

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Фармацевтичний факультет
Кафедра патологічної фізіології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«___» _____ 2024 р.

УДК 615.03:577.164.1:616.36-003.826]-092.9

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**На тему: ВИКОРИСТАННЯ ІНОЗИТОЛУ У ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ
СТЕАТОГЕПАТОЗУ У ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ**

Виконала здобувачка вищої освіти 5 курсу
заочної форми навчання
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
_____ Наталія ЛАНОВА

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
_____ Ольга ДЕНЕФІЛЬ

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Перелік умовних скорочень | 3 |
| Вступ | 4 |
| Розділ 1 Використання інозитолів при лікуванні метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (огляд літератури) | 7 |
| 1.1 Інозитол: хімічна структура, механізм дії на організм | 7 |
| 1.2 Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: етіологія, патогенез | 12 |
| Розділ 2 Матеріали та методи дослідження | 15 |
| 2.1 Відбір тварин для дослідження | 15 |
| 2.2 Біохімічні методи дослідження та їх обґрунтування | 16 |
| 2.2.1 Дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові тварин | 16 |
| 2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи у сироватці крові | 17 |
| 2.3 Морфологічне дослідження печінки | 19 |
| 2.4 Статистичні методи дослідження | 19 |
| Розділ 3 Розвиток оксидативного стресу у щурів зі стеатогепатозом та корекція його міо-інозитолом | 20 |
| 3.1 Розвиток оксидативного стресу у щурів різної статі із стеатогепатозом і вплив на нього міо-інозитулу | 20 |
| 3.2 Антиоксидантна активність у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і її зміни при дії міо-інозитулу | 26 |
| Розділ 4 Вплив міо-інозитулу на морфологічні зміни в печінці щурів із стеатогепатозом | 31 |
| Висновки | 37 |
| Список використаних джерел | 38 |
| Додатки | 45 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДК – дієнові кон'югати

МІ – міо-інозитол

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

ТК – трієнові кон'югати

ОШ – основи Шиффа

СОД – супероксиддисмутазна активність

ДСІ – D-хіро-інозитол

ІРГ – інозитолфосфоглікан

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Одною з найпоширеніших хвороб сьогодення є неалкогольна жирова хвороба печінки (стеатоз печінки чи стеатогепатоз, сучасна назва якої з 2020 року є «метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки»). Вона зустрічається у 25% дорослого населення світу [1, 2]. Діагностичні критерії для верифікації діагнозу базуються на 1) показниках біопсії печінки або 2) біомаркерів крові, які вказують на стеатоз печінки та при наявності одного з трьох критеріїв: надмірної маси тіла чи ожиріння, наявності цукрового діабету 2 типу, проявів метаболічної дисрегуляції. Також наявна резистентність до інсуліну. Стеатоз печінки визначають при накопиченні більше 5% жиру у гепатоцитах [2]. Неалкогольна жирова хвороба печінки підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та смерті, зумовлених атеросклерозом [3, 4, 5]. Її розвиток залежить від рівня статевих гормонів, і відрізняється серед чоловіків і жінок [6]. Найефективнішим з лікувальних впливів у цьому випадку є дієта та зміна способу життя [7].

У медицині для лікування багатьох захворювань широко використовують інозитол. Зокрема, він покращує психологічний стан вагітних та жінок у перші пів року після пологів, при полікістозі яєчників [8, 9], метаболічному синдромі [10, 11], інсулінорезистентності та коморбідній патології [12, 13, 14], цукровому діабеті [15, 16]. Інозитолі є природними сполуками, ефективними альтернативами класичним інсуліновим сенсibiliзаторам, засобами для профілактики та лікування метаболічних і репродуктивних розладів. Вони крім метаболічної активності, впливають на стероїдогенез, регулюючи пули андрогенів та естрогенів [17].

Також відомо, що інозитол має протизапальну і антиоксидантну дію [18]. Очевидно, він може зменшити прояви оксидативного стресу, що розвивається при неалкогольній жировій хворобі печінки [19], хоча в літературі немає однозначних даних щодо цього [20, 21].

Тому є доцільним вивчити в експерименті вплив інозитулу на розвиток оксидативного стресу в організмі тварин різної статі та морфологічні зміни їх гепатоцитів при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки.

Мета та завдання дослідження. Метою наукової роботи було дослідження впливу інозитулу для фармакокорекції стеатогепатозу у щурів різної статі.

Для досягнення цієї мети було необхідно вирішити такі завдання:

1. Провести аналіз та узагальнення літературних даних щодо використання інозитулу для корекції патології печінки.

2. Дослідити оксидативні механізми пошкодження печінки та організму в цілому при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та вплив міо-інозитулу на стан пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантний захист організму у тварин різної статі при стеатогепатозі.

3. З'ясувати вплив міо-інозитулу на морфологічні зміни у печінці щурів різної статі при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки.

Об'єкт дослідження – вивчення механізму впливу міо-інозитулу при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки.

Предметом дослідження було виявити біохімічні та морфологічні особливості печінки метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки.

Методи дослідження. При виконанні досліджень було використано експериментальні методи (моделювання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки, корекція стеатогепатозу інозитолом), біохімічні методи (визначення ТБК активних продуктів, дієнових і трієнових кон'югатів, основ Шиффа, супероксиддисмутази і каталази активностей), морфологічний (гістологічний, мікроскопічний) та статистичний методи дослідження (обчислення показників, порівняння результатів між групами).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше проведено дослідження впливу міо-інозитулу на тварин різної статі при неалкогольній жировій хворобі печінки, зумовленій споживанням глюкози.

Вперше виявлено, що споживання 5% глюкози протягом 60 днів та відміна її споживання протягом 60 днів спричинює розвиток оксидативного стресу та пригнічення антиоксидантної активності в організмі щурів обох статей, що більше виражено у самиць. Вперше виявлено, що міо-інозитол спричинює інтенсифікацію процесів пероксидного окиснення ліпідів з одночасною активацією антиоксидантів. Вперше виявлено, що застосування міо-інозитулу для лікування метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки зменшує прояви оксидативного стресу та зменшує морфологічні ознаки стеатогепатозу, що має більший ефект у самців.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментально обґрунтовано статеві особливості перспективності використання міо-інозитулу для зменшення проявів оксидативного стресу та морфологічних ознак стеатогепатозу при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки, що є важливим для медицини та фармації.

Публікації. За результатами кваліфікаційної роботи опубліковано 5 наукових робіт, з яких 2 статті у фаховому журналі, рекомендованому МОН України, 3 тез доповідей.

Обсяг і структура роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літератури, двох розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури. Обсяг основного тексту кваліфікаційної роботи складає 40 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 3 таблицями і 15 рисунками. Список використаних джерел містить 56 найменування, 11 із них кирилицею, 45 – латиною.

РОЗДІЛ 1

ВИКОРИСТАННЯ ІНОЗИТОЛІВ ПРИ ЛІКУВАННІ МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Інозитол: хімічна структура, механізм дії на організм

Інозитолі є групою природних поліолів, що містять гідроксильні групи, приєднані до циклогексанового кільця. Вони належать до класу органічних сполук, а саме циклогексанолів. Інозитолі містяться в продуктах харчування (фрукти, боби, зернові, горіхи). Вони є складовими фосфоліпідів клітинної мембрани, ліпопротеїнів плазми, фосфатних форм ядра; регулюють клітинні процеси (трансдукція сигналу, осморегуляція або регуляція іонних каналів), необхідні для нормального розвитку плода та новонароджених [22, 23].

На сьогодні відомо дев'ять стереоізомерів інозитулу залежно від розташування гідроксильних груп (рисунок 1.1). П'ять із них (міо-, сцило-, муко-, нео- та D-хіро-інозитол) зустрічаються в природі, а інші (L-хіро-, алло-, епі- та цис-інозитол) є похідними міо-інозитулу (МІ), який активно синтезується клітинами. МІ є унікальним серед різних ізомерів інозитулу завдяки одній осьовій гідроксильній групі, розташованій на другому вуглеці та зустрічається в усіх клітинах [24]. Етапи біосинтезу МІ: 1) фосфорилування глюкози гексокіназою до D-глюкозо-6-фосфату; 2) перетворення D-глюкозо-6-фосфату міо-інозитол-1L-фосфатсинтазою до 1-L-міо-інозитол-1-фосфату; 3) дефосфорилування 1-L-міо-інозитол-1-фосфату інозитолмонофосфатазою до вільного МІ [25]. Синтез МІ відбувається в основному в нирках людини, а міо-інозитол-1L-фосфатсинтаза є ферментом, що обмежує швидкість цього процесу. L-хіро-інозитол і D-хіро-інозитол є продуктами епімеризації гідроксильних груп МІ при першому і третьому вуглеці відповідно (рисунок 1.2). Рівень стереоізомерів регулюється інсулінозалежною епімеразою, а активність цього ферменту різко знижується при інсулінорезистентності [24].

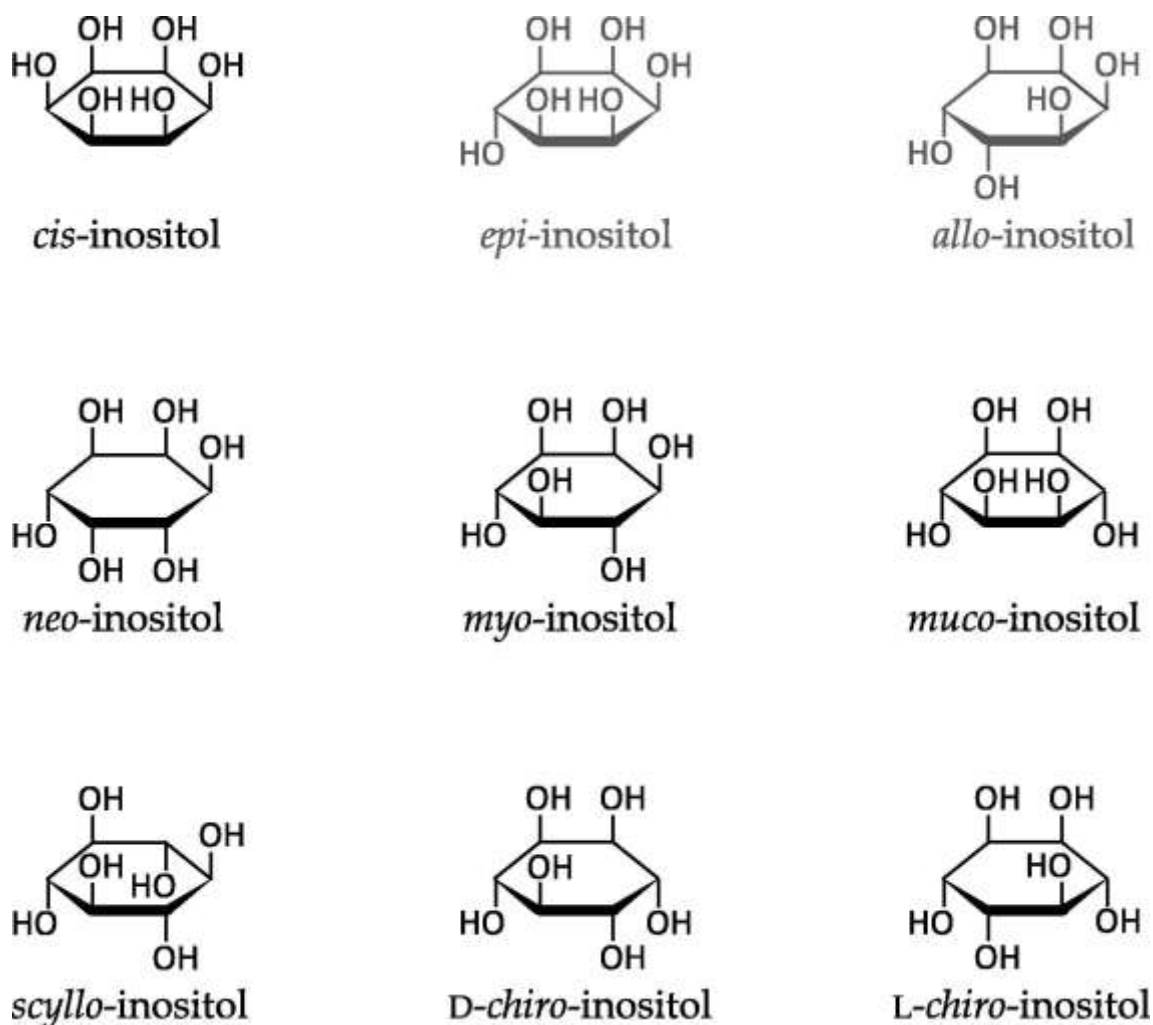


Рисунок 1.1 Структурні формули стереоізомерів інозитулу. Епі- і алло-інозитоли не зустрічаються в природі. За даними [26].

