦІЯ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

e-mail: egormaznichenko@gmail.com

Метою дослідження було дослідити динаміку морфо-функціональних змін печінки на тлі комплексної гіполіпідемічної терапії при НАСГ із ГХ у щурів. Дослідження проведено на щурах лінії Wistar. Тварин розділили на групи: інтактна; контрольна з НАСГ та ГХ; I – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин "Розувастатин ІС" 0,3 мг/кг на добу, 45 днів; II – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг на добу та омега-3 ПНЖК ("Епадол Нео"), 45 днів; III – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг/кг на добу та гепатопротектор "Гепадиф", 45 днів. Моделювання патології відбувалось 90 днів шляхом застосування атерогенного раціону. Тварин виводили з експерименту на 45-у добу лікування. Формування НАСГ з ГХ тривало 90 днів. На 45-у добу монотерапії розувастатином у тварин I групи знижувались рівні атерогенних ліпопротеїнів, однак активність печінкових ферментів та гістологічна картина суттєво не змінювалися. У II групі виявлявся більш виразний гіполіпідемічний ефект, концентрація ТГ достовірно нижчою порівняно з I та контрольною групами, виразність стеатозу була меншою. У III групі виявлені достовірні зниження рівнів ЗХ, ЛПНЩ, підвищення ЛПВЩ, зменшення активності печінкових трансаміназ, відтворення структури печінки, зменшення стеатозу. Застосування розувастатину та комплексного гепатопротектору призводило до виразного гіполіпідемічного ефекту та відтворення морфо-функціонального стану печінки у тварин з модельованою НАСГ та ГХ.

**Ключові слова:** гіперхолестеринемія; неалкогольний стеатогепатит; статин; омега-3 поліненасичені жирні кислоти; гепатопротектор.

*Робота є фрагментом НДР «Розробка та обґрунтування способів корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки» (№ державної реєстрації 0116U008927).*

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) це поширене хронічне дифузне захворювання печінки, яке часто є компонентом інших хвороб, зокрема, метаболічного синдрому, цукрового діабету, ожиріння [1,6,8,15]. Попри активні лікувально-профілактичні заходи щодо запобігання розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) вони і надалі сягають перше місце у структурі захворюваності та летальності в світі [1,6,8]. Відомо, що наявність НАЖХП асоціюється з високим ризиком розвитку ССЗ [1,6,11,14]. Встановлено, що підвищення активності печінкових трансаміназ, які є характерними для НАЖХП являються раннім предиктором розвитку ССЗ, але не зважаючи на головні чинники ризику поєднання з НАЖХП багаторазово прискорює розвиток серцево-судинних катастроф [1,6,15].

НАСГ є складовою формою НАЖХП, що характеризується прогресуванням морфологічних та функціональних змін печінки: розвитком жирової дистрофії, запальної реакції та процесів фіброзоутворення, і супроводжується підвищенням активності ферментів цитолізу у сироватці крові [9-11,15].

Гіперхолестеринемія (ГХ) є одним із головних факторів розвитку ССЗ [1-3,6,7]. Відомо, що за даними ультразвукової діагностики у хворих на серцево-судинну патологію в 80 % випадків спостерігається стеатоз печінки [1,15].

Статини вважають основою гіполіпідемічної терапії, але їх дія реалізується, головним чином, в гепатоциті, тому статинотерапія у пацієнтів з НАСГ асоціюється із високим ризиком розвитку несприятливих ефектів [8]. Таким чином, пошук методів корекції морфологічного та функціонального стану печінки при НАСГ в поєднанні з ГХ є актуальним питанням.

**Метою** роботи було вивчення морфо-функціональних змін тканини печінки при НАСГ з ГХ у щурів та на тлі гіполіпідемічної терапії з використанням розувастатину, омега-3 поліненасичених жирних кислот «Епадол-нео» та гепатопротектору «Гепадиф».

