

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

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МДИНАРАДЗЕ Олеся Вікторівна

УДК 612.015.1-02:616.36-003.826-085.356:577.164.1]-092.9(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ
В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГЕПАТОЗОМ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ІНОЗИТОЛОМ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Мдинарадзе О. В.

Науковий керівник: Денефіль Ольга Володимирівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2024

АНОТАЦІЯ

Мдинарадзе О. В. Статеві особливості окиснювальних процесів в організмі щурів з експериментальним гепатозом та їх корекція інозитолом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

Дисертація присвячена з'ясуванню патогенетичної ролі окиснювального стресу у механізмах пошкодження печінки і шкіри тварин різної статі при розвитку експериментального стеатогепатозу, зумовленого фруктозою, та проведенню корекції препаратами інозитолу.

Усі тварини – самці і самиці – були поділені на 9 експериментальних груп: 1 – контроль (інтактні тварин), 2 – щури, яким 2 місяці вводили інтрагастрально міо-інозитол з розрахунку 400 мг/кг маси тварини, 3 – щури, яким 2 місяці вводили інтрагастрально D-chiro-інозитол з розрахунку 30 мг/кг маси тварини, 4 – щури з експериментальним гепатозом, індукованим 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців з 2 місячним вживанням після цього для пиття води, 5 – щури з експериментальним гепатозом, індукованим 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців, і корекція його 2 місяці міо-інозитолом, 6 – щури з експериментальним гепатозом, індукованим 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців, і корекція його 2 місяці D-chiro-інозитолом, 7 – щури з експериментальним гепатозом, індукованим 20 % розчином фруктози впродовж 4 місяців, 8 – щури з експериментальним гепатозом, індукованим 20 % розчином фруктози впродовж 4 місяців, і

корекція його останні 2 місяці міо-інозитолом, 9 – щури з експериментальним гепатозом, індукованим 20 % розчином фруктози впродовж 4 місяців, і корекція його останні 2 місяці D-шіро-інозитолом. Розвиток експериментального стеатогепатозу підтверджували морфологічно. Усі дослідження проводили відразу після завершення зазначеного терміну експерименту.

За експериментального стеатогепатозу, індукованого фруктозою, виявлено статеві особливості активації окиснювальних процесів у печінці щурів, ступінь якої залежить від тривалості вживання фруктози. При 2-місячному питті фруктози у печінці самців, порівняно з самицями, на тлі активації супероксиддисмутазної та каталазної активності відмічають більше накопичення дієнових кон'югатів (на 35,2 %, $p < 0,001$) і фракцій окисномодифікованих протеїнів (при довжині хвилі 370 нм на 38,8 %, $p < 0,001$, 430 нм – на 39,0 %, $p < 0,001$). У самиць даної групи, вміст ТБК-активних продуктів відносно контролю зростає у 4,4 раза ($p < 0,001$) у самців – у 3,4 раза ($p < 0,001$), нітрит-аніону, відповідно, у 2,9 раза ($p < 0,001$) і у 4,3 раза ($p < 0,001$). Вживання фруктози впродовж 4 місяців у тварин обох статей поглиблює розвиток оксидативного стресу, причому у самців, порівняно з самицями, суттєво вищим стає вміст дієнових і трієнових кон'югатів (на 20,8 %, $p < 0,001$, і на 40,4 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (при довжині хвилі 370 нм на 21,3 %, $p < 0,001$, 430 нм – на 41,0 %, $p < 0,001$), а у основ Шиффа (у 2,2 раза, $p < 0,001$).

У шкірі щурів з експериментальним стеатогепатозом, індукованим фруктозою, активуються окиснювальні процеси, ступінь яких залежить від тривалості вживання фруктози та статі. При індукуванні фруктозою впродовж 2-х місяців стеатогепатозу у шкірі самиць, порівняно з самцями, накопичується більше дієнових кон'югатів (на 25,4 %, $p < 0,001$), вища супероксиддисмутазна активність (на 20,2 %, $p < 0,001$), менше реагентів до тіобарбітурової кислоти, основ Шиффа (на 22,4 %, $p < 0,001$), нітрит-аніону

(на 22,7 %, $p < 0,001$), каталазна активність (на 24,9 %, $p < 0,001$). Вживання фруктози протягом 4 місяців у тварин обох статей спричинює у шкірі більший розвиток оксидативного стресу, причому у самців, порівняно з самицями, вищим стає вміст дієнових і трієнових кон'югатів (на 73,2 %, $p < 0,001$, і на 43,4 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів, що визначаються при довжині хвилі 370 нм, у самиць – менше реагентів до тіобарбітурової кислотив, основ Шиффа (у 2,5 раза, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 20,3 %, $p < 0,001$), каталазна активність (на 80,2 %, $p < 0,001$).

Використання для корекції стеатогепатозу препаратів інозитулу у печінці щурів різної статі сприяє зменшенню проявів оксидативного стресу (показників пероксидного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, нітрит-аніону, антиоксидантної активності) і не залежить від тривалості вживання фруктози. У самців, порівняно з самицями, міо-інозитол і D-chiro-інозитол, порівняно з щурами аналогічної статі без корекції, сприяють більшому зниженню вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, причому показник перевищує контроль на 52,3–61,9 % ($p < 0,001$), у самиць – у 2,6–2,7 раза ($p < 0,001$), нітрит-аніону, вміст якого більший контрольних значень у самців у 2,5–3,3 раза ($p < 0,001$), у самиць на 67,1 % – у 2,3 раза ($p < 0,001$).

У шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом, індукованим фруктозою, препарати інозитулу, порівняно зі щурами аналогічної статі без корекції, сприяють зменшенню інтенсивності окиснювальних процесів та забезпечують протекцію ензимної ланки антиоксидантного захисту як при питті фруктози протягом 2-х, так і 4-х місяців. За вмістом первинних продуктів ліпідної пероксидації ефективність застосування міо-інозитулу та D-chiro-інозитулу вища у самців порівняно з самицями, у яких дієнові кон'югати залишаються вищими контролю у 2,3–4,0 раза ($p < 0,001$), а у самиць – у 3,1–4,7 раза ($p < 0,001$). За цих умов у шкірі самців основи Шиффа, порівняно з контрольною групою вищі на 66,3–75,8 % ($p < 0,001$) у самиць,

навпаки, менші на 34,5–36,5 % ($p < 0,001$). У шкірі щурів обох статей із стеатогепатозом під впливом інозитолів виявлено зміни супероксиддисмутази та каталази активності, які залежать від тривалості вживання фруктози. При впливі фруктози впродовж 2 місяців, порівняно із контрольними щурами, супероксиддисмутазна активність суттєво вища на 78,5–81,8 % ($p < 0,001$), каталазна – у 2,1–2,3 рази ($p < 0,001$); при 4-місячному впливі фруктози, відповідно, у самців і самиць вища супероксиддисмутазна активність у 2,0–2,1 рази ($p < 0,001$), але менша на 15,1–20,4 % ($p < 0,001$) і на 32,3–34,0 % ($p < 0,001$) каталазна активність.

За умов моделювання стеатогепатозу, викликаного двомісячним вживанням фруктози, на морфологічних препаратах печінки відмічається незначна мікро- і макровезикулярну жирову дистрофію гепатоцитів периферійних ділянок печінкових часточок, локальні скупчення лімфогістіоцитарного інфільтрату навколо центральної вени, дезорганізація печінкових балок, які більше виявляються у самиць. Застосування на цьому тлі міо-інозитулу, порівняно із D-chiro-інозитолом, сприяє відновленню гістоархітекtonіки печінкових балок часточки, судин органу із наближенням морфологічної картини до контрольної групи. При вживанні фруктози 4 місяці зміни структурних елементів печінки поглиблюються з появою мікро- і макровезикулярної жирової дистрофії гепатоцитів у всіх зонах печінкової часточки із вираженими ознаками альтерації балкової організації, судинними розладами. За умов застосування міо-інозитулу відзначається значне покращення архітекtonіки органу особливо у самців, що виявляється відсутністю ліпідозу у центролобулярній зоні печінкової часточки, дисконплектації печінкових балок, зменшенням кількості осередків лімфогістіоцитарної інфільтрації, переважанням у міжпортальній, перипортальній і проміжній зонах печінкової часточки гепатоцитів без ознак альтерації із інтенсивно оксифільною цитоплазмою і базофільним ядром. У

самців, які вживають D-chiro-інозитол, та самиць, яким проводять корекцію, морфологічна картина покращується менше.

Проведені морфологічні дослідження у шкірі щурів за умов змодельованого стеатогепатозу виявляють порушення в усіх шарах. Зміни структурної організації шкіри при вживанні фруктози 2 місяці мають реактивний і початковий деструктивний характер. У самців наявні альтеративні зміни в усіх її структурних компонентах, у товщині багат шарового плоского зроговілого епітелію шкіри, клітинах базального шару епідермісу, відмічається зменшення кількості цитоплазматичних виростів у кератиноцитах остистого шару, у дермі – виражений набряк основної речовини, фрагментація пучків колагенових волокон, гіперхромія більшості ядер фібробластів, розширення, кровонаповнення та стази кровоносних судин. У самиць виявляється незначне потовщення епідермісу, зміни ядер і цитоплазми у окремих кератиноцитах базального та остистого шарів, вираженіші зміни у дермі, у фібробластах сполучної тканини, зростає число клітин фібробластичного та лейкоцитарного ряду, виявляється локальний набряк основної речовини, незначне розширення кровоносних судин і волосяних фолікулів. Через 4 місяці виявляються значні деструктивні зміни в шкірі усіх щурів. Дослідження стану шкіри в умовах корекції показує, що введення інозитолів при змодельованому стеатогепатозі впродовж 2-х місяців виявляє кращий вплив, порівняно з 4-місячним моделюванням стеатогепатозу. Морфологічні дослідження довели, що застосування міо-інозитулу для корекції патологічних процесів найбільше впливає на стан структурних компонентів шкіри самців.

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень уперше визначено патогенетичні ланки розвитку метаболічного стеатогепатозу, індукованого фруктозою у тварин різної статі та проведено їх корекцію препаратами інозитулу.

Уперше вивчено біохімічні та морфологічні зміни у печінці щурів різної статі, які вживали два місяці 20 % розчин фруктози для пиття замість води, через 2 місяці після закінчення його застосування. Встановлено наявність жирової дистрофії у периферійних ділянках печінкових часточок, розвиток оксидативного стресу, який більше виражений у самців.

Уперше доведено, що інозити, у більшій мірі міо-інозитол, виявляють корегуючий ефект щодо зменшення у печінці оксидативного стресу та морфологічних ознак стеатогепатозу, але не нівелюють їх.

Уперше встановлено у печінці та шкірі закономірності змін вмісту окисно модифікованих протеїнів і нітрит-аніону у тварин із стеатогепатозом, індукованим фруктозою 2 і 4 місяці, та при застосуванні протягом 2 місяців міо- і D-chiro-інозитулу.

Автором уперше експериментально з'ясовано біохімічні та морфологічні зміни у шкірі щурів різної статі, які вживали 20 % розчин фруктози для пиття замість води, через 2 місяці після закінчення його застосування, та протягом 4 місяців його пиття.

Уперше доведено, що інозити, виявляють позитивний ефект щодо зменшення оксидативного стресу та важкості морфологічних змін у шкірі щурів різної статі, які вживали 20 % розчин фруктози для пиття замість води, через 2 місяці після закінчення його застосування, та протягом 4 місяців його пиття.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень доповнюють існуючі уявлення щодо механізмів розвитку, особливостей формування метаболічного ураження печінки та шкіри внаслідок дії тривалих надмірних доз фруктози у особин різної статі та при корекції патологічного процесу препаратами інозитулу.

Отримані результати зможуть стати теоретичною основою для розробки засобів раннього виявлення, діагностики та лікування захворювань пов'язаних із пошкодженням печінки та змінами у шкірі при цьому в осіб

різної статі, які мають порушення метаболічних процесів, та використання препаратів інозитулу для їх корекції.

Результати досліджень можуть бути використані у навчальному процесі та науковій роботі на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, патологічної анатомії, дерматології, внутрішньої медицини, терапії медичних закладів вищої освіти України.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Вінницького медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, печінка, шкіра, оксидативний стрес, пероксидне окиснення ліпідів, окисна модифікація протеїнів, нітрооксидативний стрес, нітрит-аніон, антиоксидантна система, супероксиддисмутазна і каталазна активність, інозитол, гепатоз, морфологія, щури, статі, самці, самиці.

ANNOTATION

Mdynaradze O. V. Gender characteristics of oxidative processes in the body of rats with experimental hepatitis and their correction with inositol. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation is devoted to elucidating the pathogenetic role of oxidative stress in the mechanisms of liver and skin formation in animals of different sexes during the development of experimental hepatitis caused by fructose, and the correction with inositol.

All animals – male and female – were divided into 9 experimental groups: 1 – control (intact animals), 2 – rats that were given intragastrically myo-inositol at the rate of 400 mg/kg of animal weight for 2 months, 3 – rats that were given intragastrically D-chiro-inositol at the rate of 30 mg/kg of animal weight, 4 – rats with experimental hepatitis induced by 20 % fructose solution for 2 months with 2 months of drinking water after that, 5 – rats with experimental hepatitis induced by 20 % fructose solution for 2 months, and its correction for 2 months with myo-inositol, 6 – rats with experimental hepatitis induced by 20% fructose solution for 2 months, and its correction for 2 months with D-chiro-inositol, 7 – rats with experimental hepatitis, induced by 20 % fructose solution for 4 months, 8 – rats with experimental hepatitis induced by 20 % fructose solution for 4 months, and its correction in the last 2 months with myo-inositol, 9 – rats with experimental hepatitis induced by 20 % fructose solution for 4 months , and correction of his last 2 months with D-chiro-inositol. The development of experimental steatohepatitis was confirmed morphologically. All studies were carried out immediately after the end of the specified term of the experiment.

In experimental fructose-induced steatohepatitis, gender-specific activation of oxidative processes in the liver of rats was revealed, the degree of which depends on the duration of fructose consumption. When drinking fructose for 2 months in the liver of males, compared to females, against the background of

activation of superoxide dismutase and catalase activity, a greater accumulation of diene conjugates (by 35.2 %, $p < 0.001$) and fractions of oxidatively modified proteins (at a wavelength of 370 nm per 38.8 %, $p < 0.001$, 430 nm – by 39.0 %, $p < 0.001$). In females of this group, the content of TBA-active products relative to the control increases by 4.4 times ($p < 0.001$), in males – by 3.4 times ($p < 0.001$), nitrite anion, respectively, by 2.9 times ($p < 0.001$) and 4.3 times ($p < 0.001$). Consumption of fructose for 4 months in animals of both sexes deepens the development of oxidative stress, and in males, compared to females, the content of diene and triene conjugates becomes significantly higher (by 20.8 %, $p < 0.001$, and by 40.4 %, $p < 0.001$), oxidatively modified proteins (at a wavelength of 370 nm by 21.3 %, $p < 0.001$, 430 nm – by 41.0 %, $p < 0.001$), and Schiff bases (by 2.2 times, $p < 0.001$).

Oxidative processes are activated in the skin of rats with experimental fructose-induced steatohepatosis, the degree of which depends on the duration of fructose consumption and gender. When steatohepatosis is induced by fructose for 2 months, more diene conjugates accumulate in the skin of females compared to males (by 25.4 %, $p < 0.001$), higher superoxide dismutase activity (by 20.2 %, $p < 0.001$), less reagents for thiobarbituric acid, Schiff bases (by 22.4 %, $p < 0.001$), nitrite anion (by 22.7 %, $p < 0.001$), catalase activity (by 24.9 %, $p < 0.001$). Consumption of fructose for 4 months in animals of both sexes causes a greater development of oxidative stress in the skin, and in males, compared to females, the content of diene and triene conjugates becomes higher (by 73.2 %, $p < 0.001$, and by 43.4 %, $p < 0.001$), oxidatively modified proteins determined at a wavelength of 370 nm, in females there are fewer reagents to thiobarbituric acid, Schiff bases (by 2.5 times, $p < 0.001$), nitrite anion (by 20.3 %, $p < 0.001$), catalase activity (by 80.2 %, $p < 0.001$).

The use of inositol preparations in the liver of rats of different sexes for the correction of steatohepatosis helps to reduce the manifestations of oxidative stress (indicators of lipid peroxidation, oxidatively modified proteins, nitrite anion,

antioxidant activity) and does not depend on the duration of fructose consumption. In males, compared to females, myo-inositol and D-chiro-inositol, compared to rats of the same sex without correction, contribute to a greater decrease in the content of reagents to thiobarbituric acid, and the indicator exceeds the control by 52.3–61.9 % ($p < 0.001$), in females – by 2.6-2.7 times ($p < 0.001$), nitrite anion, the content of which is greater than the control values in males by 2.5-3.3 times ($p < 0.001$), in females by 67.1% – 2.3 times ($p < 0.001$).

In the skin of rats of different sexes with fructose-induced steatohepatosis, inositol preparations, compared to rats of the same sex without correction, contribute to a reduction in the intensity of oxidative processes and provide protection of the enzymatic link of antioxidant protection both when drinking fructose for 2 and 4 months. According to the content of the primary products of lipid peroxidation, the effectiveness of the use of myo-inositol and D-chiro-inositol is higher in males compared to females, in which diene conjugates remain 2.3–4.0 times higher than the control ($p < 0.001$), and in females – 3.1–4.7 times ($p < 0.001$). Under these conditions, Schiff's bases in the skin of males are higher by 66.3-75.8 % ($p < 0.001$) compared to the control group, while in females, on the contrary, they are lower by 34.5-36.5 % ($p < 0.001$). In the skin of rats of both sexes with steatohepatosis under the influence of inositols, changes in superoxide dismutase and catalase activity were found, which depend on the duration of fructose consumption. When exposed to fructose for 2 months, compared to control rats, superoxide dismutase activity is significantly higher by 78.5–81.8 % ($p < 0.001$), catalase – by 2.1–2.3 times ($p < 0.001$); with 4-month exposure to fructose, respectively, in males and females, superoxide dismutase activity is 2.0–2.1 times higher ($p < 0.001$), but lower by 15.1–20.4 % ($p < 0.001$) and by 32.3–34.0 % ($p < 0.001$) catalase activity. Only in females that consume fructose for 2 months, the nitrite anion content reaches control values under the influence of inositols.

Under the conditions of simulating steatohepatosis caused by two-month consumption of fructose, morphological preparations of the liver show slight micro- and macrovesicular fatty dystrophy of hepatocytes in the peripheral areas of the liver lobules, local accumulations of lymphohistiocytic infiltrate around the central vein, and disorganization of the liver beams, which was more pronounced in females. Against this background, the use of myo-inositol, compared to D-chiro-inositol, contributes to the restoration of the histoarchitectonics of the liver beams of the lobule, the vessels of the organ, bringing the morphological picture closer to the control group. When using fructose for 4 months, changes in the structural elements of the liver deepen with the appearance of micro- and macrovesicular fatty dystrophy of hepatocytes in all zones of the liver lobe with pronounced signs of alteration of the beam organization, vascular disorders. Under the conditions of the use of myo-inositol, there is a significant improvement in the architecture of the organ, especially in males, which shows the absence of lipidosis in the centrolobular zone of the liver lobule, dyscompletion of the liver beams, a decrease in the number of foci of lymphohistiocytic infiltration, the predominance of asymptomatic hepatocytes in the interportal, periportal and intermediate zones of the liver lobule alterations with intensively oxyphilic cytoplasm and basophilic core. Males using D-chiro-inositol and females undergoing correction had less morphological improvement.

The conducted morphological studies of disorders in the skin of rats under the conditions of simulated steatohepatosis reveal structural disorders. Changes in the structural organization of the skin when using fructose for 2 months are reactive and initially destructive in nature. In males, there are alterative changes in all its structural components, in the thickness of the multilayered flat keratinized epithelium of the skin, in the cells of the basal layer of the epidermis, a decrease in the number of cytoplasmic outgrowths in the keratinocytes of the spinous layer is noted, in the dermis there is a marked swelling of the main substance, fragmentation of bundles of collagen fibers, hyperchromia of most nuclei

fibroblasts, expansion, blood filling and stasis of blood vessels. In females, there was a slight thickening of the epidermis, changes in the nuclei and cytoplasm in individual keratinocytes of the basal and spinous layers, more pronounced changes in the dermis – heterochromia of the nuclei and cytoplasm of fibroblasts of connective tissue, an increase in the number of cells of the fibroblastic and leukocyte series, local swelling of the main substance and slight expansion of blood vessels and hair follicles. After 4 months, significant destructive changes in the skin are revealed. Studies of the condition of the skin under the conditions of correction showed that the administration of inositols for 2 months with simulated steatohepatosis for 2 months shows a significantly better positive effect on the skin of animals, compared to the 4-month simulation of steatohepatosis. Morphological studies have shown that the use of myo-inositol for the correction of pathological processes has a better effect on the condition of the structural components of the skin of males.

Scientific novelty of the obtained results. On the basis of complex experimental studies, the pathogenetic links of the development of metabolic steatohepatosis induced by fructose in animals of different sexes were determined for the first time, and their correction was carried out with stereoisomers of inositol.

For the first time, biochemical and morphological changes in the liver of rats of different sexes, which used a 20 % fructose solution for drinking instead of water, were studied 2 months after the end of its use. The presence of fatty dystrophy in the peripheral areas of the liver lobules, the development of oxidative stress, which is more pronounced in males, was established.

For the first time, it was proved that inositols, to a greater extent myo-inositol, have a corrective effect on the reduction of oxidative stress in the liver and morphological signs of steatohepatosis, but do not eliminate them.

For the first time, patterns of changes in the content of oxidatively modified proteins and nitrite anion were established in the liver and skin of animals with

steatohepatosis induced by fructose for 2 and 4 months, and with the use of myo- and D-chiro-inositol for 2 months.

For the first time, the author experimentally found out biochemical and morphological changes in the skin of rats of different sexes, which used a 20% solution of fructose for drinking instead of water, 2 months after the end of its use, and during 4 months of drinking it.

For the first time, it was proven that inositols have a positive effect on reducing oxidative stress and the severity of morphological changes in the skin of rats of different sexes, which consumed a 20 % fructose solution for drinking instead of water, 2 months after the end of its use, and during 4 months of drinking it.

Practical significance of the obtained results. The results of the conducted research complement the existing ideas about the mechanisms of development, the features of the formation of metabolic lesions of the liver and skin due to the action of long-term excessive doses of fructose in individuals of different sexes and when correcting the pathological process with stereoisomers of inositol.

The obtained results can become a theoretical basis for the development of means of early detection, diagnosis and treatment of diseases associated with liver damage and skin changes in individuals of different sexes who have metabolic disorders, and the use of stereoisomers of inositol for their correction.

Research results can be used in the educational process and scientific work at the departments of pathological physiology, biochemistry, pathological anatomy, dermatology, internal medicine, and therapy of medical institutions of higher education of Ukraine.

The materials of the dissertation work are implemented in the practice of scientific research and the educational process at the departments of pathological physiology of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Bukovyna State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry

of Health of Ukraine, M.I. Pirogov Vinnytsia Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Poltava State Medical University, Department of General and Clinical Pathological Physiology named after V.V. Pidvysotskyi, Odessa National Medical University

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, metabolically associated steatotic liver disease, liver, skin, oxidative stress, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, nitrooxidative stress, nitrite anion, antioxidant system, superoxide dismutase and catalase activity, inositol, hepatosis, morphology, rats, sex, males, females.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Вплив інозитулу на розвиток нітроосидативного стресу в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом. Медична та клінічна хімія. 2023;4:107-12. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14381. *(Сопель О. В. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела експеримент, статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Денефіль О. В. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків).*

2. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Вплив інозитолів на розвиток оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»). 2024;6(40):1151-61. doi: 10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1303-1313. *(Сопель О. В. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих даних,*

підготувала статтю до друку; Денефіль О. В. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків).

3. Denefil OV, Sopel OV, Levchuk OO, Sopel OM, Andriyishyn OP. Morphological changes in the liver of rats of both sexes with fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease. The Odesa Medical Journal = Одеський медичний журнал. 2024;2:14-8. doi: 10.32782/2226-2008-2024-2-2. **SCOPUS** (Sopel O. V. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку; Denefil O. V. надавала консультативну допомогу у формулюванні висновків; Levchuk O. O. брала участь у проведенні експериментальних досліджень; Sopel O. M. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження; Andriyishyn O. P. надавала консультативну допомогу в аналізі морфологічних досліджень)

4. Sopel O, Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Archive of Clinical Medicine. 2024;3(1):52-8. doi: 10.21802/acm.2024.1.13. (Sopel O. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку; Denefil O. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків)

5. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024;2:64-71. doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847. (Сопель О. В. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку; Денефіль О. В. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків)

6. Сопель ОВ, Левчук ОО, Денефіль ОВ. Вплив інозитулу на вміст окисно-модифікованих протеїнів у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина. 2024;32(2(49)):172-84. doi: 10.26565/2313-6693-2024-49-05 (Сопель О. В. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, які стосуються печінки, підготувала статтю до друку; Левчук О. О. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, які стосуються серця, підготувала статтю до друку; Денефіль О. В. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків)

7. Денефіль ОВ, Сопель ОВ, Павлишин АВ, Левчук ОО, Сопель ОМ, Андрійшин ОП. Спосіб моделювання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у щурів різної статі (Експериментальна модель стеатогепатозу). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 129274. Дата реєстрації авторського права на твір 2024 серп. 23. Бюлетень Авторське право і суміжні права. 2024;83:674. (Сопель О. В. проаналізувала літературу за тематикою дослідження, розробила концепцію і дизайн дослідження, провела експеримент, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготувала науковий твір до публікації; Павлишин А. В. надавав консультативну допомогу в оформленні наукового твору; Левчук О. О. брала участь у розробці дизайну дослідження та підготовці твору до публікації; Сопель О. М. надавала консультативну допомогу щодо концепції дослідження, Андрійшин О. П. надавала консультативну допомогу в аналізі морфологічних досліджень, мікрознимкуванні препаратів; Денефіль О. В. надавала консультативну допомогу щодо дизайну наукового твору)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Сопель ОВ. Зміни біохімічних показників при розвитку експериментального пошкодження печінки у щурів різної статі. В: Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов надзвичайних факторів на організм; 2022 жовт. 26-28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 67.

9. Сопель ОВ. Розвиток неалкогольного стеатогепатиту в експерименті. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 174-175.

10. Сопель ОВ. Вплив інозитулу на розвиток оксидативних процесів у шкірі щурів різної при стеатогепатозі. В: Тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Інновації в медицині та фармації; 2023 берез. 23-25; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2023. с. 175-176.

11. Сопель ОВ. Вплив ізоформ інозитулу на розвиток оксидативних процесів у шкірі щурів різної статі при стеатогепатоз. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 246-247.

12. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку нітрооксидативного стресу у шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXII-і читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023. с. 135-137. *(Сопель О. В. розробила концепцію і дизайн дослідження, провела експеримент, аналіз та інтерпретацію даних, написала тези; Денефіль О. В. надавала консультування щодо мети та висновків тез).*

13. Сопель ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку карбонільного стресу у шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції

Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 139-141.

14. Сопель ОВ. Розвиток нітро-оксидативного стресу у печінці й шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив препаратів інозитулу на нього. В: Тези доповідей 93-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Інновації в медицині та фармації; 2024 берез. 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2024. с. 264-265.

15. Сопель ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку оксидативного стресу в печінці щурів різної статі при експериментальному стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2024 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 139-141.

16. Сопель ОВ. Вплив препаратів інозитулу на розвиток оксидативного стресу при стеатогепатозі у печінці щурів різної статі. В: Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2024 квіт. 8-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 306.

17. Сопель ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та вплив інозитулу на них. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXIII–і читання В. В. Підвисоцького; 2024 трав. 16-17; Одеса. Одеса; 2024. с. 131-132.

18. Сопель ОВ. Морфологічні зміни в печінці та шкірі щурів з експериментальним стеатогепатозом, яких лікували препаратами інозитулу. В: Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2024 жовт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Осадца Ю.В.; 2024. с. 55-56.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	22
Вступ	23
Розділ 1 Пошкодження організму при неалкогольній жировій хворобі печінки та особливості корекції його інозитолом (огляд літератури)	30
1.1 Епідеміологія, етіологія, патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки	30
1.2 Статеві особливості розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки	42
1.3 Зміни в шкірі при патології печінки	46
1.4 Вивчення впливу інозитолів на організм при патології печінки	47
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження	54
2.1 Загальна характеристика експериментальної моделі	55
2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування	56
2.2.1 Дослідження показників окиснювального стресу у гомогенаті печінки та шкіри тварин	56
2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи	59
2.3 Морфологічне дослідження печінки та шкіри	61
2.4 Статистичні методи дослідження	61
Розділ 3 Корекція окиснювального стресу у печінці тварин із експериментально змодельованим гепатозом препаратами інозитулу	63
3.1 Зміни процесів пероксидного окиснення	63
3.2 Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів	73
3.3 Зміни вмісту нітрит-аніону	79
3.4 Зміни активності ферментів антиоксидантної системи	83

Розділ 4 Статеві особливості розвитку окиснювального стресу у шкірі тварин різної статі із експериментальним гепатозом та їх корекція препаратами інозитулу	93
4.1 Зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів	93
4.2 Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів	102
4.3 Зміни вмісту нітрит-аніону	108
4.4 Зміни активності ферментів антиоксидантної системи	111
Розділ 5 Морфологічні зміни структурних компонентів печінки при експериментальному стеатогепатозі та за умов корекції інозитолом	121
Розділ 6 Мікроскопічні зміни шкіри при змодельованому стеатогепатозі та за умов корекції	141
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	159
Висновки	174
Список використаних джерел	178
Додатки	215

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОС – антиоксидантна система;

АФК – активні форми кисню;

ГП – глутатіонпероксидаза;

ГР – глутатіоредуктаза;

ГЦК – гепатоелюлярна карцинома;

ЕГ – експериментальний гепатоз;

Інз – інозитол;

Кат – каталазна активність;

МАЖХП – метаболічно асоційована жирова хвороба печінки;

МАСХП – метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки або стеатотична хвороба печінки, пов’язана з метаболічною дисфункцією;

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки;

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит;

ОМП – окисна модифікація протеїнів;

ОШ – основи Шиффа;

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів;

СОД – супероксиддисмутазна активність;

СХП – стеатотична хвороба печінки;

ТБК-ап – речовини, що реагують з тіобарбітуровою кислотою;

ТК – трієнові кон’югати;

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу;

NF-κB – ядерний фактор каппа В.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у світі зростає, що стало серйозною проблемою громадського здоров'я [1]. Відмічено гендерну залежність її виникнення, яка залежить від рівня статевих гормонів [2]. НАЖХП може прогресувати від простого стеатозу до стеатогепатиту, включає запалення і некроз печінки, її фіброз, потенційно прогресує до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [3, 4]. При агресивній формі НАЖХП, неалкогольному стеатогепатиті, збільшується кількість пацієнтів, що потребують трансплантації печінки як в Сполучених Штатах Америки [5], так і в Європі [6, 7].