Міо-інозитол – це цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексан-гексол, шестивуглецевий вуглевод ($C_6H_{12}O_6$) із вуглецевим кільцем [24, 27]. Інозитол можна виробляти з шляхом кислотного гідролізу інозитолгексакісфосфату, а також з гексозних цукрів (наприклад, крохмалю сахарози і глюкози) [27].

Хіро- та міоінозитоли є основними компонентами двох інозитових фосфогліканових медіаторів дії інсуліну [28]. В основі гіперінсулінемії лежить дефект у шляху другого месенджера інозитолфосфоглікану (IPG) [28]. При цьому порушується пострецепторний сигнал, індукований інсуліном [29]. Виробництво IPG відбувається на рівні клітинної мембрани шляхом гідролізу ліпідів глікозилфосфатидінозитулу. Ці молекули беруть участь в активації

внутрішньоклітинного шляху, відповідального за окислювальний і неокислювальний метаболізм глюкози та поглинання глюкози транспортером глюкози типу 4 із позаклітинного середовища [30]. Фізіологічне співвідношення міо-інозитол та D-хіро-інозитол регулюються інсулінозалежною епімеразою, активність якої знижується при інсулінорезистентності. Тому інозитолі беруть участь у різних інсулінозалежних процесах як вторинні месенджери інсуліну. Міо-інозитол (MI) перетворюється на вторинний месенджер інсуліну (MI-IPG) інозитолфосфоглікану (IPG) і бере участь у поглинанні глюкози клітинами, тоді як D-хіро-інозитол (DCI) перетворюється на вторинний месенджер інсуліну IPG (DCI-IPG) і бере участь у синтезі глікогену [27] і активує мітохондріальну піруватдегідрогеназу фосфатазу, яка індукує окислення глюкози всередині мітохондрій. Інозитолі використовують при лікуванні інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу. Тканини з високим рівнем утилізації глюкози, такі як мозок, серце та яєчники, містять велику кількість MI, оскільки у клітинах MI сприяє транслокації транспортера глюкози типу 4 до плазматичної мембрани для посилення поглинання глюкози, інгібує аденілатциклазу та зменшує вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини [27].

Також інозитолі беруть участь у передачі у передачі сигналів від гормонів. Так, в яєчнику MI-IPG бере участь у передачі сигналів від фолікулостимулюючого гормону, тоді як DCI-IPG бере участь у опосередкованому інсуліном виробництві андрогенів. Порушення співвідношення MI-DCI в яєчниках можуть погіршити передачу сигналів фолікулостимулюючого гормону, що вплине на якість ооцитів. Тиреотропний і фолікулостимулюючий гормони, використовують інозитолі як вторинні месенджери. Також вони застосовуються при розладах чоловічої фертильності [31]. MI і DCI впливають на стероїдогенез, регулюючи пули андрогенів та естрогенів. DCI опосередковує інсулін-індукований біосинтез тестостерону з клітин яєчників і безпосередньо впливає на синтез естрогенів шляхом модуляції експресії ферменту ароматази. Яєчники, як і інші органи і тканини,

характеризуються певним співвідношенням міо- і DCI, що забезпечує їх здоровий стан і належну функціональність. Змінене співвідношення інозитулу може бути причиною патологічних станів, викликаючи дисбаланс статевих гормонів [31].

Міо-інозитол може діяти як важливий фактор росту клітин людини. Гормональний дисбаланс, який спостерігається у жінок при синдромі полікістозу яєчників, призводить до збільшення поширеності остеопорозу [32], а MI і DCI можуть посилювати процеси остеогенезу та мінеральної щільності кісткової тканини, одночасно пригнічуючи остеокластогенез [33]. DCI може покращити ліпідний та вуглеводний профіль у вагітних жінок у терапії гестаційного діабету [34]. Обидва стереоізомери завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним і протираковим властивостям є хорошими терапевтичними варіантами для лікування метаболічних розладів, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, атеросклероз або алергічні захворювання [28].

Поглинання інозитолів клітинами в основному здійснюється за допомогою складної системи транспортерів, які опосередковують активний транспорт. Na^+ -зв'язаний транспорт здійснюється транспортером натрію/міоінозитулу-1 і транспортером натрію/міоінозитулу-2, а H^+ -зв'язаний транспорт здійснюється транспортером H^+ /міоінозитулу [31]. Ці транспортери MI виявлені в нирках, мозку, печінці, підшлунковій залозі, плаценті, серці та скелетних м'язах [31].

Інозитол є важливим компонентом структурних ліпідів, а саме фосфатидилінозитулу, його фосфатів. MI включений в мембрани еукаріотичних клітин як фосфатидил-міо-інозитол, попередник інозитолтрифосфату, який діє як другий месенджер у трансдукції кількох ендокринних сигналів, включаючи фолікулолестимулюючий гормон, тиреотропний гормон та інсулін [31].

Ендогенно MI синтезується з глюкозо-6-фосфату, який ізомеризується до інозитол-3-фосфату за допомогою ферменту D-3-міо-інозитол-фосфатсинтази.

Потім через інозитолмонофосфатазу-1 інозитол-3-фосфат дефосфорилується у вільний МІ [35].

Інозитолі можуть проявляти інсуліносенсibiliзуючий ефект, зменшуючи потребу в інсуліні, що спричинює зниження концентрації інсуліну в крові. Вони є своєрідними хімічними медіаторами інсуліну з інсуліноміметичними властивостями [31].

Люди споживають з їжею (зернові, бобові, олійне насіння, горіхи, фрукти) біля 1 г/день МІ, приблизно 4 г/день синтезується ендогенним шляхом, в основному нирками [31]. Серед причин дефіциту інозитолу є зменшення споживання з їжею, посилення катаболізму та/або виділення, зниження біосинтезу, пригнічення кишкового та клітинного поглинання та порушення мікробіоти.

Отже, інозитолі необхідні для нормалізації метаболічних процесів в організмі, оскільки вони приймають участь у нейро-ендокринно-гуморальній регуляції. Вони схожі за хімічною формулою ($C_6H_{12}O_6$) до глюкози (рисунок 1.2).

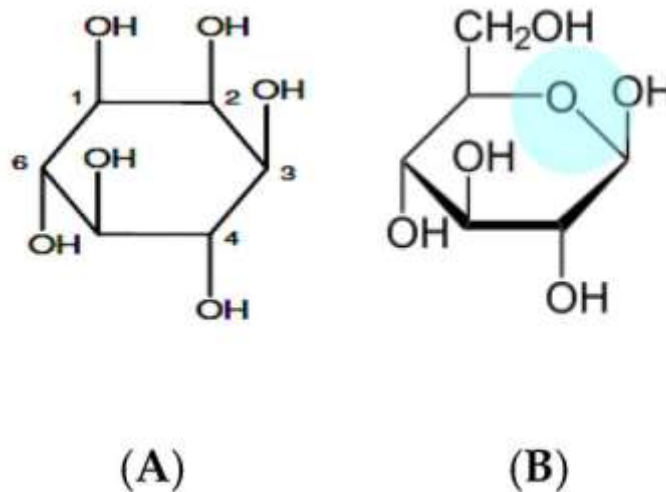


Рисунок 1.2 Приклад молекулярної будови інозитолу (цитолітолу) (A) і глюкози (B) [36].

1.2 Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: етіологія, патогенез

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки або неалкогольна жирова хвороба печінки (стеатоз печінки чи стеатогепатоз) є печінковим проявом метаболічного синдрому, поширеність якого збільшується паралельно зростанню ожиріння та діабету. Закономірним є факт, що це результат надмірного харчування та малорухливого способу життя. Причиною може бути надмірне вживання продуктів з високим вмістом глюкози чи фруктози. Харчування з високим вмістом цукру (з сахарози та/або кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози) підвищують ризик розвитку не тільки неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), але й неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [37].

Продовження споживання шкідливих продуктів, спричинює розвиток цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми (рисунок 1.3).

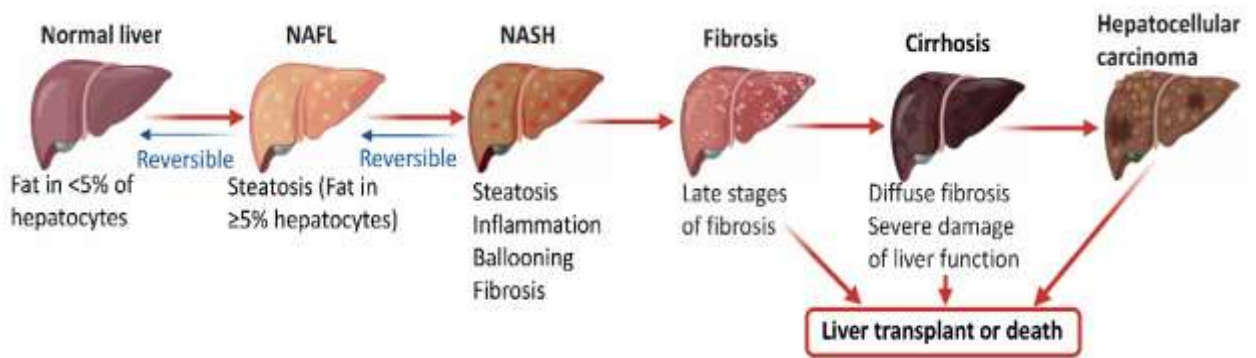


Рисунок 1.3 Патолофізіологія неалкогольної жирової хвороби печінки [38]

Зниження вмісту фруктози шляхом заміни звичайних солодких напоїв на такі, що містять лише глюкозу, призводить до покращення кардіометаболічного профілю, підвищує чутливість до інсуліну, знижує С-реактивний протеїн, ліпопротеїди дуже низької щільності та низької щільності. Стеатоз печінки морфологічно залишається, а позитивний ефект відмічається тільки відносно ризику серцево-судинної патології [39].

Механізм впливу фруктози. Споживання фруктози збільшує вісцеральну жирову тканину, яка є метаболічно активною та виробляє багато запальних цитокінів, сприяє інсулінорезистентності. Фруктоза впливає на мікробіом і збільшує виділення ендотоксинів у кровообіг, що активує вроджену імунну систему та запалення, поглиблюючи інсулінорезистентність. Таке порушення призводить до погіршення регуляції ліпідного обміну, накопичення ліпопротеїдів дуже низької щільності [37, 39]. Схильність до ожиріння печінки пов'язана з метаболізмом фруктози за допомогою фруктокінази С, що призводить до споживання АТФ, обміну нуклеотидів і утворення сечової кислоти, які сприяють накопиченню жиру. Зміни кишкової проникності, мікробіому та ендотоксемія сприяють ризику НАЖХП та НАСГ [37]. Також розвивається окислювальний стрес [39].

Надмірне вживання глюкози може також збільшити внутрішньопечінково-клітинні ліпіди після перетворення на фруктозу в печінці [40, 41]. Високі концентрації глюкози в сироватці індукують поліоловий шлях і збільшують утворення фруктози в печінці, яка викликає системні метаболічні зміни. В експерименті показано, що миші, які не здатні метаболізувати фруктозу, захищені від збільшення споживання енергії та маси тіла, вісцерального ожиріння, ожиріння печінки, підвищеного рівня інсуліну та гіперлептинемії після впливу 10% глюкози протягом 14 тижнів. У нормальних мишей споживання глюкози супроводжується активацією альдозоредуктази та поліольного шляху в стеатотичних областях [40]. У зв'язку з цим механізм шкідливого впливу глюкози на печінку можна пояснити впливом фруктози. Літературних джерел, що описують вплив надмірного споживання глюкози на розвиток НАЖХП та НАСГ, досить мало.

НАЖХП ставиться морфологічно при стеатозі з накопиченням понад 5% жиру в печінці. Стеатоз супроводжується помірним запаленням, який характеризується гепатоцелюлярним пошкодженням (балонування гепатоцитів). Запалення спричинює прогресуванню НАСГ з розвитком фіброзу печінки [38].