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження було проведено на статевозрілих щурах лінії Wistar вагою 140-180 г, окремо були виділені: група інтактних тварин (n=10) та контрольна група з модельованим НАСГ та ГХ (n=20). Моделювання патологічного стану відбувалось протягом 90 днів шляхом застосування атерогенного раціону з додаванням пальмової олії та свинячого сала із розрахунку 50 г / кг ваги [7]. Групи дослідження: I – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин "Розувастатин ІС" (Інтерхім, Україна) 0,3 мг / кг на добу, 45 днів (n=20); II – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг / кг на добу та омега-3 ПНЖК "Епадол Нео" (Київський вітамінний завод, Україна) 0,1 мл / кг, 45 днів (n=20), III – щури з НАСГ та ГХ, які отримували розувастатин 0,3 мг / кг на добу та гепатопротектор "Гепадиф" (Воляртан Фарма,

Казахстан/Україна), 45 діб (n=20). Після проведення комплексного обстеження тварин було розподілено на досліджувальні групи. Перший день гіполіпідемічної терапії вважався першим днем експерименту. Тварин виводили з експерименту на 45-ту добу шляхом дислокації шийних хребців під ефірною анестезією.

Для верифікації НАСГ з ГХ на 90 добу моделювання патологічного стану, було проведено біохімічне дослідження сироватки крові із визначенням ліпідного спектру (загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)) та активності печінкових ферментів (аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ)) також було проведено патоморфологічне дослідження тканини печінки з фарбуванням гематоксилін-еозином (ГЕ), Ван Гізоном (ВГ), Суданом III з використанням світлового мікроскопу Leica DLMS. Отримані органи фіксувались у розчині забуференого формаліну концентрацією 10 % з подальшим заливанням у парафін "Histomix". Зрізи були проведені та забарвлені згідно чинних стандартних методик CLSI GP28-A [ISBN 1-56238-563-1] інституту клінічних та лабораторних досліджень США. Для забарвлення тканини печінки за Судан III, печінку фіксували в розчині забуференого формаліну 10% протягом 48 год, після промивки дистильованою водою печінку заморожували та отримували зрізи за допомогою мікромому-криостат МК-25.

Статистичну обробку даних проводили на 90-у добу моделювання патологічного стану та на 45-у добу терапії, з використанням стандартних програм пакета Microsoft Excele, Statistica 7.0. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили з використанням парного t-критерія Стьюдента. Результати рахували статистично достовірними при значенні  $p < 0,05$ .

Всі процедури з тваринами були проведені відповідно до міжнародних біотичних правил і норм (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC) протягом періоду року, коли тривалість світлового періоду доби перевищувала 10 годин. Підготовка тварин до експерименту, всі інвазивні втручання, знеболювання та виведення з експерименту були здійснені з дотриманням відповідних інструкцій (Наказ № 755 від 112.08.77р. "О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных"; Законом України "Про захист тварин від жорсткого поводження" № 27, ст.230 від 2006 р. із змінами, внесеними згідно із Законом № 1759-VI (1759-17) від 15.12.2009, ВВР, 2010, № 9, ст.76, а також загальними етичними принципами експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001 р., м.Київ). Етичним кодексом вченого України (НАНУ, 2009 р.)).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У тварин інтактної групи печінка звичайного вигляду, коричневого кольору, поверхня блискуча, гладенька. Показники біохімічного аналізу сироватки крові викладені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Біохімічні показники сироватки крові інтактної, контрольної та експериментальних груп**