У 2023 році для кращого опису клінічних проявів кардіометаболічних критеріїв у пацієнтів із патологією печінки, зокрема НАЖХП, було введено термін «metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)» – метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) [8], який став широко використовуватися у світі [9, 10, 11].

Відомо, що при НАЖХП, крім накопичення ліпідів у печінці, відмічається гіперліпідемія, накопичення холестеролу та триацилгліцеролів у печінці, гепатоцелюлярне балонування, фіброз, інсулінорезистентність, активується пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), підвищується регуляція NF-κB p65 [12, 13], розвивається запалення, вивільнення адипокінів і прозапальних цитокінів, окиснювальний стрес, мітохондріальна дисфункція. Окиснювальний стрес і антиоксиданти відіграють важливу роль у патогенезі та тяжкості НАЖХП [14]. Для оцінки патологічного стану та прогресування захворювання використовується низка маркерів окиснювального стресу та антиоксидантів [15]. У клінічних дослідженнях у крові визначають оксид нітрогену, продукти пошкодження ліпідів (пероксили ліпідів, малоновий диальдегід, гідропероксили, 8-ізопростан), продукти окиснення протеїнів,

ДНК (8-OH-dG) і CYP2E1, які майже завжди зростають [16, 17, 18]. У експерименті дослідження здійснюють і в печінці, де визначають, крім зазначених прооксидантів [19, 20], зміни антиоксидантів, які при НАСХП можуть як знижуватися [19, 21], так і зростати [20, 22].

Метаболічний синдром і НАСХП є поширеними супутніми захворюваннями запалення шкіри, причому більше пошкодження виникає у тварин з патологією печінки [23]. Велика роль належить змінам експресії генів печінки та шкіри [24], що підвищує ризик розвитку позапечінкового раку [25]. Лікування НАСХП ефективно знижує розвиток гепатоцелюлярної карциноми, раку шкіри [26].

Для корекції виявлених змін при НАСХП доцільно використовувати засоби, які мають антиоксидантну та протизапальну дію, зокрема інозитолі [27, 28]. Вони модулюють стероїдну активність і експресію Cyp19a1, є альтернативами засобами запобігання інсулінорезистентності [29], пригнічують первинний фруктоліз у печінці [30].

Пацієнти з НАСХП, зазвичай не змінюють дієтичні уподобання. У літературі не виявлено даних щодо різниці між групами, у яких був стеатогепатоз і, які змінили чи не змінили режим харчування, і, відповідно, вживали інозитолі. Зазначені проблеми засвідчують необхідність проведення поглиблених досліджень у даному напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментами комплексних науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Патогенетичні особливості системних та органних порушень за дії надзвичайних факторів на організм» (номер державної реєстрації 0121U100071)» і «Дослідження патогенетичних закономірностей розвитку посттравматичних і запально-дегенеративних ушкоджень органів і систем та їх корекція» (номер державної реєстрації 0124U1000154)». Автор є співвиконавцем вказаних НДР.

Мета дослідження: з'ясувати патогенетичну роль окиснювального стресу у механізмах пошкодження печінки і шкіри тварин різної статі при розвитку експериментального гепатозу, зумовленого фруктозою, та провести їх корекцію препаратами інозитулу.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості впливу фруктози на розвиток оксидативного стресу та стан ферментної ланки антиоксидантної системи у печінці щурів різної статі.

2. Дослідити особливості розвитку оксидативного стресу та ферментної ланки антиоксидантної системи у шкірі щурів різної статі із експериментальним гепатозом, індукованим фруктозою.

3. Проаналізувати особливості змін показників, що характеризують оксидативний стрес, та активність ферментної ланки антиоксидантної системи у печінці щурів різної статі із стеатогепатозом, індукованим фруктозою, при використанні для корекції міо- / D-chiro-інозитулу.

4. Провести дослідження корегуючого впливу міо- / D-chiro-інозитулу на зміни показників, що вказують на розвиток оксидативного стресу, та активності ферментної ланки антиоксидантної системи у шкірі щурів різної статі із стеатогепатозом, індукованим фруктозою.

5. Визначити характер структурних змін печінки у тварин різної статі із експериментальним гепатозом, індукованим фруктозою, та вплив міо- і D-chiro-інозитулу на них.

6. Дослідити структурні зміни шкіри у тварин різної статі із експериментальним гепатозом, індукованим фруктозою, та при застосуванні для корекції міо- / D-chiro-інозитулу.

Об'єкт дослідження: експериментальний гепатоз у щурів різної статі, що розвинувся внаслідок вживання фруктози та його корекція.

Предмет дослідження: динаміка показників ліпопероксидації та антиоксидантної системи, окисної модифікації протеїнів, вмісту стабільного

метаболіту оксиду нітрогену, морфологічні зміни в печінці та шкірі щурів різної статі при дії тривалого вживання фруктози та їх корекція препаратами інозитулу.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання гепатозу, корекція змін інозитолом); біохімічні (визначення в гомогенатах печінки та шкіри показників прооксидантної системи за вмістом дієнових і трієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів, основ Шиффа; антиоксидантної системи за активністю супероксиддисмутази, каталази; окисної модифікації протеїнів; стабільного метаболіту оксиду нітрогену – нітрит-аніону); морфологічні (встановлення характеру морфологічної перебудови печінки та шкіри та ступеня їх пошкодження); статистичні (для статистичної обробки отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі комплексних експериментальних досліджень уперше визначено патогенетичні ланки розвитку метаболічного стеатогепатозу, індукованого фруктозою у тварин різної статі та проведено їх корекцію препаратами інозитулу.

Уперше вивчено біохімічні та морфологічні зміни у печінці щурів різної статі, які вживали два місяці 20 % розчин фруктози для пиття замість води, через 2 місяці після закінчення його застосування. Встановлено наявність жирової дистрофії у периферійних ділянках печінкових часточок, розвиток оксидативного стресу, який більше виражений у самців.

Уперше доведено, що інозитолі, у більшій мірі міо-інозитол, виявляють корегуючий ефект щодо зменшення у печінці оксидативного стресу та морфологічних ознак стеатогепатозу, але не нівелюють їх.

Уперше встановлено у печінці та шкірі закономірності змін вмісту окисно модифікованих протеїнів і нітрит-аніону у тварин із стеатогепатозом, індукованим фруктозою 2 і 4 місяці, та при застосуванні протягом 2 місяців міо- і D-chiro-інозитулу.

Автором уперше експериментально з'ясовано біохімічні та морфологічні зміни у шкірі щурів різної статі, які вживали 20 % розчин фруктози для пиття замість води, через 2 місяці після закінчення його застосування, та протягом 4 місяців його пиття.

Уперше доведено, що інозитолі, виявляють позитивний ефект щодо зменшення оксидативного стресу та важкості морфологічних змін у шкірі щурів різної статі, які вживали 20 % розчин фруктози для пиття замість води, через 2 місяці після закінчення його застосування, та протягом 4 місяців його пиття.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених досліджень доповнюють існуючі уявлення щодо механізмів розвитку, особливостей формування метаболічного ураження печінки та шкіри внаслідок дії тривалих надмірних доз фруктози у особин різної статі та при корекції патологічного процесу препаратами інозитулу.

Отримані результати зможуть стати теоретичною основою для розробки засобів раннього виявлення, діагностики та лікування захворювань пов'язаних із пошкодженням печінки та змінами у шкіри при цьому в осіб різної статі, які мають порушення метаболічних процесів, та використання препаратів інозитулу для їх корекції.

Результати досліджень можуть бути використані у навчальному процесі та науковій роботі на кафедрах патологічної фізіології, біохімії, патологічної анатомії, дерматології, внутрішньої медицини, терапії медичних закладів вищої освіти України.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику наукових досліджень і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Вінницького медичного університету імені

М. І. Пирогова, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Полтавського державного медичного університету, кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В. В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз науково-медичної інформації за темою дисертаційної роботи, здійснено виконання лабораторних досліджень. Робота виконана у Центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Морфологічні дослідження тканин виконано у секторі морфологічних досліджень міжкафедрального навчально-наукового лабораторного центру Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Здобувач самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, написала усі розділи дисертації. Разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи до проведення досліджень, сформульовано висновки.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал власних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовка праць до друку.

Апробація результатів роботи. Основні положення та результати досліджень оприлюднені на науково-практичних конференціях «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2022, 2024); науково-практичних конференціях «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 2023, 2024); XXVI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2022), XXVII та XXVIII конгресах студентів та молодих вчених «Майбутнє за наукою» (Тернопіль, 2023, 2024), наукових конференціях «XXII-і читання

ім. В. В. Підвисоцького» та «XXIII-і читання ім. В. В. Підвисоцького» (Одеса, 2023, 2024); підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2023, 2024).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, у тому числі 6 статей у фахових виданнях України (з них 1 – у виданні, що індексується у базі SCOPUS), 11 публікацій у матеріалах наукових конференцій і конгресів, авторське право на твір.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 227 сторінках, ілюстрована 13 таблицями і 64 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел літератури, що містить 282 найменування, та додатків. Бібліографічний опис використаних літературних джерел і додатки викладено на 49 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ПОШКОДЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ ТА ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ЇГО ІНОЗИТОЛОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, етіологія, патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки

Найпоширенішим хронічним захворюванням печінки, яке призводить до погіршення якості життя, інвалідизації та смерті пацієнтів та вражає близько 25–30 % людей у всьому світі є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) або за сучасними змінами метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки [8, 31–39]. НАЖХП визначається як наявність стеатозу печінки (5 % або більше) за відсутності вторинних сприяючих факторів, наприклад, хронічного вірусного гепатиту, певного медикаментозного лікування, аутоімунного гепатиту та надмірного вживання алкоголю [40].

Згідно з даними літератури, у 2020 році оцінка глобальної поширеності захворювання становила майже 2 мільярди випадків, що зробило НАЖХП найпоширенішою хворобою в історії людства.

Так, результати нещодавнього мета-аналізу продемонстрували, що з 588 ідентифікованих досліджень 33 дослідження з 15 європейських країн відповідали критеріям включення ($n=123390$; вік >18 років), у тому числі у 34848 пацієнтів було виявлено НАЖХП. У моделі мета-аналізу випадкових ефектів загальна поширеність даного захворювання була оцінена як 27,7 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 25,1–30,5) [44]. НАЖХП більш поширена серед населення промислово розвинених країн і становить від 20 % до 40 % населення [45].

Поширеності захворювання має тенденцію до зростання і є суттєвим фактором, що сприяє зростанню тягаря хронічних захворювань печінки в усьому світі [46–50]. Всесвітня гастроентерологічна організація припускає, що за останні 20 років поширеність НАЖХП подвоїлася [51], а до 2030 року дане захворювання серед дорослого населення прогнозується на рівні 33,5 % [52]. Згідно з даними [53, 54] найвищі рівні поширеності захворювання зареєстровані у Південній Америці (31 %), на Близькому Сході (32%), в Азії (27 %), Європі (23 %), у Китаї 20,09 %. У Сполучених Штатах Америки поширеність НАЖХП серед дорослого населення становить 24,13 % [55], і прогнозується, що до 2030 року вона становитиме 33,5 %, а випадки НАЖХП досягнуть 100,9 мільйонів у загальній популяції [56]. Натомість найнижчий показник даного захворювання спостерігався в Африці (14 %). У країнах, що розвиваються, таких як Судан, Нігерія та Іран, поширеність НАЖХП становить 8,7-20 % [57-59].

НАЖХП і неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ) тісно пов'язані з діабетом і ожирінням і разом вважаються однією з основних причин захворювань печінки. У людей з ожирінням частота рецидивів НАЖХП може коливатися від 60 % до 95 % [46]. За даними мета-аналізу [60] проведеного у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) загальна поширеність НАЖХП становила 59,67 % (95 % ДІ 54,31–64,92), яка зросла до 77,87 % (95 % ДІ 65,51–88,14) у пацієнтів із ожирінням. Глобальну поширеність НАЖХП у 55,5 % (95 % ДІ 47,3–63,7) серед пацієнтів із ЦД2 було виявлено в іншому мета-аналізі [61] отриманому на основі об'єднання даних 80 досліджень у яких брали участь 49 419 осіб. При цьому було встановлено, що в Європі поширеність НАЖХП серед пацієнтів із ЦД2 становила 68 %, Західній Азії – 67,29 %, Південній Азії – 57,87 %, Латинській Америці – 56,83 %, Східній Азії – 52,04 %, США – 51,77 %, Африці – 30,39 %. Згідно з даними мета-аналізу, опублікованого Younossi Z. M. et al. [62] у 2022 році, загальна глобальна поширеність НАЖХП і НАСГ становить близько 30 %, найвищий

відсоток зареєстровано в Латинській Америці (44,37 %), у Північній Америці – близько 31 %, а в Європі близько 25 %. Поширеність захворювання має тенденцію до збільшення з віком, вища в осіб з ожирінням, ЦД2 і метаболічним синдромом [63]. Дослідження, котрі були проведені нещодавно у США і стосувались останньої популяційної вибірки проведеної в амбулаторних лікувальних закладах сімейної медицини, ендокринологічних стаціонарах та відділеннях внутрішньої медицини свідчать про те, що 70 % пацієнтів із ЦД2 хворіють на НАЖХП (стеатоз) і близько у 15 % виявлено клінічно виражений фіброз печінки (у стадії F2) [64].

Учені, які проводили свої дослідження в Україні останніми роками [65-68], стверджують, що в країні на 76,6 % зросла захворюваність на НАЖХП, а у 12-40 % хворих на НАСП протягом 8-13 років розвивається НАСГ із фіброзом печінки. У 25 % хворих виявляють цироз печінки (ЦП), при цьому 15 % із печінковоклітинною недостатністю та 10 % з прециротичними змінами [67, 68]. Проведений ними аналіз засвідчує, що у 7 % пацієнтів з компенсованим ЦД2 протягом 10 років може розвинути гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), а 45–50 % з них потребують трансплантації печінки, або помирають внаслідок печінковоклітинної недостатності. При цьому зазначається, що середній вік хворих становить 50-52 роки [65].

Крім того, що НАЖХП на сьогодні є найпоширенішим захворюванням печінки у світі, результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що на відміну від багатьох інших захворювань печінки НАЖХП зустрічається не тільки у дорослих, але також вражає дітей і підлітків 8% із нормальною вагою та до 34 % із надмірною вагою тіла [69-71].

Згідно з наявними публікаціями [72-75] неалкогольна жирова хвороба печінки може стати серйозним економічним тягарем для багатьох держав світу, оскільки пацієнти з термінальними або ускладненими захворюваннями печінки, пов'язаними з НАЖХП, стають однією з основних груп, які потребують трансплантації печінки більше, ніж пацієнти з гепатитом С [76].

Так, за результатами гістологічної оцінки потенційних донорів печінки, частота НАЖХП коливається від 20 % до 51 %, а за даними сонографічного дослідження – від 17 до 46 %. За даними мета-аналізу, НАЖХП істотно підвищує ризик загальної смертності населення (OR 1,57, 95 % CI: 1,18-2,10). За прогнозами науковців [75] до 2030 року дане захворювання стане основним показником для трансплантації печінки в усьому світі.

Ризик НАЖХП зростає з віком. Дослідження Lazarus J. V. et al. [76] показало, що захворюваність на НАЖХП становить 16,1 % у віковій групі 30–40 років, 22,3 % у віковій групі 41–50 років, 29,3 % у віковій групі 51–60 років і 27,6 % у віковій групі старше 60 років. У літніх пацієнтів НАЖХП більш поширена та асоціюється з вищим ризиком НАСГ і фіброзу [77]. Однак слід зазначити, що внаслідок постійного зростання рівня ожиріння НАЖХП наразі є найпоширенішою причиною захворювань печінки у дітей, починаючи від стеатозу, закінчуючи НАСГ і фіброзом [78].

Основними факторами ризику розвитку НАЖХП і НАСГ є наявність інсулінорезистентності та ожиріння. Однак НАЖХП і НАСГ асоціюються з іншими позапечінковими проявами, що додає тягар захворювання. Ці прояви включають, зокрема, дисліпідемію, зміни кишкової мікробіоти, генетичну схильність (зокрема, поліморфізм генів PNPLA3 і TM6SF2), обструктивне апное сну, хронічна постпрандіальна гіперглікемія, глюкозотоксичність, глікозилювання структурних і транспортних білків, гіперліпідемія, малорухливий спосіб життя, споживання великої кількості фруктози, насичених жирних кислот, вуглеводів, що призводить ліпогенезу *de novo* та низкою ще не встановлених чинників, вивчення яких є дуже актуальним [65, 79–85].

НАЖХП це захворювання, що має дисметаболічне походження, морфологічним проявом якого є жирова дистрофія печінки (стеатоз) з макрота мікроезизикулярною інфільтрацією $\geq 5\%$ гепатоцитів; жирова дистрофія із запаленням та ушкодженням гепатоцитів – неалкогольний стеатогепатит;

фіброз печінки, який може прогресувати до цирозу, з трансформацією його в ГЦК. Через високу частоту захворювання, кореляцію з метаболічними розладами та потенційні серйозні наслідки, пов'язані з печінкою, НАЖХП є значним тягарем для громадської охорони здоров'я [55].

У 2020 році було запропоновано змінити назву НАЖХП на «метаболічно асоційована жирова хвороба печінки» (МАЖХП, MAFLD) [86]. А на Міжнародному гепатологічному конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), який відбувся у 2023 році, провідними вченими-гепатологами запропоновано замінити термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» на термін «стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією» МАСХП (MASLD) або СХПМД. Такий діагноз ставлять пацієнтам з підтвердженим стеатозом печінки та одним із п'яти кардіометаболічних чинників ризику [87]. Варто зазначити, що стеатотична хвороба печінки (СХП) була обрана як загальний термін для охоплення різних етіологій стеатозу. СХП також в себе включає, окрім МАСХП, МАСХП із помірно підвищеним споживанням алкоголю, захворювання печінки, пов'язане з алкоголем, специфічну етіологію СХП (наприклад, медикаментозно індукована, моногенні захворювання) та криптогенна СХП [88]. Кілька повторних аналізів існуючих когортних досліджень підтверджують, що результати, пов'язані з НАЖХП, можна повністю екстраполювати на осіб з МАСХП. Таким чином, вчені перенесли дані про НАЖХП на популяцію МАСХП і використовують ці терміни як синоніми [89]. Однак в огляді ми будемо використовувати термін НАЖХП, оскільки більшість досліджень, що вивчали і були пов'язані з стеатозом печінки, були опубліковані до консенсусної статті [90].

МАЖХП усе більше стає катастрофічною загрозою для здоров'я людини. Завдяки покращенню харчування та значним змінам харчових звичок серед молоді кількість випадків ожиріння продовжує зростати [91, 92]. Споживання великої кількості вуглеводів, жирів спричинює значні зміни

в організмі людини [93]. Частина з них надає перевагу свіжим фруктам чи свіжовичавленим з них сокам, що не зменшує негативного впливу на здоров'я.

Фруктоза – це моносахарид, який міститься у фруктах, овочах, меді. Її зазвичай додають до багатьох промислових харчових продуктів для підвищення солодкості та покращення смаку. Кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози є одним із найбільш широко використовуваних харчових інгредієнтів майже в усіх безалкогольних газованих напоях, напоях з фруктовим смаком, спортивних напоях, консервованих джемах, сухих сніданках і випічці. Підсолоджені напої є основним джерелом додавання цукру в дієтах у всьому світі, які вносять приблизно 7% добових калорій і майже 50 % доданого цукру в раціоні [94]. Іншими основними факторами споживання доданого цукру є цукерки та десерти, які складають приблизно від 4 % до 9 % щоденного споживання енергії залежно від віку [94]. Незважаючи на те, що в останні роки тенденції споживання підсолоджених напоїв знизилися, майже 66% молоді США усе ще споживають принаймні один такий напій на день [95, 96]. Дієта з високим вмістом фруктози та широке комерційне використання кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози протягом останніх десятиліть тісно пов'язані зі зростанням у всьому світі поширеності НАЖХП, ожиріння та ЦД2, метаболічного синдрому [97-108]. Оскільки основними шляхами метаболізму фруктози є перетворення на глюкозу та ліпіди, то надмірне її споживання може призвести до підвищення її концентрації у порталних воротах, що стимулює ендогенне виробництво глюкози та синтез ліпідів у печінці, що пов'язано з НАЖХП, метаболічним синдромом [109-111], ожирінням, ЦД2 [104, 105, 112-121]. Дані інших авторів [122] також підтверджують, що метаболізм фруктози в ключових метаболічних тканинах, включаючи тонкий кишечник, печінку та нирки, може сприяти різноманітним кардіометаболічним факторам ризику, включаючи стеатоз, підвищене виробництво глюкози, гіпертриацилгліцеролемію, ожиріння та гіпертензію. Також фруктоза різко

пригнічує печінкове окислення жирних кислот, сприяє виробленню триацилгліцеролів у печінці як шляхом забезпечення субстрату для синтезу жирних кислот і триацилгліцеролів, так і шляхом активації сигнальних систем для посилення вироблення ліпідів [122].

Метаболізм фруктози суттєво відрізняється від глюкози в катаболічній реакції, а також у регуляторному механізмі. Фруктоза метаболізується в печінці шляхом фруктолізу [122-125], а основні метаболіти та побічні продукти включають глюкозу, лактат, вільні жирні кислоти, ліпопротеїни дуже низької щільності, триацилгліцерили, сечову кислоту, метилгліоксаль. Також відбувається позапечінкове всмоктування та метаболізм фруктози [126, 127]. Такі метаболіти є безпосередніми факторами, які здатні порушувати функції позапечінкових тканин і органів [101].

На додаток до швидкого фруктолізу в печінці, високий вміст фруктози спричиняє виснаження АТФ, що викликає запальну реакцію та окиснювальний стрес, порушуючи тим самим функції місцевих тканин і органів. Згодом виробляються запальні цитокіни, адипонектин, лептин і ендотоксин, які стають факторами непрямої небезпеки. Фруктоза та її метаболіти прямо та/або опосередковано спричиняють резистентність до інсуліну, хронічне запалення, секрецію ендотоксину, аутофагію та порушення апетиту до їжі, посилюючи метаболічний синдром [128-131].

Згідно з даними літератури [132, 133] хронічне споживання високої кількості фруктози викликає у щурів системний окисний стрес та прозапальний стан про що свідчило збільшення продукції активних форм кисню (АФК) і цитокінів у мононуклеарних клітинах периферичної крові та кісткового мозку. Також спостерігалися висока апоптозна загибель клітин і білкових продуктів прогресивного окислення у тварин після 12 тижнів споживання великої кількості фруктози.

Метаболічні порушення у щурів, викликані напоями з високим вмістом фруктози, у дослідженнях [134] проявлялися гіперглікемію,

гіперінсулінемію, гіпертриацилгліцеролемію, гіперлептинемію, стеатоз і гіпертрофію адипоцитів. Це було пов'язано з підвищеними рівнями циркулюючих прозапальних цитокінів і вільних жирних кислот.

Після багатьох років досліджень є переконливі докази того, що фруктозу можна кваліфікувати як глюкогенний і ліпогенний цукор. Головну роль у метаболізмі гексози в печінці відіграють фактори транскрипції ChREBP і SREBP1c, обидва сильніше індукуються фруктозою, ніж глюкозою. Таким чином, споживання фруктози може погіршити гомеостаз глюкози через посилення експресії глюконеогенних ферментів, які протидіють дії інсуліну. З іншого боку, фруктоза може призводити до посилення експресії ліпогенних ферментів, що впливає на концентрацію триацилгліцеролів у крові та печінці [109, 135, 136].

За даними [137], фруктоза у досліджуваних щурів підвищувала фосфорилування АМР-активованої протеїнкінази і збільшувала співвідношення інгібіторного фосфорилування до загальної ацетил-КоА-карбоксілази та знижувала ядерну транслокацію білка 1c.

З огляду на зв'язок між споживанням фруктози в західній дієті та розвитком внаслідок цього метаболічного синдрому, фруктоза була запропонована як один з етіологічних факторів його виникнення. «Фруктозна гіпотеза», запропонована вченими [138], передбачає, що споживання великої кількості фруктози є провідним фактором ризику для розвитку та прогресування метаболічного синдрому, охоплюючи ожиріння, резистентність до інсуліну, дисліпидемію, ожиріння печінки та серцево-судинні захворювання. Фруктоза може викликати резистентність до інсуліну через накопичення триацилгліцеролів у печінці. Існує два метаболічні шляхи підвищення вмісту ліпідів у печінці: ліпогенез та/або знижене окислення мітохондріальних жирних кислот. Печінковий фруктоліз викликає збільшення глюконеогенних джерел, що призводить до підвищення швидкості ліпогенезу. Накопичення в печінці токсичних проміжних

метаболітів ліпідів, таких як діацилгліцерин, призводить до активації РКС ϵ . порушується передача сигналів інсуліну в печінці через фосфорилування залишків серину на субстраті 1 і 2 рецептора інсуліну (IRS1/2). При порушенні печінкової передачі інсуліну глюконеогенез і глікогеноліз розв'язуються, сприяючи гіперглікемії та гіперінсулінемії. За цих обставин, через гіперінсулінемію, синтез ліпідів у печінці посилюється [139, 140]. Подібним чином знижене окиснення жирних кислот призводить до накопичення триацилгліцеролів у печінці. Згідно з даними Ohashi K. et al. [141] надмірне споживання фруктози призводить до епігенетичних модифікацій, таких як гіперметилування ДНК промоторних ділянок рецептора альфа, активованого проліфератором пероксисом (PPAR α) і карнітинпальмітоїлтрансферази 1A, що призводить до зниження рівня мРНК. Накопичення триацилгліцеролів у печінці призводить до збільшення секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності, що в свою чергу сприяє збільшенню захоплення ліпідів скелетними м'язами та периферичними тканинами. Подібно до того, що відбувається в печінці, внутрішньоміоцелюлярне накопичення ліпідів (зокрема діацилгліцеролу) активує ізоформу РКС θ , яка фосфорилує й інактивує IRS1, що призводить до порушення стимульованого інсуліном поглинання глюкози, сприяючи гіперглікемії, підвищеному транспорту глюкози в печінку та гіперінсулінемії [139, 140, 142].

Механізми, що лежать в основі НАЖХП, досі залишаються незрозумілими, проте згідно з даними літератури [143] хронічне запалення та окиснювальний стрес відіграють вирішальну роль у розвитку та прогресуванні даного захворювання. Патологічне прогресування НАЖХП спочатку відбувається за процесом «трьох ударів», який включає стеатоз, ліпотоксичність і запалення. З одного боку, стеатоз характеризується підвищеною активацією фактора транскрипції NF- κ B (ядерний фактор каппа B) через активацію ІКК β (інгібітор каппа B кінази β). Активація NF- κ B індукує вироблення прозапальних медіаторів, таких як фактор некрозу

пухлин-альфа (ФНП- α), інтерлейкіни 6, 1 β (ІЛ-6, ІЛ-1 β) [144]. З іншого боку, надмірне накопичення жиру в печінці веде до ліпотоксичності, яка викликає дисфункцію органоїдів, головним чином за участю мітохондріального порушення та стресу ендоплазматичного ретикулуму, що призводить до генерації АФК. Пошкодження мітохондрій може посилити накопичення ліпідів у печінці та виробництво АФК, а також викликати запалення та фіброз, які сприяють розвитку та прогресуванню НАЖХП. Надмірна кількість АФК призводить до пошкодження мітохондрій, апоптозу гепатоцитів, індукує перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до запалення та фіброгенезу [145, 146]. Під впливом запалення та окиснювального стресу орган ще більше пошкоджується, розвиваються кінцева стадія фіброзу та цирозу печінки.