При будь-якому пошкодженні розвивається окислювальний стрес, що спричинює руйнування ліпідів, білків, ДНК, індукуючи запалення, яке сприяє прогресуванню стеатозу до НАСГ [42]. Біомаркери окисного стресу корелюють з кількістю нейтрофілів і ступенем ураження печінки при НАСГ. Активні форми кисню також викликають руйнування лізосомальної мембрани, викликаючи вивільнення протеаз у цитозоль, що індукує апоптоз і некроз [43]. Продукти пероксидного окислення ліпідів можуть активувати зірчасті клітини печінки, які можуть продукувати активні форми кисню, володіючи фагоцитотичною активністю та експресуючи НАДФН-оксидазу. Також відомо, що експресія цитохрому P450 2E1 (CYP2E1), який є мікросомальним ферментом, що приймає участь в окисленні жирних кислот і продукції активних форм кисню, зростає при НАСГ, посилюючи пошкодження гепатоцитів [44]. Окислювальний стрес спричиняє апоптоз, запалення та фіброгенез через посилення аутоокислення надлишку оксистеролів, що генерують холестерин [45]. Зростає стресу ендоплазматичного ретикулуму, що сприяє ослабленню ліпогенезу та захисту клітин шляхом посилення експресії фактора транскрипції β та активації фактора транскрипції β . Кальцій з ендоплазматичного ретикулуму поглинається мітохондріями, і мітохондріальне накопичення активних форм кисню зростає. Поглинання Ca^{2+} викликає відкриття перехідних пор і вивільнення цитохрому c, що призводить до порушення окисної функції мітохондрій і збільшення виробництва активних форм кисню [46].

Даних, щодо статевих особливостей розвитку стеатогепатозу не знайдено, але можна думати, що, оскільки естрогени метаболізуються у печінці, то гірший перебіг НАЖХП буде у осіб жіночої статі. Щодо впливу інозитулу, можна передбачити більший ефект на осіб жіночої статі також, що обумовлює виконання даного експериментального дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтво про атестацію № 053/13 від 04.03.2013 р. до 03.03.2018 р., свідоцтво про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р. до 28.09.2023 р.).

Усі експерименти проводили в першій половині дня в приміщенні ЦНДЛ при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006). Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 76 від 15 січня 2024 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

2.1 Відбір тварин для дослідження

Досліди виконано на 40 білих щурах самцях і 40 білих щурах самицях лінії Вістар. На початку експерименту вік становив 3,5-4 місяці. Тварин розділено на 4 групи: 1 – контроль, 2 – стеатогепатоз, 3 – міо-інозитол, 4 – стеатогепатоз + міо-інозитол. Стеатогепатоз викликали шляхом давання 5% розчину глюкози замість пиття протягом 60 днів [47]. Порошок міо-інозитулу (Inositol Powder, Swanson) домішували тваринам до корму (каші) протягом 60 днів з перерахунку на інозитол 400 мг/кг маси тварини [48] після закінчення моделювання стеатогепатозу. У 2 групі дослідження проводили через 60 днів

після припинення моделювання стеатогепатозу: щури у цей час протягом 60 днів пили звичайну водопровідну воду.

Евтаназію щурів усіх експериментальних груп віком 5,5-6 місяців, після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу ($60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини внутрішньоочеревинно), здійснювали тотальним кровопусканням з серця. Проводили забір крові для біохімічного дослідження і частини печінки для гістологічного дослідження в один і той же час від 11⁰⁰ до 15⁰⁰ у лабораторії ЦНДЛ при температурі повітря 18-20 °С.

2.2 Біохімічні методи дослідження та їх обґрунтування

2.2.1 Дослідження показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові тварин

Визначення концентрації дієнових (ДК), трієнових (ТК) кон'югатів та основ Шиффа (ОШ)

Концентрацію ДК, ТК і ОШ визначали за методом [49], який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при $\lambda = 232 \text{ нм}$, ТК при $\lambda = 278 \text{ нм}$, ОШ – при $\lambda = 400 \text{ нм}$.

Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 фірми Ломо при $\lambda = 232 \text{ нм}$, $\lambda = 275 \text{ нм}$ та $\lambda = 400 \text{ нм}$.

Контрольною була проба, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість сироватки крові. Розрахунок вмісту ДК, ТК та ОШ ліпідів проводили у відносних одиницях за формулою:

$$C = E \cdot V_1 / V_2, \quad (2.1)$$

де E – оптична щільність гептанового шару проби,

V_1 – кінцевий об'єм гептанового екстракту (4 мл),

V_2 – об'єм досліджуваного матеріалу (2 мл).

Уміст дієнових та трієнових кон'югатів, основ Шиффа виражали в ум.од/л у сироватці крові.

Визначення концентрації ТБК-активних продуктів

Принцип методу: у кислому середовищі при високій температурі речовини реагують з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 535 нм [49, 50].

У центрифужні пробірки наливали по 1 мл 10 % сироватки крові та додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл 5М НСІ і 2 мл тіобарбітурової кислоти та на 15 хв клали в киплячу водяну баню. Потім їх охолоджували та центрифугували при 3000 об/хв 10 хвилин. Надосадову рідину фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 535 нм.

Кількість ТБК-активних продуктів розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \text{ м}^{-1}$ та виражали в мікромолях на літр ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$).

2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи у сироватці крові

Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД, К.Ф.1.15.1.1).

Супероксиддисмутазну активність у сироватці крові визначали за методом [49]. Для дослідження брали 1 мл сироватки крові на фосфатному буфері з рН=7,4 чи 1 мл сироватки крові. Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і KN_2PO_4 з наступним центрифугуванням при частоті обертання 12000 об/хв протягом 15 хв при температурі 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл пірофосфатного буферу (рН = 8,3), молярна концентрація якого 0,1 моль/л, 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл розчину НАДН₂, молярна концентрація якого 0,2 ммоль/л. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, при $\lambda = 540$ нм) проти проб, до яких не додавали НАДН₂. Контролем служили проби, в яких замість сироватки крові додавали 0,2 мл фосфатного буферу. Активність ензиму розраховували за наступними формулами: спочатку оцінювали його здатність інгібувати

відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$T = (E_k - E_d) \times 100 / E_k, \quad (2.4)$$

де T – відсоток інгібування, %;

E_k – екстинкція контрольної проби;

E_d – екстинкція дослідної проби.

Після чого розраховували активність ензиму за формулою:

$$A_{\text{сод}} = T / (100 \% - T), \quad (2.5)$$

де $A_{\text{сод}}$ – активність супероксиддисмутази;

T – відсоток інгібування.

Активність даного ензиму виражали в умовних одиницях на 1 мл сироватки крові.

Визначення каталазної активності (К.Ф.1.11.1.6).

Каталазну активність (Кат) у сироватці крові визначали за методом [49]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду гідрогену утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

Реакцію запускали додаванням 0,1 мл сироватки крові до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду гідрогену. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на СФ-46 при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Каталазну активність розраховували за формулою:

$$A = (E_x - E_d) \cdot V \cdot t \cdot k, \quad (2.6)$$

де A – каталазна активність;

E_x і E_d – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм досліджуваної проби, мл;

t – час інкубації, с;

к – коефіцієнт молярної екстинкції пероксиду гідрогену, який дорівнює $22,2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.3 Морфологічне дослідження печінки

Забір печінки для дослідження з допомогою світлооптичного мікроскопа проводили за методикою [51]. Зразу ж після видалення печінки вирізали із її середньої ділянки частинки для морфологічного дослідження, які розміщували у 10% розчині нейтрального формаліну протягом 2–3 днів. Тричі його міняли, далі у спиртах зі зростаючою концентрацією зневоднювали та заливали у парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином. Дослідження препаратів проводили за допомогою світового мікроскопу «Nicon Eclipse Si» (виробництво Японія). Застосовували об'єктиви x4, x10, x20 та окуляр x10. Для фотографування використовували камеру Sigeta (виробництво Японія).

2.4 Статистичні методи дослідження

Обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програм BioStat, AnalystSoft Inc. (ліцензійна версія комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 6 (США). Обраховували дані, використовуючи непараметричні методи – критерій Крускала-Уоліса та непараметричну варіанту критерію Ньюмена-Кейла, визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (δ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,5$.

РОЗДІЛ 3

РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ ЗІ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ ТА КОРЕКЦІЯ ЙОГО МІО-ІНОЗИТОЛОМ

3.1 Розвиток оксидативного стресу у щурів різної статі із стеатогепатозом і вплив на нього міо-інозитулу

Тварини із стеатогепатозом (2 група) у перші дні після відміни глюкози відмовлялися пити водопровідну воду, а щури, яким давали в їжу міо-інозитол (4 група) швидко адаптувалися до її відміни.

При аналізі результатів дослідження відмічено наступне. У контрольній групі щурів не відмічено достовірної різниці показників ДК і ТК між самцями і самицями. Концентрація ДК у тварин-самців, у яких моделювали стеатогепатоз, порівняно з контрольними щурами, підвищилася на 43,3 % ($p < 0,001$), а ТК – на 43,0 % ($p < 0,001$) (таблиця 3.1). У тварин, яким згодовували міо-інозитол, порівняно з контролем, вміст ДК зріс на 14,9 % ($p > 0,05$), але був меншим порівняно з 2 групою щурів, на 19,8 % ($p < 0,001$), і не відрізнявся від показників щурів 1 групи. ТК у цій групі тварин виявилися вищими, порівняно з контрольними щурами на 17,6 % ($p < 0,001$) і були меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 17,7% ($p < 0,001$). У щурів 4 групі значення ДК були вищими, порівняно з 1 групою тварин, на 23,1 % ($p < 0,001$), але меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 14,1 % ($p < 0,001$), і не відрізнялася від показників щурів 3 групи. Значення ТК були меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 25,6 % ($p < 0,001$), але не відрізнялася від показників щурів 1 і 3 груп.

У щурів-самиць у яких моделювали стеатогепатоз, порівняно з контролем, концентрація ДК підвищилася на 94,1 % ($p < 0,001$), а ТК – на 95,0 % ($p < 0,001$) (таблиця 3.1). У тварин, яким згодовували міо-інозитол, порівняно з контролем, вміст ДК зріс на 49,1 % ($p < 0,001$), але був меншим порівняно з 2 групою щурів, на 23,1 % ($p < 0,001$), і більшим від показників щурів 1 групи на 49,1 % ($p < 0,001$). ТК у цій групі тварин виявилися вищими, порівняно з

контрольними щурами, на 50,8 % ($p < 0,001$), але були меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 22,6 % ($p < 0,001$). У щурів-самиць 4 групи значення ДК були вищими, порівняно з 1 групою тварин, на 66,9 % ($p < 0,001$), але меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 14,0 % ($p < 0,001$), і були більшими за показники щурів 3 групи на 11,9 % ($p < 0,001$). Значення ТК у 4 групі були вищими, порівняно з 1 групою тварин, на 54,2 % ($p < 0,001$), але меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 20,9 % ($p < 0,001$), але не відрізнялася від показників щурів 3 групи.

Таблиця 3.1 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом ($M \pm \sigma$, $n=10$)

| Група тварин | Показник | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|
| | ДК, ум.од./мл | ТК, ум.од./мл |
| Самці | | |
| 1 Контроль (Інтакtnі) | 1,34 ± 0,18 | 1,42 ± 0,13 |
| 2 Стеатогепатоз | 1,92 ± 0,14 [*] | 2,03 ± 0,18 [*] |
| 3 Міо-інозитол | 1,54 ± 0,12 ^{**} | 1,67 ± 0,12 ^{*,**} |
| 4 Стеатогепатоз + міо-інозитол | 1,65 ± 0,11 ^{*,**} | 1,51 ± 0,11 ^{**} |
| Самиці | | |
| 1 Контроль (Інтакtnі) | 1,18 ± 0,13 | 1,20 ± 0,11 |
| 2 Стеатогепатоз | 2,29 ± 0,12 ^{*,***} | 2,34 ± 0,12 ^{*,***} |
| 3 Міо-інозитол | 1,76 ± 0,09 ^{*,**,*} | 1,81 ± 0,10 ^{*,**} |
| 4 Стеатогепатоз + міо-інозитол | 1,97 ± 0,10 ^{*,**,*} , # | 1,85 ± 0,09 ^{*,**,*} |
| Примітки: 1. * – вірогідні відмінності з контролем; 2. ** – вірогідні відмінності з тваринами групи 2; 3. *** – вірогідні відмінності з самцями; 4. # – вірогідні відмінності з тваринами групи 3. | | |

При порівнянні показників самців і самиць (рисунок 3.1) виявлено, що у контрольних щурів концентрації ДК достовірно не відрізнялися. У самиць 2 групи, порівняно з самцями, відмічено більший на 19,3 % ($p < 0,001$) вміст ДК, у 3 групі різниця склала 14,3 % ($p < 0,001$) на користь самиць, а у 4 – 19,4 % ($p < 0,001$).