Показник	Інтактна група n=10	Контрольна група n=20	I група n=20	II група, n=20	III група, n=20
ЗХ ммоль/л	1,5±0,05	3,1±0,38*	2,46±0,17*	2,18±0,63 *#	1,96±0,12 #§
ЛПНЩ ммоль/л	0,24±0,02	1,18±0,12*	1,03±0,14*	0,9±0,05 *#	0,68±0,09 *#§&
ЛПВЩ ммоль/л	0,71±0,04	0,49±0,13*	0,62±0,05*	0,7±0,15 #	0,84±0,07 #
ТГ ммоль/л	1,58±0,02	2,05±0,13*	1,83±0,11*	1,45±0,11 #§	1,61±0,16 #
АЛТ од/л	1,70±0,21	3,95±0,28*	3,05±0,54*	2,84±0,43 *#	1,68±0,36 #§&
АСТ од/л	1,30±0,15	2,65±0,11*	2,28±0,16*	2,17±0,21*	1,42±0,28 #§&
ЛФ од/л	152±0,51	154±0,68	155±0,72	153±0,5	151±0,48

Примітка: \* :  $p < 0,05$  відносно інтактної групи, #:  $p < 0,05$  відносно контрольної групи, §:  $p < 0,05$  відносно I групи, &:  $p < 0,05$  відносно II групи

Патоморфологічне дослідження тварин контрольної групи при моделюванні НАСГ з ГХ виявило, що печінка збільшена у розмірі, бліда, світло-бурого кольору. Мікроскопічно: суттєве венозне повнокрів'я за рахунок портальних трактів, виражені явища білкової дистрофії гепатоцитів, ділянки гідропічної дистрофії переважно по периферії зрізів, периваскулярна вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація з поодинокими макрофагальними клітинами, вогнищевий центрлобулярний внутришньоклітинний білірубіностаз (Рис. 1). Також були виявлені осередки центрлобулярних фокусів фіброзування; дифузна, переважно макровезикулярна, жирова

дистрофія з ділянками мікроезидулярної дистрофії гепатоцитів, жировий гепатоз III-IV ступеня (Рис. 2). Зони запалення локалізувалися в інтралобулярних зонах та портальних трактах і містили мононуклеари. Були виявлені початкові склеротичні зміни у портальних трактах з мінімальними проявами септоутворення.

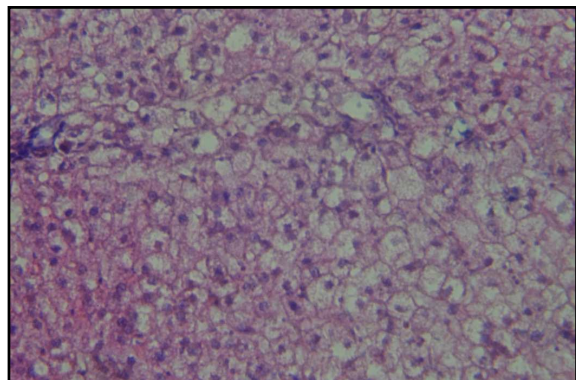


Рис 1. Контрольна група, 90 доба, ГЕ, x100

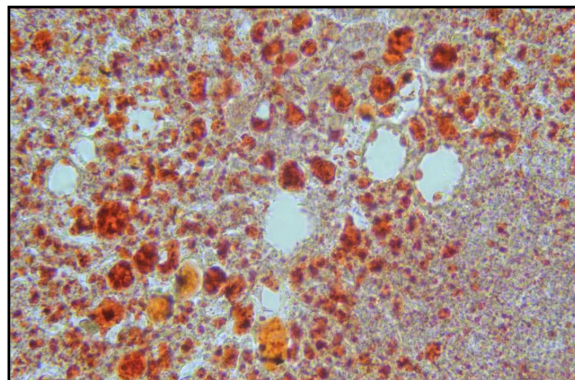


Рис 2. Контрольна група, 90 доба

Судан Ш, x100

У щурів контрольної групи виявлено підвищення рівня ЗХ на 107 %, ЛПНЩ – більше ніж у 3 рази, а рівень ЛПВЩ був менший на 31 % при порівнянні з інтактною групою ( $p < 0,05$ ); активність АЛТ була вищою на 132 %, АСТ – на 104 % у порівнянні з інтактною групою ( $p < 0,05$ ); активність ЛФ знаходилась на рівні базальних показників (табл. 1).