Стеатоз печінки характеризується дисбалансом між поступленням та утилізацією ліпідів у гепатоцитах, що є результатом підвищеного поглинання жирних кислот і порушення окислення або секреції жирних кислот [147]. Крім того, порушення регуляції факторів транскрипції та сигнальних шляхів, пов'язаних з метаболізмом ліпідів, сприяє патогенезу стеатозу печінки. Наприклад, протеїни, що зв'язують регуляторні елементи стеролів (SREBP), є ключовими факторами транскрипції, які регулюють експресію генів синтезу ліпідів і поглинання. Активація SREBPs сприяє печінковому ліпогенезу та сприяє накопиченню ліпідів у печінці [35]. Крім того, рецептори, активовані проліфератором пероксисом (PPAR) і рецептори X печінки (LXR) є ядерними рецепторами, які регулюють метаболізм ліпідів і запалення в печінці. Порушення регуляції цих ядерних рецепторів може порушити ліпідний гомеостаз і загострити стеатоз печінки [148].

Численні геномні дослідження, проведені на гепатоцитах, отриманих від пацієнтів з діагнозом МАСХП показують, що конститутивний рецептор андростану (CAR) регулює функціональні модулі, пов'язані з гомеостазом

холестерину, метаболізмом жовчних кислот, метаболізмом жирних кислот і реакцією естрогену, і корелює з стеатогепатитом у печінці людини [149].

За даними дослідників [150, 151], патогенез НАЖХП пов'язаний з низкою різних факторів, які включають ліпотоксичність, активацію імунної системи, генетичну сприйнятливість, споживання західної їжі та дисбактеріоз. Ця «гіпотеза множинних ударів» базується на концепції, згідно з якою генетичні та екологічні фактори, пов'язані з дієтичними звичками, призводять до ожиріння, розвитку резистентності до інсуліну та зміни мікробіому кишечника. Інсулінорезистентність сприяє ліпогенезу в печінці *de novo* і ліполізу жирової тканини, що призводить до збільшення надходження жирних кислот до печінки. Вона також призводить до дисфункції жирової тканини, викликаючи секрецію запальних цитокінів. Внутрішньопечінкове накопичення жирних кислот спричинює розвиток мітохондріальної дисфункції, стресу ендоплазматичного ретикулуму, окиснювального стресу і гіперпродукцію АФК [152]. Разом ці процеси призводять до хронічного запалення печінки, що супроводжується загибеллю клітин, активацією зірчастих клітин печінки (HSC) і фіброзом [53]. Крім того, зміна кишкової мікробіоми індукує збільшення виробництва кишкових жирних кислот і підвищення кишкової проникності, що призводить до активації виробництва цитокінів, таких як ФНП- α та ІЛ-6, які згодом призводять до хронічного запального стану печінки, сприяючи розвитку та прогресуванню НАЖХП та НАСГ [153].

Сироваткові рівні печінкових ферментів, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ), широко вивчені як потенційні прогностичні параметри прогресування стеатозу печінки. Підвищення рівня АЛТ і АСТ зазвичай асоціюється з ураженням і запаленням печінки, і їх кореляція з тяжкістю стеатозу печінки вже широко досліджена [154]. При цьому за активнішої форми НАЖХП, такої як НАСГ і прогресуючий фіброз, спостерігається нормальний їх рівень або вони навіть

можуть зменшуватися у пацієнтів з прогресуючим фіброзом [155], що можна пояснити зниженням білоксинтезувальної функції печінки.

Потенційними маркерами гепатоцелюлярного пошкодження та дисфункції в контексті прогресування стеатозу печінки досліджувалися гамма-глутамілтрансфераза і лужна фосфатаза [156].

Vakalyuk I., Virstyuk N. [31], вивчаючи роль біологічних маркерів стеатозу та прозапальної ланки в прогресуванні НАЖХП у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця, спостерігали зростання сироваткових рівнів селенопротеїну Р і цитокератину 18 М30 із прогресуванням стеатозу печінки, що свідчило про участі стеатозу та апоптозу гепатоцитів у розвитку НАЖХП.

Перебування тварин на високофруктозній дієті супроводжувалося активацією процесів киснезалежного метаболізму ліпопероксидації у гомогенетах печінки та підшлункової залози [157].

За даними літератури [51] у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ активність/концентрація ферментних антиоксидантів, а саме каталазної (Кат), супероксиддисмутазної активності (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) має тенденцію до зниження, хоча у деяких винятках – збільшується. При цьому, коливання, визначені у зразках печінки пацієнта, зазвичай показали зниження активності/рівнів у всіх розглянутих даних, а у зразках крові (плазма та сироватка) рівень антиоксидантів мав тенденцію до підвищення в більшості випадків НАЖХП та НАСГ. Концентрація/активність біомаркерів окисного стресу, які були визначені в клінічних моделях НАЖХП, включали оксид азоту, продукти пошкодження ліпідів (пероксили ліпідів, малоновий диальдегід, гідропероксили, 8-ізопростан, 4-HNE), продукти окислення білків (протеїн карбоніл, нітротирозин), продукт окислення ДНК (8-OH-dG) і СУР2Е1 зазвичай зростала в усіх розглянутих клінічних даних. В експериментальних моделях НАЖХП спостерігали зниження активності антиоксидантної системи (АОС),

а саме СОД, Кат, ГП, ГР і відновленого глутатіону у печінці. Встановлено, що у всіх експериментальних моделях, вміст малонового діальдегіду, постійно зростає [158, 159].

Результати інших дослідників [160] показують, що більш високі рівні ПОЛ незалежно пов'язані з більшим ризиком отримання балів НАСГ ≥ 4 . Автори стверджують, що їх результати показують, що рівні ПОЛ є багатообіцяючим і цінним діагностичним інструментом для виявлення пацієнтів з НАСГ, які страждають на НАЖХП.

У літературі використовують різні дози фруктози для моделювання стеатогепатозу [161-164]. Так, використовують 10 % розчин фруктози протягом 9 тижнів [165], 10 % розчин фруктози протягом 7 місяців [166], 20 % розчин протягом 10 тижнів [167] чи 15 тижнів [168], 30 % розчин протягом 12 тижнів [169]. Оптимальним для моделювання стеатогепатозу ми вважаємо використання протягом 8 тижнів 20 % розчину фруктози [170-172], оскільки час відтворення патології є не тривалим, а відтворення патології – повним і найбільш використовуваним для моделювання стеатозу.

Дослідження, які оцінюють окиснювальний стрес при НАЖХП, є нечисленними.

1.2 Статеві особливості розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки

Згідно з даними літератури [173, 174] поширеність НАЖХП у загальній популяції у світі різна і залежить від віку, статі, етнічної належності, наявних метаболічних факторів ризику.

НАЖХП у 3–5 разів частіше діагностують у чоловіків. Статеві відмінності пов'язані з тим, що індекс маси тіла чоловіків дещо більший, ніж у жінок [45].

Остання глобальна оцінка поширеності НАЖХП за даними [175] показала значну різницю залежно від статі (7,08 випадків на 100 чоловіків і 2,96 випадків на 100 жінок). Незважаючи на таку значну поширеність серед чоловіків (віком ≤ 50 –60 років), порівняно з жінками, була зареєстрована висока частота НАЖХП серед жінок у постменопаузі (віком 50–60 років і старше), що свідчить про те, що замісна гормональна терапія може проявляти простатотичні властивості [176].

На додаток до метаболічних факторів ризику, стать і вік також мають великий вплив на ризик НАЖХП [177, 178]. Стосовно впливу статі було помічено, що раніше були виявлені суперечливі результати; однак у більшості досліджень не було чітко розмежовано жінок у період до та після менопаузи, що призвело до суперечливих результатів. У останніх дослідженнях Lonardo A. та ін. [179] було встановлено, що у чоловіків вищий ризик прогресуючого фіброзу печінки порівняно з жінками в пременопаузі. При цьому обидві статі демонстрували однакову тяжкість фіброзу, коли розглядалися жінки після менопаузи, що свідчить про те, що естрогени можуть захистити від прогресуючого ураження печінки. У дослідженнях [180] також виявлено вищий ризик НАЖХП у чоловіків порівняно з жінками. Деякі дослідники вважають, що дефіцит естрогенів посилює запалення печінки та прискорить прогресування захворювання [181]. Інші вчені вважають, що епідеміологія та патофізіологія НАЖХП залежить від віку менархе та постменопаузального статусу жінок [182]. Наприклад, згідно з даними авторів [183-185], раннє менархе може спричинити підвищений ризик НАЖХП у дорослому віці, головною причиною цього є надмірне ожиріння. Велике перехресне дослідження серед корейських жінок середнього віку показало, що зворотній зв'язок між віком менархе та НАЖХП був частково опосередкований ожирінням [185]. Крім того, старіння яєчників через дефіцит естрогену може сприяти як масивному стеатозу печінки, так і її фіброзну через дисметаболичні ознаки, включаючи ЦД2,

гіпертриацилгліцеролемію та вісцеральне ожиріння, які часто проявляються в постменопаузному періоді [186, 187].

У дослідженнях, проведених на тваринах і людях, виявлено, що жіноча стать захищена від ознак дисметаболізму завдяки здатності молодих особин розподіляти жирні кислоти для виробництва кетонів, а не для ліпопротеїнів дуже низької щільності (триацилгліцерину), а також до потемніння білої жирової тканини, яка залежить від статі. Старіння яєчників сприяє розвитку масивного стеатозу печінки і фіброзному прогресуванню захворювання печінки [182]. Дефіцит естрогену потенціював запальні зміни в печінці, прискорював прогресування захворювання в дієтичній моделі неалкогольного стеатогепатиту у мишей з оваріектомією, яких годували дієтою з високим вмістом жиру. Наукові дослідження [182] також вказують на те, що рання менархе може спричинити підвищений ризик НАЖХП у дорослому віці, а головною причиною цього зв'язку є надмірне ожиріння. Дітородний вік жінок може бути пов'язаний із більш серйозним пошкодженням і запаленням гепатоцитів, а також зі зниженим ризиком розвитку фіброзу печінки порівняно з чоловіками та жінками у постменопаузі. Згідно з даними літератури [188, 189] захисна роль гормону яєчників естрогену зберігає метаболічний статус репродуктивних особин жіночої статі за рахунок усунення надлишкового ожиріння, регуляцію опосередкованого інсуліном обміну глюкози та ліпідів, а також зменшення гіперфагії внаслідок змін поведінки та рівня стресу.

За даними науковців [182, 190], НАЖХП частіше вражає чоловіків, ніж жінок. Згідно з дослідженнями [191], МАСХП зустрічається у 47,2 % населення, з яких 56,9 % чоловіки. При цьому захворюваність серед чоловіків була вищою у вікових категоріях від 50 до 64 років, тоді як у жінок – від 65 років до 74 років. Дослідження проведені науковцями [190, 192] також підтверджують, що чоловіки мають більшу поширеність і тяжкість НАЖХП, ніж жінки, протягом репродуктивного віку. Проте, НАЖХП частіше вражає

жінок після менопаузи, що вказує на те, що естрогени можуть забезпечити певний захист.

На відміну від інших досліджень, наукова робота [193] показала, що в той час як чоловіки частіше хворіли МАСХП когорта, жінок з ожирінням і стеатозом показали гірші клінічні результати. Вчені припускають, що наслідки стеатозу та ожиріння відрізняються, а варіації, які вони спостерігали у своїх дослідженнях, ймовірно, пов'язані з варіаціями в гормональних або генетичних профілях.

Також існує думка, що у чоловіків частіше розвивається ГЦК, як ускладнення МАСХП [176, 194]. Вчені пояснюють причину різке вищої захворюваності на ГЦК у чоловіків, ніж у жінок гендерними відмінностями, які виникають у розподілі та складі жиру в організмі. У чоловіків майже на 30% більше вісцерального жиру, ніж у жінок. Адипоцити у ньому зазвичай більші за розміром, гіперліполітичні, інсулінорезистентні та молекулярно відрізняються від адипоцитів у підшкірних областях, тому накопичення вісцерального жиру в області сальника сприяє резистентності до інсуліну та пов'язаному з нею пошкодженню печінки, а дерегульоване вивільнення вільних жирних кислот і гліцерину з вісцеральних адипоцитів сприяє виникненню ГЦК [195]. Таким чином, ризик розвитку метаболічних розладів та МАСХП залежать від регіонального розподілу жиру і є вищим при вісцеральному ожирінні [196].

Дослідження, яке вивчало вплив дієти з високим вмістом жиру та фруктози, виявило, що у самців були вищі рівні триацилгліцеролів у печінці та розвивався більш важкий стеатоз порівняно з самицями [197]. В експериментальних моделях МАСХП з використанням генетично модифікованих мишей або мишей, яких утримували на дієті із високим вмістом жирів та вуглеводів, миші-самці накопичували більше триацилгліцеролів у печінці, ніж самиці, стеатогепатоз у самців протікав важче [198]. За даними [109] введення 10 % розчину фруктози в питній воді щурам

лінії Sprague-Dawley протягом двох тижнів викликає стеатоз печінки та гіпертриацилгліцеролемію в обох статей, тоді як гіперінсулінемія розвивається лише у щурів-самиць.

Отже, можна зробити висновок, що незважаючи на величезний прогрес у дослідженнях МАСХП, розуміння статевих відмінностей при даній патології залишається недостатнім. Аналіз літератури показує, що більшість опублікованих клінічних та епідеміологічних досліджень не розглядають статеві відмінності належним чином.

1.3 Зміни в шкірі при патології печінки

На сьогоднішній день більшість експериментальних моделей зосереджено на первинних тканинах, які реагують на інсулін, включаючи печінку, м'язи та жирову тканину. Однак поширеним фенотиповим результатом, пов'язаним із резистентністю до інсуліну і ЦД2, є порушення цілісності шкіри та погане загоєння ран, що призводить до таких ускладнень, як діабетичні травми та травми від тиску [199]. Згідно з даними літератури зростає кількість доказів, які підтверджують, що шкіра є важливим периферичним (нейро)ендокринним органом, який є як гормонально, так і метаболічно активним, та відіграє провідну роль у підтримці метаболічного гомеостазу [200, 201]. Зміни дермального та епідермального гомеостазу шкіри [202, 203] можуть призвести до затримки або порушення процесу загоєння рани, як це спостерігалось у пацієнтів з цукровим діабетом і на тваринних моделях [204, 205].

Більшість робіт при вивченні стану шкіри за умов патології печінки присвячена дослідженню псоріазу. Так, Вірстюк Н. Г. та Никифорчук М. М. [206], вивчаючи особливості клінічного перебігу псоріазу у хворих з наявністю в них метаболічного синдрому, встановили, що важчий його перебіг за показниками площі ураження шкіри BSA та індексу PASI є на

37,33 % і 31,1 % ($p < 0,05$) відповідно вищими у порівнянні з хворими без метаболічного синдрому. Також об'єктивні показники клінічних проявів псоріазу у хворих з метаболічним синдромом, порівняно з його відсутністю, були вищими, зокрема еритема зустрічалася на 26,94% частіше, інфільтрація – на 26,15% , лущення – на 27,47%.

Активність ПОЛ і стан АОС у крові хворих з захворюванням шкіри вивчав Волошинович М. С. [207]. У результаті дослідження було встановлено, що у крові хворих на псоріаз вміст кінцевого продукту ПОЛ – малонового диальдегіду був достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою, при цьому виявлено прямі кореляційні зв'язки між індексом PASI та вмістом малонового альдегіду, що вказувало на роль пероксидації ліпідів в активації запального процесу у шкірі. Збільшення активності церулоплазміну вказувало на напруження системи АОС. При цьому вираженість цих змін залежала від функціонального стану печінки, зокрема, у хворих із її ураженням зміни даних показників поглиблювалися. Таким чином, навантаження організму продуктами ПОЛ і розбалансованість системи антиоксидантного захисту у хворих на псоріаз наростає при наявності ураження печінки. Отже, супутнє пошкодження печінки сприяє більш важкому перебігу псоріазу з порушенням системи ПОЛ-АОС.

1.4 Вивчення впливу інозитолів на організм при патології печінки

Інозитолі (Інз), як похідні цукрового спирту, є природними добавками, які показали безліч фармакологічних властивостей. Інз належать до класу органічних сполук, а саме циклогексанолів. На даний момент відомо дев'ять стереоізомерів інозитулу залежно від розташування гідроксильних груп. 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, який активно синтезується клітинами. Інозитолі містяться в

продуктах харчування. Боби, горіхи, насіння, злаки, овочі та фрукти є основними харчовими джерелами міо-інозитулу [208]. 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 [209].

Міо-інозитол найбільше поширений серед усіх ізоформ інозитолів. Це циклічний вуглевод із шістьма гідроксильними групами, який може ендогенно утворюватися з D-глюкози нирками та печінкою в організмі людини (до 4 г/день) [208]. Він є в усіх живих клітинах у вигляді мембранних фосфоліпідів та фітинової кислоти. Згідно з даними літератури міо-інозитол опосередковує велика кількість еукаріотичних клітинних процесів, включаючи ріст клітин, виробництво АТФ, осморегуляцію, енергетичний гомеостаз, інсуліноміметичну функцію через дію в якості вторинного месенджера або нейромедіатора (у формі гліканів Інз та Інз трифосфат) [209]. Саме міо-інозитол виступає як передавач сигналу регуляції рівнів внутрішньоклітинного кальцію, модуляції активності нейротрансмітерів, сигналу від рецептора інсуліну, бере участь у розщепленні жирів та зниженні рівня холестерину в крові [210].

Також міо-інозитол має широкий спектр терапевтичних властивостей, а саме протизапальну, антиоксидантну, протиракову, протидіабетичну [211-213]. Проведена велика кількість клінічних випробувань показала сприятливий вплив міо-інозитулу на лікування захворювань, пов'язаних з інсулінорезистентністю, таких як ЦД2, метаболічний синдром [214]. Інсуліноміметична властивість міо-інозитулу підвищує чутливість до інсуліну, що супроводжується зменшенням метаболічних порушень, експресії генів, запальних шляхів, зниженням біомаркерів окисного стресу та гормональних станів [211, 212, 214, 215].

Згідно з даними літератури, міо-інозитол може бути також потужним інгредієнтом лікування НАЖХП. Останні дослідження на тваринах показали його позитивний вплив при стеатозі печінки, зменшуючи окиснювальний стрес та запалення [216].

Рандомізоване клінічне випробування, яке оцінювало ефект добавок Інз у пацієнтів з НАЖХП показало ефективність міо-інозитулу щодо тяжкості стеатозу печінки. Препарат надав 33,3 % та 12,5 % зниження абсолютного ризику у зменшенні тяжкості захворювання. Також спостерігалось значне покращення ліпідного профілю, ферментів печінки та співвідношення аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази, а також рівня сироваткового феритину. Прийом міо-інозитулу в дозі 4 г/день протягом 8 тижнів значно покращував не тільки інсулінорезистентність і ліпідний профіль, але й функцію печінки при НАЖХП [215].

Дослідження на тваринах показали зниження накопичення триацилгліцеролів у печінці та сироваткових ліпідів при вживанні міо-інозитулу [216].

Недавній мета-аналіз [217] показав сильніший зв'язок міо-інозитулу зі зниженням індексу маси тіла порівняно з іншими похідними Інз.

Основний механізм інсуліносенсibiliзуючого ефекту міо-інозитулу вчені [218] пояснюють активацією сигнального шляху РІЗК/АКТ з подальшою стимуляцією глікогенсинтази; посиленням транслокації транспортера глюкози типу 4 (GLUT-4) до клітинної мембрани і, таким чином, покращенням поглинання глюкози; посиленням активації субстрату рецептора інсуліну, [219] пом'якшенням несприятливих ефектів хронічної інсулінової стимуляції в адипоцитах; інсуліноміметичними властивостями та зменшенням абсорбції глюкози та циркуляції глюкози після прийому їжі і скороченням часу кишкового проходження [208] незалежно від зниження маси тіла.

Завдяки своїм різноманітним функціям міо-інозитол широко використовується в харчовій, фармацевтичній та косметологічній промисловості. У фармацевтичній промисловості це є універсальним підмішувачем для багатьох лікарських препаратів. У косметичній промисловості міо-інозитол можна використовувати для стимулювання росту клітин і запобігання старінню клітин [220].

Міо-інозитол та D-chiro-інозитол відіграють різну фізіологічну роль в організмі, оскільки перший збільшує клітинне засвоєння глюкози, тоді як останній має вирішальне значення для синтезу глікогену. Кожна тканина має своє співвідношення міо-інозиту / D-chiro-інозиту. Воно підтримується завдяки перетворенню міо-інозиту в D-chiro-інозитол. Це відбувається в тканинах за рахунок експресії епімерази. Високі рівні D-chiro-інозиту містяться в тканинах, що зберігають глікоген, таких як жир, печінка, м'язи, тоді як дуже низький рівень D-chiro-інозиту характерний для тканин із високим вмістом глюкози, таких як мозок і серце [221, 222]. Виснаження внутрішньоклітинного пулу міо-інозиту разом із низьким рівнем D-chiro-інозиту часто спостерігається при ЦД2 та при інших станах, пов'язаних з інсулінорезистентністю, таких як синдром полікістозних яєчників, гестаційний діабет і метаболічний синдром. Дані літератури свідчать про те, що дефіцит чи дисбаланс D-chiro-інозиту більше пов'язаний безпосередньо з інсулінорезистентністю, а не з ЦД2 [221].

Дослідження Fan C. X. та ін. [223] показало, що D-chiro-інозитол знижує рівень глюкози в крові у db/db мишей і захищає печінку. Згідно з даними проведених досліджень [224], D-chiro-інозитол знижує рівень глюкози в крові та пошкодження ниркової тканини у діабетичних мишей, що може бути пов'язано із збільшенням експресії білка MMP-9 і PPAR- γ та інгібуванням експресії білка NF- κ B у тканині нирок.

Lee E. et al. [225] повідомили про зменшення стеатозу печінки та ферментів при вживанні 300 і 500 мг/день добавки пінітолу (3-O-метил-D-

хіро-інозитол) протягом 12 тижнів у хворих з НАЖХП. Препарат може здійснювати модуляторний вплив на енергетичні та метаболічні шляхи шляхом зменшення окиснювального стресу та накопичення жирних кислот, що може призвести до гепатопротекторних переваг у пацієнтів з даним захворюванням.

За результатами досліджень [226], після додавання D-chiro-інозитулу у щурів покращилися ферменти печінки та знизився ступінь стеатозу печінки.

У недавніх дослідженнях [227] виявилось, що 3-O-метил-D-хіро-інозитол покращує пошкоджені ультрафіолетом фібробласти людської шкіри. У шкірі пінітол значно збільшує кількість колагенових волокон та змінює рівень фосфорилування ERK і JNK, спричинений ультрафіолетовими променями, і посилює сигнальний шлях TGF- β для синтезу колагену.

Згідно з даними літератури D-chiro-інозитол відіграє роль у ряді шляхів, а саме, здатний зменшувати утворення діацилгліцерину в печінці та запобігати транслокації ектопічної протеїнкінази C ϵ на мембрану; приймати участь у пригніченні активації PKC ϵ та інгібуванні збільшення внутрішньоклітинного дигліцериду в печінці [228]. Крім того, D-chiro-інозитол опосередковує активацію сигналізації PI3K/AKT12 у мишей на дієті з високим вмістом жиру.

Дослідження Rostami S. et al. [229] показали, що додавання міо-інозитулу призвело не тільки до значного збільшення сироваткових антиоксидантів, глутатіонпероксидаза і СОД, але й до значного зниження біомаркерів нітриту оксиду азоту. Ці дані узгоджуються з дослідженнями іншими авторів [230-232], які повідомляють про ефективність добавок інозитулу щодо антиоксидантних показників. Імовірно, що похідні інозитулу відіграють захисну роль проти оксидативному стресі, спричиненому метаболізмом клітин [233]. Pan S. et al. [232] показали, що дієтичний інозитол може значно підвищити активність вмісту СОД, Кат, ГП і загальна антиоксидантна активність і знизити вміст малонового діальдегіду, а також

АФК. Добавки міо-інозитулу також підвищують активність глюкози в пентозофосфатному шляху за рахунок збільшення виробництва НАДФН, збільшення співвідношення НАДФН до НАДФ⁺ і активності АОС, а також підтримання фізіологічного стану клітин, оскільки НАДФН є одним із факторів, що зменшує стрес у клітинах, і є важливим фактором для нормального функціонування системи глутатіонтіоредоксину. Сигналізація міо-інозитулу може активувати протеїнкіназу С. Отже, збільшення міо-інозитулу відіграє важливу роль в зростанні активності АОС через шляхи РКС/Nrf2.

Щодо доз застосування інозитулу виявлено наступне. У літературі є дані про використання різних доз міо- і D-chiro-інозитулу як в експерименті, так і в клініці [234, 235]. Так, в експерименті доза міо-інозитулу коливається від 8,2 мг/добу до 400 мг/добу [236], D-chiro-інозитулу – від 0,2 мг/добу до 20 мг/добу в комбінації з міо-інозитолом [234]. У клінічній практиці використовують міо-інозитол у дозі 2000 мг/день [237], а D-chiro-інозитулу – від 1000 мг/добу до 4800 мг/добу [234], із співвідношенням міо-інозитулу до D-chiro-інозитулу – 40:1 [238].

Оскільки доза міо-інозитулу 2000 мг/добу сприяє нормалізації гормонального фону осіб обох статей, а в перерахунку на середню масу тіла людини в 50 кг до щура, доцільно використовувати апробовану в літературі дозу 400 мг/кг маси тіла тварини [239]. Щодо D-chiro-інозитулу, то його, на нашу думку, доцільно використовувати у дозі 30 мг/кг [240].

Незважаючи на всі останні досягнення, багато аспектів біоактивності інозитолів досі не з'ясовані, особливо їх вплив на статеві особливості при окисному стресі та зміну метаболізму, тому необхідні додаткові дослідження.

Підсумовуючи, відзначається наступне: 1) метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки проресує в усьому світі; 2) тривале, надмірне вживання фруктози спричинює значне ураження організму, зокрема печінки, шкіри, серця, головного мозку (посилення оксидативного стресу, виснаження

антиоксидантної системи, запалення); 3) у чоловіків і жінок у менопаузі частіше виникає неалкогольна жирова хвороба печінки; 4) інозитолі виявляють протекторний вплив на печінку та шкіру при їх патології.

На основі проведеного літературного аналізу можна зробити *резюме*:

1. Неалкогольна жирова хвороба печінки продовжує залишатися однією з важливих причин захворюваності печінки світі. Серед факторів її ризику може бути надмірне вживання вуглеводів, зокрема фруктози у великих дозах, але не досліджено одночасно зміни в печінці та шкірі.

2. На сьогодні набуває значення вивчення засобів лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, але не досліджено їх вплив при припиненні вживання фруктози та при продовженні її вживання в осіб різної статі.

3. На даний час перспективним для дослідження лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки є стереоізомери інозитулу, які виявляють позитивний вплив на печінку та шкіру, але досліджень щодо ефективнішого впливу міо-інозитулу та D-chigo-інозитулу в осіб різної статі не виявлено.

4. У доступній літературі є дані тільки про структурно-функціональну перебудову печінки, а не шкіри при розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки та немає достатньо даних щодо ролі оксидативного стресу в патогенезі їх розвитку і впливу стереоізомерів інозитулу, які використовуються з корегуючою метою.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана у Центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (свідоцтва про технічну компетентність № 001/18 від 26.09.2018 р. до 25.09.2023 р.). Морфологічні дослідження тканин виконано у секторі морфологічних досліджень міжкафедрального навчально-наукового лабораторного центру Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Усі експерименти проводили у першій половині дня в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк. Досліди виконано з дотриманням основних положень GLP (1981 р.), правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (2002 р.), норм Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (14.03.2006 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.), Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що використовуються на тваринах (Київ, 2006 р.), Рекомендації Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63E4. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 78 від 18 серпня 2024 р.) порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

2.1 Загальна характеристика експериментальної моделі

Дослідження виконано на 108 білих щурах-самцях і 108 самицях лінії Вістар, яких утримували в одному приміщенні на стандартних раціоні та режимі віварію. Тварин поділили на 9 груп, по 24 щури у кожній. Розподіл представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл експериментальних тварин, використаних у дослідах

№ групи	Група спостереження	Кількість тварин
1	Інтактні білі щури (Контроль)	12 самців 12 самиць
2	Міо-інозитол 2 місяці	12 самців 12 самиць
3	D-chiro-інозитол 2 місяці	12 самців 12 самиць
4	Експериментальний гепатоз (ЕГ), індукований 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців з 2 місячним вживанням для пиття води	12 самців 12 самиць
5	ЕГ, індукований 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців, і корекція його 2 місяці міо-інозитолом	12 самців 12 самиць
6	ЕГ, індукований 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців, і корекція його 2 місяці D-chiro-інозитолом	12 самців 12 самиць
7	ЕГ, індукований 20 % розчином фруктози впродовж 4 місяців	12 самців 12 самиць
8	ЕГ, індукований 20 % розчином фруктози впродовж 4 місяців, і корекція його останні 2 місяці міо-інозитолом	12 самців 12 самиць
9	ЕГ, індукований 20 % розчином фруктози впродовж 4 місяців, і корекція його останні 2 місяці D-chiro-інозитолом	12 самців 12 самиць
Усього		216

ЕГ викликали шляхом заміни води для пиття 20 % розчином фруктози впродовж 2 місяців [241] у 4, 5 і 6 групах та впродовж 4 місяців – у 7, 8 і 9 групах. Розведений на водопровідній воді порошок міо-інозитулу вводили інтрагастрально впродовж 2 місяців з розрахунку 400 мг/кг маси тварини [239, 242] через 2 місяці з початку моделювання ЕГ. D-chiro-інозитол вводили інтрагастрально впродовж 2 місяців з перерахунку на Інз 30 мг/кг маси тварини [240, 242] через 2 місяці з початку моделювання ЕГ. Розвиток ЕГ підтверджували морфологічно [243].