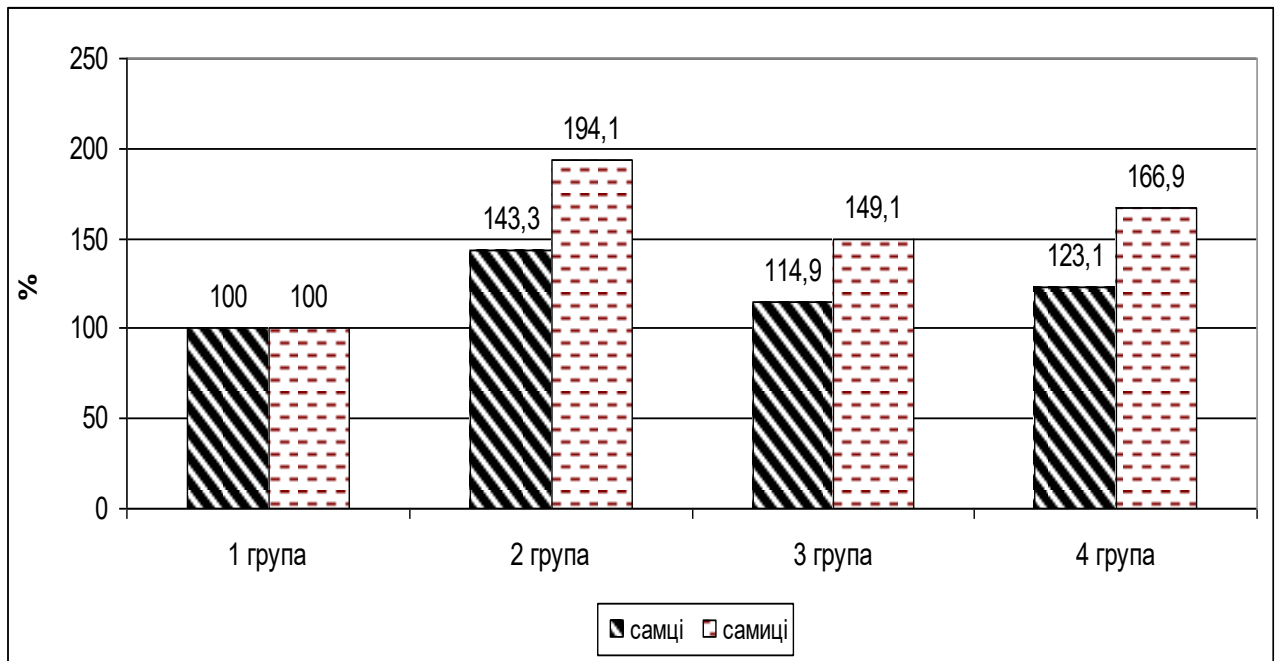


Рисунок 3.1. Зміни вмісту дієнових кон'югатів у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом.

Відмічено і різницю між самцями і самицями і щодо концентрації ТК (рисунок 3.2). У контролі результати також не відрізнялися. У самиць 2 групи, порівняно з самцями, відмічено більший на 15,3 % ($p < 0,001$) вміст ТК, у 3 групі різниця склала 8,4 % ($p < 0,05$) на користь самиць, а у 4 – 22,5 % ($p < 0,001$).

Концентрація ОШ (таблиця 3.2) у тварин-самців із стеатогепатозом не відрізнялася від контрольних значень, а самців, яким згодували міо-інозитол, порівняно з контролем, збільшилася на 18,3 % ($p < 0,001$), і була більшою, порівняно з 2 групою щурів, на 35,1 % ($p < 0,001$). У щурів 4 групи значення ОШ були вищими, порівняно з 2 групою тварин, на 33,6 % ($p < 0,001$), але не відрізнялася від показників щурів 1 і 3 груп.

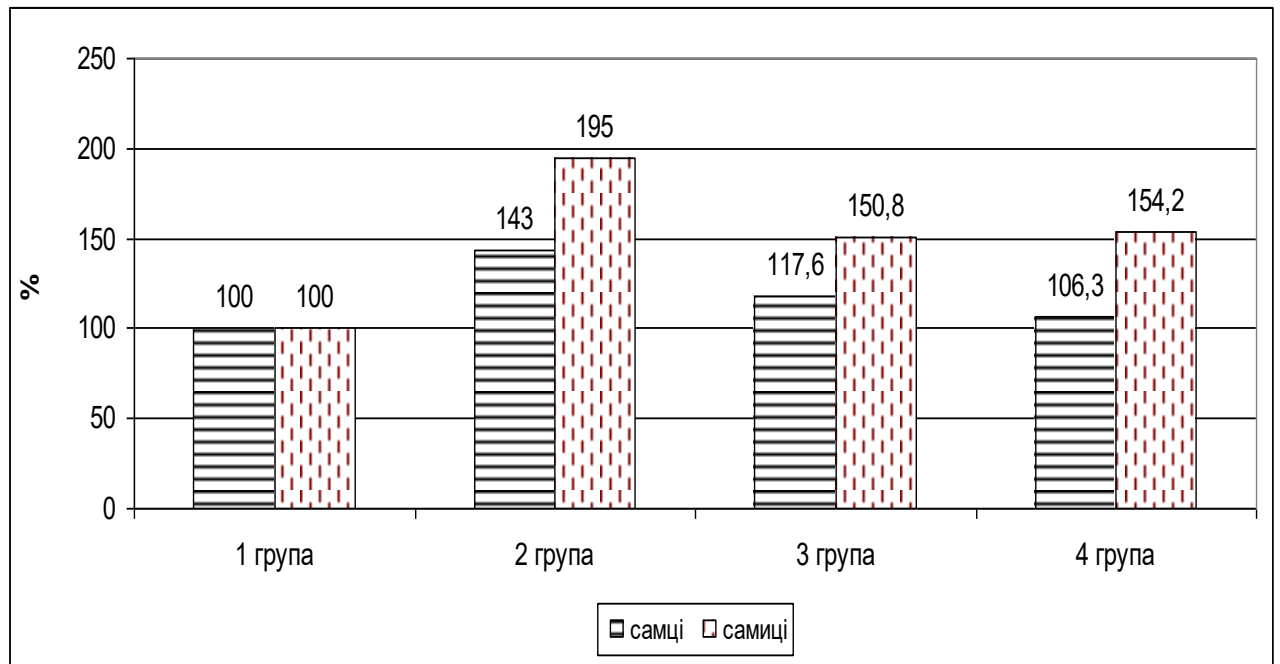


Рисунок 3.2. Зміни вмісту трієнових кон'югатів у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом.

Концентрація ОШ у самиць із стеатогепатозом збільшилася на 18,3 % ($p < 0,001$). У тварин-самиць, яким згодували міо-інозитол, порівняно з контролем, ОШ зросли на 38,7 % ($p < 0,001$), і були більшими, порівняно з 2 групою щурів, на 17,3 % ($p < 0,001$). У щурів 4 групи значення ОШ були вищими, порівняно з 1 групою тварин, на 31,0 % ($p < 0,001$), але не відрізнялася від показників щурів 2 і 3 груп.

При порівнянні показників у самців і самиць (рисунок 3.3) виявлено, що у контрольних щурів концентрації ОШ достовірно не відрізнялися. У самиць 2 групи, порівняно з самцями, відмічено більший на 25,4 % ($p < 0,001$) вміст ОШ, у 3 і 4 групах достовірної різниці між ними не виявлено.

Концентрація ТБК-активних продуктів, порівняно з контролем, у щурів-самців із стеатогепатозом підвищилася на 77,2 % ($p < 0,001$) (таблиця 3.2). У тварин, яким згодували міо-інозитол вміст ТБК-активних продуктів, порівняно з контролем, зріс на 22,7 % ($p < 0,001$), але був меншим порівняно з 2 групою щурів, на 30,7 % ($p < 0,001$). У щурів 4 групи значення ТБК-активних

продуктів були вищими, порівняно з 1 групою тварин, на 13,2 % ($p < 0,001$), але меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 36,1 % ($p < 0,001$), і не відрізнялася від показників щурів 3 групи.

Таблиця 3.2 – Зміни вторинних показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом ($M \pm \sigma$, $n=10$)

| Група тварин | Показник | |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| | ОШ, ум.од./мл | ТБК-ап, мкмоль/л |
| Самці | | |
| 1 Контроль (Інтакtnі) | 1,53 ± 0,14 | 1,67 ± 0,15 |
| 2 Стеатогепатоз | 1,34 ± 0,15 | 2,96 ± 0,17 [*] |
| 3 Міо-інозитол | 1,81 ± 0,12 ^{*,**} | 2,05 ± 0,18 ^{*,**} |
| 4 Стеатогепатоз + міо-інозитол | 1,79 ± 0,13 ^{**} | 1,89 ± 0,17 ^{*,**} |
| Самиці | | |
| 1 Контроль (Інтакtnі) | 1,42 ± 0,12 | 1,46 ± 0,11 |
| 2 Стеатогепатоз | 1,68 ± 0,11 ^{*,***} | 2,82 ± 0,12 [*] |
| 3 Міо-інозитол | 1,97 ± 0,09 ^{*,**} | 1,98 ± 0,15 ^{*,**} |
| 4 Стеатогепатоз + міо-інозитол | 1,86 ± 0,10 [*] | 2,17 ± 0,11 ^{*,**,*} |
| Примітки: 1. * – вірогідні відмінності з контролем; 2. ** – вірогідні відмінності з тваринами групи 2; 3. *** – вірогідні відмінності з самцями; 4. # – вірогідні відмінності з тваринами групи 3. | | |

Концентрація ТБК-активних продуктів, порівняно з контролем, у щурів-самиць із стеатогепатозом підвищилася на 93,1 % ($p < 0,001$) (таблиця 3.2). У тварин, яким згодовували міо-інозитол вміст ТБК-активних продуктів, порівняно з контролем, зріс на 35,6 % ($p < 0,001$), але був меншим порівняно з 2 групою щурів, на 30,0 % ($p < 0,001$). У щурів 4 групи значення ТБК-активних

продуктів були вищими, порівняно з 1 групою тварин, на 48,6 % ($p < 0,001$), але меншими, порівняно з 2 групою щурів, на 23,0 % ($p < 0,001$), і не відрізнялася від показників щурів 3 групи.

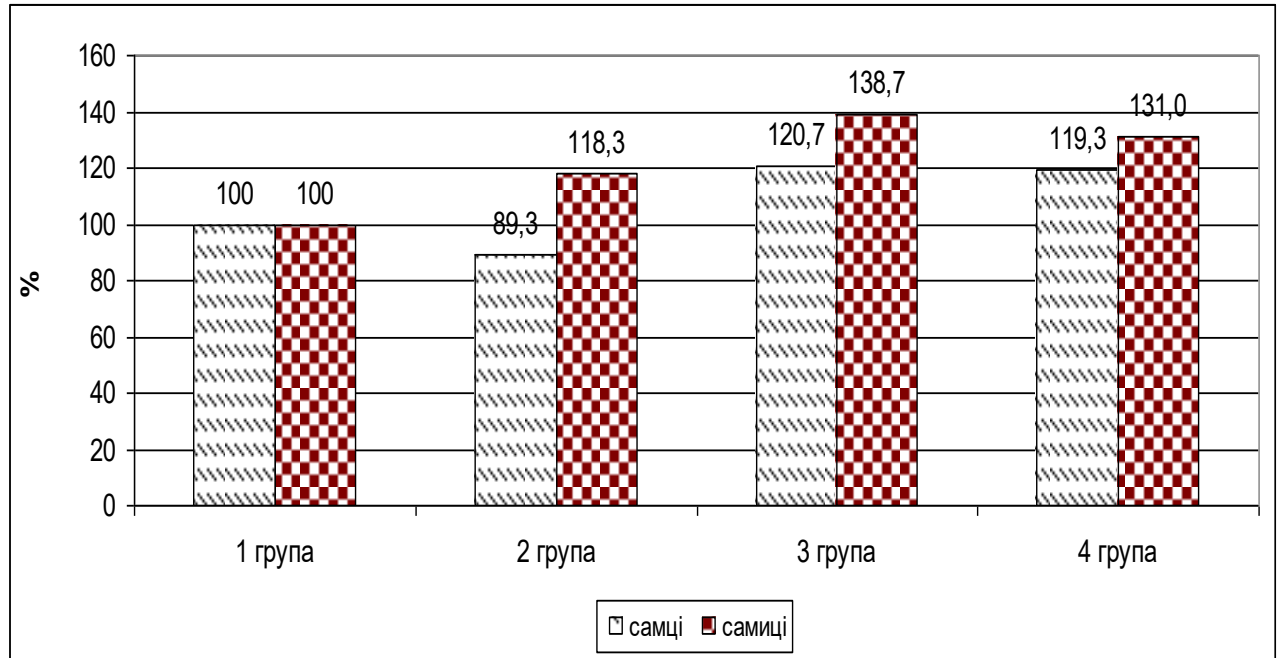


Рисунок 3.3. Зміни вмісту основ Шиффа у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом.