Порівняльний аналіз II групи тварин, яким додатково вводили омега-3 ПНЖК виявив, що рівень ЗХ перевищував на 45 % показник інтактної групи ( $p = 0,01$ ); рівень ЛПНЩ перевищував показник інтактної групи більш ніж у два рази ( $p = 0,001$ ); рівень ЛПВЩ майже не відрізнявся від показників інтактної групи; рівень ТГ несуттєво знижувався у порівнянні з базальними показниками. Відносно інтактної групи активність цитолітичних ферментів була вища - АЛТ ( $p = 0,02$ ) та АСТ ( $p = 0,001$ ) на 67 % відповідно.

На 45-у добу базисної гіполіпідемічної терапії розувастатином при патоморфологічному дослідженні щурів I групи макроскопічно печінка дещо збільшена, світло-бурого кольору. Мікроскопічна картина характеризувалась венотичним повнокрів'ям судин, білковою дистрофією гепатоцитів, периваскулярною лейкоцитарною інфільтрацією з ділянками вогнищового внутрішньоклітинного холестазу; ділянки мостоподібних вогнищ фіброзування помірного ступеня, явища паренхіматозної дифузної мікроезидулярної жирової дистрофії, ділянки з макроезидулярною дистрофією переважно по периферії зрізів, жировий гепатоз II-III ступеня.

Під час біохімічного дослідження у тварин I групи було виявлено, що у порівнянні з інтактними тваринами рівень ЗХ був вище на 64 % ( $p = 0,001$ ), ЛПНЩ – вище понад у три рази ( $p = 0,001$ ), а рівень ЛПВЩ – нижче на 15 % ( $p < 0,05$ ). Цитолітичний синдром виражався у підвищенні активності АЛТ на 76 % та АСТ на 75 % ( $p = 0,02$ ) у порівнянні з інтактною групою.

У порівнянні з контрольною групою в I групі тварин рівень ЗХ був менший на 26 %, ЛПНЩ на 13 %, рівень ЛПВЩ був підвищений на 27 %, але ці показники не досягали достовірності. Активність печінкових ферментів була дещо меншою за показники контрольної групи, зокрема, активність АЛТ знизилась на 30 %, АСТ – на 14 %, ЛФ – не змінювалась (табл. 1).

На 45-у добу комплексної гіполіпідемічної терапії печінка тварин II групи дещо збільшена, коричнево-бурого кольору. Гістологічна картина характеризувалась наявністю венотичного повнокрів'я судин з явищами білкової дистрофії, ділянок лімфо-гістіоцитарої інфільтрації, а також явищ периваскулярного фіброзу помірного ступеня вираженості, дифузної централобулярної мікроезидулярної жирової дистрофії, жирового гепатозу переважно II ступеня (Рис. 3).

У порівнянні з показниками контрольної групи в II групі було виявлено зниження рівня ЗХ на 42 % ( $p = 0,01$ ), ЛПНЩ зменшився на 31 % ( $p = 0,04$ ), ТГ – на 29 % ( $p = 0,01$ ), а рівень ЛПВЩ був вищим на 42 % ( $p < 0,05$ ). Активність печінкових ферментів була меншою за контрольні показники, а саме: АЛТ – на 39 % ( $p = 0,04$ ), АСТ – на 18 % ( $p = 0,05$ ), в той час як активність ЛФ не відрізнялась від показника контрольної групи (табл. 1).

На 45-у добу терапії з додаванням гепатопротектору печінка тварин III групи звичайного вигляду, коричнева, поверхня блискуча, гладенька. Мікроскопічне дослідження виявило венотичне повнокрів'я судин, поодинокі ділянки білкової дистрофії, переважно по периферії зрізу (Рис. 4),

поодинокі ділянки периваскулярного фіброзу, помірні явища мікроезизикулярної жирової дистрофії, жировий гепатоз 0-I ступеня.