Евтаназію щурів після попереднього тіопентало-натрієвого наркозу, який вводили внутрішньоочеременно з розрахунку $60 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ маси тіла тварини здійснювали тотальним кровопусканням з серця.

2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування

У день експерименту проводили забір печінки та шкіри для біохімічного та морфологічного досліджень. Експерименти здійснювали в один і той же час доби від 11⁰⁰ до 16⁰⁰ години у приміщенні Центральної науково-дослідної лабораторії при температурі повітря 18-20 °С.

2.2.1 Дослідження показників окиснювального стресу у гомогенаті печінки та шкіри тварин

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

Вміст ДК, ТК і ОШ визначали за методом [244], 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 при $\lambda = 232 \text{ нм}$, $\lambda = 275 \text{ нм}$ та $\lambda = 400 \text{ нм}$.

Як контроль використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. 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 ДК, ТК і ОШ у гомогенатах виражали в ум.од/кг.

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 [244, 245].

У центрифужні пробірки наливали по 1 мл 10 % гомогенату печінки і чи шкіри і додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл 5М HCl 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 при 535 нм.

Кількість ТБК-ап у гомогенатах 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 кілограм ($\text{мкмоль} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Дослідження окиснювальної модифікації протеїнів

Метод визначення окисної модифікації протеїнів (ОМП) базується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-динітрофеніл-гідразонів [244, 246]. Альдегідо- і кетон-динітро-фенілгідразони нейтрального характеру реєструються при $\lambda = 370$ нм (ОМП₃₇₀), кетон-динітро-фенілгідразони основного характеру – при $\lambda = 430$ нм (ОМП₄₃₀), альдегід-динітрофенілгідразони нейтрального характеру – при $\lambda = 530$ нм (ОМП₅₃₀), виражаються у нмоль/мг білка.

Для реєстрації спонтанної окисної модифікації протеїнів до 0,05-0,1 мл гомогенату додавали 100 мМ фосфатного буферу (рН = 7,4) до кінцевого об'єму проби 1 мл, інкубували при 37 °С впродовж 15 хв. У контрольну пробу додавали 4 мл НСІ, молярна концентрація якої становила 2,5 моль/л, у дослідну – 4 мл 2,4-ДНФГ, з молярною концентрацією 10 ммоль/л, в НСІ, з молярною концентрацією 2,5 моль/л. Інкубацію контрольної та дослідної проб здійснювали при кімнатній температурі впродовж одної години в темряві, перемішували вміст через кожні 15 хв. Потім в кожен пробу додавали по 5 мл льодяної 20 % трихлороцтової кислоти для осадження протеїнів і поміщали на холод на 15 хв. Після цього проби центрифугували 15 хв при 3000 об./хв, супернатант видаляли, осад промивали 4 мл 10 % трихлороцтової кислоти, його центрифугували. Для екстракції ліпідів і видалення 2,4-ДНФГ, що не прореагував з карбонільними групами окислених протеїнів, осад механічно руйнували, промивали 3 рази у 4 мл суміші етанол: етилацетат (1:1). Після цього осад протеїну розчиняли в 2 мл сечовини (молярна концентрація 8 моль/л) і залишали на 1 годину при температурі 37 °С постійно перемішуючи. Оптичну щільність дослідної проби вимірювали при 370 нм та 430 нм відносно контрольної проби на спектрофотометрі. Оскільки до 10 % протеїнів втрачається на всіх етапах промивання, для визначення фактичного рівня карбонільних груп значення перераховували в ммоль/мг білка. Вміст протеїну визначали біуретовим методом [244].

Вміст фенілгідрозонів розраховували використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції ($2,1 \times 10^4 \times \text{M}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$) за формулою:

$$K = 10^3 E / 21 \times C, \quad (2.2)$$

де K – концентрація фенілгідрозонів, ммоль/г;

21 – коефіцієнт, який відповідає 1 моль/кг;

C – вміст протеїну в 0,2 мл гомогенату.

Визначення метаболітів нітрогену (II) оксиду – нітрит-аніону

Сумарний вміст метаболітів оксиду нітрогену – нітрит-аніону (NO_2^-), в гомогенаті печінки чи шкіри визначали методом фотометрії, використовуючи реактив Грейса (розчин сульфаніламідів та N-нафтил-етилендіамін-дигідрохлорид у 30 % льодяній оцтовій кислоті), який використовували як кольоровий реагент, що дає малинове забарвлення в присутності метаболітів оксиду нітрогену [247, 248].

Для дослідження брали 0,4 мл над осадової рідини, яка утворилася при центрифугуванні гомогенату печінки чи шкіри впродовж 5 хв при 2000 g. До 0,4 мл гомогенату додавали 0,8 мл 0,5 N розчину гідроксиду натрію та 0,8 мл 10 % розчину сульфату цинку для осадження білків. Суміш перемішували скляною паличкою, потім центрифугували впродовж 15 хв при 900 об./хв.

У пробірку наливали 1,5 мл надосадової рідини і додавали 1,5 мл реактиву Гріса. Суміш інкубували 15 хв при кімнатній температурі.

Після цього вимірювали інтенсивність забарвлення на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 546 нм у кюветі на 1 см порівняно із стандартним розчином нітритів натрію, в якому 1 мл розчину містить 0,001125 нітрит натрію.

Вміст нітрит-аніону розраховували за формулою:

$$X = E_{546} \times 0,067 \times 10^{-3}, \quad (2.3)$$

де X – вміст нітрит-аніону;

E_{546} – екстинція дослідної проби;

$0,067 \times 10^{-3}$ – коефіцієнт молярної екстинції.

Величину нітрит-аніону оцінювали у ммоль/кг.

2.2.2 Дослідження показників антиоксидантної системи

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

СОД активність у гомогенатах печінки чи шкіри визначали за методом [244]. Для дослідження брали 1 мл 10 % гомогенату на фосфатному буфері з

pH=7,4. Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і KH_2PO_4 з наступним центрифугуванням при частоті обертання 12000 об/хв впродовж 15 хв при температурі 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл пірофосфатного буферу (pH = 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 гомогенату 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 мг маси органа.

Визначення каталазної активності (К.Ф.1.11.1.6).

Кат активність у гомогенатах печінки чи шкіри визначали за методом [244]. Принцип методу полягає у здатності пероксиду гідрогену утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс.

На холоді готували 10 % гомогенат на тріс-буфері (pH = 7,8), молярна концентрація якого 0,05 моль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл гомогенату або сировани 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. Активність каталази розраховували за формулою:

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

де A – активність каталази;

E_x і E_d – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм досліджуваної проби, мл;

t – час інкубації, с;

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

2.3 Морфологічне дослідження печінки та шкіри

Часточки передньої долі печінки та шматочки шкіри (після бриття волосяного покриву брали шматочки розміром 2 x 4 см із міжлопаткової зони спини) одразу ж після декапітації тварини забирали і фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Не раніше, ніж через два тижні препарати промивали у проточній водопровідній воді і проводили у спиртах, заливали в парафінові блоки. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином і розглядали під світлооптичним мікроскопом [249].

2.4 Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення програми BioStat, AnalystSoft Inc. (ліцензійна версія комп'ютерної програми BioStat, AnalystSoft Inc., версія 7 (збірка

7.6.5.0) (США)). Обрахунки проводили за допомогою непараметричних методів – критерію Крускала-Уоліса та непараметричного варіанту критерію Ньюмена-Кейлса [250], визначали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього арифметичного (σ). Відмінність між середніми арифметичними величинами вважали достовірною при значенні $p \leq 0,05$.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [243, 251, 252].

РОЗДІЛ 3

КОРЕКЦІЯ ОКИСНЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ У ПЕЧІНЦІ ТВАРИН ІЗ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ГЕПАТОЗОМ

ПРЕПАРАТАМИ ІНОЗИТОЛУ

3.1 Зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів

Активація ПОЛ є неспецифічною реакцією організму на будь-яке пошкодження. При цьому відбувається пошкодження структури клітинних мембран.

Зміни вмісту продуктів ПОЛ у печінці подано у таблицях 3.1 і 3.2. У контрольній групі тварин у самців, порівняно з самицями, відмічено більші показники ДК на 14,2 % ($p < 0,001$), ТК – на 30,1 % ($p < 0,001$) і ТБК-ап – на 27,5 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.1 – Зміни вмісту первинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки щурів ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Показник	
	ДК, ум.од./мг	ТК, ум.од./мг
1	2	3
Самці		
1 Контроль	$0,324 \pm 0,037$	$0,332 \pm 0,026$
2 Міо-інозитол	$0,384 \pm 0,004 \cdot$	$0,391 \pm 0,008 \cdot$
3 D-chiro-інозитол	$0,332 \pm 0,028^{**}$	$0,367 \pm 0,011^{**}$
4 ЕГ 2 місяці	$1,233 \pm 0,206 \cdot$	$0,979 \pm 0,443 \cdot$
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	$0,956 \pm 0,004 \cdot, \#$	$0,846 \pm 0,027 \cdot$
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	$0,942 \pm 0,016 \cdot, \#$	$0,874 \pm 0,016 \cdot$
7 ЕГ 4 місяці	$1,929 \pm 0,026 \cdot, \#\#$	$2,688 \pm 0,029 \cdot, \#\#$
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	$0,935 \pm 0,027 \cdot, \#$	$0,840 \pm 0,072 \cdot, \#$
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	$0,901 \pm 0,028 \cdot, \#$	$0,846 \pm 0,058 \cdot, \#$

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Самиці		
1 Контроль	0,278 ± 0,008 *	0,232 ± 0,025 *
2 Міо-інозитол	0,378 ± 0,008 •	0,363 ± 0,009 •,*
3 D-chiro-інозитол	0,291 ± 0,010 *,**	0,247 ± 0,015 *,**
4 ЕГ 2 місяці	0,799 ± 0,036 •,*	0,713 ± 0,027 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,737 ± 0,020 •,#	0,614 ± 0,034 •,#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,742 ± 0,021 •,#,*	0,681 ± 0,023 •,*
7 ЕГ 4 місяці	1,528 ± 0,042 •*,##	1,601 ± 0,038 •*,##
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	0,959 ± 0,036 •,##	0,857 ± 0,062 •,##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,961 ± 0,026 •,#,##	0,830 ± 0,067 •,#,##
Примітка. Тут і в наступних таблицях розділу: • – статистично вірогідні відмінності із контролем; # – статистично вірогідні відмінності з ЕГ відповідного терміну споживання фруктози; * – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи; ** – статистично вірогідні відмінності відносно групи з міо-інозитолом; ## – статистично вірогідні відмінності відносно групи, яка вживала фруктозу 2 місяці (порівняння груп 4 і 7, 5 і 8, 6 і 9).		

Міо-інозитол призвів до зростання вмісту досліджуваних продуктів ПОЛ. У самців ДК збільшилися на 18,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 17,8 % ($p < 0,001$), ОШ – на 30,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 26,5 % ($p < 0,001$). У самиць ДК зросли на 36,0 % ($p < 0,001$), ТК – на 56,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 8,1 % ($p < 0,01$), ТБК-ап – на 13,7 % ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші значення ТК на 7,2 % ($p < 0,05$), ОШ – на 17,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 34,8 % ($p < 0,001$).

D-chiro-інозитол не спричинив накопичення вмісту продуктів ПОЛ ні у самців, ні у самиць. Порівняно з показникам 2 групи, у самців були меншими ДК на 13,5 % ($p < 0,001$), ТК на 6,1 % ($p < 0,05$), ОШ – на 19,1 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – 22,5 % ($p < 0,001$), а у самиць виявилися меншими ДК на 23,0 % ($p < 0,001$), ТК – на 32,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – 13,4 % ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші показники ДК на 12,3 % ($p < 0,001$), ТК – на 32,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 27,1 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2 – Зміни вмісту вторинних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки щурів ($M \pm \sigma$, $n=12$)

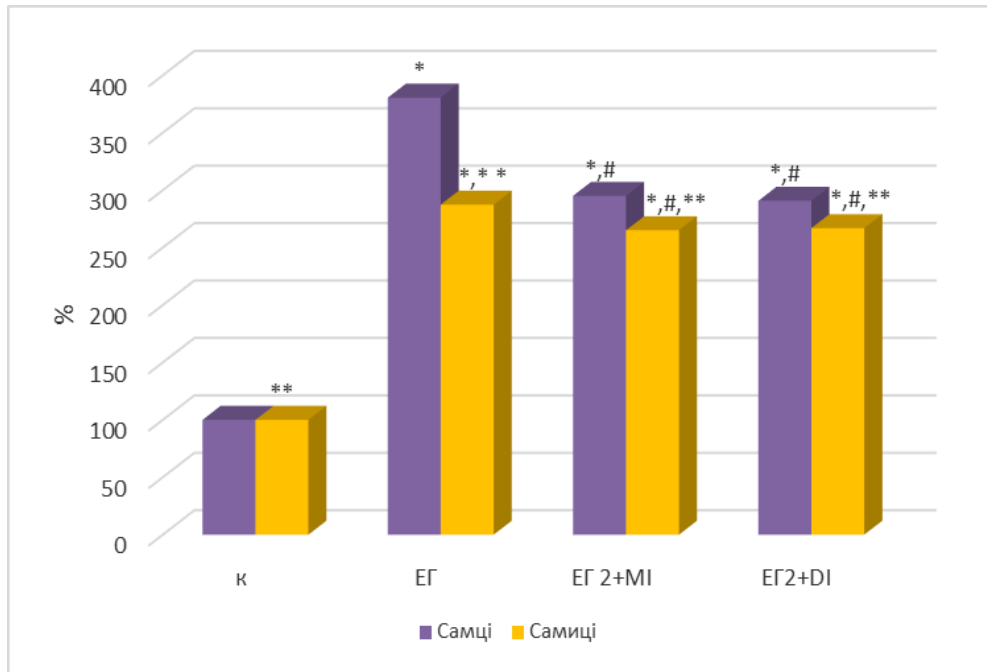
Група тварин	Показник	
	ОШ, ум.од./мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
Самці		
1 Контроль	2,169 ± 0,207	2,218 ± 0,254
2 Міо-інозитол	2,836 ± 0,097 •	2,806 ± 0,133 •
3 D-chiro-інозитол	2,295 ± 0,244 **	2,174 ± 0,178 **
4 ЕГ 2 місяці	4,471 ± 0,226 •	7,557 ± 0,095 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	2,670 ± 0,098 •,#	3,567 ± 0,093 •,#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	2,492 ± 0,245 #	3,592 ± 0,090 •,#
7 ЕГ 4 місяці	4,741 ± 0,084 •	9,523 ± 0,044 •,##
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	2,726 ± 0,086 •,#	5,526 ± 0,046 •,##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,809 ± 0,084 •,#	5,618 ± 0,057 •,##
Самиці		
1 Контроль	2,177 ± 0,193	1,608 ± 0,103 *
2 Міо-інозитол	2,353 ± 0,032 •,*	1,829 ± 0,038 •,*
3 D-chiro-інозитол	2,262 ± 0,155	1,584 ± 0,101 *,**
4 ЕГ 2 місяці	4,617 ± 0,035 •	7,142 ± 0,119 •,*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	2,612 ± 0,031 •,#	4,145 ± 0,119 •,*#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	2,639 ± 0,027 •,#	4,206 ± 0,110 •,#,*
7 ЕГ 4 місяці	11,154 ± 0,423 •,##,*	9,634 ± 0,143 •,##
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	2,791 ± 0,068 •,##	5,487 ± 0,061 •,##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,771 ± 0,058 •,##	5,456 ± 0,046 •,##

Моделювання ЕГ навіть через 2 місяці після припинення споживання фруктози, викликало активацію процесів ПОЛ. У самців, порівняно з контрольною групою, ДК підвищилися у 3,8 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,9 раза ($p < 0,001$), ОШ – у 2,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,4 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з групою 1, ДК зросли у 2,9 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,1 раза ($p < 0,001$), ОШ – у 2,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 4,4 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено достовірно більші значення ДК на 35,2 % ($p < 0,001$) і ТБК-ап – на 5,5 % ($p < 0,05$).

Міо-інозитол, який вводили тваринам 5 групи, призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 22,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 40,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 52,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 3,0 рази ($p < 0,001$), ТК – у 2,6 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 40,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 52,3 % ($p < 0,001$). У самців тільки ОШ не відрізнялися достовірно від показників групи 2. У самиць ДК, порівняно з 4 групою, знизилися на 7,8 % ($p < 0,05$), ТК – на 13,9 % ($p < 0,001$), ОШ – на 43,4 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 42,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими ДК – у 2,6 рази ($p < 0,001$), ТК – у 2,7 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 20,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,6 рази ($p < 0,001$). Усі досліджувані в цій групі показники перевищували такі у 2 групі. У самців, порівняно з самицями, відмічено менші на 16,2 % ($p < 0,001$) показники ТБК-ап, але вищі на 22,9 % ($p < 0,001$) значення ДК і на 27,4 % ($p < 0,001$) – ТК.

D-chiro-інозитол, який вводили з тваринам 6 групи, також призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 23,6 % ($p < 0,001$), ОШ – на 44,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 52,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими ДК – у 2,9 рази ($p < 0,001$), ТК – у 2,6 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 61,9 % ($p < 0,001$). У самиць 6 групи, порівняно з 4 групою, відмічено, що ДК знизилися на 7,1 % ($p < 0,05$), ОШ – на 42,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 41,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими ДК – у 2,7 рази ($p < 0,001$), ТК – у 2,9 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 21,2 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,6 рази ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 21,2 % ($p < 0,001$) показники ДК, на 22,1 % ($p < 0,001$) – ТК, але менші на 17,1 % ($p < 0,001$) – ТБК-ап. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників, а у самиць 6 групи ТК були більші на 10,9 % ($p < 0,01$), порівняно з групою 5.

Статеві особливості змін ПОЛ при ЕГ і корегуючий вплив препаратів інозитулу зображено на рисунках 3.1–3.3.



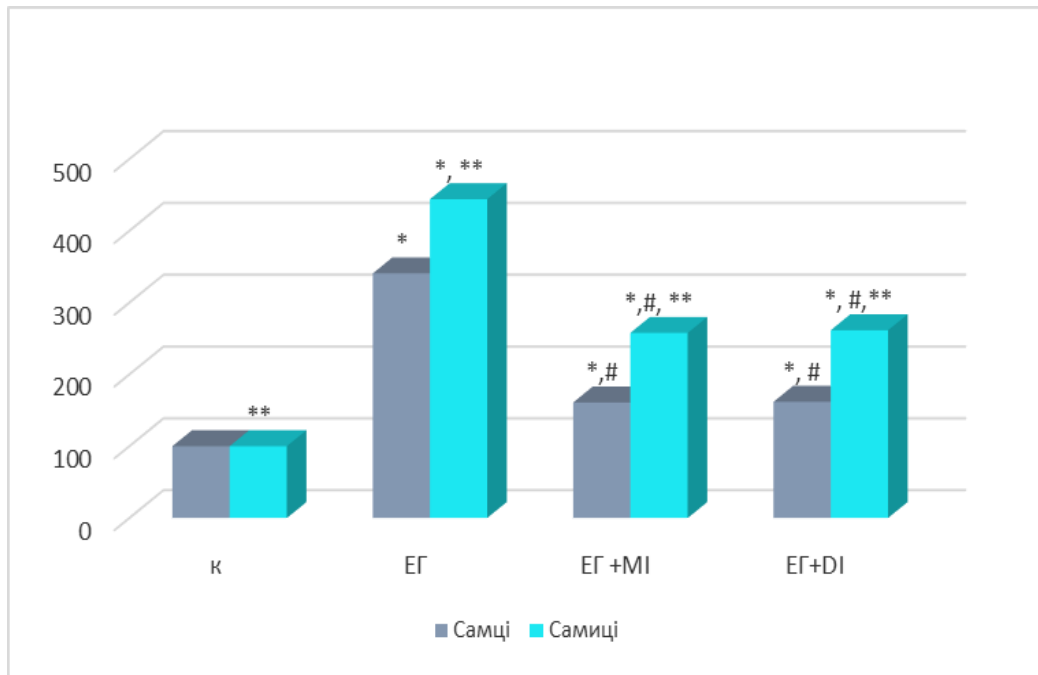
Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.1 – Зміни вмісту дієнових кон'югатів у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Як видно з рисунка 3.1, при стеатогепатозі різко зростає вміст ДК, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ДК достовірно менші, при ЕГ така закономірність зберігається. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ДК незалежно від препарату. Причому зберігається різниця показника у залежності від статі.

На рисунку 3.2 показано, що при стеатогепатозі у печінці тварин різко зростає вміст ТБК-ап, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів (див. табл. 3.2), де видно, що у самиць

значення ТБК-ап достовірно менші, при ЕГ така закономірність зберігається, але більше зростання ТБК-ап виявляється у самиць, хоча абсолютні значення у них менші. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ТБК-ап незалежно від стереоізомеру, але вираженіший ефект виявлено у самців.



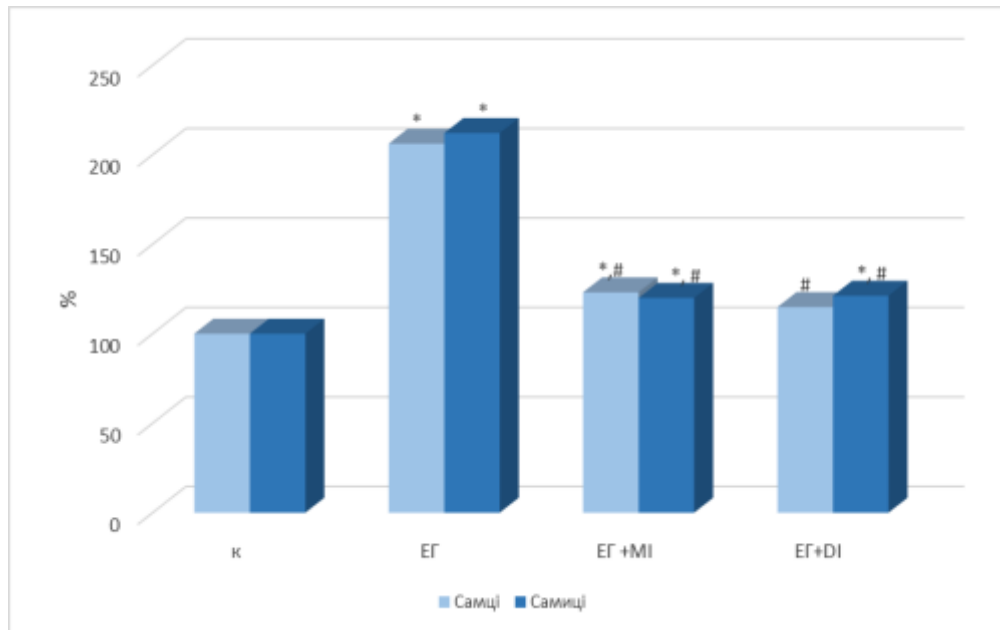
Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, DІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.2 – Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

З рисунка 3.3 видно, що при стеатогепатозі різко зростає вміст ОШ. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ОШ незалежно від стереоізомеру та статі.

Моделювання ЕГ впродовж 4 місяців споживання фруктози, спричинило активацію процесів ПОЛ. У самців, порівняно з контрольною групою, ДК підвищилися у 5,9 раза ($p < 0,001$), ТК – у 8,1 раза ($p < 0,001$), ОШ – у 2,2 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 4,3 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з

групою 1, ДК зросли у 5,5 раза ($p<0,001$), ТК – у 6,9 раза ($p<0,001$), ОШ – у 4,9 раза ($p<0,001$), ТБК-ап – у 6,0 рази ($p<0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші значення ДК на 20,8 % ($p<0,001$), ТК – на 40,4 % ($p<0,001$), але менші ОШ – у 2,2 раза ($p<0,001$).



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p<0,05$ порівняно з контролем, # – $p<0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.3 – Зміни вмісту основ Шиффа у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Порівняно з групою, яка вживала для пиття фруктозу тільки 2 місяці, у самців ДК виявилися більшими на 56,4 % ($p<0,001$), ТК – у 2,7 раза ($p<0,001$), ТБК-ап – на 26,0 % ($p<0,001$), у самиць ДК були більшими на 91,2 % ($p<0,001$), ТК – у 2,2 раза ($p<0,001$), ОШ – у 2,4 раза ($p<0,001$), ТБК-ап – на 34,9 % ($p<0,001$).

Міо-інозитол, введений тваринам із ЕГ, призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців 8 групи, порівняно з 7, ДК знизилися на 51,5 % ($p<0,001$), ТК – на 68,7 % ($p<0,001$), ОШ – на 42,5 % ($p<0,001$), ТБК-ап – на 42,0 % ($p<0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі

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

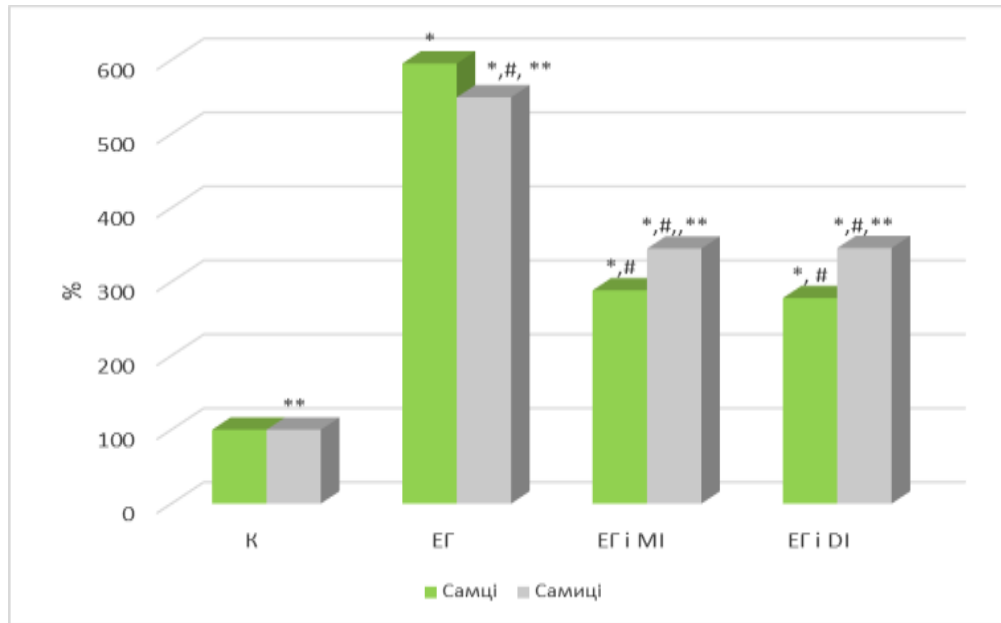
Порівняно з 5 групою у самців ТБК-ап виявилися більшими на 54,9 % ($p < 0,001$), а у самиць ДК були більшими на 30,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 39,6 % ($p < 0,001$), ОШ – на 6,8 % ($p < 0,05$), ТБК-ап – на 32,4 % ($p < 0,001$).

D-chiro-інозитол, який вводили тваринам із ЕГ, також призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 53,3 % ($p < 0,001$), ТК – на 68,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 40,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 41,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,8 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,5 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 29,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,5 раза ($p < 0,001$). У самиць 9 групи, порівняно з 7 групою, відмічено, що ДК знизилися на 37,1 % ($p < 0,001$), ТК – на 48,2 % ($p < 0,001$), ОШ – на 74,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 43,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися вищими такі досліджувані показники: ДК – у 3,5 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,6 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 27,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,4 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено менші значення ДК – на 6,7 % ($p < 0,01$), і більші ТБК-ап на 2,9 % ($p < 0,05$). Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців і у самиць не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників. У самиць, порівняно з самцями, значення ДК були вищими на 6,6 % ($p < 0,05$).

Порівняно з 6 групою у самців ТБК-ап виявилися більшими на 56,4 % ($p < 0,001$), а у самиць переважали ДК на 29,5 % ($p < 0,001$), ТК – на 21,9 %

($p < 0,001$), ОШ – на 5,0 % ($p < 0,05$), ТБК-ап – на 29,7 % ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін ПОЛ при ЕГ та корегуючий вплив препаратів інозитулу відображено на рисунках 3.4–3.6.



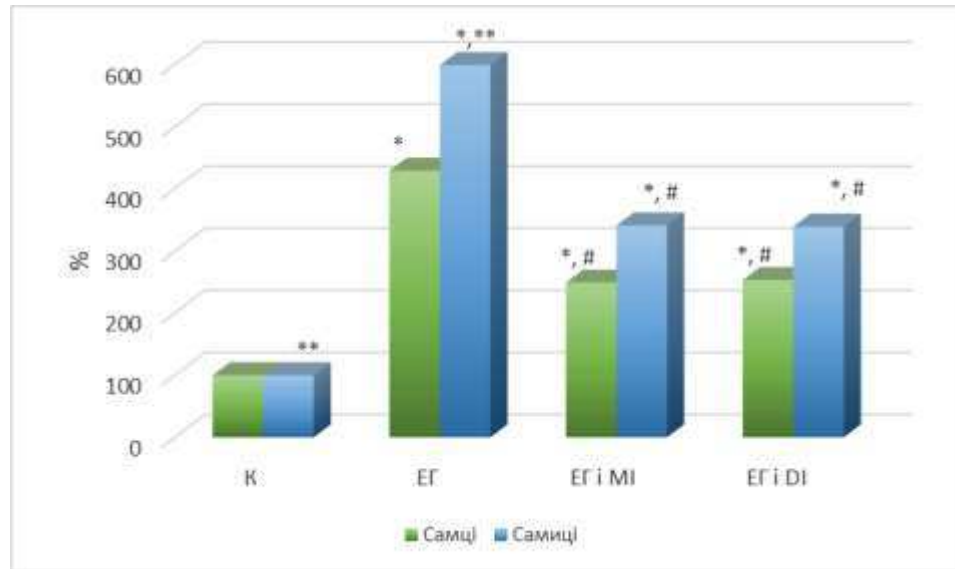
Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.4 – Зміни вмісту дієнових кон'югатів у печінці щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Як видно з рисунка 3.4, при 4-місячному вживанні фруктози різко зріс вміст ДК, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ДК достовірно менші, при ЕГ така закономірність зберігалася. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ДК незалежно від стереоізомеру, але у самиць вміст ДК був достовірно більшим при використанні D-chiro-інозитулу.