При порівнянні показників самців і самиць (рисунок 3.4) виявлено, що у контрольних щурів концентрації ТБК-активних продуктів достовірно не відрізнялися. Також не відмічено достовірної різниці між показниками самиць і самців 2 і 3 груп. Тільки у самиць 4 групи, порівняно з самцями, виявлено більший на 14,8 % ($p < 0,001$) вміст ТБК-активних продуктів.

Отже, у вихідному стані, в інтактних тварин, вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів однаковий як у самців, так і у самиць. Міо-інозитол викликає інтенсифікацію процесів утворення продуктів пероксидного окиснення ліпідів, що більше виражено у самиць (достовірно більше підвищується вміст ДК). При стеатогепатозі найбільше активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів, що значно вираженіше у самиць (достовірно більше підвищується вміст ДК, ТК, ОШ). Лікування тварин міо-інозитолом

спричинює зменшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ДК, ТК, ТБК-активних продуктів) у всіх тварин, але менше накопичення ДК, ТК і ТБК-активних продуктів відмічено у самців.

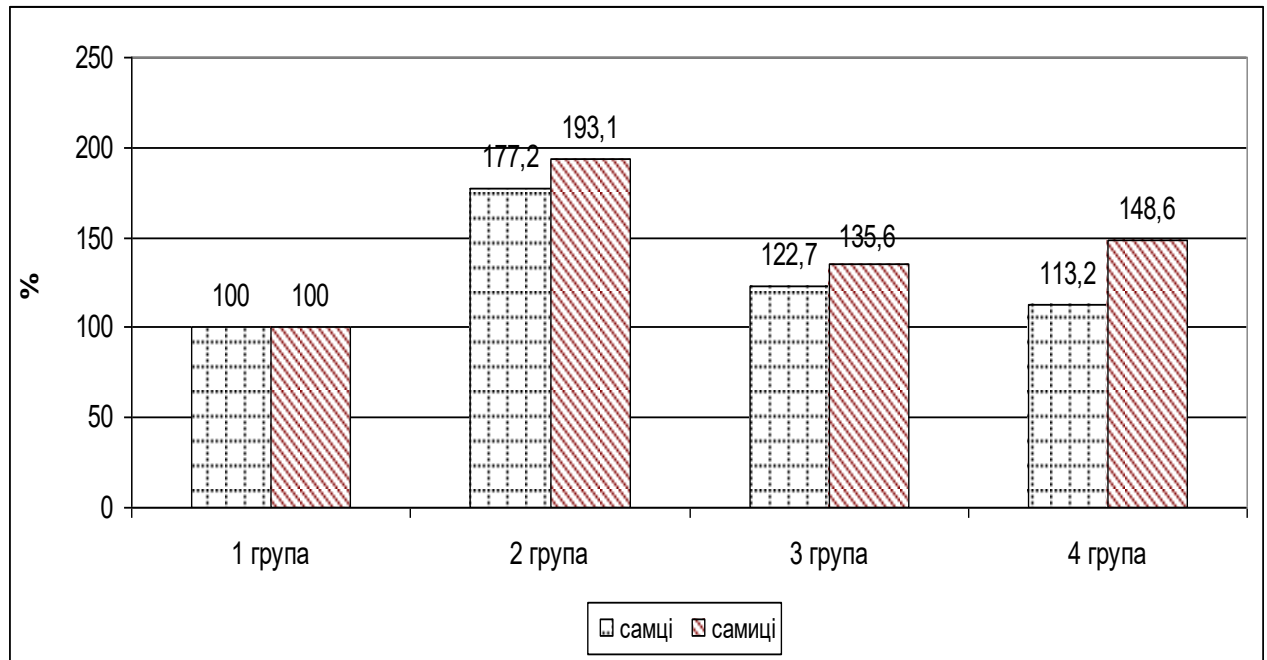


Рисунок 3.4. Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом.

Про інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів можна робити висновок, враховуючи антиоксидантну активність, зокрема супероксиддисмутазну і каталазну. Саме ці ферменти приймають участь у інактивації первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

3.2 Антиоксидантна активність у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і її зміни при дії міо-інозитулу

Супероксиддисмутазна активність у щурів-самців із стеатогепатозом, порівняно з контролем, зменшилася на 14,4 % ($p < 0,001$), а каталазна – на 14,1 % ($p < 0,001$) (таблиця 3.3). У тварин, яким згодовували міо-інозитол, порівняно з контролем, супероксиддисмутазна активність зросла на 17,9 % ($p < 0,001$), і була

більшою порівняно з 2 групою щурів, на 37,8 % ($p < 0,001$). Каталазна активність у цій групі тварин виявилися вищою, порівняно з контрольними щурами на 18,0 % ($p < 0,001$), а порівняно з тваринами із стеатогепатозом – на 37,3 % ($p < 0,001$). У щурів 4 групи значення супероксиддисмутазної активності було меншим, порівняно з 3 групою тварин, на 18,1 % ($p < 0,001$). Каталазна активність теж була меншою, порівняно з 3 групою тварин, на 24,5 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.3 – Зміни антиоксидантної активності у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом ($M \pm \sigma$, $n=10$)

| Група тварин | Показник | |
|--|---|-------------------------------|
| | Супероксиддисмутазна активність, пит.од./мл | Каталазна активність, мкат/л |
| Самці | | |
| 1 Контроль (Інтакtnі) | $2,01 \pm 0,15$ | $0,128 \pm 0,010$ |
| 2 Стеатогепатоз | $1,72 \pm 0,13^*$ | $0,110 \pm 0,008^*$ |
| 3 Міо-інозитол | $2,37 \pm 0,14^{*,**}$ | $0,151 \pm 0,012^{*,**}$ |
| 4 Стеатогепатоз + міо-інозитол | $1,94 \pm 0,11^\#$ | $0,114 \pm 0,009^\#$ |
| Самиці | | |
| 1 Контроль (Інтакtnі) | $2,39 \pm 0,11^{***}$ | $0,156 \pm 0,009^{***}$ |
| 2 Стеатогепатоз | $2,01 \pm 0,11^{*,***}$ | $0,132 \pm 0,007^{*,***}$ |
| 3 Міо-інозитол | $2,51 \pm 0,10^{*,**}$ | $0,177 \pm 0,010^{*,**,*}$ |
| 4 Стеатогепатоз + міо-інозитол | $2,21 \pm 0,08^{*,**,*},\#$ | $0,148 \pm 0,008^{*,**,*},\#$ |
| Примітки: 1. * – вірогідні відмінності з контролем; 2. ** – вірогідні відмінності з тваринами групи 2; 3. *** – вірогідні відмінності з самцями; 4. # – вірогідні відмінності з тваринами групи 3. | | |

Супероксиддисмутазна активність у щурів-самиць із стеатогепатозом, порівняно з контролем, зменшилася на 15,9 % ($p < 0,001$), а каталазна активність

– на 15,4 % ($p < 0,001$) (таблиця 3.3). У тварин, яким згодовували міо-інозитол, порівняно з контролем, супероксиддисмутазна активність зросла на 5,0 % ($p < 0,05$), і була більшою порівняно з 2 групою щурів, на 24,9 % ($p < 0,001$). Каталазна активність у цій групі тварин виявилася вищою, порівняно з контрольними щурами на 13,5 % ($p < 0,001$), а порівняно з тваринами із стеатогепатозом – на 34,1 % ($p < 0,001$). У щурів 4 групи значення супероксиддисмутазної активності було меншим, порівняно з контролем, на 7,5 % ($p < 0,05$), з 3 групою тварин – на 11,9 % ($p < 0,001$), але більшою, порівняно з 2 групою тварин, на 9,9 % ($p < 0,05$). Каталазна активність теж була меншою, порівняно з 3 групою тварин, на 16,4 % ($p < 0,001$), але більшою, порівняно з 2 групою щурів, на 12,1 % ($p < 0,001$).

При порівнянні показників самців і самиць (рисунок 3.5) виявлено, що у контрольних щурів супероксиддисмутазна активність була вищою у самиць на 18,9 % ($p < 0,001$). Також у самиць 2 групи супероксиддисмутазна активність була вищою на 16,9 % ($p < 0,001$), а у 3 – на 13,9 % ($p < 0,001$).

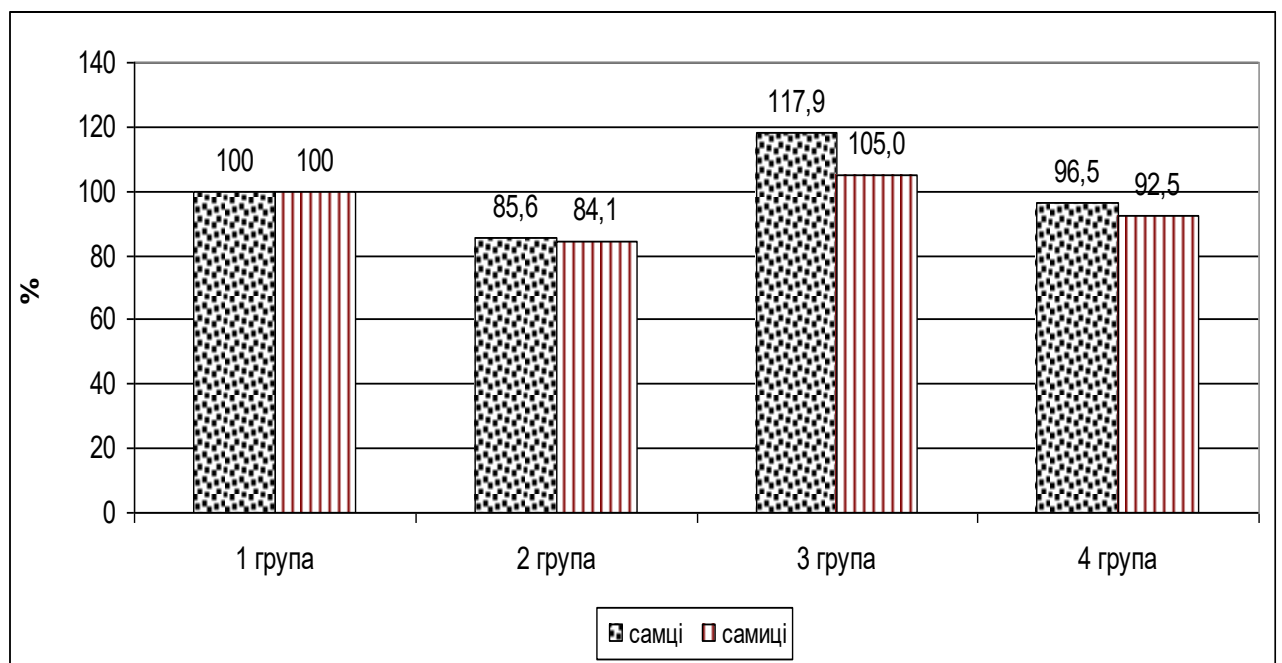


Рисунок 3.5. Зміни супероксиддисмутазної активності у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом.

При порівнянні показників самців і самиць (рисунок 3.6) виявлено, що у контрольних щурів каталазна активність була вищою у самиць на 21,9 % ($p < 0,001$). Також у самиць 2 групи каталазна активність була вищою на 20,0 % ($p < 0,001$), а у 3 – на 17,2 % ($p < 0,001$), а в 4 – на 29,8 % ($p < 0,001$).