Аналіз біохімічних даних III групи виявив, що рівень ЗХ був на третину вищий за інтактну групу, вміст ЛПНЩ був вище на 65 % у порівнянні з інтактною групою ( $p=0,001$ ). Показник ЛПВЩ у порівнянні з інтактною групою був вище на 24 %, але не мав статистично достовірної різниці. Активність АЛТ була тотожній базальній величині, активність АСТ перевищувала показник інтактної групи на 9 % (різниця не є статистично достовірною). У порівнянні з показниками контрольної групи рівень ЗХ у тварин III групи знизився на 58 % ( $p=0,01$ ), ЛПНЩ – на 74 % ( $p=0,01$ ), ТГ – на 21 %, в той час як рівень ЛПВЩ підвищився на 28 % ( $p=0,02$ ). Активність АЛТ була нижчою за контрольні показники на 57 % ( $p=0,001$ ), АСТ – на 46 % ( $p=0,001$ ), ЛФ – достовірно не відрізнялась від показника контрольної групи (табл.1).

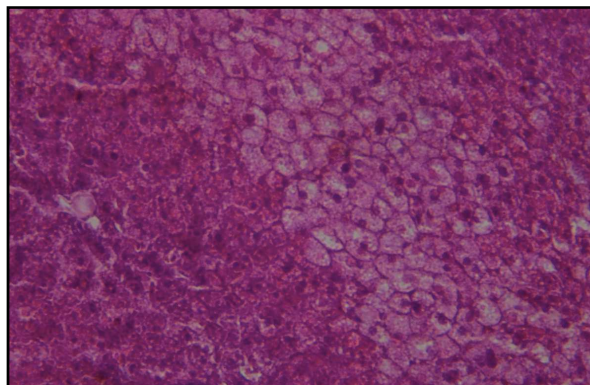


Рис 3. II група, 45 доба, ГЕ, x100

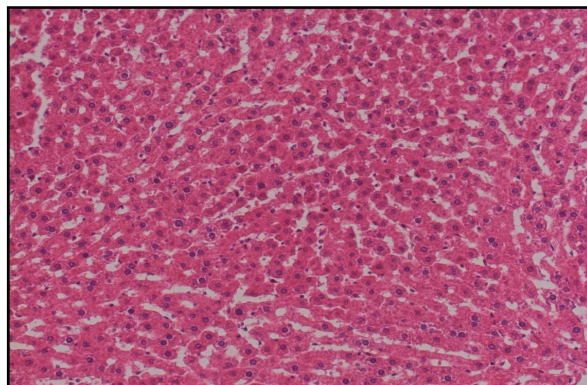


Рис 4. III група, 45 доба, забарвлення ГЕ, x100

Отримані результати досліджень свідчать про виражений гіполіпідемічний ефект статинів, проте статинотерпія не призводила до достовірного зниження активності печінкових трансаміназ та покращення гістологічної картини печінки.

Більш виражений гіполіпідемічний ефект при сумісному застосуванні статину та омега-3 ПНЖК супроводжувався деяким покращенням гістологічної картини тканини печінки: зменшення фокусів запалення, відсутність прогресування фіброзоутворення, але жировий гепатоз був присутній в усіх зразках. В той же час певна нормалізація ліпідного спектру та зменшення вираженості цитолітичного синдрому в сироватці крові тварин, які отримували статин та комплексний гепатопротектор, збігалось з покращенням гістологічної картини, а саме: наявністю поодиноких фокусів запалення, відсутністю явищ фіброзоутворення, вираженість жирової дистрофії мала помірний характер та здебільшого була представлена гепатозом 0-I ступеня.