На рисунку 3.5 показано, що при стеатогепатозі різко зростає вміст ТБК-ап, що більше виражено у самиць. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол

призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ТБК-ап незалежно від стереоізомеру. Різниця між самцями і самицями у абсолютних значеннях зникала, але у самиць відносні дані залишалися вищими.

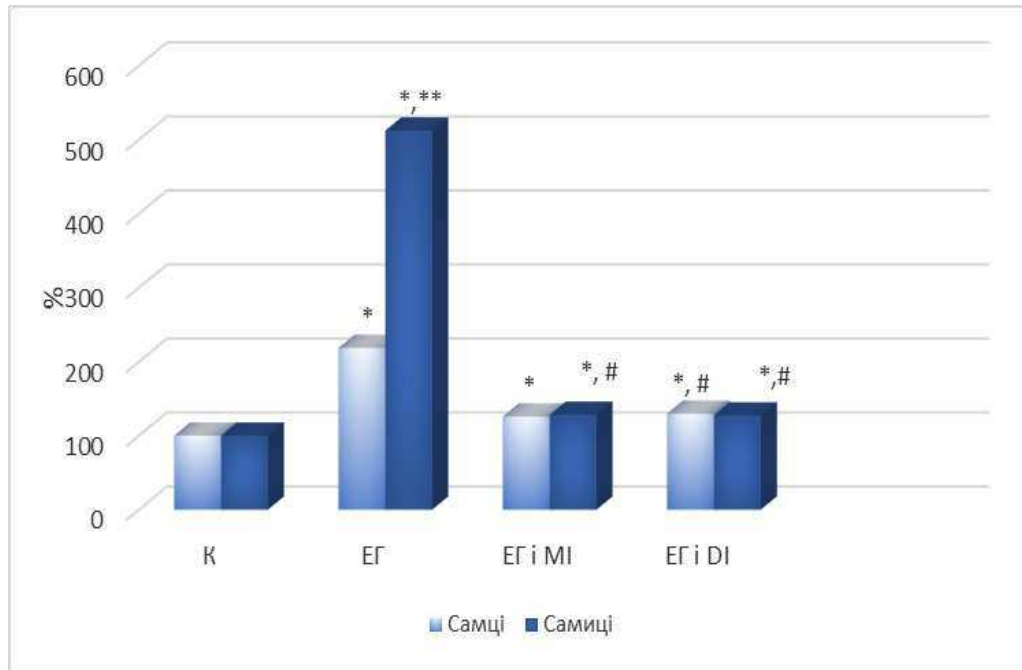


Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міоінозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 3.5 – Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у печінці щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

З рисунка 3.6 видно, що при стеатогепатозі у печінці різко зростає вміст ОШ, причому більше у самиць. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ОШ незалежно від стереоізомеру та статі.

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води впродовж 2 і 4 місяців спричинює розвиток оксидативного стресу у печінці щурів. Накопичення первинних і вторинних продуктів ПОЛ залежить від тривалості вживання фруктози та статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали з корегуючою метою, викликали зменшення досліджуваних продуктів ПОЛ, але вони не досягали рівня контрольних тварин.



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міоінозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 3.6 – Зміни вмісту основ Шиффа у печінці щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Наступним етапом було проаналізувати зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у гомогенатах печінки щурів різної статі.

3.2 Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів

У контрольної групи тварин у самців, порівняно з самицями, відмічено більші показники ОМП₃₇₀ на 22,6 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 9,7 % ($p < 0,05$) (табл. 3.3).

Міо-інозитол у самців призвів до зростання вмісту ОМП₃₇₀ на 16,3 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 31,5 % ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 30,3 % ($p < 0,001$) і 9,7 % ($p < 0,01$). У самців, як і в контролі, залишалися вищими на 15,2 % ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀ і на 25,3 % ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀.

Таблиця 3.3 – Зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у печінці щурів різної статі із експериментальним гепатозом при дії ізоформ інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Окисно-модифіковані протеїни	
	ОМП ₃₇₀	ОМП ₄₃₀
Самці		
1 Контроль	0,332 ± 0,037	0,298 ± 0,002
2 Міо-інозитол	0,386 ± 0,004 •	0,395 ± 0,005 •
3 D-chiro-інозитол	0,329 ± 0,026 **	0,331 ± 0,024 •**
4 ЕГ 2 місяці	1,528 ± 0,044 •	1,601 ± 0,047 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,755 ± 0,005 •#	0,768 ± 0,009 •#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,740 ± 0,018 •#	0,747 ± 0,024 •#
7 ЕГ 4 місяці	1,929 ± 0,021 •##	2,693 ± 0,032 •##
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	0,912 ± 0,055 •#,#	0,786 ± 0,071 •#
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,725 ± 0,003 •#,**	0,746 ± 0,007 •#
Самиці		
1 Контроль	0,257 ± 0,005 *	0,269 ± 0,005 *
2 Міо-інозитол	0,335 ± 0,033 •,*	0,295 ± 0,004 •,*
3 D-chiro-інозитол	0,277 ± 0,007 •*,**	0,232 ± 0,023 •*,**
4 ЕГ 2 місяці	0,935 ± 0,008 •*	0,977 ± 0,005 •*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,712 ± 0,017 •#,*	0,604 ± 0,028 •#,*
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,712 ± 0,017 •#	0,604 ± 0,028 •#,*
7 ЕГ 4 місяці	1,518 ± 0,023 •*,##	1,588 ± 0,036 •*,##
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	0,926 ± 0,060 •#,#	0,787 ± 0,065 •#,#
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	0,776 ± 0,002 •#,#,**,*	0,734 ± 0,016 •#,#,

D-chiro-інозитол у самців спричинив зростання на 11,1 % ($p < 0,001$) вмісту ОМП₄₃₀. У самиць ОМП₃₇₀ підвищилися на 7,8 % ($p < 0,01$), а ОМП₄₃₀ зменшилися на 13,7 % ($p < 0,001$). У самців, відносно самиць, знову ж таки значення ОМП₃₇₀ на 15,8 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – на 29,9 % ($p < 0,001$) переважали. D-chiro-інозитол не викликав значного зростання ОМП, порівняно з міо-інозитолом: у самців виявилися меншими ОМП₃₇₀ на 14,8 %

($p < 0,001$) та ОМП₄₃₀ на 16,2 % ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 17,3 % ($p < 0,001$) і 21,4 % ($p < 0,001$).

Моделювання ЕГ викликало підвищення ОМП. У 4 групі тварин, порівняно з 1, у самців ОМП₃₇₀ зросли у 4,6 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 5,4 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 3,6 раза ($p < 0,001$) як для ОМП₃₇₀, так і для ОМП₄₃₀. У самців, відносно самиць, ОМП₃₇₀ були більші на 38,8 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 39,0 % ($p < 0,001$).

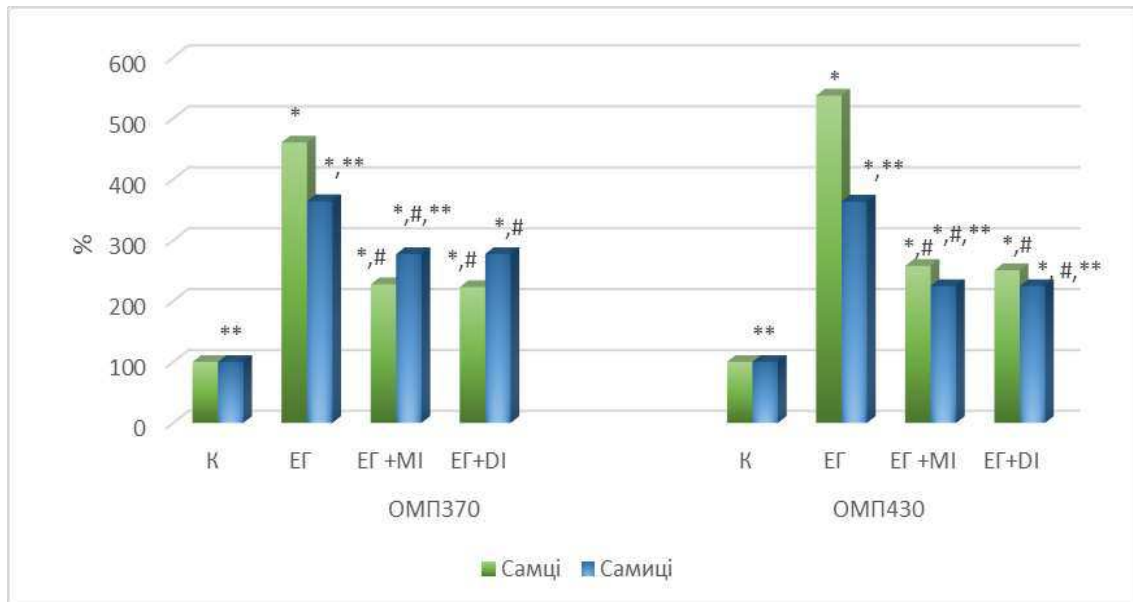
Корекція ЕГ міо-інозитолом спричинила менше накопичення у гомогенаті печінки ОМП. У самців ОМП₃₇₀ знизилися на 50,6 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 52,0 % ($p < 0,001$), у самиць – на 23,8 % ($p < 0,001$) і на 38,2 % ($p < 0,001$). Правда, результати не досягли рівня контрольних значень. У самців залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 2,3 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,6 раза ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,8 раза ($p < 0,001$) і у 2,2 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, були більші на 5,7 % ($p < 0,05$) ОМП₃₇₀ і на 21,3 % ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀.

Корекція ЕГ D-chiro-інозитолом викликала такий же ефект, як міо-інозитолом: у самців ОМП₃₇₀ знизилися на 51,6 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 53,3 % ($p < 0,001$), у самиць – на 23,8 % ($p < 0,001$) і 38,2 % ($p < 0,001$). Показники не досягали рівня тварин інтактного контролю: у самців залишалися вищими ОМП₃₇₀ у 2,2 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,5 раза ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,8 раза ($p < 0,001$) і у 2,2 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, були тільки більші на 19,1 % ($p < 0,001$) значення ОМП₄₃₀. D-chiro-інозитол і міо-інозитол, у самців і самиць мали однаковий ефект, що стосується змін ОМП.

Статеві особливості змін ОМП при ЕГ та корегуючий вплив стереоізомерів інозитулу зображено на рисунку 3.7.

Як видно з рисунка, при стеатогепатозі різко зростає вміст досліджуваних ОМП, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ОМП

достовірно менші, при ЕГ така закономірність зберігається. Міо-інозитол і D-chigo-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ОМП незалежно від стереоізомеру. Причому зберігається різниця показника між статями.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, DІ – D-chigo-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.7 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом, яким вводили інозитол

У самців, які пили фруктозу 4 місяці, відносно контролю, значно зросли ОМП: ОМП₃₇₀ – у 5,8 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 9,0 разів ($p < 0,001$), у самиць – у 5,9 раза ($p < 0,001$) обидва показники. У самців, порівняно з самицями, були більші ОМП₃₇₀ на 21,3 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – на 41,0 % ($p < 0,001$). У самців, які довше пили фруктозу ОМП₃₇₀ виявилися більш вищими на 26,2 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 68,2 % ($p < 0,001$), а у самиць, відповідно, на 62,3 % ($p < 0,001$) і на 62,5 % ($p < 0,001$).

У самців 8 групи, на відміну від 7, ОМП₃₇₀ знизилися на 52,7 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 70,8 % ($p < 0,001$), у самиць – на 39,0 % ($p < 0,001$) і на

50,4 % ($p < 0,001$), відповідно. У самців 8 групи, відносно контролю, ОМП₃₇₀ зросли у 2,7 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,6 раза ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 3,6 раза ($p < 0,001$) і у 2,6 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, достовірної різниці вмісту ОМП не було.

У самців 8 групи, відносно тварин, які пили фруктозу тільки 2 місяці і теж мали корекцію міо-інозитолом, ОМП₃₇₀ були більшими на 20,8 % ($p < 0,001$), а у самиць ОМП₃₇₀ виявилися вищими на 30,1 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 30,3 % ($p < 0,001$).

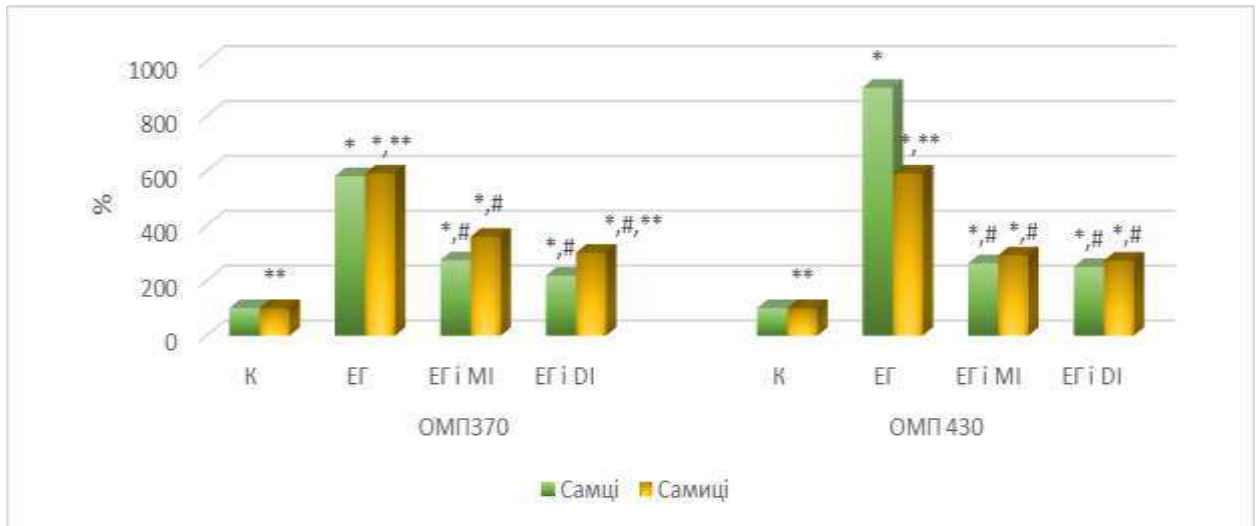
У самців 9 групи, відносно тварин, які не мали корегуючого впливу, ОМП₃₇₀ знизилися на 62,4 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 72,3 % ($p < 0,001$), у самиць – на 48,9 % ($p < 0,001$) і 53,8 % ($p < 0,001$). У самців 9 групи, не дивлячись на зниження ОМП, вони не досягали значень контролю і залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 2,2 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,5 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 3,0 раза ($p < 0,001$) і у 2,7 раза ($p < 0,001$). У самиць ОМП₃₇₀ перевищували показники самців на 7,0 % ($p < 0,01$). При визначенні ефективності міо-інозитулу і D-chiro-інозитулу, у самців ОМП₃₇₀ були меншими на 20,5 % ($p < 0,001$), а у самиць – на 16,2 % ($p < 0,001$) при вживанні останнього.

Порівняно з тваринами, яким уже не давали фруктози, а тільки здійснювали корекцію, у самців були більшими ОМП₃₇₀ на 20,8 % ($p < 0,001$), у самиць – ОМП₃₇₀ на 9,0 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 21,5 % ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін ОМП при ЕГ та корегуючий вплив препаратів інозитулу зображено на рисунку 3.8.

Як видно з рисунка, при стеатогепатозі різко зростає вміст ОМП, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ОМП достовірно менші, при ЕГ така закономірність зберігається. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ОМП. D-chiro-інозитол

спричинює більші зміни у самиць щодо ОМП₃₇₀. Зберігається різниця показника між статями.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, DІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.8 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у печінці щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води впродовж 2 і 4 місяців спричинює розвиток карбонільного стресу у печінці тварин. Накопичення ОМП прямо залежить від тривалості вживання фруктози та статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали з корегуючою метою, викликали зменшення продуктів ОМП, але вони не досягали рівня контролю. Ефективнішим виявилось вживання інозитолів, більше D-chiro-інозитолу, у самиць, які пили фруктозу довше.

При патологічних процесах відмічено негативний вплив фруктози на ендотелій судин, що характеризується порушенням обміну оксиду нітрогену з накопиченням нітрит-аніону (стабільного метаболіту оксиду нітрогену).

3.3 Зміни вмісту нітрит-аніону

У 1 групі щурів між самцями і самицями виявлено різницю у вмісті нітрит-аніону (табл. 3.4). Він був більшим у самиць на 45,1 % ($p < 0,001$).

Таблиця 3.4 – Зміни вмісту нітрит-аніону у печінці щурів різної статі із експериментальним стеатогепатозом при дії інозитолів, ммоль/кг ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Стать	
	Самці	Самиці
1 Контроль	$1,13 \pm 0,02$	$1,64 \pm 0,18^*$
2 Міо-інозитол	$1,27 \pm 0,03 \bullet$	$1,86 \pm 0,10^*$
3 D-chiro-інозитол	$1,17 \pm 0,02 \bullet^{**}$	$1,84 \pm 0,07^*$
4 ЕГ 2 місяці	$4,89 \pm 0,04 \bullet$	$4,74 \pm 0,06 \bullet^*$
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	$2,78 \pm 0,05 \bullet^{\#}$	$2,74 \pm 0,07 \bullet^{\#}$
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	$2,89 \pm 0,04 \bullet^{\#}$	$2,78 \pm 0,06 \bullet^{\#,*}$
7 ЕГ 4 місяці	$5,77 \pm 0,09 \bullet^{###}$	$5,89 \pm 0,26 \bullet^{###}$
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	$3,77 \pm 0,09 \bullet^{\#,###}$	$3,70 \pm 0,05 \bullet^{\#,###}$
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	$3,72 \pm 0,05 \bullet^{\#,###}$	$3,73 \pm 0,07 \bullet^{\#,###}$

Міо-інозитол викликав достовірне зростання вмісту нітрит-аніону у самців на 12,4 % ($p < 0,001$). У цій групі зберігався вищий вміст нітрит-аніону у самиць на 46,5 % ($p < 0,001$). D-chiro-інозитол викликав достовірне зростання вмісту нітрит-аніону порівняно з контролем у самців на 3,5 % ($p < 0,05$). D-chiro-інозитол викликав менше на 7,9 % ($p < 0,05$) наростання вмісту нітрит-аніону у самців, порівняно з міо-інозитолом. У цій групі зберігався вищий вміст нітрит-аніону на 57,3 % ($p < 0,001$) у самиць, порівняно з самцями.

У щурів із ЕГ відмічено наростання вмісту нітрит-аніону у печінці. Через 2 місяці, порівняно з контролем, у самців він зріс у 4,3 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 2,9 раза ($p < 0,001$), показники були більшими у самців, порівняно з самицями, на 3,1 % ($p < 0,05$). Через 4 місяці, порівняно з контролем, у самців

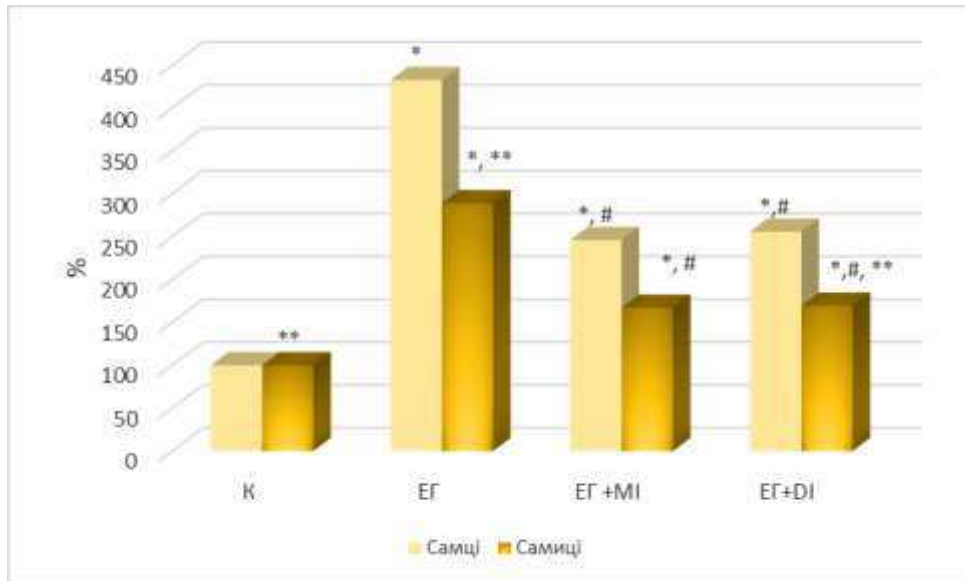
нітрит-аніон зріс у 5,1 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 3,6 раза ($p < 0,001$), значення у самців і самиць достовірно не відрізнялися. Через 4 місяці вживання замість пиття фруктози, порівняно з 2 місяцями її пиття, вміст нітрит-аніону був більшим у самців на 18,0 % ($p < 0,001$), у самиць – на 24,3 % ($p < 0,001$).

Вживання інозитулу сприяло достовірному зменшенню нітрит-аніону. У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили міо-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 43,1 % ($p < 0,001$), у самиць – на 42,2 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з контрольною групою у самців у 2,5 раза ($p < 0,001$), у самиць – на 67,1 % ($p < 0,001$). У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили D-chiro-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 40,9 % ($p < 0,001$), у самиць – на 41,3 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з контрольною групою у самців у 2,6 раза ($p < 0,001$), у самиць – на 69,5 % ($p < 0,001$). У цій групі зберігався вищий вміст нітрит-аніону у самиць на 3,8 % ($p < 0,05$). Також у самців ефективнішим виявився міо-інозитол, порівняно з D-chiro-інозитолом на 3,8 % ($p < 0,05$).

У самців, яким продовжували давати фруктозу і одночасно вводили міо-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 34,7 % ($p < 0,001$), у самиць – на 37,2 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з контрольною групою у самців у 3,3 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 2,3 раза ($p < 0,001$). У самців, яким продовжували давати фруктозу і одночасно вводили D-chiro-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 35,5 % ($p < 0,001$), у самиць – на 36,7 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з контрольною групою у самців у 3,3 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 2,3 раза ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін нітрит-аніону при ЕГ і вплив стереоізомерів інозитулу зображено на рисунках 3.9–3.10. Як видно з рисунка 3.9, при моделюванні стеатогепатозу 2 місяці різко зростає вміст нітрит-аніону, що

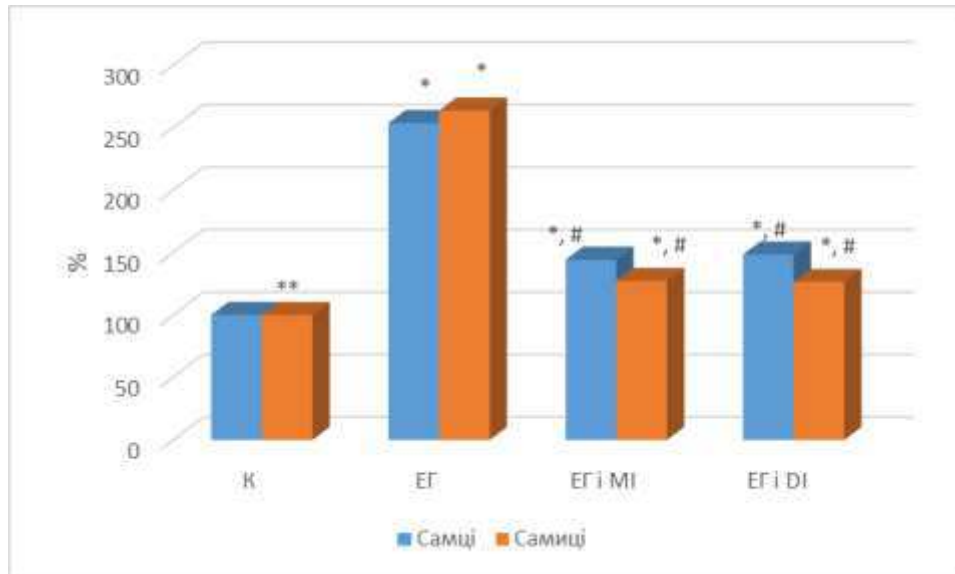
більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самців значення нітрит-аніону достовірно менші, при ЕГ така закономірність зникає. Обидва інозитолі достовірно зменшують у печінці вміст нітрит-аніону. Причому зберігається різниця показника між самцями і самицями тільки при використанні D-chiro-інозитулу.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.9 – Зміни вмісту нітрит-аніону у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

На рисунку 3.10 показано різке підвищення вмісту нітрит-аніону, що більше виражено у самців. Враховуючи показники контрольної групи щурів, видно, що у самців значення нітрит-аніону достовірно менші, при ЕГ така закономірність зникає. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту нітрит-аніону незалежно від стереоізомеру, але результати не досягають значень контролю.



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 3.10 – Зміни вмісту нітрит-аніону у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Закономірним виявився той факт, що продовження вживання фруктози викликало більше накопичення метаболіту оксиду нітрогену навіть при введенні інозитолів. Так, у групі 8, порівняно з групою 5, у самців вміст нітрит-аніону був більшим на 35,6 % ($p < 0,001$), у самиць – на 35,0 % ($p < 0,001$); у групі 9, порівняно з групою 6, у самців вміст нітрит-аніону був більшим на 28,7 % ($p < 0,001$), у самиць – на 34,2 % ($p < 0,001$).

Отже, міо-інозитол і D-chiro-інозитол знижують накопичення нітрит-аніону у печінці тварин із EG. Препарати мають виражений лікувальний і профілактичний ефекти. При припиненні вживання фруктози D-chiro-інозитол краще діяв на обмін оксид азоту у печінці самиць.

Оскільки отримано неоднозначні дані щодо розвитку оксидативного стресу у печінці тварин різної статі, необхідно проаналізувати антиоксидантну активність.

3.4 Зміни активності ферментів антиоксидантної системи

У контрольної групи тварин у самців, порівняно з самицями, у гомогенаті печінки відмічено тільки меншу СОД на 7,0 % ($p < 0,05$) (табл. 3.5, 3.6).

Таблиця 3.5 – Зміни супероксиддисмутазної активності у печінці щурів різної статі із експериментальним гепатозом при дії препаратів інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Стать	
	Самці	Самиці
1 Контроль	1,476 ± 0,081	1,579 ± 0,009 *
2 Міо-інозитол	1,478 ± 0,011	1,679 ± 0,009 •*
3 D-chiro-інозитол	1,482 ± 0,074	1,581 ± 0,011 *,**
4 ЕГ 2 місяці	2,322 ± 0,028 •	2,239 ± 0,013 •*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	2,247 ± 0,020 •.#	2,159 ± 0,023 •.#,*
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	2,187 ± 0,042 •.#	2,159 ± 0,023 •.#
7 ЕГ 4 місяці	3,450 ± 0,023 •.##	3,397 ± 0,030 •.##
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	2,441 ± 0,027 •.#.##	2,395 ± 0,049 •.#.##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	2,465 ± 0,025 •.#.##	2,501 ± 0,025 •.#,*

Міо-інозитол у самців викликав зростання на 10,6 % ($p < 0,001$) Кат, а у самиць – СОД на 6,3 % ($p < 0,05$). У самців, порівняно з самицями, були більші на 14,7 % ($p < 0,001$) показники Кат, а у самиць – на 13,6 % ($p < 0,001$) значення СОД. D-chiro-інозитол ні у самців, ні у самиць не викликав достовірних змін антиоксидантів. У самців, порівняно з самицями, були більші на 12,7 % ($p < 0,001$) показники Кат, а у самиць – на 6,7 % ($p < 0,05$) значення СОД.

Моделювання ЕГ навіть через 2 місяці після припинення споживання фруктози, призвело до підвищення СОД і Кат активностей. У самців даної групи, порівняно з контрольною, СОД підвищилася на 57,3 % ($p < 0,001$), Кат – у 3,8 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з контрольною групою, СОД

зросла на 41,8 % ($p < 0,001$), Кат – у 4,1 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, відмічено менші на 3,6 % ($p < 0,05$) показники СОД.