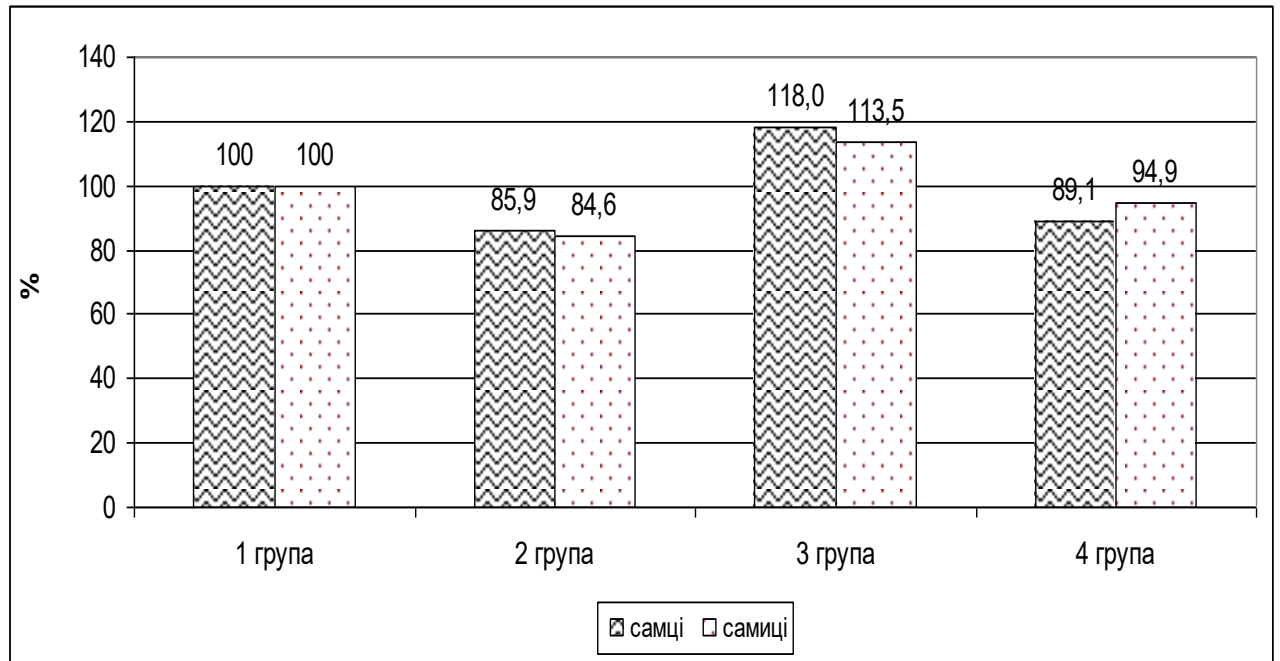


Рисунок 3.6. Зміни каталазної активності у сироватці крові щурів різної статі із стеатогепатозом і при лікуванні їх міо-інозитолом.

Отже, антиоксидантна активність зростає найбільше при застосуванні міо-інозитолу. При стеатогепатозі супероксиддисмутазна і каталазна активності зменшуються, а при лікуванні тварин із стеатогепатозом міо-інозитолом супероксиддисмутазна і каталазна активності у самців зростає і не відрізняються від значень контрольної групи щурів-самців. У тварин самиць каталазна активність достовірно не різниться від контрольних значень, а супероксиддисмутазна активність залишається меншою, порівняно з контролем, але значно вищою, порівняно із тваринами із стеатогепатозом, що вказує на відновлення ферментної ланки антиоксидантної системи.

Висновки до розділу.

1. В інтактних щурів різної статі вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів однаковий як у самців, так і у самиць, але у самиць вища антиоксидантна активність.

2. Міо-інозитол викликає зростання продуктів пероксидного окиснення ліпідів, що більше виражено у самиць (достовірно більше підвищується вміст ДК) і антиоксидантної активності.

3. При стеатогепатозі найбільше активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів, що значно вираженіше у самиць (достовірно більше підвищується вміст ДК, ТК, ОШ) та пригнічується супероксиддисмутазна і каталазна активності.

4. Лікування тварин міо-інозитолом спричинює зменшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ДК, ТК, ТБК-активних продуктів) у всіх тварин, але менше накопичення ДК, ТК і ТБК-активних продуктів відмічено у самців. Супероксиддисмутазна і каталазна активності у самців не відрізняються від значень контрольної групи щурів-самців. У самиць каталазна активність достовірно не різниться від контрольних значень, а супероксиддисмутазна активність менша, порівняно з контролем, але значно вища, порівняно із тваринами із стеатогепатозом.

Результати роботи висвітлено в друкованих працях [52-56]. Вони доповідалися на наукових форумах [54-56].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ МІО-ІНОЗИТОЛУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ІЗ СТЕАТОГЕПАТОЗОМ

Печінка інтактних щурів мала характерну для цього органа часточкову структуру (рисунок 4.1). Сполучнотканинні міжчасточкові перегородки були виражені слабо й мало помітні. Тільки у зоні портальних трактів, тобто саме там, де знаходяться гілки печінкової ворітної вени, печінкової артерії, лімфатичні капіляри та міжчасточкова жовчна протока, добре візуалізувалися прошарки пухкої сполучної тканини. У сполучній тканині, що знаходиться навколо портальних триад, добре візуалізувалися переважно фібробласти, також там же відмічено невелику кількість лімфоцитів і гістіоцитів. Просвіти артерій мали округлу форму, у них не спостерігалось еритроцитів, просвіти вен були неправильно овальної форми, з незначним кровонаповненням. Міжчасточкові жовчні протоки були вистелені призматичним епітелієм, без видимих особливостей, просвіти лімфатичних судин знаходилися у межах норми.

У кожній часточці гепатоцити формують печінкові балки, які радіально розходяться від центральної вени до периферії, що відмічено у наших мікропрепаратах. Цитоплазма частини гепатоцитів була забарвлена рівномірно, еозинофільно. Спостерігалася нормохромія ядер гепатоцитів, помірна кількість двоядерних гепатоцитів, що вказує на поділ клітин шляхом мітозу. У центрі печінкових часточок було видно помірно повнокровні центральні вени. Між печінковими балками візуалізувалися просвіти нерівномірно кровонаповнених синусоїдних капілярів. Зустрічалися клітини Купфера, ліпоцити та поодинокі великі гранулярні лімфоцити.

У щурів-самців із змодельованим стеатогепатозом (рис. 4.2) у гепатоцитах спостерігалось виражене накопичення жирових крапель різного розміру. Вони були розміщені дифузно. Самі клітини були збільшені у розмірах, переважно з одним ядром. Спостерігалася втрата чітко вираженої балкової структури печінки. Стеатоз виражений нерівномірно.

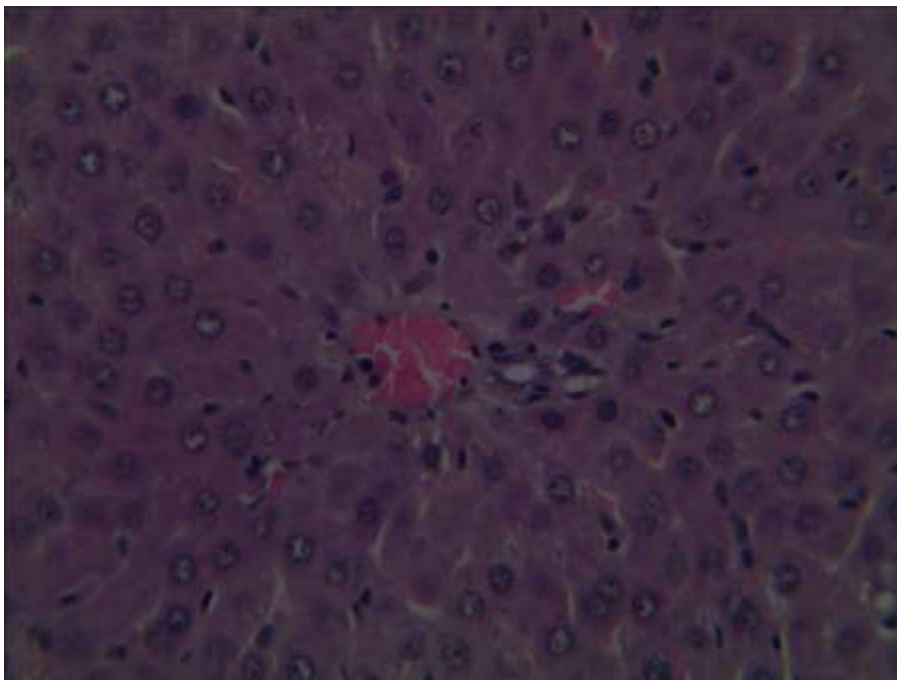


Рисунок 4.1. Печінка самиці контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x 200.

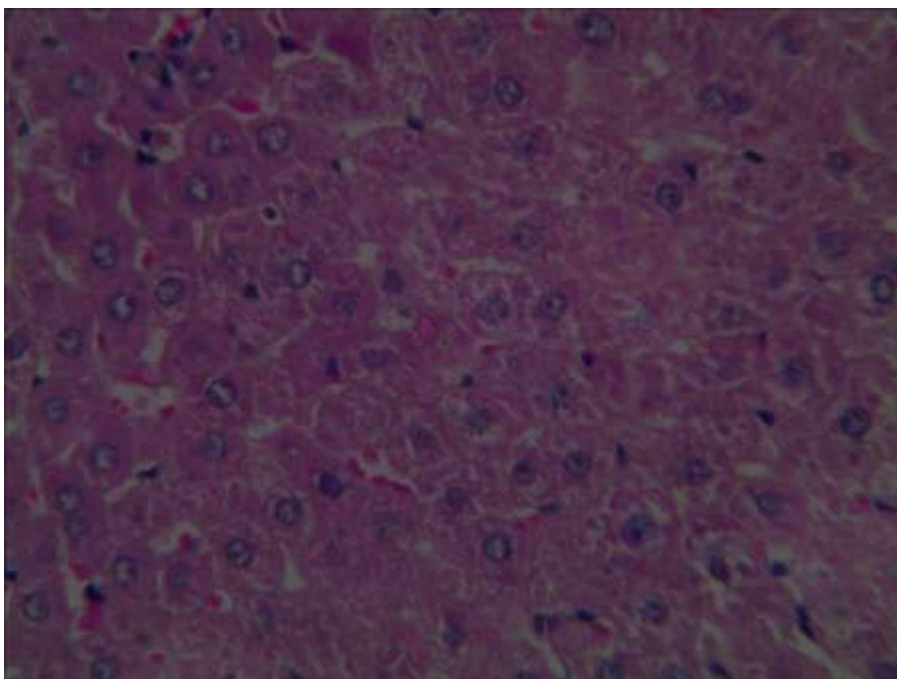


Рисунок 4.2. Печінка самця з стеатогепатозом. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x 200.

У самиць (рисунок 4.3) відмічено вираженіші зміни печінки. Ядра гепатоцитів мали різне забарвлення і розміри, місцями була порушена балкова

організація печінки, були поодинокі двоядерні клітини. Відмічено діapedез еритроцитів з капілярного русла у строму, вакуолізацію гепатоцитів. У гепатоцитах було помірно виражене накопичення переважно великих розмірів жирових крапель, розміщених дифузно.

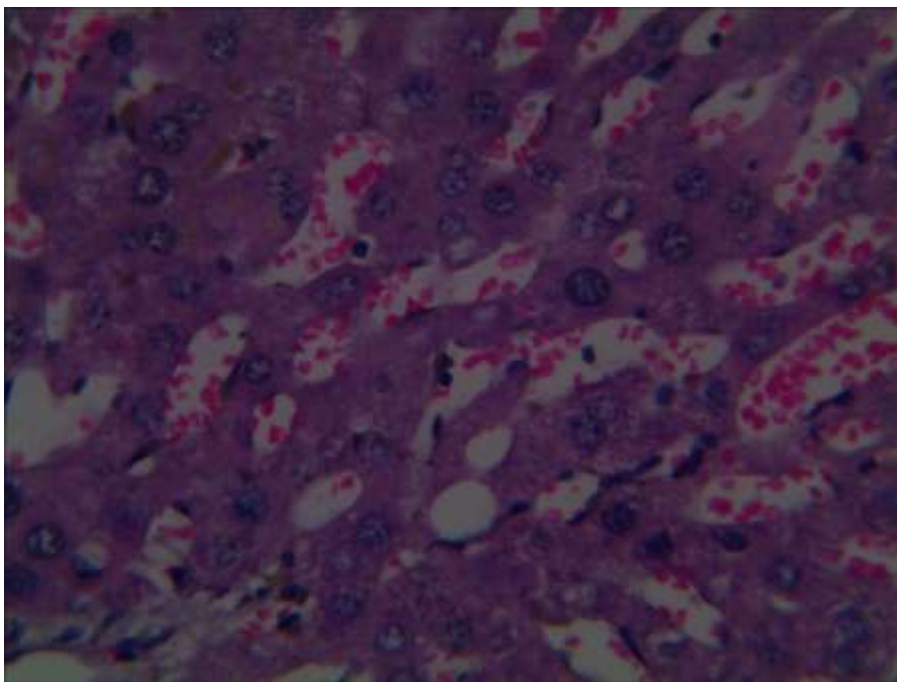


Рисунок 4.3. Печінка самиці з стеатогепатозом. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x 200.