Численні експериментальні дослідження довели, що омега-3 ПНЖК мають антиоксидантні, антиапоптичні і протизапальні властивості, які обумовлені впливом омега-3 ПНЖК на антиоксидантну систему і мітохондріальний матрикс [2-4]. В деяких експериментальних дослідженнях було показано, що гіполіпідемічний ефект застосування омега-3 ПНЖК вищий за інгібітори ГМГ-КоА редуктази [2], в дійсному дослідженні комплексної гіполіпідемічної терапії омега-3 ПНЖК в поєднанні із розувастатином призводила до достовірного зниження концентрації атерогенних ліпідів та активності печінкових ферментів АЛТ, АСТ у порівнянні з контрольною групою ( $p<0,05$ ), однак тільки рівень ТГ був достовірно нижчим у порівнянні з контрольною та I групами експериментальних тварин ( $p<0,05$ ), що збігається із даними мета-аналізу доступної літератури. Зокрема М. Саранні та співавт. в своєму клінічному дослідженні довоготривалого застосування омега-3 ПНЖК виявив зниження рівня ТГ та активності сироваткових трансаміназ із покращенням ультразвукових характеристик печінки [3].

У тварин III групи гіполіпідемічний та гепатопротекторний ефект був більш виражений, що напевно обумовлено комплексною гіполіпідемічною терапією із використанням комбінованого гепатопротектору. Так, основні компоненти препарату впливають на внутришньоклітинний метаболізм ліпідів шляхом транспорту жирних кислот до мітохондрій, протекції від жирової дистрофії, опосередковано зменшують рівень холестерину в периферичній крові [5,12,13]. Застосування гепатопротектору із розувастатином нівелювало можливі побічні реакції останніх, а комплексний вплив на декілька ланок патогенезу НАСГ сприяв більш вираженому гіполіпідемічному та гепатопротекторному ефекту.

Таким чином, враховуючи зміни показників ліпідного спектру та активності печінкових ферментів сироватки крові під впливом гіполіпідемічної терапії протягом 45 діб, за умов поєднаної



патології ГХ з НАСГ з позиції максимальної ефективності, швидкості досягнення цільових рівнів ліпопротеїдів та нормалізації морфо-функціонального стану печінки оптимальним є застосування комплексного гепатопротектору «Гепадиф» на тлі статинотерапії розувастатином.

### Висновки

1. Використання статина розувастатин в терапії НАСГ з ГХ призводить до зниження рівня ЗХ, ЛПНЩ та підвищення фракції ЛПВЩ, незначного зниження активності печінкових ферментів, але позитивні зміни біохімічних показників не призводять до покращення гістологічної картини, що характеризується наявністю запалення та стеатозу II ступеня.

2. Застосування гіполіпідемічної терапії з використанням статину розувастатин та омега-3 ПНЖК у щурів з поєднаним перебігом НАСГ та ГХ чинить більш виразне зменшення рівнів ЗХ, ЛПНЩ у порівнянні з групою статинотерапії, морфо-функціональний стан печінки характеризувався зменшенням проявів запалення, фіброзоутворення, але активність печінкових ферментів була вищою за референтні показники, а прояви стеатозу залишалися на рівні контрольної групи.

3. Використання розувастатину та комплексного гепатопротектору "Гепадиф" при корекції НАСГ з ГХ призводить до вираженого гіполіпідемічного ефекту та сприяє значному покращенню мікроструктури тканини печінки, а саме: відсутності ознак запалення та мостоподібних фіброзоутворень, зменшенням вираженості жирового гепатозу до 0-I ступеня.

Подальші дослідження потрібно спрямувати на вивчення ефективності комплексної гіполіпідемічної терапії в динаміці при довоготривалому використанні, оцінити тривалість ефектів після закінчення терапії та дослідити відтерміновані результати лікування неалкогольного стеатогепатиту з гіперхолестеринемією у щурів.