Таблиця 3.6 – Зміни каталазної активності у печінці щурів різної статі із експериментальним гепатозом при дії препаратів інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n=12$)

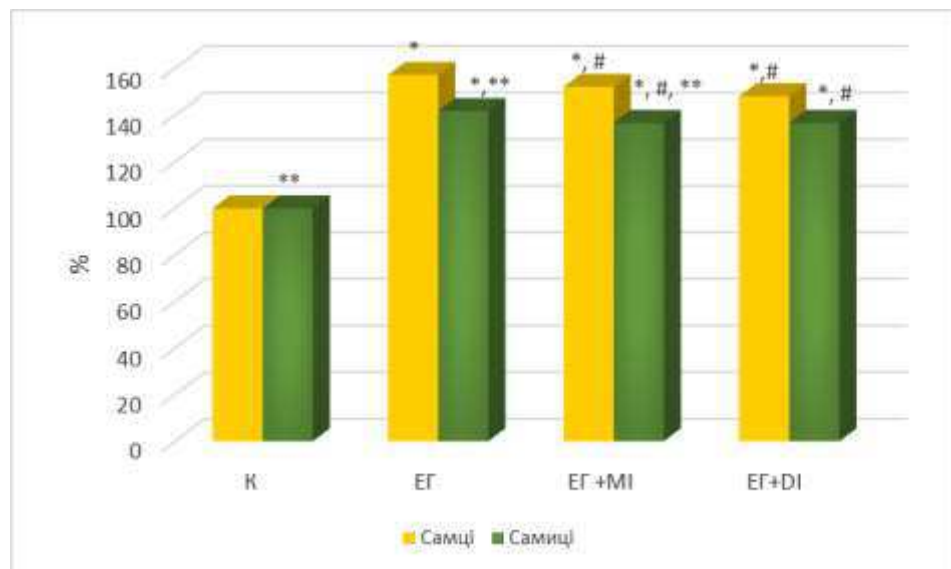
Група тварин	Стать	
	Самці	Самиці
1 Контроль	$2,898 \pm 0,113$	$2,683 \pm 0,208$
2 Міо-інозитол	$3,206 \pm 0,033 \cdot$	$2,735 \pm 0,074^*$
3 D-chiro-інозитол	$3,009 \pm 0,143$	$2,626 \pm 0,201^*$
4 ЕГ 2 місяці	$11,057 \pm 0,446 \cdot$	$11,028 \pm 0,541 \cdot$
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	$6,357 \pm 0,023 \cdot\#$	$6,561 \pm 0,089 \cdot\#,^*$
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	$6,557 \pm 0,089 \cdot\#,^{**}$	$7,563 \pm 0,090 \cdot\#,^{**}$
7 ЕГ 4 місяці	$8,917 \pm 0,043 \cdot\#\#$	$9,194 \pm 0,278 \cdot\#\#$
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	$5,789 \pm 0,099 \cdot\#,^{\#\#}$	$5,517 \pm 0,027 \cdot\#,^{\#,^*}$
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	$5,832 \pm 0,040 \cdot\#,^{\#\#}$	$5,557 \pm 0,034 \cdot\#,^*$

Міо-інозитол, який вводили з метою корекції, призвів до зменшення супероксиддисмутазної та каталазної активностей. У самців СОД знизилася на 3,2 % ($p < 0,05$), Кат – на 42,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – на 52,2 % ($p < 0,001$), Кат – у 2,2 раза ($p < 0,001$). У самиць 5 групи, порівняно з 4, СОД знизилася на 3,6 % ($p < 0,05$), Кат – на 40,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також залишалися вищими активності антиоксидантів: супероксиддисмутазної – на 36,7 % ($p < 0,001$), каталазної – у 2,4 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, відмічено менші на 3,9 % ($p < 0,05$) показники СОД і на 3,2 % ($p < 0,05$) більші значення Кат.

D-chiro-інозитол, який вводили з метою корекції, також призвів до зменшення активності антиоксидантів. У самців СОД знизилася на 5,8 % ($p < 0,05$), Кат – на 40,7 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися

вищими СОД – на 48,2 % ($p<0,001$), Кат – у 2,3 раза ($p<0,001$). У самиць 6 групи, порівняно з 4 групою, СОД знизилася на 3,6 % ($p<0,05$), Кат – на 31,4 % ($p<0,001$). Порівняно з контролем, у самиць також залишалися вищими активності антиоксидантів: СОД – на 36,7 % ($p<0,001$), Кат – у 2,8 раза ($p<0,001$). У самиць, порівняно з самцями, відмічено більші на 15,3 % ($p<0,001$) показники Кат. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, були вищими значення Кат у самців на 3,1 % ($p<0,05$), а у самиць – на 15,3 % ($p<0,001$).

Статеві особливості змін СОД і Кат при ЕГ і вплив стереоізомерів інозитулу зображено на рисунках 3.11, 3.12.



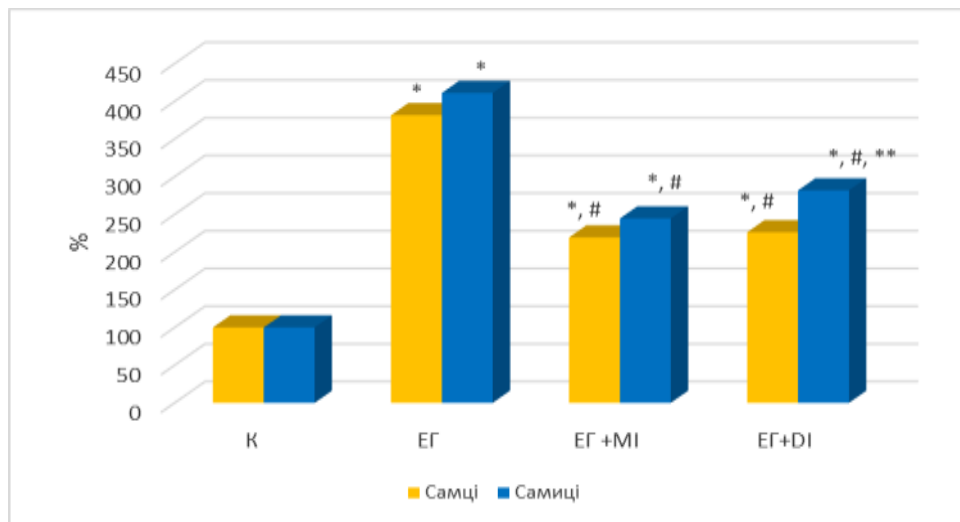
Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, DІ – D-chiro-інозитол, * – $p<0,05$ порівняно з контролем, ** – $p<0,05$ порівняно з самцями, # – $p<0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.11 – Зміни супероксиддисмутазиної активності у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Як видно з рисунка 3.11, при моделюванні стеатогепатозу 2 місяці різко зростає СОД, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самців значення СОД

достовірно менші, при ЕГ навпаки, у самців СОД вища. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці СОД незалежно від стереоізомеру. Причому зберігається різниця показника між самцями і самицями тільки при використанні міо-інозитулу.

На рисунку 3.12 показано, різке підвищення Кат. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці Кат. У самців зниження Кат було більше виражене, ніж у самиць. D-chiro-інозитол викликав менше пригнічення Кат, порівняно з міо-інозитолом.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, DІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.12 – Зміни каталазної активності у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Моделювання ЕГ впродовж 4 місяців споживання фруктози, спричинило підвищення активності антиоксидантів. У самців даної групи, порівняно з контрольною групою, СОД зросла у 2,3 раза ($p < 0,001$), Кат – у 3,1 раза ($p < 0,05$), у самиць, відповідно, у 2,1 раза ($p < 0,001$) і у 3,4 раза ($p < 0,05$). У самців, порівняно з самицями, не відмічено різниці активності антиоксидантів.

Порівняно з групою, яка вживала для пиття фруктозу тільки 2 місяці, у

самців супероксиддисмутазна активність вивилася більшою на 48,6 % ($p < 0,001$), а каталазна – меншою на 19,3 % ($p < 0,001$). У самиць СОД була більшою на 51,7 % ($p < 0,001$), Кат – меншою на 16,6 % ($p < 0,001$).

Міо-інозитол, який вводили для корекції, призвів до зменшення СОД і Кат активностей. У самців СОД знизилася на 29,2 % ($p < 0,001$), Кат – на 35,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – на 65,4 % ($p < 0,001$), Кат – на 99,8 % ($p < 0,001$). У самиць 8 групи, порівняно з 7 групою, СОД знизилася на 29,5 % ($p < 0,001$), а Кат – знизилася на 40,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також залишалися вищими активності антиоксидантів: СОД – на 51,7 % ($p < 0,001$), Кат – у 2,1 раза ($p < 0,001$). У самиць і самців цієї групи СОД знаходилася на однаковому рівні, а Кат була вищою на 4,7 % ($p < 0,05$) у самців.

Порівняно з групою тварин із ЕГ, які вживали фруктозу тільки 2 місяці у самців СОД була більшою на 8,6 % ($p < 0,05$), а Кат – меншою на 8,9 % ($p < 0,05$); у самиць, відповідно, на 10,9 % ($p < 0,01$) і на 8,9 % ($p < 0,05$).

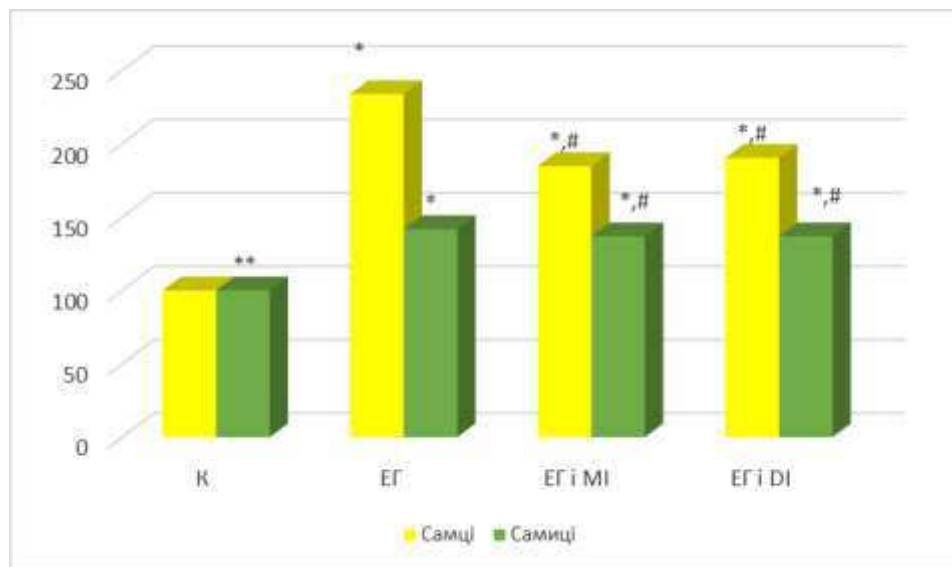
D-chiro-інозитол, який вводили тваринам із ЕГ, також призвів до зменшення активності антиоксидантів. У самців СОД знизилася на 28,5 % ($p < 0,001$), Кат – на 34,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими СОД – на 67,0 % ($p < 0,001$), Кат – у 2,0 рази ($p < 0,001$). У самиць 9 групи, порівняно з 7, СОД знизилася на 26,4 % ($p < 0,001$), Кат – на 39,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також залишалися вищими: СОД – на 58,4 % ($p < 0,001$), Кат – у 2,1 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, Кат була більшою на 4,7% ($p < 0,05$).

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

Порівняно з 6 групою тварин, яка пила фруктозу тільки 2 місяці, у самців СОД виявилася більшою на 12,7 % ($p < 0,001$), Кат – меншою на 11,1 % ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 15,8 % ($p < 0,001$) і на 26,5 % ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін нітрит-аніону при ЕГ і вплив стереоізомерів інозитулу зображено на рисунках 3.13–3.14.

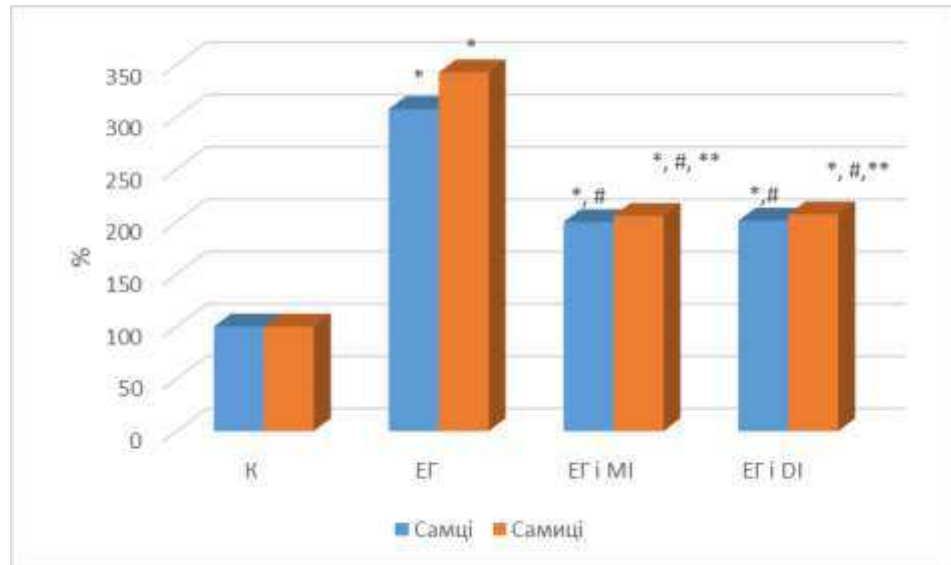
Як видно з рисунка 3.13, при моделюванні стеатогепатозу 2 місяці різко зростає СОД, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самців значення СОД достовірно менші, при ЕГ навпаки, у самців СОД зростає в більшій мірі, але абсолютні показники не відрізняються між собою. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці СОД незалежно від стереоізомеру і статі щурів.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.13 – Зміни супероксиддисмутазної активності у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

На рисунку 3.14 показано, різке підвищення Кат. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці Кат. У самців зниження Кат було більше виражене, ніж у самиць.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 3.14 – Зміни каталазної активності у печінці щурів різної статі з експериментальним гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води впродовж 2 і 4 місяців спричинює збільшення у печінці щурів антиоксидантної активності. Активність СОД була вищою при тривалішому вживанні фруктози, а Кат – при меншому вживанні. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали для корекції стеатогепатозу, викликали зменшення антиоксидантної активності в усіх щурів, які не досягала рівня контрольних тварин.

Отже, тривале вживання замість пиття фруктози у щурів спричинило розиток оксидативного стресу у печінці самів і самиць. Важливим є тривалість її вживання. Препарати інозитолу зменшують прояви оксидативного стресу, але не приводять до повного його зникнення.

Висновки до розділу 3.

1. У печінці контрольних щурів-самців, порівняно з самицями, переважає вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів, зокрема, вищі показники дієнових кон'югатів (на 14,2 %, $p < 0,001$), трієнових кон'югатів (на

30,1 %, $p < 0,001$), ТБК-активних продуктів (на 27,5 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀ – на 22,6 %, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – на 9,7 %, $p < 0,05$), а у самиць – більше накопичення нітрит-аніону (на 45,1 %, $p < 0,001$) і супероксиддисмутазна активність (на 7,0 %, $p < 0,05$).

2. Міо-інозитол у печінці інтактних тварин спричинює розвиток окиснювального стресу. Причому, у самців більше накопичуються основи Шиффа (на 30,7 %, $p < 0,001$), ТБК-активні продукти (на 26,5 %, $p < 0,001$), ОМП₄₃₀ (на 31,5 %, $p < 0,001$), нітрит-аніон (на 12,4 %, $p < 0,001$), зростає каталазна активність (на 10,6 %, $p < 0,001$), а у самиць зростає вміст дієнових (на 36,0 %, $p < 0,001$) і трієнових кон'югатів (на 56,5 %, $p < 0,001$), ОМП₃₇₀ (на 30,3 %, $p < 0,001$), супероксиддисмутазна активність (на 6,3 %, $p < 0,05$). D-шіро-інозитол не спричинює накопичення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активності антиоксидантів ні у самців, ні у самиць, але викликає у самців збільшення окисно модифікованих протеїнів (ОМП₄₃₀) і нітрит-аніону, а у самиць накопичення ОМП₃₇₀ і зменшення ОМП₄₃₀.

3. Експериментальне ураження печінки через 2 місяці після припинення вживання фруктози впродовж двох місяців призводить до розвитку оксидативного стресу, з накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів і нітрит-аніону. Причому, у самців більше зростають дієнові кон'югати (у 3,8 раза, $p < 0,001$), окисно модифіковані протеїни (ОМП₃₇₀ у 4,6 раза, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – у 5,4 раза, $p < 0,001$), нітрит-аніон (у 4,3 раза, $p < 0,001$), а у самиць – ТБК-активні продукти (у 4,4 раза, $p < 0,001$). Антиоксидантна активність також збільшується: у самців супероксиддисмутазна активність – на 57,3 % ($p < 0,001$), каталазна активність – у 3,8 раза ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 41,8 % ($p < 0,001$) і у 4,1 раза ($p < 0,001$).

4. Використання для корекції препаратів інозитулу при експериментальному ураженні печінки фруктозою, зменшує рівень оксидативного стресу. Міо-інозитол виявляє найбільшу ефективність у

зменшенні окиснювального стресу у самців щодо вмісту дієнових кон'югатів (знижуються на 22,5 %, $p < 0,001$), ТБК-активних продуктів (на 52,8 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀ знизилися на 50,6 %, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – на 52,0 %, $p < 0,001$). D-chiro-інозитол найефективніший у зменшенні оксидативного стресу у самців щодо дієнових кон'югатів (знижуються на 23,6 %, $p < 0,001$), ТБК-активних продуктів (на 52,5 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀ зменшилися на 51,6 %, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – на 53,3 %, $p < 0,001$), каталазної активності (на 40,7 %, $p < 0,001$), а у самиць – нітрит-аніону (на 41,3 %, $p < 0,001$).

5. Моделювання ураження печінки шляхом пиття 20 % розчину фруктози впродовж 4 місяців спричинює у печінці розвиток окиснювального стресу. Причому, у самців більше зростають трієнові кон'югати (у 8,1 раза, $p < 0,001$), окисно модифіковані протеїни (ОМП₄₃₀ – у 9,0 рази, $p < 0,001$), нітрит-аніон (у 5,1 раза, $p < 0,001$), а у самиць – основи Шиффа (у 4,9 раза, $p < 0,001$), ТБК-активні продукти (у 6,0 рази, $p < 0,001$). Антиоксидантна активність також збільшується: у самців супероксиддисмутазна активність – у 2,3 раза ($p < 0,001$), каталазна активність – у 3,1 раза ($p < 0,05$), у самиць, відповідно, у 2,1 раза ($p < 0,001$) і у 3,4 раза ($p < 0,05$).

6. Використання з профілактичною метою препаратів інозитулу при тривалому експериментальному ураженні печінки фруктозою, зменшує розвиток окиснювального стресу. Міо-інозитол виявляє найбільшу ефективність у зменшенні його проявів у самців щодо вмісту дієнових кон'югатів (знижуються на 51,5 %, $p < 0,001$), трієнових кон'югатів (на 68,7 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀ зменшуються на 52,7 %, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – на 70,8 %, $p < 0,001$), а у самиць – основ Шиффа (на 73,8 %, $p < 0,001$). D-chiro-інозитол найефективніший у зменшенні проявів окиснювального стресу у самців щодо дієнових кон'югатів (знижуються на 53,3 %, $p < 0,001$), трієнових кон'югатів (на 68,5 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₃₇₀ зменшуються на 62,4 %, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ –

на 72,3 %, $p < 0,001$), у самиць – основ Шиффа (на 74,0 %, $p < 0,001$). Інозитолі спричинюють зменшення антиоксидантів: міо-інозитол у самців пригнічує супероксиддисмутазну активність – на 29,2 % ($p < 0,001$), каталазну активність – на 35,1 % ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 29,5 % ($p < 0,001$) і на 40,0 % ($p < 0,001$); D-chiro-інозитол, відповідно, у самців на 28,5 % ($p < 0,001$) і на 34,6 % ($p < 0,001$), у самиць – на 26,4 % ($p < 0,001$) і на 39,6 % ($p < 0,001$).

7. Ефективність використання препаратів інозитулу залежить від статі, стереоізомеру інозитулу та тривалості вживання фруктози. У самців при застосуванні міо-інозитулу і D-chiro-інозитулу на фоні припинення вживання фруктози виявлено достовірно менші значення ТБК-активних продуктів, нітрит-аніону, супероксиддисмутазної активності, але вищі каталазної активності. Тільки окисно модифіковані протеїни (ОМП₃₇₀) були меншими при вживанні міо-інозитулу на фоні припинення пиття фруктози, а при продовженні її споживання – більшими. У самиць при введенні препаратів інозитулу і питті фруктози впродовж 2 місяців виявлено достовірно менші значення усіх досліджуваних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, нітрит-аніону, супероксиддисмутазної активності, але вищі каталазної активності.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [253–260].

РОЗДІЛ 4

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ОКИСНЮВАЛЬНОГО

СТРЕСУ У ШКІРІ ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ ІЗ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ГЕПАТОЗОМ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

ПРЕПАРАТАМИ ІНОЗИТОЛУ

4.1 Зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів

Зміни продуктів ПОЛ у шкірі тварин подано в таблицях 4.1 і 4.2.

У контрольної групи тварин у самців, порівняно з самицями, відмічено статистично достовірно вищі показники ДК на 16,5 % ($p < 0,001$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Зміни вмісту первинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті шкіри щурів ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Показник	
	ДК, ум.од./мг	ТК, ум.од./мг
1	2	3
Самці		
1 Контроль	0,328 ± 0,036	0,258 ± 0,014
2 Міо-інозитол	0,340 ± 0,040	0,297 ± 0,004 •
3 D-chiro-інозитол	0,331 ± 0,036	0,272 ± 0,008 **
4 ЕГ 2 місяці	0,920 ± 0,047 •	0,873 ± 0,345 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,769 ± 0,024 •#	0,754 ± 0,037 •
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,771 ± 0,021 •#	0,747 ± 0,033 •
7 ЕГ 4 місяці	4,183 ± 0,129 •#	2,733 ± 0,155 •#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,282 ± 0,028 •#,#	1,753 ± 0,160 •#,#
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,302 ± 0,050 •#,#	1,739 ± 0,172 •#,#
Самиці		
1 Контроль	0,274 ± 0,008 *	0,261 ± 0,017
2 Міо-інозитол	0,281 ± 0,004 *	0,285 ± 0,004 •*
3 D-chiro-інозитол	0,286 ± 0,008 *	0,273 ± 0,019
4 ЕГ 2 місяці	1,154 ± 0,047 •*	1,056 ± 0,027 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,839 ± 0,026 •#,*	0,776 ± 0,031 •#

Продовження таблиці 4.1

1	2	3
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,843 ± 0,021 •,#,*	0,775 ± 0,028 •.#
7 ЕГ 4 місяці	1,554 ± 0,079 •,#,*	1,829 ± 0,077 •.#,*
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,278 ± 0,031 •,#,##	1,811 ± 0,174 •.#
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,276 ± 0,026 •,#,##	1,755 ± 0,143 •.#
Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу: • – статистично вірогідні відмінності із контролем; # – статистично вірогідні відмінності з ЕГ відповідного терміну споживання фруктози; * – статистично вірогідні відмінності відносно самців відповідної групи; ** – статистично вірогідні відмінності відносно групи з міо-інозитолом; ## – статистично вірогідні відмінності відносно групи, яка вживала фруктозу 2 місяці (порівняння груп 4 і 7, 5 і 8, 6 і 9).		

Таблиця 4.2 – Зміни вмісту вторинних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті шкіри щурів (M ± σ, n=12)

Група тварин	Показник	
	ОШ, ум.од./мг	ТБК-ап, мкмоль/кг
Самці		
1 Контроль	1,606 ± 0,262	1,421 ± 0,056
2 Міо-інозитол	1,688 ± 0,038	1,551 ± 0,062 •
3 D-chiro-інозитол	1,708 ± 0,168	1,515 ± 0,052
4 ЕГ 2 місяці	3,920 ± 0,063 •	5,230 ± 0,038 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	2,823 ± 0,056 •	3,227 ± 0,049 •,#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	2,671 ± 0,287 •.#	3,249 ± 0,038 •,#
7 ЕГ 4 місяці	2,627 ± 0,279 •.#	6,685 ± 0,154 •,#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,657 ± 0,034 #,##	3,392 ± 0,134 •,##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,687 ± 0,041 #,##	3,452 ± 0,093 •,#,##
Самиці		
1 Контроль	1,647 ± 0,131	1,318 ± 0,079
2 Міо-інозитол	1,302 ± 0,452	1,359 ± 0,030 *,**
3 D-chiro-інозитол	1,762 ± 0,143	1,379 ± 0,061 *
4 ЕГ 2 місяці	3,040 ± 0,032 •*	4,713 ± 0,111 •*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	1,046 ± 0,035 •,#,*	2,717 ± 0,102 •,#,*
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	1,079 ± 0,024 •,#,*	2,755 ± 0,097 •,#,*
7 ЕГ 4 місяці	6,499 ± 0,295 •,#,*	6,997 ± 0,150 •,#,*
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,712 ± 0,024 •,#,##	3,475 ± 0,064 •,#,##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,672 ± 0,059 #,##	3,499 ± 0,089 •,#,##

Міо-інозитол призвів до зростання вмісту у самців ТК на 16,1 % ($p < 0,001$) і ТБК-ап на 9,1 % ($p < 0,01$), у самиць – ТК на 9,2 % ($p < 0,01$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 21,0 % ($p < 0,001$) показники ДК, на 4,0 % ($p < 0,05$) – ТК, на 12,4 % ($p < 0,001$) – ТБК-ап.

D-chiro-інозитол не спричинив достовірного збільшення продуктів ПОЛ у щурів обох статей. У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 13,6 % ($p < 0,001$) показники ДК, на 9,0 % ($p < 0,01$) – ТБК-ап. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців були меншими показники ТК на 8,4 % ($p < 0,01$).

Через 2 місяці після припинення споживання фруктози відмічено активацію ПОЛ у шкірі щурів. У самців даної групи, порівняно з контролем, ДК підвищилися у 2,8 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,4 раза ($p < 0,001$), ОШ – у 2,4 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,7 раза ($p < 0,001$). У самиць ДК підвищилися у 4,2 раза ($p < 0,001$), ТК – у 4,0 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 84,6 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 3,6 раза ($p < 0,001$). У самиць 4 групи, порівняно з самцями, відмічено більші значення ДК на 25,4 % ($p < 0,001$), але менші ОШ – на 22,4 % ($p < 0,001$) і ТБК-ап – на 9,9 % ($p < 0,01$).

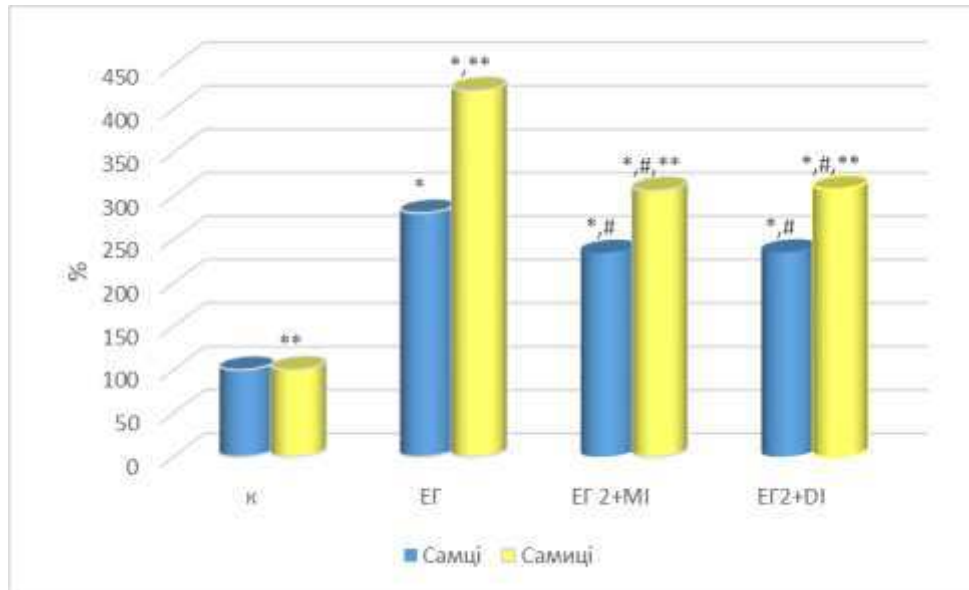
Міо-інозитол, який давали для корекції, призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 16,4 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 38,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,3 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,9 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 75,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,3 раза ($p < 0,001$). У самиць ДК, порівняно з 4 групою, знизилися на 27,3 % ($p < 0,001$), ТК – на 26,5 % ($p < 0,001$), ОШ – на 65,6 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 42,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися вищими ДК – у 3,1 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,0 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,1 раза ($p < 0,001$), але меншими на 36,5 % ($p < 0,001$) ОШ. У самиць, порівняно із самцями, були більші на 9,1 % ($p < 0,001$) ДК, але менші на 62,9 % ($p < 0,001$) – ОШ, на 15,8 % ($p < 0,001$) – ТБК-ап.

D-chiro-інозитол, який вводили з метою корекції, також призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 16,2 % ($p < 0,001$), ОШ – на 31,9 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 37,9 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими усі досліджувані показники: ДК – у 2,3 раза ($p < 0,001$), ТК – у 2,9 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 66,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,3 раза ($p < 0,001$). У самиць 6 групи, порівняно з 4 групою, відмічено, що ДК знизилися на 26,9 % ($p < 0,001$), ТК – на 26,6 % ($p < 0,001$), ОШ – на 64,5 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 41,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими такі досліджувані показники: ДК – у 3,1 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,0 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,1 раза ($p < 0,001$), але меншими ОШ – на 34,5 % ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 59,6 % ($p < 0,001$) – ОШ, на 15,2 % ($p < 0,001$) – ТБК-ап, а у самиць були більшими на 9,3 % ($p < 0,01$) показники ДК. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців і у самиць не виявлено статистично достовірних змін досліджуваних показників.

Статеві особливості змін ПОЛ у шкірі тварин при ЕГ та корегуючий вплив препаратів інозитулу зображено на рисунках 4.1–4.3.