У самців і самиць були незначні ознаки дистрофії, яка у самиць була вираженішою. Таке пошкодження гепатоцитів характеризується порушенням водно-електролітного балансу, збільшенням клітин у розмірах, розрідженням цитоплазми, збільшення окремих ядер, що свідчить на приєднання до дистрофічних процесів запальної реакції, що може вказувати на приєднання стеатогепатиту, тобто поглиблення розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки.

Гістологічна картина печінки тварин, яким вводили міо-інозитол (рисунок 4.4) вказує на нормальну часточкову структуру. Печінкові балки на препаратах збережені, між ними видно просвіти нерівномірно кровонаповнених

синусоїдних капілярів, міжчасточкові перегородки сполучної тканини слабо виражені. У сполучній тканині, розміщеній навколо портальних триад, візуалізуються фібробласти, подекуди – лімфоцити, гістіоцити. У просвітах вен спостерігалось кровонаповнення. Міжчасточкові жовчні протоки і просвіти лімфатичних судин були у нормі. Цитоплазма гепатоцитів забарвлена еозинофільно рівномірно, ядра – нормохромно. Зустрічалися клітини Купфера. Відмічено помірну кількість двоядерних гепатоцитів.

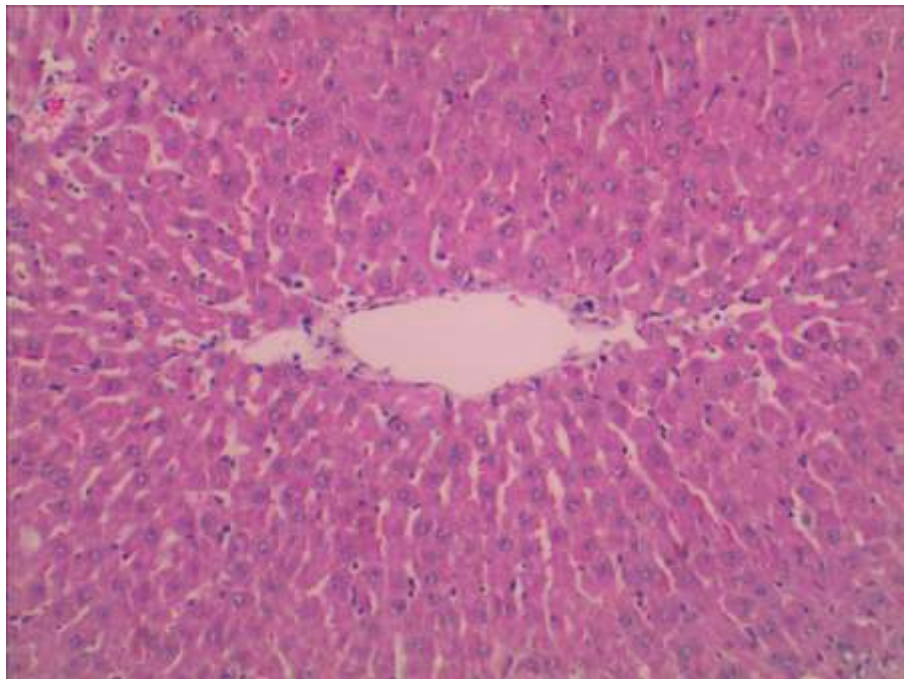


Рисунок 4.4. Печінка самця з міо-інозитолом. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x 100.

У препаратах самців, яким моделювали стеатогепатоз і лікували їх міо-інозитолом (рисунок 4.5), відмічено відновлення балкової структури печінки. Міжчасточкові перегородки сполучної тканини у препаратах були слабо виражені. У сполучній тканині видно фібробласти, поодинокі лімфоцити та більше, ніж у контролі гістіоцитів. У просвітах судин спостерігалось незначне кровонаповнення. Цитоплазма гепатоцитів була забарвлена нерівномірно, від еозинофільної до слабо-базофільної, ядра також мали неоднорідне забарвлення.

Ознаки балонної дистрофії були відсутні, але подекуди зустрічалися клітини з вкрапленнями жиру.

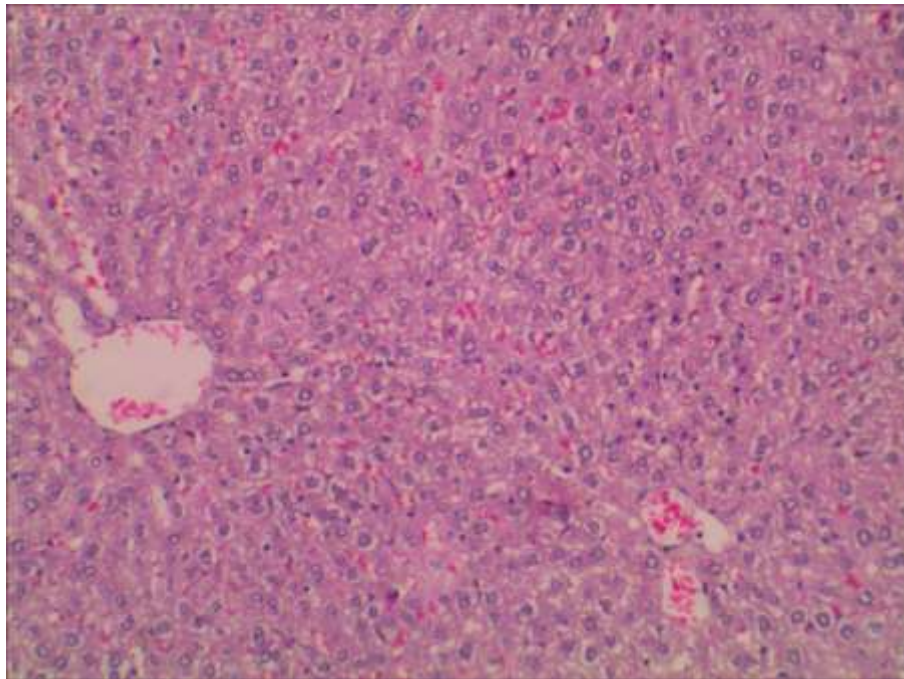


Рисунок 4.5. Печінка самця з стеатогепатозом, лікованого міо-інозитолом. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x 100.

У препаратах печінки самиць, яким моделювали стеатогепатоз і лікували їх міо-інозитолом (рисунок 4.6), відмічено порушення з незначним відновленням балкової структури печінки. Міжчасточкові перегородки сполучної тканини у препаратах були не виражені. Цитоплазма гепатоцитів була забарвлена нерівномірно, з дрібними вкрапленнями ліпідів, ядра також мали неоднорідне забарвлення. Відмічено зменшення ознак дистрофії, ще були клітини з великими вкрапленнями жиру, відновлювалися двоядерні гепатоцити.

У 4 групі тварин, порівняно з 2, ознаки стеатогепатозу були значно меншими. У самців практично відновлювалася структура печінки, у самиць – зберігалися залишкові явища стеатогепатозу, оскільки в окремих гепатоцитах видно накопичення жирових крапель. Такі клітини розміщувалися дифузно, їх

кількість була незначною, в основному їх можна було побачити поблизу печінкових триад, тобто по центру печінкових балок.

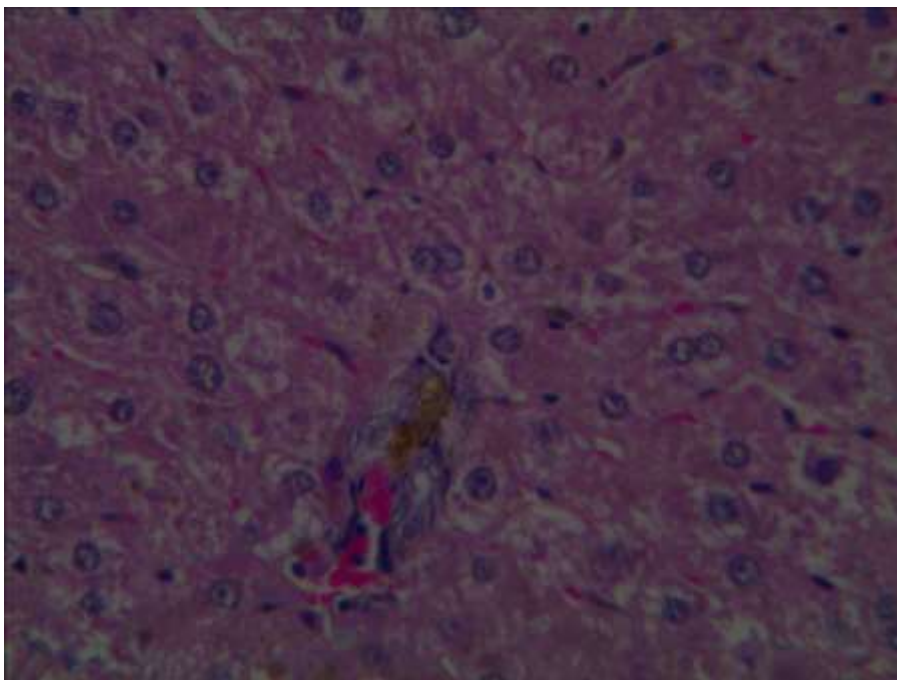


Рисунок 4.6. Печінка самиці з стеатогепатозом, лікованої міо-інозитолом. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x 200.

Висновки до розділу.

1. При моделюванні стеатогепатозу відмічено морфологічні зміни, які вказували на розвиток дифузного стеатогепатозу із початковими ознаками стеатогепатиту.

2. Лікування тварин міо-інозитолом спричинює значне зменшення морфологічних ознак стеатогепатозу у самиць, і повне зникнення ознак стеатогепатозу у самців.

ВИСНОВКИ

1. В контрольних тварин, вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів однаковий як у самців, так і у самиць. Міо-інозитол викликає інтенсифікацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, що більше виражено у самиць (достовірно більше підвищується вміст дієнових кон'югатів). При стеатогепатозі процеси пероксидного окиснення ліпідів активуються найбільше, що значно вираженіше у самиць (достовірно більше підвищується вміст дієнових і трієнових кон'югатів, основ Шиффа). Лікування тварин міо-інозитолом спричинює зменшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів) у всіх тварин, але їх менше накопичення відмічено у самців.

2. Антиоксидантна активність зростає найбільше при застосуванні міо-інозитулу. При стеатогепатозі супероксиддисмутазна і каталазна активності зменшуються, а при лікуванні тварин із стеатогепатозом міо-інозитолом супероксиддисмутазна і каталазна активності у самців підвищуються і не відрізняються від значень контрольної групи щурів-самців. У самиць каталазна активність достовірно не різниться від контрольних значень, а супероксиддисмутазна активність менша, порівняно з контролем, але вища, порівняно із тваринами із стеатогепатозом.

3. При моделюванні стеатогепатозу вімічено морфологічні зміни, які вказують на розвиток дифузного стеатогепатозу печінки. Лікування тварин міо-інозитолом спричинює значне зменшення морфологічних ознак стеатогепатозу у самиць, і повне відновлення органу у самців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Звягінцева Т.Д., Чернобай А.І. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки: фокус на метаболічні порушення та їх корекцію. Здоров'я України. Health.ua.com «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». 2021;4(62). https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Gastro_4_2021/Gastro_4_2021_str_15_16.pdf
2. Неміш І.Л. Метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки: чому слід враховувати рівень амонію навіть на початкових етапах. Український медичний часопис. 2 (160) – III/IV 2024 DOI: 10.32471/umj.1680-3051.160.253277 <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2024/04/5431.pdf>
3. MAFLD predicts cardiovascular disease risk better than MASLD / Z. Pan, G. Shiha, G. Esmat [et al.] // Liver Int. 2024 Apr 20. doi: 10.1111/liv.15931.
4. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study / Y. Chang, S. Ryu, K.C. Sung [et al.] // Gut. 2019;68(9):1667-1675. doi:10.1136/gutjnl-2018-3176663.
5. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary calcification depending on sex and obesity / S.H. Kim, H.Y. Park, H.S. Lee [et al.] // Sci. Rep. 2020;10(1):1025. doi: 10.1038/s41598-020-57894-y
6. Gender differences in non-alcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents: a large cross-sectional study / B. Jin, Z. Wu, S. Wang [et al.] // Hepatol. Int. 2024;18(1):179-187. doi: 10.1007/s12072-023-10596-9.
7. Cianci A., Vitale S.G. D-Chiro-inositol and PCOS: between myth and reality. The never-ending story. Int. J. Food Sci. Nutr. 2022;73(5):565-570. doi: 10.1080/09637486.2022.2029830.
8. Maternal mood, anxiety and mental health functioning after combined myo-inositol, probiotics, micronutrient supplementation from preconception: Findings

from the NiPPeR RCT / S. El-Heis, S.J. Barton, H.F. Chang [et al.] // *Psychiatry Res.* 2024;334:115813. doi: 10.1016/j.psychres.2024.115813.

9. Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. Jamilian, M. Jamilian, F. Foroozanfard [et al.] // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2018;39(4):307-314. doi: 10.1080/0167482X.2017.1383381.

10. Effectiveness of a Food Supplement Based on Glucomannan, D-Chiro-Inositol, Cinnamomum zeylanicum Blume and Inulin in Patients with Metabolic Syndrome / R. Citarrella, R. Chianetta, S. Amodeo [et al.] // *Nutrients.* 2024;16(2):249. doi: 10.3390/nu16020249.

11. Inositols and metabolic disorders: From farm to bedside / M. Caputo, E. Bona, I. Leone [et al.] // *J. Tradit. Complement. Med.* 2020;10(3):252-259. doi: 10.1016/j.jtcme.2020.03.005.

12. Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study / G. Kachhawa, K.V. Senthil Kumar, V. Kulshrestha [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2022;158(2):278-284. doi: 10.1002/ijgo.13971.

13. The effect of metformin and myoinositol on metabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome: role of body mass and adiponectin in a randomized controlled trial / V. Soldat-Stanković, S. Popović-Pejičić, S. Stanković [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* 2022;45(3):583-595. doi: 10.1007/s40618-021-01691-5.

14. Impact of myoinositol with metformin and myoinositol alone in infertile PCOS women undergoing ovulation induction cycles - randomized controlled trial / P. Prabhakar, R. Mahey, M. Gupta [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(4):332-336. doi: 10.1080/09513590.2020.1810657.

15. Daily phytate intake increases adiponectin levels among patients with diabetes type 2: a randomized crossover trial / P. Sanchis, P. Calvo, A. Pujol [et al.] // *Nutr. Diabetes.* 2023;13(1):2. doi: 10.1038/s41387-023-00231-9.

16. Efficacy of myoinositol in treatment of gestational diabetes mellitus in Asian Indian women: A pilot randomized clinical trial / V. Kulshrestha, S. Balani, G. Kachhawa [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod. Biol.* 2021;260:42-47. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.017.

17. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. Inositols: from established knowledge to novel approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10575. doi: 10.3390/ijms221910575.

18. Inositol Inclusion Affects Growth, Body Composition, Antioxidant Performance, and Lipid Metabolism of Largemouth Bass (*Micropterus salmoides*) / Y. Xu, Y. Gong, S. Li [et al.] // *Aquac. Nutr.* 2024;2024:9944159. doi: 10.1155/2024/9944159.

19. Albalawi S.S., Aljabri A., Alshibani M., Al-Gayyar M.M. The involvement of calcium channels in the endoplasmic reticulum membrane in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cureus.* 2023;15(11):e49150. doi: 10. Gao W, Wang Y, Liu S, Li G, Shao 7759/cureus.49150.

20. Inositol-requiring enzyme 1alpha and c-Jun N-terminal kinase axis activation contributes to intracellular lipid accumulation in calf hepatocytes / W. Gao, Y. Wang, S. Liu [et al.] // *J. Dairy Sci.* 2024;107(5):3127-3139. doi: 10.3168/jds.2022-23189.

21. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? / S. Rostami, S. Arefhosseini, H. Tutunchi [et al.] // *Food Sci. Nutr.* 2023;12(2):1279-1289. doi: 10.1002/fsn3.3842.

22. A window on cyclitols: characterization and analytics of inositols / H. Al-Suod, M. Ligor, I.A. Rațiu [et al.] // *Phytochem. Lett.* 2017;20:507-519. doi: 10.1016/j.phytol.2016.12.009

23. Józwiak M., Józwiak M., Teng C., Józwiak M., Battaglia F.C. Human breast milk sugars and polyols over the first 10 puerperium days. *Am. J. Hum. Biol.* 2013;25(2):198-204. doi: 10.1002/ajhb.22352

24. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528.

25. Holub B.J. The nutritional significance, metabolism, and function of myo-inositol and phosphatidylinositol in health and disease. *Adv. Nutr. Res.* 1982, 4, 107–141.
26. Schneider S. Inositol transport proteins *FEBS Letters.* 2015;589(10):1049-58. doi: 10.1016/j.febslet.2015.03.012.
27. Results from the International Consensus Conference on Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS / F. Facchinetti, M. Bizzarri, S. Benvenga [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015;195:72-76. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.024
28. Asplin I., Galasko G., Lerner J. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type ii diabetic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993;90(13):5924-8. doi: 10.1073/pnas.90.13.5924.
29. Genazzani A.D., Genazzani A.R. Polycystic ovary syndrome as metabolic disease: new insights on insulin resistance. *touchREV Endocrinol.* 2023;19(1):71-77. doi: 10.17925/EE.2023.19.1.71.
30. Polycystic Ovary Syndrome: Features, Diagnostic Criteria and Treatments / V. Unfer, S. Proietti, G. Gullo [et al.] // *Endocrinol. Metab. Syndr.* 2014;3:3. doi: 10.4172/2161-1017.1000136
31. Inositols: from established knowledge to novel approaches / Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10575. doi: 10.3390/ijms221910575.
32. Krishnan A., Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *J. Endocrinol.* 2017, 232, R99–R113. doi: 10.1530/JOE-16-0405
33. Sodium/Myo-inositol Cotransporter 1 and Myo-inositol Are Essential for Osteogenesis and Bone Formation / Z. Dai, S.K. Chung, D. Miao [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* 2011;26:582-590. doi: 10.1002/jbmr.240.

34. The healing-promoting properties of selected cyclitols – a review / A. Owczarczyk-Saczonek, L. Lahuta, M. Ligor [et al.] // *Nutrients* 2018; *10*:1891. doi: 10.3390/nu10121891.
35. Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. correlations with metabolic disorders / S. Dinicola, M. Minini, V. Unfer [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2017; *18*(10):2187. doi: 10.3390/ijms18102187.
36. A window on cyclitols: Characterization and analytics of inositols / H. Al-Suod, M. Ligor, I.-A. Rațiu [et al.] // *Phytochem. Lett.* 2017; *20*:507-519. doi: 10.1016/j.phytol.2016.12.009
37. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease / T. Jensen, M.F. Abdelmalek, S. Sullivan [et al.] // *J. Hepatol.* 2018; *68*(5):1063-1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.
38. Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / X. Yin, X. Guo, Z. Liu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2023; *24*:2844. doi: 10.3390/ijms24032844.
39. Dietary fructose reduction improves markers of cardiovascular disease risk in Hispanic-American adolescents with NAFLD / R. Jin, J.A. Welsh, N.A. Le [et al.] // *Nutrients*. 2014; *6*(8):3187-201. doi: 10.3390/nu6083187.
40. Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome / M.A. Lanaspa, T. Ishimoto, N. Li [et al.] // *Nat. Commun.* 2013; *4*:2434. doi: 10.1038/ncomms3434
41. Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans / V. Lecoultrre, L. Egli, G. Carrel [et al.] // *Obesity* 2013, *21*, 782–785. doi: 10.1002/oby.20377
42. Magee N., Zou A., Zhang, Y. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells. *Biomed. Res. Int.* 2016; *5170402*. doi: 10.1155/2016/5170402
43. Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal

degradation of Tlr4 / G.-N. Zhao, P. Zhang, J. Gong [et al.] // *Nat. Med.* 2017;23:742-752.

44. Harjumaki R., Pridgeon C.S., Ingelman-Sundberg M. CYP2E1 in Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Injury. Roles of ROS, Reactive Intermediates and Lipid Overload. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:8221.

45. The indole derivative NecroX-7 improves nonalcoholic steatohepatitis in ob/ob mice through suppression of mitochondrial ROS/RNS and inflammation / H.K. Chung, Y.K. Kim, J.-H. Park [et al.] // *Liver Int.* 2015;35:1341-1353.

46. Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models / G. Biczó, E.T. Vegh, N. Shalbueva [et al.] // *Gastroenterology.* 2018;154:689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012.

47. Костюк О.А., Денефіль О.В., Головата Т.К. Зміни біохімічних показників у крові високо-та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі. *Медична та клінічна хімія.* 2018;20(3):125-132. doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9578

48. Bevilacqua A. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model / A. Bevilacqua, J. Dragotto, A. Giuliani, M. Bizzarri // *J. Cell Physiol.* 2019;234:9387-9398. <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>

49. Влізло В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ, 2012;764 с.

50. Стефанова О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. К.: Авіценна, 2001. 527 с.

51. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології: [навч. посібник]. Житомир: Полісся, 2015;286 с.

52. Денефіль О.В., Мозгова Є.В., Ланова Н.М., Покришко А.О. Зміни активності процесів пероксидного окиснення ліпідів у щурів із стеатогепатозом

та корекція його міо-інозитолом. Медична та клінічна хімія. 2023;(2):34-38.
<https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13970>

53. Денефіль О.В., Мозгова Є.В., Ланова Н.М., Вервега Б.М. Зміни показників окисної модифікації протеїнів та активності антиоксидантів у крові щурів різної статі зі стеатогепатозом і корекція їх міо-інозитолом. Медична та клінічна хімія. 2023;(4):45-49. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14373>

54. Денефіль О.В., Ланова Н.М. Механізм впливу інозитулу на пероксидне окиснення ліпідів у щурів із стеатогепатозом // Матеріали VI науково-практичної Internet конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» 16 листопада 2023 р. Харків-Україна. С. 180-181.

55. Балк В.Я., Мозгова Є.В., Ланова Н.М. Вплив інозитулу на розвиток оксидативного стресу у щурів різної статі із стеатогепатозом. Тези доповідей 93 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», Івано-Франківськ, 28-30 березня 2024 року. Івано-Франківськ, 2024. С. 81.

56. Балк В., Мозгова Є., Ланова Н. Особливості розвитку оксидативного стресу при стеатогепатозі у щурів різної статі та корекція його міо-інозитолом. Тези доповідей XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського). Укрмедкнига, Тернопіль, 8-10 квітня 2024. С. 279-280.

Додатки

Список опублікованих робіт

1. Денефіль О. В., Мозгова Є. В., Ланова Н. М., Покришко А. О. Зміни активності процесів пероксидного окиснення ліпідів у щурів із стеатогепатозом та корекція його міо-інозитолом. *Медична та клінічна хімія*, 2023, (2), 34–38. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13970>

2. Денефіль О. В., Мозгова Є. В., Ланова Н. М., Вервега Б. М. Зміни показників окисної модифікації протеїнів та активності антиоксидантів у крові щурів різної статі зі стеатогепатозом і корекція їх міо-інозитолом. *Медична та клінічна хімія*, 2023. (4), 45–49. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14373>

3. Денефіль О. В., Ланова Н. М. Механізм впливу інозитулу на пероксидне окиснення ліпідів у щурів із стеатогепатозом // Матеріали VI науково-практичної Internet конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» 16 листопада 2023 р. Харків-Україна. С. 180-181. (усна доповідь)

4. Балк В. Я., Мозгова Є. В., Ланова Н. М. Вплив інозитулу на розвиток оксидативного стресу у щурів різної статі із стеатогепатозом. Тези доповідей 93 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації», Івано-Франківськ, 28-30 березня 2024 року. Івано-Франківськ, 2024. С. 81. (усна доповідь)

5. Балк В., Мозгова Є., Ланова Н. Особливості розвитку оксидативного стресу при стеатогепатозі у щурів різної статі та корекція його міо-інозитолом. Тези доповідей XXVIII конгресу студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (присвяченого 170-літтю з дня народження І.Я. Горбачевського). Укрмедкнига, Тернопіль, 8-10 квітня 2024. С. 279-280. (усна доповідь)