### Список літератури

1. Bazylevych AY. Nealkoholnyi steatohepatyt yak novyi faktor rozvytku ishemichnoyi khvoroby sertsya. *Scient. J «ScienseRise»*. 2015; 10/3(15): 171-5. [in Ukrainian]
2. Zaichko NV, Nekrut DO. Vplyv omega-3 polinenasychenykh zhyrnykh kyslot ta symvastatynu na markery tsytolizu, dyslipidemiyi ta oksydatyvnoho stresu u shchuriv z nealkoholnoy zhyrovoyu khvoroboyu pechinky, asotsiyovanoyu z hiperhomotsysteyinemiyeyu. *Visnyk problem bioloh. i med.* 2017; 2(136): 123-9. [in Ukrainian]
3. Mayevskaya MV, Morozova MA. Vozmozhnosti korrektsii dislipidemii u patsiyentov s nealkogolnoy zhirovoy boleznyu pecheni. *Gepatol.* 2016; 26(4): 55-61. [in Russian]
4. Maksymchuk OV. Vplyv  $\delta$ -3 polinenasychenykh zhyrnykh kyslot na ekspresiyu fermentiv pro- ta antyoksydantnoyi systemy v pechinti shchuriv. *Fiziol.zhurn.* 2017; 60(3): 32-7. [in Ukrainian]
5. Myrzabayeva NA. Gepadif v gepatologicheskoy praktike: dostizheniya, perspektivy (obzor literatury). *Gepatologiya.* 2015; 10: 76-80. [in Russian]
6. Statsenko ME, Turkina SV, Kosivtsova MA, Tyshchenko IA. Nealkogolnaya zhirovaya bolezнь pecheni, kak multisistemnoye zabolevaniye. *Vestnik VolgGMU.* 2016; 2(58): 8-14. [in Russian]
7. Kholodkova OL, Maznichenko YEO. Patent na korysnu model "Sposib modelyuvannya nealkoholnoho steatohepatytu v shchuriv" № 132515 Nomer zayavky u2018. 10224, Data publikatsiyi ta nomer byuletenya 25.02.2019 Byul. №4. [in Ukrainian]
8. Gidding SS, Champagne MA, Ferranti SD, Defesche J, Matthew K, Ito MK et al The agenda for Familial Hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* Dec.2015; 132(22): 2167 - 92. doi:10.1161/CIR.000000000000029.
9. Hirsova P, Ibrahim SH, Gores GJ, Malhi M. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. *J. Lipid Res.* 2016; 57(10): 1758-70. doi: 10.1194/jlr.R066357.
10. Kanda T, Matsuoka S, Yamazaki M, Shibata T, Nirei K, Takahashi H et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24(25): 2661-72. doi: 10.3748/wjg.v24.i25.2661.
11. Kim EJ, Kim BH, Seo HS, Lee YJ, Kim HH, Son HH et al. Cholesterol-induced non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis aggravated by systemic inflammation. *PloS One.* Jun. 2014; 9(6): e97841. doi: 10.1371/journal.pone.0097841. eCollection 2014.
12. Sullivan EM, Pennington ER, Green WD, Beck MA, Brown DA, Shaikh SR. Mechanisms by which dietary fatty acids regulate mitochondrial structure-function in health and disease. *Adv.Nutr.* May 2018; 9(3): 247-62p. doi: 10.1093/advances/nmy007
13. Tajiri K, Futsukaichi Y, Kobayashi S, Yasumura S, Takahara T, Minemura M et al. L-carnitine for the treatment of over hepatic encephalopathy in patients with advanced liver cirrhosis. *J.Nutr. Sci. Vitaminol.* 2018; 64(5): 321-28. doi: 10.3177/jnsv.64.321
14. Wang HH, Garruti G, Liu M, Porthincasa D, Wang DQ. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport. *Ann Hepatol.* Nov. 2017; 16(1, 3-105.): 27-42. doi:10.5604/01.3001.0010.5495.
15. WGO Global Guidelines NAFLD/NASH, 2012, 32 p.

### Реферати

**КОРРЕКЦІЯ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СОСТОЯННЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТУ І ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ**  
Якименко Е.А., Аппельханс Е.Л., Мазніченко Е.А.