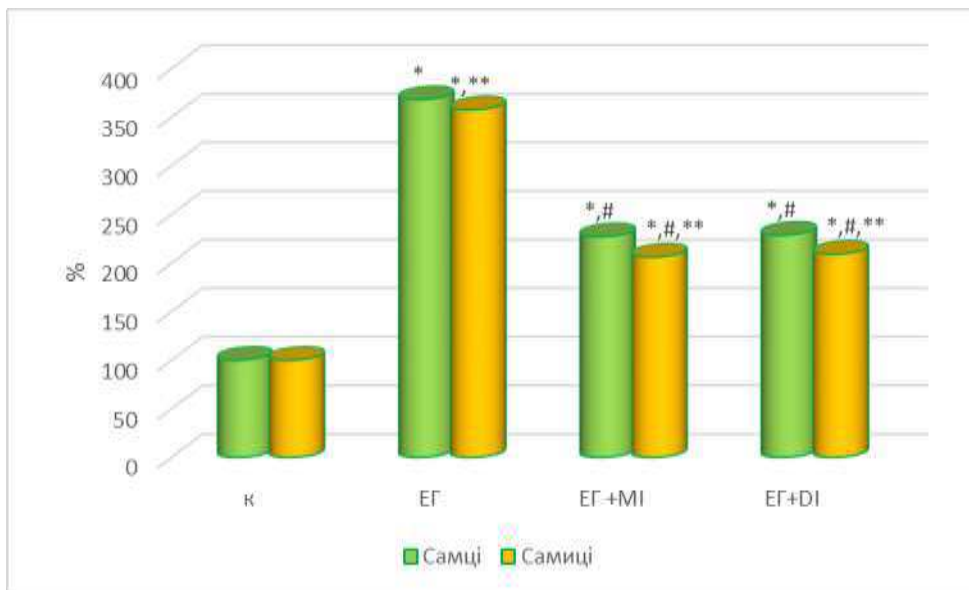
Як видно з рисунка 4.1, при стеатогепатозі різко зростає вміст ДК, що більше виражено у самиць. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ДК достовірно менші, при ЕГ така закономірність порушується. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ДК незалежно від стереоізомеру. Причому зберігається вищий вміст ДК у самиць.

На рисунку 4.2 показано, що при стеатогепатозі у шкірі тварин різко зростає вміст ТБК-ап, що більше виражено у самців. У самиць при ЕГ значення ТБК-ап достовірно менші. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту ТБК-ап незалежно від стереоізомеру, але вираженіший ефект виявлено у самиць.



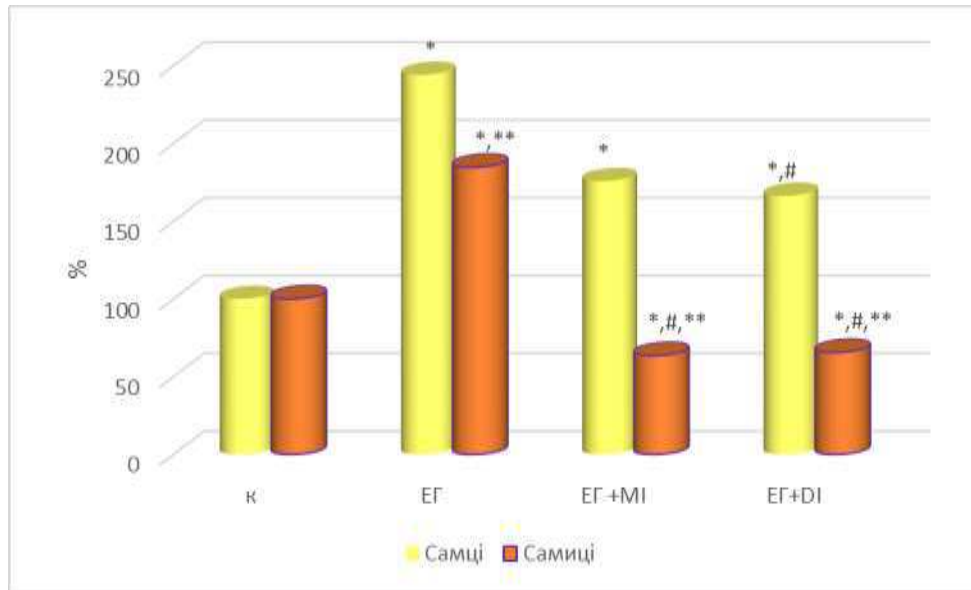
Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 4.1 – Зміни вмісту дієвих кон'югатів у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 4.2 – Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 4.3 – Зміни вмісту основ Шиффа у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

З рисунка 4.3 видно, що при стеатогепатозі різко зростає вміст ОШ, вираженіше у самців. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у печінці вмісту ОШ незалежно від стереоізомеру, але коригуючий ефект значно більший у самиць.

Моделювання EG впродовж 4 місяців споживання фруктози, спричинило активацію процесів ПОЛ у шкірі самців і самиць. Причому вираженіші зміни з накопиченням первинних продуктів ПОЛ відмічено у самців. Так, ДК у самців збільшилися у 12,7 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 4,1 раза ($p < 0,001$); ТК зросли у самців у 10,6 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 5,9 раза ($p < 0,001$). Зміни вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ мали діаметрально протилежний характер: ОШ накопичилися у самців на 63,6 % ($p < 0,001$), у самиць – зросли у 3,9 раза ($p < 0,001$); ТБК-ап у самців підвищилися у 4,7 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 5,3 раза ($p < 0,001$). При EG показники ДК у самців перевищували дані у самиць на 73,2 % ($p < 0,001$), ТК –

на 43,4 % ($p < 0,001$), що вказувало на більше руйнування ліпідів клітинних мембран. ОШ були вищі у самиць, порівняно з самцями, у 2,5 раза ($p < 0,001$), а ТБК-активні продукти – на 4,7 % ($p < 0,05$). Такі дані вказували на знешкодження вторинних продуктів ПОЛ у самиць, але кінцеві продукти не виводилися зі шкіри, що могло свідчити про порушення не тільки ліпідного бішару, але й про зміни білкових структур, функціонування мікроциркуляторного русла та лімфодренажної системи.

Порівняно з групою, яка вживала для пиття фруктозу тільки 2 місяці, у самців виявилися більшими ДК у 4,5 раза ($p < 0,001$), ТК – у 3,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 27,8 % ($p < 0,001$), але меншими ОШ – на 33,0 % ($p < 0,001$), у самиць були більшими ДК на 34,7 % ($p < 0,001$), ТК – на 73,2 % ($p < 0,001$), ОШ – у 2,1 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 48,5 % ($p < 0,001$).

Міо-інозитол, який вводили з метою корекції, призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 69,3 % ($p < 0,001$), ТК – на 35,9 % ($p < 0,001$), ОШ – на 36,9 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 49,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем залишалися вищими ДК – у 3,9 раза ($p < 0,001$), ТК – у 6,8 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,4 раза ($p < 0,001$). У самиць 8 групи, порівняно з 7 групою, ДК знизилися на 17,8 % ($p < 0,001$), ОШ – на 73,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 50,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць залишалися вищими ДК у 4,7 раза ($p < 0,001$), ТК – у 6,9 раза ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,6 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, достовірної різниці між показниками не було.

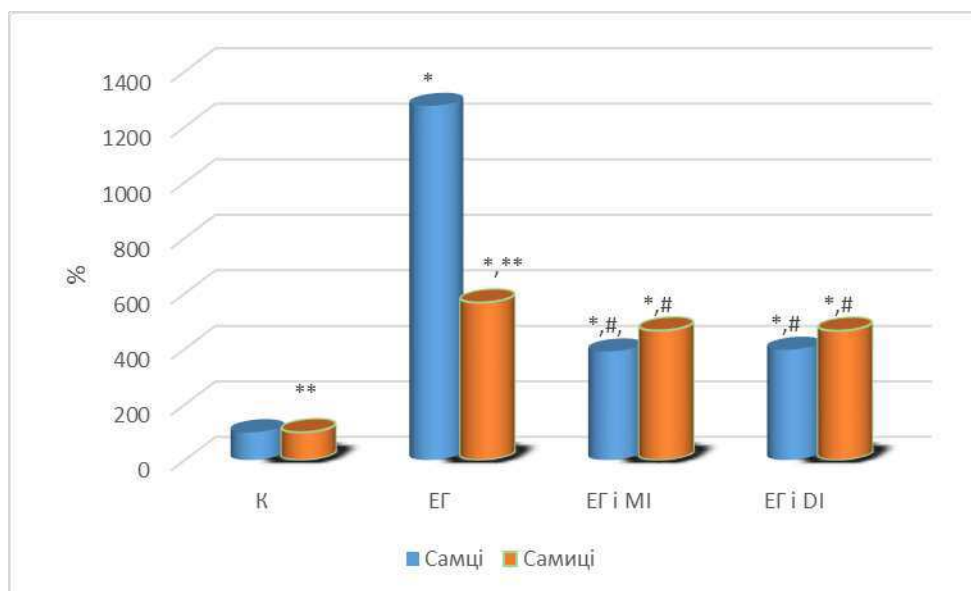
Порівняно з 5 групою у самців ДК виявилися більшими на 66,7 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,3 раза ($p < 0,001$), ОШ були меншими на 41,3 % ($p < 0,001$), у самиць ДК були вищими на 52,3 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,3 раза ($p < 0,001$), ОШ – на 63,7 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 27,9 % ($p < 0,001$).

D-chiro-інозитол, який вводили з метою корекції, також призвів до зменшення вмісту продуктів ПОЛ. У самців ДК знизилися на 68,9 % ($p < 0,001$), ТК – на 36,4 % ($p < 0,001$), ОШ – на 35,8 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на

48,3 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, залишалися вищими ДК – у 4,0 рази ($p < 0,001$), ТК – у 6,7 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,4 рази ($p < 0,001$). У самиць 9 групи, порівняно з 7, відмічено зменшення ДК на 17,9 % ($p < 0,001$), ОШ – на 74,3 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 50,0 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися вищими ДК у 4,7 рази ($p < 0,001$), ТК – у 6,7 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – у 2,6 рази ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, та між 8 і 9 групами тварин показники достовірно не відрізнялися.

Порівняно з 6 групою у самців ДК виявилися більшими на 68,9 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,3 рази ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 6,2 % ($p < 0,05$), ОШ були меншими на 36,8 % ($p < 0,001$), у самиць ДК були більшими на 51,4 % ($p < 0,001$), ТК – у 2,3 рази ($p < 0,001$), ОШ – на 55,0 % ($p < 0,001$), ТБК-ап – на 27,0 % ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін ПОЛ у шкірі щурів при ЕГ і впливі препаратів інозитулу відображено на рисунках 4.4–4.6.

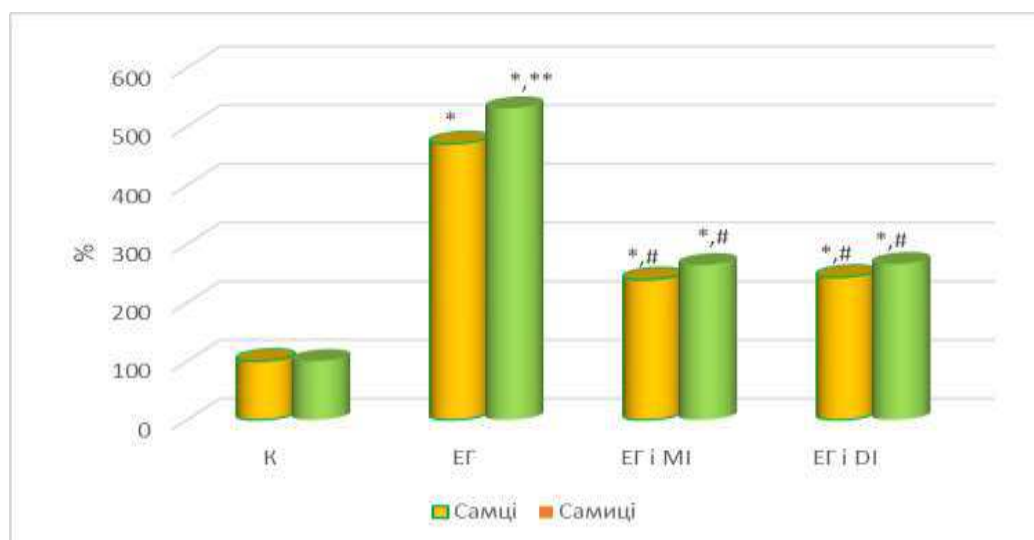


Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-шіро-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 4.4 – Зміни вмісту дієнових кон'югатів у шкірі щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Як видно з рисунка 4.4, при 4-місячному вживанні фруктози різко зріс вміст ДК, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ДК достовірно менші, при ЕГ така закономірність зберігалася. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту ДК незалежно від стереоізомеру.

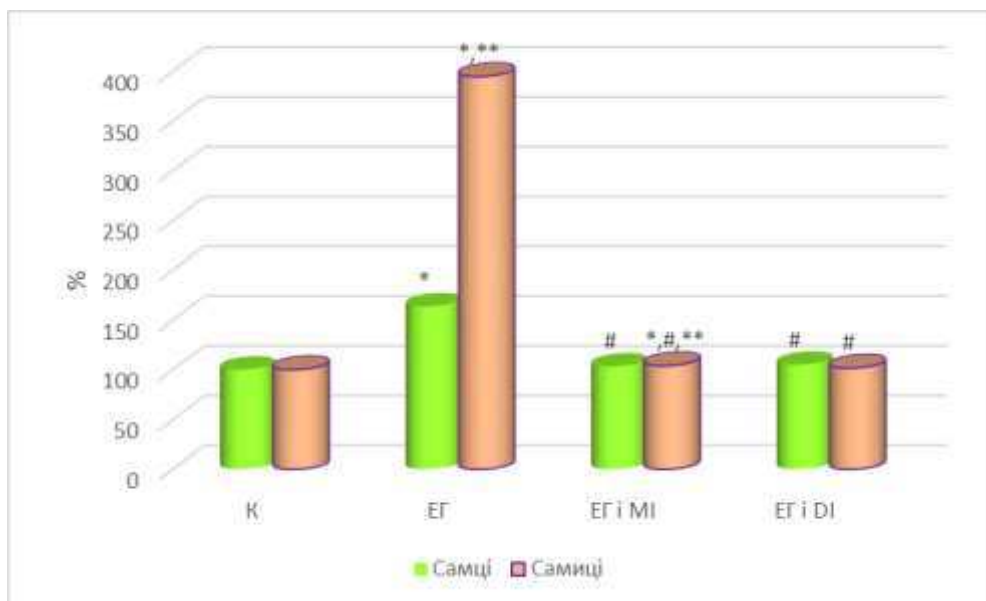
На рисунку 4.5 показано, що при стеатогепатозі у шкірі різко зростає вміст ТБК-ап, що більше виражено у самиць. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту ТБК-ап незалежно від стереоізомеру та статі.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міоінозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 4.5 – Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у шкірі щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

З рисунка 4.6 видно, що при стеатогепатозі у шкірі різко зростає вміст ОШ, причому більше у самиць. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту ОШ незалежно від стереоізомеру, але міо-інозитол ефективніше впливає на шкіру самиць.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міоїнозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 4.6 – Зміни вмісту основ Шиффа у шкірі щурів різної статі із модельованим гепатозом, яким одночасно вводили інозитол

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води впродовж 2 і 4 місяців спричинює розвиток оксидативного стресу в шкірі щурів обох статей. Накопичення первинних і вторинних продуктів ПОЛ залежить від тривалості вживання фруктози та статі. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол викликали зменшення продуктів ПОЛ, але вони не досягали значень інтактного контролю.

Наступним етапом було проаналізувати зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у гомогенатах шкіри щурів різної статі.

4.2 Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів

У контрольній групі тварин у шкірі самиць, порівняно з самцями, були більшими на 4,5 % ($p < 0,05$) ОМП₃₇₀ і на 4,7 % ($p < 0,05$) ОМП₄₃₀. (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Зміни вмісту окисно-модифікованих протеїнів у шкірі щурів різної статі із експериментальним гепатозом при дії препаратів інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Окисно-модифіковані протеїни	
	ОМП ₃₇₀	ОМП ₄₃₀
Самці		
1 Контроль	0,245 ± 0,005	0,253 ± 0,008
2 Міо-інозитол	0,337 ± 0,037 •	0,298 ± 0,003 •
3 D-chiro-інозитол	0,324 ± 0,033 •	0,263 ± 0,013 **
4 ЕГ 2 місяці	0,835 ± 0,009 •	0,876 ± 0,006 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,742 ± 0,020 •#	0,767 ± 0,009 •#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,740 ± 0,019 •#	0,773 ± 0,005 •#
7 ЕГ 4 місяці	1,534 ± 0,070 •#	1,834 ± 0,100 •#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,273 ± 0,086 •,##	1,720 ± 0,061 •#
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,301 ± 0,043 •,##	1,789 ± 0,070 •#
Самиці		
1 Контроль	0,256 ± 0,004 *	0,265 ± 0,005 *
2 Міо-інозитол	0,282 ± 0,004 •*	0,284 ± 0,003 •*
3 D-chiro-інозитол	0,281 ± 0,005 •,*	0,262 ± 0,018 **
4 ЕГ 2 місяці	0,842 ± 0,006 •	0,885 ± 0,010 •
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	0,715 ± 0,005 •,#,*	0,707 ± 0,003 •,#,*
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	0,711 ± 0,006 •,#,*	0,703 ± 0,003 •,#,*
7 ЕГ 4 місяці	1,372 ± 0,058 •,#,*	1,842 ± 0,066 •#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,279 ± 0,006 •,##	1,861 ± 0,053 •,#,*
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,273 ± 0,007 •,##	1,784 ± 0,047 •#

Міо-інозитол призвів до зростання вмісту ОМП. У самців ОМП₃₇₀ збільшилися на 37,5 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 17,8 % ($p < 0,001$), у самиць – на 10,2 % ($p < 0,001$) і на 7,2 % ($p < 0,01$), відповідно. У самців, порівняно з самицями, відмічено більші показники ОМП₃₇₀ на 16,3 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ на 4,7 % ($p < 0,05$).

D-chiro-інозитол у самців призвів до зростання вмісту ОМП₃₇₀ на 32,2 % ($p < 0,001$), у самиць – на 9,8 % ($p < 0,01$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші показники ОМП₃₇₀ на 13,3 % ($p < 0,001$).

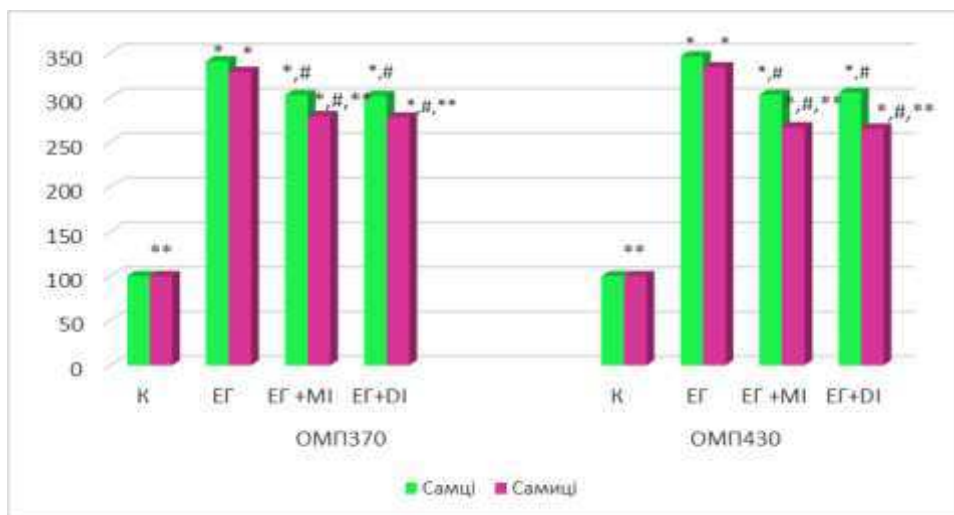
Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, були меншими показники ОМП₄₃₀ у самців на 11,7 % ($p < 0,001$), у самиць на 7,7 % ($p < 0,01$).

Моделювання ЕГ навіть через 2 місяці після припинення споживання фруктози, спричинило підвищення ОМП. У самців, порівняно з контрольною групою, ОМП₃₇₀ підвищилися у 3,4 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,5 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з контрольною групою, ОМП₃₇₀ підвищилися у 3,3 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,3 раза ($p < 0,01$). У самців, порівняно з самицями, не відмічено достовірної різниці показників ОМП.

Міо-інозитол, який вводили для корекції наслідків ЕГ, призвів у самців до зменшення вмісту ОМП₃₇₀ на 11,1 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ на 12,4 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем ОМП були вищими: ОМП₃₇₀ – у 3,0 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,0 раза ($p < 0,001$). У самиць даної групи, порівняно з 4 групою, вміст ОМП₃₇₀, впав на 15,1 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 20,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також залишалися вищими ОМП: ОМП₃₇₀ – у 2,8 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,7 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 3,6 % ($p < 0,05$) показники ОМП₃₇₀ і на 7,8 % ($p < 0,01$) – ОМП₄₃₀.

D-chiro-інозитол, який вводили з метою корекції, також призвів у самців до зниження вмісту ОМП₃₇₀ на 11,4 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ на 11,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем ОМП були вищими: ОМП₃₇₀ – у 3,0 рази ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 3,0 раза ($p < 0,001$). У самиць даної групи, порівняно з 4 групою, вміст ОМП₃₇₀, зменшився на 15,6 % ($p < 0,001$), а ОМП₄₃₀ – на 20,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самиць також залишалися вищими ОМП: ОМП₃₇₀ – у 2,8 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 2,6 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 3,9 % ($p < 0,05$) показники ОМП₃₇₀ і на 9,1 % ($p < 0,01$) – ОМП₄₃₀.

Статеві особливості змін ОМП у шкірі при ЕГ та вплив стереоізомерів інозитулу зображено на рисунку 4.7.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, DІ – D-схіро-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 4.7 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом, які вживали інозитол

Як видно з рисунка 4.7, при стеатогепатозі різко зростає вміст досліджуваних ОМП незалежно від статі. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самиць значення ОМП достовірно більші, при ЕГ така закономірність уже не зберігається. Міо-інозитол і D-схіро-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту ОМП незалежно від стереоізомеру. Причому зберігається різниця показника між статями, але у самців показники вищі.

Моделювання ЕГ впродовж 4 місяців споживання фруктози, спричинило підвищення ОМП. У самців, порівняно з контрольною групою, ОМП₃₇₀ зросли у 6,3 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 7,2 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з контрольною групою, ОМП₃₇₀ підвищилися у 5,4 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 6,9 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, відмічено більші на 10,6 % ($p < 0,001$) значення ОМП₃₇₀.

Порівняно з групою, яка вживала для пиття фруктозу тільки 2 місяці, у самців вивилися достовірно більшими на 83,7 % ($p < 0,001$) значення ОМП₃₇₀, і

у 2,1 раза ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀, а у самиць були більшими ОМП₃₇₀ на 62,9 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – у 2,1 раза ($p < 0,001$).

Міо-інозитол, який вводили з метою корекції, призвів до зменшення вмісту ОМП₃₇₀ на 17,0 % ($p < 0,001$) у самців, ОМП₄₃₀ – не змінилися. Порівняно з контролем, залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 5,2 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 6,8 раза ($p < 0,001$). У самиць даної групи, порівняно із самицями, яким 4 місяці моделювали стеатогепатоз, ОМП₃₇₀ знизилися на 6,8 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самиць залишалися вищими ОМП₃₇₀ – у 5,0 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 7,0 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, ОМП₄₃₀ були більші на 8,2 % ($p < 0,01$).

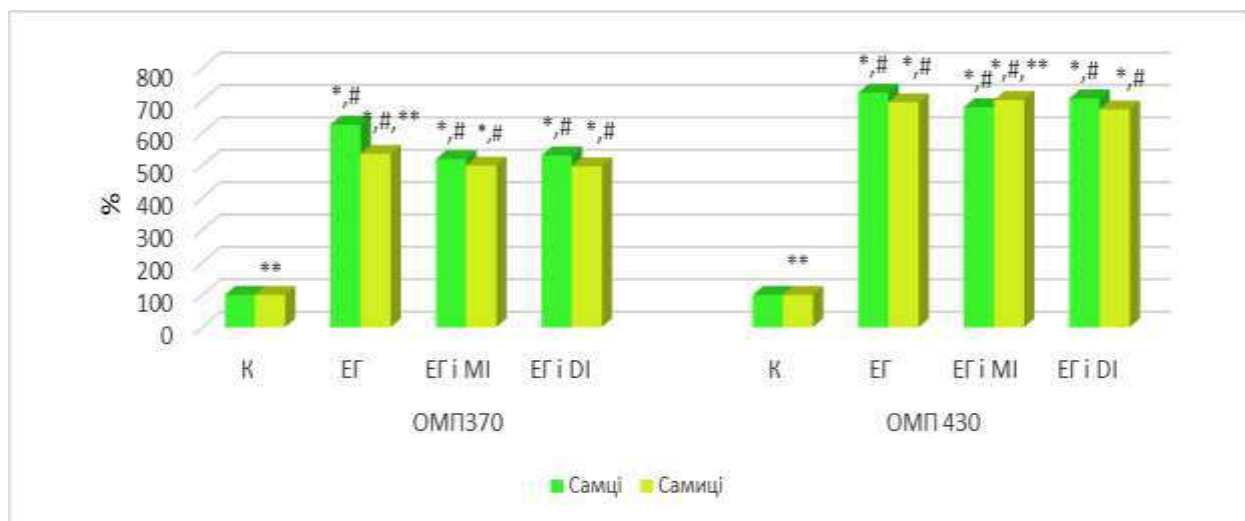
Порівняно з групою тварин із ЕГ, які вживали фруктозу тільки 2 місяці і здійснювали корекцію міо-інозитолом, у самців вивилися більшими на 71,6 % ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀ і у 2,2 раза ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀, а у самиць були вищими значення ОМП₃₇₀ на 78,9 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – у 2,6 раза ($p < 0,001$).

D-chiro-інозитол, який вводили для корекції ЕГ, призвів до зменшення вмісту ОМП₃₇₀ у самців на 15,2 % ($p < 0,001$), у самиць – на 7,2 % ($p < 0,01$). Порівняно з контролем, залишалися вищими у самців ОМП₃₇₀ – у 5,3 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 7,1 раза ($p < 0,001$); у самиць – ОМП₃₇₀ у 5,0 раза ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – у 6,7 раза ($p < 0,001$). У самців, порівняно з самицями, ОМП достовірно не відрізнялися. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, достовірної відмінності не було.

Порівняно з 6 групою тварин, у самців вивилися більшими на 40,7 % ($p < 0,001$) ОМП₃₇₀ і у 2,3 раза ($p < 0,001$) – ОМП₄₃₀, а у самиць були вищими значення ОМП₃₇₀ на 99,5 % ($p < 0,001$) і ОМП₄₃₀ – у 2,5 раза ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін ОМП у шкірі при ЕГ та вплив препаратів інозитулу зображено на рисунку 4.8. Як видно з рисунка, при стеатогепатозі значно зростає вміст досліджуваних ОМП незалежно від статі. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, у самиць значення ОМП достовірно більші, при ЕГ ОМП₃₇₀ більші у самців. Міо-інозитол і D-chiro-

інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі тільки вмісту ОМП₃₇₀ незалежно від стереоізомеру. Причому зберігається різниця тільки вмісту ОМП₄₃₀ після введення міо-інозитулу, яка менша у самців, порівняно з самицями.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ.

Рисунок 4.8 – Зміни вмісту окисно модифікованих протеїнів у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом за корекції інозитулу

Отже, пиття розчину фруктози впродовж 2 і 4 місяців спричинював розвиток карбонільного стресу в шкірі тварин. Накопичення ОМП залежало від тривалості вживання фруктози та статі. Інозитолі викликали значне зменшення ОМП. Ефективнішим виявилось вживання інозитолів після припинення вживання фруктози.

При патологічних процесах порушується обмін оксиду азоту і накопичуються кінцеві продукти його обміну, зокрема нітрит-аніон.

4.3 Зміни вмісту нітрит-аніону

У щурів групи 1 у шкірі між самцями і самицями виявлено різницю у вмісті нітрит-аніону (таблиця 4.4). Він був більшим у самиць на 15,8 % ($p < 0,001$).

Таблиця 4.4 – Зміни вмісту нітрит-аніону в гомогенаті шкіри щурів різної статі із стеатогепатозом при дії інозитолів, ммоль/кг ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Стать	
	Самці	Самиці
1 Контроль	0,95 ± 0,02	1,10 ± 0,04 *
2 Міо-інозитол	0,97 ± 0,01	1,16 ± 0,03 *
3 D-chiro-інозитол	0,98 ± 0,01	1,19 ± 0,04 *
4 ЕГ 2 місяці	2,64 ± 0,07 •	2,04 ± 0,03 •*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	1,65 ± 0,07 •#	1,04 ± 0,03 •*#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	1,56 ± 0,06 •#	1,06 ± 0,02 •*#
7 ЕГ 4 місяці	2,41 ± 0,07 •,#,##	2,90 ± 0,15 •*#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,37 ± 0,02 •,#,##	1,40 ± 0,04 •,#,##
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,41 ± 0,05 •,#,##	1,39 ± 0,04 •,#,##

Міо-інозитол і D-chiro інозитол не викликали достовірного зростання вмісту нітрит-аніону у самців і самиць. У 2 і 3 групах зберігався вищий вміст нітрит-аніону у самиць відповідно на 19,6 % ($p < 0,001$) і на 21,4 % ($p < 0,001$).