Целью исследования было изучить динамику морфо-функциональных изменений печени на фоне комплексной

**CORRECTION OF THE LIVER MORPHO-FUNCTIONAL STATE IN EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC STEATHEPATITIS AND HYPERCHOLESTERINEMIA**

Yakimenko O.O., Appelhans O.L., Maznichenko Ye.O.

The purpose of the work was to study the dynamics of morphological and functional changes in the liver during

гиполипидемической терапии при НАСГ с ГБ у крыс. Исследование проведено на крысах линии Wistar. Животных разделили на группы: интактная; контрольная по НАСГ и ГБ; I - крысы с НАСГ и ГБ, получавших розувастатин "Розувастатин ИС" 0,3 мг / кг в сутки, 45 дней; II - крысы с НАСГ и ГБ, получавших розувастатин 0,3 мг / кг в сутки и омега-3 ПНЖК ("Эпадол Нео"), 45 суток; III - крысы с НАСГ и ГБ, получавших розувастатин 0,3 мг / кг в сутки и гепатопротектор "Гепадиф", 45 суток. Моделирование патологии происходило 90 суток путем применения атерогенного рациона. Животных выводили из эксперимента на сорок пятой сутки лечения. Формирование НАСГ с ГБ продолжалось 90 суток. На сорок пятой сутки монотерапии розувастатином у животных I группы снижались уровни атерогенных липопротеинов, однако активность печеночных ферментов и гистологическая картина существенно не менялись. Во второй группе оказывался более выразительный гиполипидемический эффект, концентрация ТГ достоверно ниже по сравнению с I и контрольной группами, выразительность стеатоза была меньше. В третьей группе выявлены достоверные снижения уровней ОХ, ЛПНП, повышение ЛПВП, уменьшение активности печеночных трансаминаз, воспроизведения структуры печени, уменьшение стеатоза. Применение розувастатина и комплексного гепатопротекторы приводило к выразительному гиполипидемическому эффекту и воспроизведения морфо-функционального состояния печени у животных с моделируемой НАСГ и ГБ.

**Ключевые слова:** гиперхолестеринемия; неалкогольного стеатогепатита; статины; омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, гепатопротектор.

Статья надійшла 8.11.18 р.

complex lipid-lowering therapy in NASH with hypertension in rats. The study was carried out on the Wistar line rats. The animals were divided into groups: intact; control for NASH and HCh; I - rats with NASH and HCh treated with rosuvastatin "Rosuvastatin IS" 0.3 mg / kg per day, 45 days; II - rats with NASH and GB treated with rosuvastatin 0.3 mg / kg per day and omega-3 PUFAs (Epadol Neo), 45 days; III - rats with NASH and HCh receiving rosuvastatin 0.3 mg / kg per day and hepatoprotector "Gepadif", 45 days. Modeling of the pathology occurred 90 days through the use of an atherogenic diet. Animals were removed from the experiment on the forty-fifth day of treatment. The formation of NASH with HCh lasted 90 days. On the forty-fifth day of monotherapy with rosuvastatin in animals of group I, the level of atherogenic lipoproteins decreased, but the activity of liver enzymes and the histological picture did not change significantly. In the second group, a more expressive hypolipidemic effect was found, the concentration of TG was significantly lower compared to group I and the control group, the expressiveness of steatosis was lower. In group III, significant decrease in the levels of TCh, LDL, an increase in HDL, a decrease in the activity of hepatic transaminases, reproduction of the liver structure, and a decrease in steatosis were revealed. The use of rosuvastatin and complex hepatoprotectors led to an expressive lipid-lowering effect and reproduction of the morphological and functional status of the liver in animals with simulated NASH and HCh.

**Key words:** hypercholesterolemia; non-alcoholic steatohepatitis; statin; omega-3 polyunsaturated fatty acids, hepatoprotector.

Рецензент Старченко І.І.