У гомогенаті шкіри щурів із ЕГ відмічено значне збільшення вмісту нітрит-аніону. Через 2 місяці, порівняно з контролем, у самців він зріс у 2,8 раза ($p < 0,001$), у самиць – на 85,4 % ($p < 0,001$), показники були більшими у самців, порівняно з самицями, на 22,7 % ($p < 0,001$). Через 4 місяці, порівняно з контролем, у самців із ЕГ вміст нітрит-аніону зріс у 2,5 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 2,6 раза ($p < 0,001$), значення у самиць були на 20,3 % ($p < 0,001$) вищі, ніж у самців. Через 4 місяці вживання замість пиття фруктози, порівняно з 2 місяцями її пиття, вміст нітрит-аніону у гомогенаті

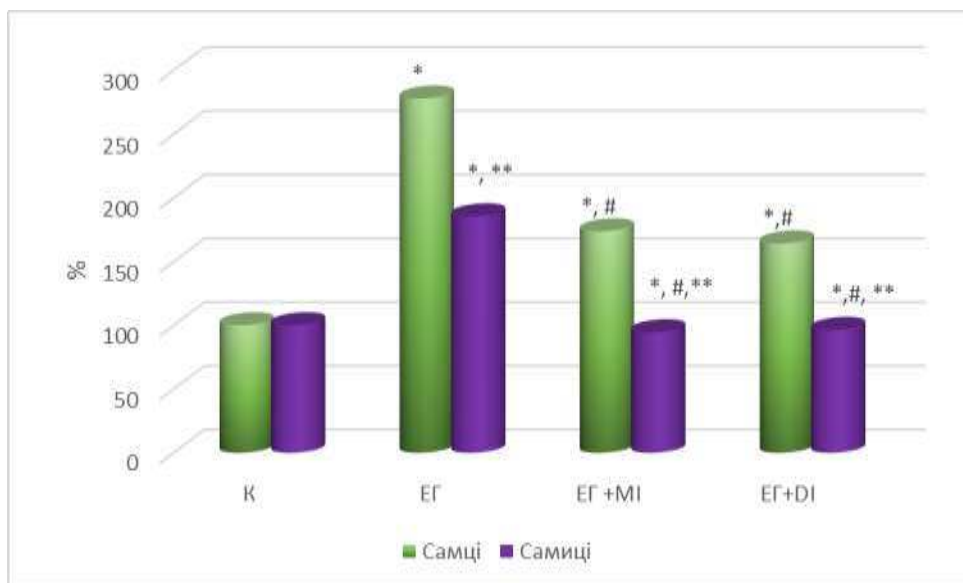
шкіри у самців був меншим на 8,7 % ($p < 0,05$), у самиць – більшим на 42,2 % ($p < 0,001$).

Інозитолі сприяли достовірному зменшенню нітрит-аніону. У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили міо-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 37,5 % ($p < 0,001$), у самиць – на 49,0 % ($p < 0,001$), і у самців показники були вищими на 37,0 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з контрольною групою тільки у самців на 73,7 % ($p < 0,001$), а у самиць вони не відрізнялися від контролю. У самців, яким через 2 місяці вживання фруктози вводили D-chiro інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 40,9 % ($p < 0,001$), у самиць – на 48,0 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з групою 1 у самців на 64,2 % ($p < 0,001$), а у самиць вони не відрізнялися від контролю. У цій групі зберігався вищий вміст нітрит-аніону у самців на 32,0 % ($p < 0,001$).

У самців, яким продовжували давати фруктозу і одночасно вводили міо-інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 43,1 % ($p < 0,001$), у самиць – на 51,7 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з групою 1, у самців на 44,2 % ($p < 0,001$), у самиць – на 27,3 % ($p < 0,001$). У самців, яким продовжували давати фруктозу і одночасно вводили D-chiro інозитол, відмічено достовірне зменшення вмісту нітрит-аніону на 41,5 % ($p < 0,001$), у самиць – на 52,1 % ($p < 0,001$). Значення залишалися вищими, порівняно з групою 1 у самців на 48,4 % ($p < 0,001$), у самиць – на 26,4 % ($p < 0,001$).

У групі 8, порівняно з групою 5, у самців вміст нітрит-аніону був меншим на 17,0 % ($p < 0,001$), у самиць – більшим на 34,6 % ($p < 0,001$); у групі 9, порівняно з групою 6, у самців вміст нітрит-аніону був меншим на 9,6 % ($p < 0,02$), у самиць – більшим на 31,1 % ($p < 0,001$).

Статеві особливості змін нітрит-аніону при ЕГ і вплив препаратів інозитулу зображено на рисунках 4.9, 4.10.

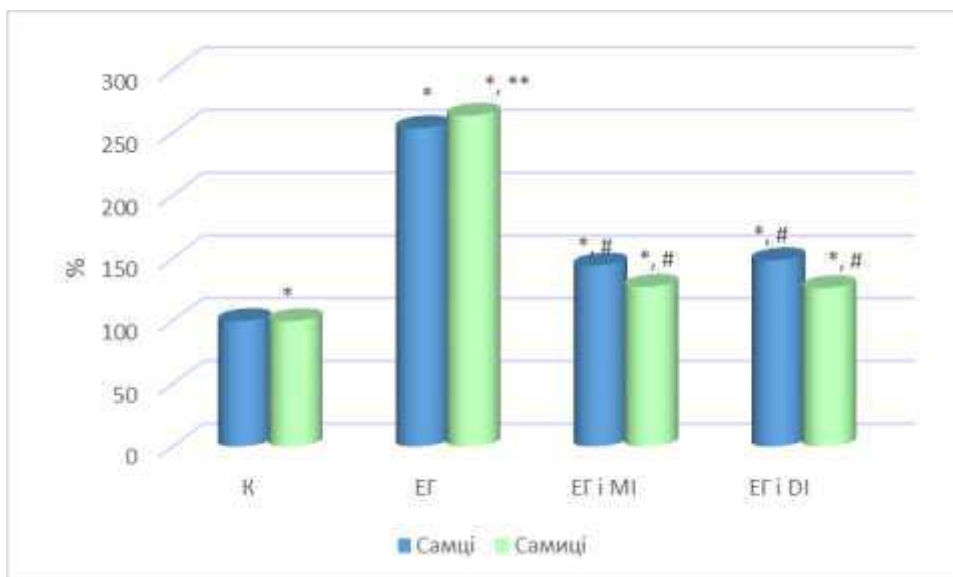


Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 4.9 – Зміни вмісту нітрит-аніону у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Як видно з рисунка 4.9, при моделюванні стеатогепатозу 2 місяці різко зростає вміст нітрит-аніону, що більше виражено у самців. Враховуючи абсолютні показники контрольної групи щурів, де видно, що у самців значення нітрит-аніону достовірно менші, при EG така закономірність зберігається. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту нітрит-аніону незалежно від стереоізомеру. Причому у самиць інозитол має кращий ефект, ніж у самців.

На рисунку 4.10 показано, різке підвищення вмісту нітрит-аніону, що більше виражено у самиць. Враховуючи показники контрольної групи щурів, видно, що у самців значення нітрит-аніону достовірно менші, при EG така закономірність зникає. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення у шкірі вмісту нітрит-аніону незалежно від стереоізомеру, але більше у самиць.



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 4.10 – Зміни вмісту нітрит-аніону у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Отже, міо-інозитол і D-chiro інозитол знижують розвиток нітрооксидативного стресу у шкірі тварин із EG. При припиненні вживання фруктози у самиць відмічено нормалізацію вмісту нітрит-аніону.

Оскільки отримано неоднозначні дані щодо розвитку оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі, необхідно проаналізувати антиоксидантну активність.

4.4 Зміни активності ферментів антиоксидантної системи

У контролі СОД не відрізнялася у самців і самиць (табл. 4.5), а Кат активність була вищою у самиць на 20,8 % ($p < 0,001$) (табл. 4.6).

У самців і самиць ні міо-інозитол, ні D-chiro-інозитол не викликали змін з боку СОД та Кат. У самиць, порівняно з самцями, відмічено більші показники Кат при вживанні міо-інозитулу на 33,9 % ($p < 0,001$), D-chiro-інозитулу – на 24,3 % ($p < 0,001$).

Таблиця 4.5 – Зміни супероксиддисмутазної активності в шкірі щурів різної статі із експериментальним гепатозом при дії препаратів інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Стать	
	Самці	Самиці
1 Контроль	0,577 ± 0,007	0,584 ± 0,008
2 Міо-інозитол	0,586 ± 0,007	0,585 ± 0,004
3 D-chiro-інозитол	0,581 ± 0,007	0,587 ± 0,006
4 ЕГ 2 місяці	1,040 ± 0,021 •	1,250 ± 0,063 •*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	1,030 ± 0,021 •	1,216 ± 0,101 •*
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	1,049 ± 0,024 •	1,244 ± 0,067 •*
7 ЕГ 4 місяці	1,434 ± 0,022 •#	1,447 ± 0,021 •#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,231 ± 0,102 •,###	1,198 ± 0,008 •,###
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,162 ± 0,032 •,###	1,216 ± 0,007 •,###,*,**

Таблиця 4.6 – Зміни каталазної активності в шкірі щурів різної статі із експериментальним гепатозом при дії препаратів інозитулу, ммоль/г білка ($M \pm \sigma$, $n=12$)

Група тварин	Стать	
	Самці	Самиці
1 Контроль	1,505 ± 0,173	1,819 ± 0,188 *
2 Міо-інозитол	1,432 ± 0,066	1,917 ± 0,059 *
3 D-chiro-інозитол	1,543 ± 0,184	1,917 ± 0,127 *
4 ЕГ 2 місяці	5,442 ± 0,082 •	4,088 ± 0,224 •*
5 ЕГ 2 місяці + Міо-інозитол	3,563 ± 0,037 •#	3,575 ± 0,202 •#
6 ЕГ 2 місяці + D-chiro-інозитол	3,520 ± 0,094 •#	3,123 ± 0,227 •,###,**
7 ЕГ 4 місяці	1,552 ± 0,055 #	2,797 ± 0,100 •*,#
8 ЕГ 4 місяці + Міо-інозитол	1,199 ± 0,034 •,###	1,200 ± 0,009 •,###
9 ЕГ 4 місяці + D-chiro-інозитол	1,278 ± 0,036 •,###,**	1,222 ± 0,010 •,###,**,*

Моделювання ЕГ навіть через 2 місяці після припинення споживання фруктози, спричинило підвищення СОД і Кат. У самців даної групи, порівняно з групою 1, СОД підвищилася на 80,2 % ($p < 0,001$), Кат – у 3,6 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з контрольною групою, СОД зросла у 2,1 раза

($p < 0,001$), Кат – у 2,2 раза ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, відмічено більші на 20,2 % ($p < 0,001$) значення СОД і на 24,9 % ($p < 0,001$) менші показники каталазної активності.

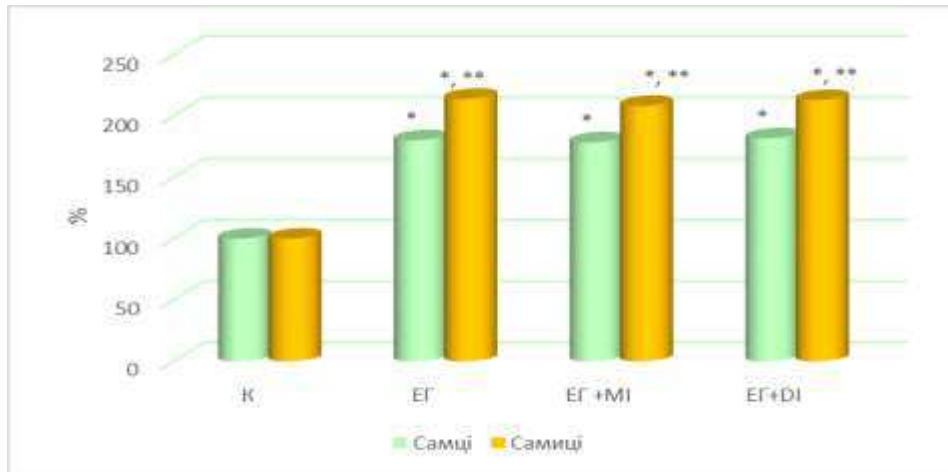
Міо-інозитол, який вводили з метою корекції, призвів до зменшення тільки Кат. У самців вона знизилася на 34,5 % ($p < 0,001$), у самиць – на 12,5 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самців СОД залишалася вищою на 78,5 % ($p < 0,001$), Кат – у 2,4 раза ($p < 0,001$); у самиць, відповідно, у 2,1 раза ($p < 0,001$) і на 96,5 % ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, відмічено більші на 18,1 % ($p < 0,001$) показники СОД.

D-chiro-інозитол, який вводили для корекції наслідків ЕГ, також призвів тільки до зниження Кат у самців на 35,3 % ($p < 0,001$), у самиць – на 23,6 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем у самців залишалися вищими СОД – на 81,8 % ($p < 0,001$), Кат – ну 2,3 раза ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, у 2,1 раза ($p < 0,001$) і на 71,7 % ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, були більші на 18,6 % ($p < 0,001$) показники СОД, але менші на 11,3 % ($p < 0,001$) значення Кат. Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців була вищою на 12,6 % ($p < 0,001$) Кат.

Статеві особливості змін СОД і Кат при ЕГ і вплив препаратів інозитулу зображено на рисунках 4.11, 4.12.

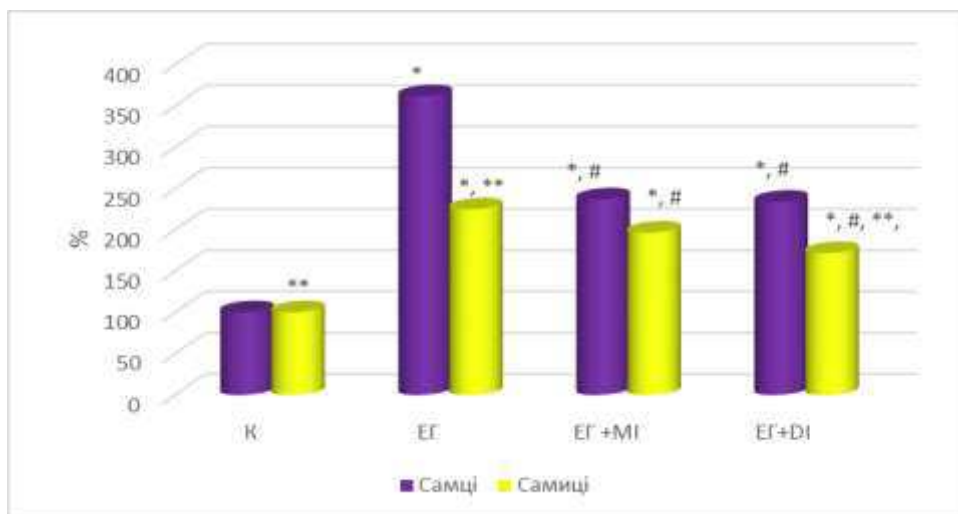
Як видно з рисунка 4.11, при моделюванні стеатогепатозу 2 місяці різко зростає СОД, що більше виражено у самиць, причому показники у самців достовірно менші. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол не спричинюють достовірних змін СОД, але у самиць вона залишається вищою.

На рисунку 4.12 показано, різке підвищення Кат, що більше виражено у самців. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення Кат у шкірі. У самиць зниження Кат було більше виражене, ніж у самців тільки після введення D-chiro-інозитулу.



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями.

Рисунок 4.11 – Зміни супероксиддисмутазиної активності у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів



Умовні позначки: К – контрольна група, EG – експериментальним гепатозом, MI – міо-інозитол, DI – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою EG.

Рисунок 4.12 – Зміни каталазиної активності у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Моделювання EG впродовж 4 місяців споживання фруктози, спричинило підвищення активності антиоксидантів. У самців 7 групи,

порівняно з групою 1, зросла тільки СОД у 2,5 раза ($p < 0,001$), а у самиць, СОД у 2,5 раза ($p < 0,001$) і Кат – на 53,8 % ($p < 0,001$). У самиць, порівняно з самцями, Кат була вищою на 80,2 % ($p < 0,001$).

Порівняно з групою, яка вживала для пиття фруктозу тільки 2 місяці, у самців СОД виявилася більшою на 37,9 % ($p < 0,001$), а Кат – меншою на 71,5 % ($p < 0,001$); у самиць, відповідно, на 15,8 % ($p < 0,001$) і на 31,6 % ($p < 0,001$).

Міо-інозитол, який вводили з метою корекції, призвів до зменшення СОД і Кат активностей. У самців СОД знизилася на 14,2 % ($p < 0,001$), Кат – на 22,7 % ($p < 0,001$), у самиць, відповідно, на 17,2 % ($p < 0,001$) і на 57,1 % ($p < 0,001$). Порівняно з контролем, у самців залишалися вищими СОД – у 2,1 раза ($p < 0,001$), у самиць – у 2,0 раза ($p < 0,001$), а Кат була меншою, відповідно, на 20,4 % ($p < 0,001$) і на 34,0 % ($p < 0,001$). Статистично достовірної різниці між досліджуваними показниками у самців і самиць не виявлено, що вказувало на однаковий захисний вплив міо-інозитулу.

Порівняно з групою тварин із ЕГ, які вживали фруктозу тільки 2 місяці, у самців СОД виявилася більшою на 19,5 % ($p < 0,001$), а Кат – меншою на 66,3 % ($p < 0,001$). У самиць тільки Кат була меншою на 66,4 % ($p < 0,001$).

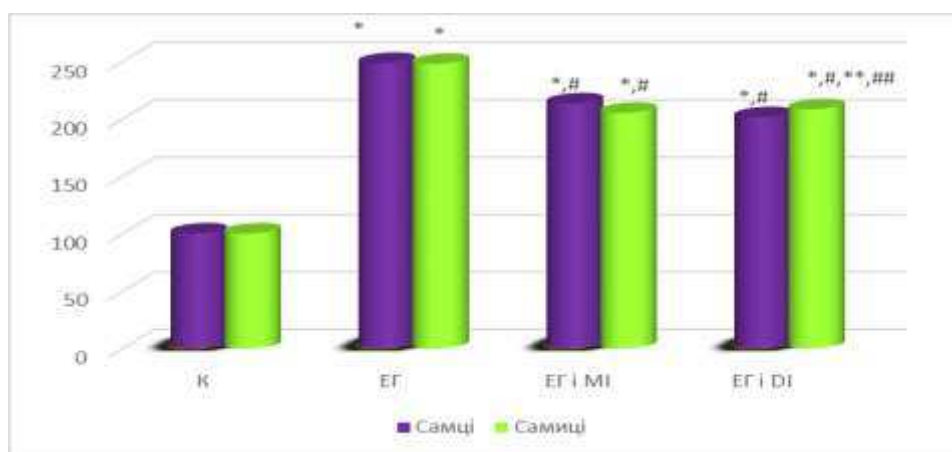
D-chiro-інозитол, який вводили для корекції, також призвів до зменшення активності антиоксидантів. У самців СОД знизилася на 19,0 % ($p < 0,01$), Кат – на 22,8 % ($p < 0,001$), а у самиць, відповідно, на 17,2 % ($p < 0,001$) і на 56,3 % ($p < 0,001$). СОД у самців перевищувала значення контролю у 2,0 рази ($p < 0,001$), у самиць – у 2,1 раза ($p < 0,001$), але Кат була меншою, відповідно, на 15,1 % ($p < 0,001$) і на 32,3 % ($p < 0,001$). У самців групи 9 Кат була вищою на 4,4 % ($p < 0,01$), а у самиць – на 4,6 % ($p < 0,05$) СОД.

Порівняно з показниками, отриманими після введення міо-інозитулу, у самців Кат була вищою на 6,6 % ($p < 0,01$), а у самиць СОД переважала на 1,5 % ($p < 0,05$), а Кат – на 1,8 % ($p < 0,05$).

Порівняно з групою тварин із ЕГ, яка пила фруктозу тільки 2 місяці, у самців СОД виявилася більшою на 10,8 % ($p < 0,001$), Кат – меншою на 63,7 % ($p < 0,001$), у самиць виявилася нижчою на 60,9 % ($p < 0,001$) тільки Кат.

Статеві особливості змін СОД і Кат при ЕГ і вплив препаратів інозитулу зображено на рисунках 4.13, 4.14.

Як видно з рисунка 4.13, при моделюванні стеатогепатозу 2 місяці різко зростає СОД. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол спричинили зменшення СОД, але у самиць, порівняно з самцями, вона залишається вищою після введення D-chiro-інозитулу. Також у самиць більше пригнічення СОД виявилось після введення міо-, але не D-chiro-інозитулу.

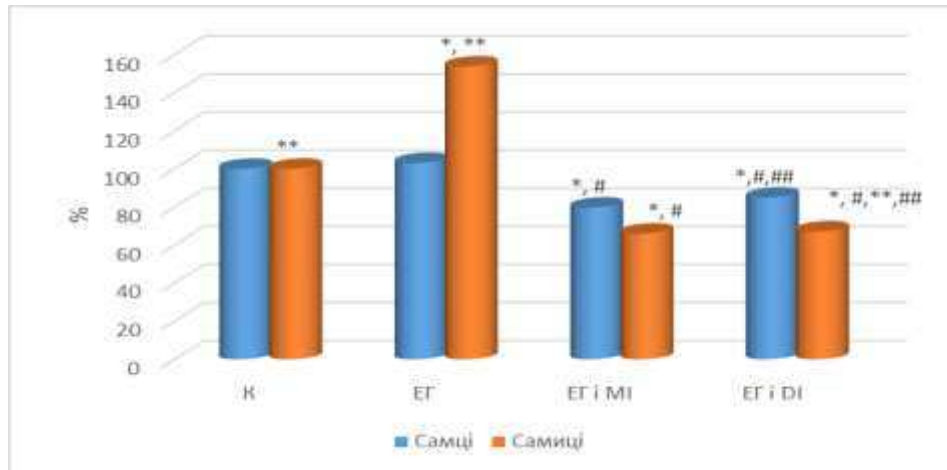


Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з ЕГ, ## – $p < 0,05$ порівняно з МІ.

Рисунок 4.13 – Зміни супероксиддисмутазиної активності у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

На рисунку 4.14 показано, різке підвищення Кат тільки у самиць. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол призводять до достовірного зменшення Кат у шкірі тварин. У щурів зниження Кат було більше виражене після введення D-

chiro-інозиту. Також після введення D-chiro-інозиту у самців, порівняно з самицями, Кат була вищою.



Умовні позначки: К – контрольна група, ЕГ – експериментальним гепатозом, МІ – міо-інозитол, ДІ – D-chiro-інозитол, * – $p < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $p < 0,05$ порівняно з самцями, # – $p < 0,05$ порівняно з групою ЕГ, ## – $p < 0,05$ порівняно з МІ.

Рисунок 4.14 – Зміни каталазної активності у шкірі щурів різної статі з експериментальним гепатозом після введення інозитолів

Отже, пиття розчину фруктози замість питної води впродовж 2 і 4 місяців спричинює збільшення в шкірі щурів антиоксидантної активності. Активність СОД була вищою, а Кат – меншою при тривалішому вживанні фруктози у самців і самиць. Міо-інозитол і D-chiro-інозитол, які вживали для корекції стеатогепатозу, викликали зменшення Кат, а при 4-місячному вживанні фруктози знижувалася і СОД.

Висновки до розділу 4.

1. У шкірі контрольних щурів-самців, порівняно з самицями, переважає вміст дієнових кон'югатів (на 16,5 %, $p < 0,001$), є меншим вміст окисно модифікованих протеїнів, а у самиць – відмічено більше накопичення окисно модифікованих протеїнів, нітрит-аніону (на 15,8 %, $p < 0,001$) і зростання каталазної активності (на 20,8 %, $p < 0,001$).

2. Міо-інозитол у шкірі інтактних тварин спричинює розвиток оксидативного стресу, з накопиченням вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, що більше виражено у самців. Міо-інозитол призводить до зростання у самців вмісту ОМП₃₇₀ на 37,5 % ($p < 0,001$), ОМП₄₃₀ – на 17,8 % ($p < 0,001$), у самиць – на 10,2 % ($p < 0,001$) і на 7,2 % ($p < 0,01$), відповідно. D-chiro-інозитол не спричиняє достовірного збільшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів у щурів обох статей, вмісту ОМП₃₇₀ у самців на 32,2 % ($p < 0,001$), у самиць – на 9,8 % ($p < 0,01$). Міо-інозитол і D-chiro інозитол не викликають достовірних змін вмісту нітрит-аніону, супероксиддисмутазної та каталазної активності ні у самців, ні у самиць.

3. Експериментальне ураження печінки через 2 місяці після припинення вживання фруктози впродовж двох місяців викликає у шкірі розвиток оксидативного стресу, з накопиченням продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, нітрит-аніону, антиоксидантної активності. Причому, у самців більше зростають основи Шиффа (у 2,4 рази, $p < 0,001$), нітрит-аніон (у 2,8 рази, $p < 0,001$), каталазна активність (у 3,6 рази, $p < 0,001$), а у самиць – дієнові кон'югати (у 4,2 рази, $p < 0,001$), трієнові кон'югати (у 4,0 рази, $p < 0,001$), супероксиддисмутазна активність (у 2,1 рази, $p < 0,001$).

4. Використання для корекції препаратів інозитулу при експериментальному гепатозі, зменшує рівень оксидативного стресу у шкірі щурів. Міо-інозитол виявляє найбільшу ефективність у зменшенні оксидативного стресу у самців щодо вмісту ТБК-активних продуктів (знижуються на 38,3 %, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 37,5 %, $p < 0,001$), каталазної активності (на 34,5 %, $p < 0,001$), а у самиць – дієнових і трієнових кон'югатів (зменшуються на 27,3 % і на 26,5 %, $p < 0,001$), основ Шиффа (на 65,6 %, $p < 0,001$), ТБК-активних продуктів (на 42,3 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₄₃₀ знизилася на 20,1 %, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 49,0 %, $p < 0,001$). D-chiro-інозитол найефективніший у зменшенні

оксидативного стресу у самців щодо основ Шиффа (на 31,9 %, $p < 0,001$), ТБК-активних продуктів (на 37,9 %, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 40,9 %, $p < 0,001$), каталазної активності (на 35,3 %, $p < 0,001$), а у самиць – дієнових і трієнових кон'югатів (зменшуються на 26,9 % і на 26,6 %, $p < 0,001$), основ Шиффа (на 64,5 %, $p < 0,001$), ТБК-активних продуктів (на 41,5 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (ОМП₄₃₀ знизилися на 20,6 %, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 48,0 %, $p < 0,001$), каталазної активності (на 23,6 %, $p < 0,001$).

5. Моделювання ураження печінки шляхом пиття 20 % розчину фруктози впродовж 4 місяців спричинює у шкірі щурів розвиток оксидативного стресу. Причому, у самців більше зростають дієнові та трієнові кон'югати (у 12,7 раза і 10,6 раза, $p < 0,001$), окисно модифіковані протеїни (ОМП₃₇₀ – у 6,3 раза, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – у 7,2 раза, $p < 0,001$), а у самиць – основи Шиффа (у 3,9 раза, $p < 0,001$), ТБК-активні продукти (у 5,3 раза, $p < 0,001$), окисно модифіковані протеїни (ОМП₃₇₀ – у 5,4 раза, $p < 0,001$, ОМП₄₃₀ – у 6,9 раза, $p < 0,001$). Незалежно від статі зростає у 2,5 раза ($p < 0,001$) супероксиддисмутазна активність.

6. Використання з профілактичною метою ізоформ інозитулу при тривалому експериментальному ураженні печінки фруктозою, зменшує розвиток оксидативного стресу. У самців і самиць міо-інозитол і D-chiro-інозитол виявляє однакову ефективність у зменшенні продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, нітрит-аніону. D-chiro-інозитол, порівняно з міо-інозитолом, у більшій мірі впливає на супероксиддисмутазн активність у самців (на 19,0 % і на 14,2 %, $p < 0,001$) і вони однаково зменшують каталазну активність. У самиць і міо-інозитол, і D-chiro-інозитол більш ефективні щодо пригнічення каталазної активності (на 57,1 % і на 56,3 %, $p < 0,001$).

7. Ефективність використання препаратів інозитулу залежить від статі, ізомеру інозитулу та тривалості вживання фруктози. При застосуванні міо-інозитулу і припиненні пиття фруктози у самців більша ефективність

виявляється щодо зменшення окисно модифікованих протеїнів і каталазної активності, а у самиць – продуктів пероксидного окиснення ліпідів і окисно модифікованих протеїнів. При застосуванні D-chiro-інозитулу і припиненні пиття фруктози у самців більша ефективність виявляється щодо зменшення окисно модифікованих протеїнів і каталазної активності, а у самиць – продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових і трієнових кон'югатів), окисно модифікованих протеїнів і каталазної активності. При продовженні пиття фруктози і застосуванні міо-інозитулу у самців більша ефективність виявляється щодо зменшення продуктів пероксидного окиснення ліпідів, вмісту нітрит-аніону та супероксиддисмутазної активності, а у самиць – вмісту нітрит-аніону та антиоксидантної активності. При продовженні пиття фруктози і застосуванні D-chiro-інозитулу у самців більша ефективність виявляється щодо зменшення вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів, і супероксиддисмутазної активності, а у самиць – продуктів пероксидного окиснення ліпідів (основ Шиффа і ТБК-активних продуктів) і супероксиддисмутазної активності.

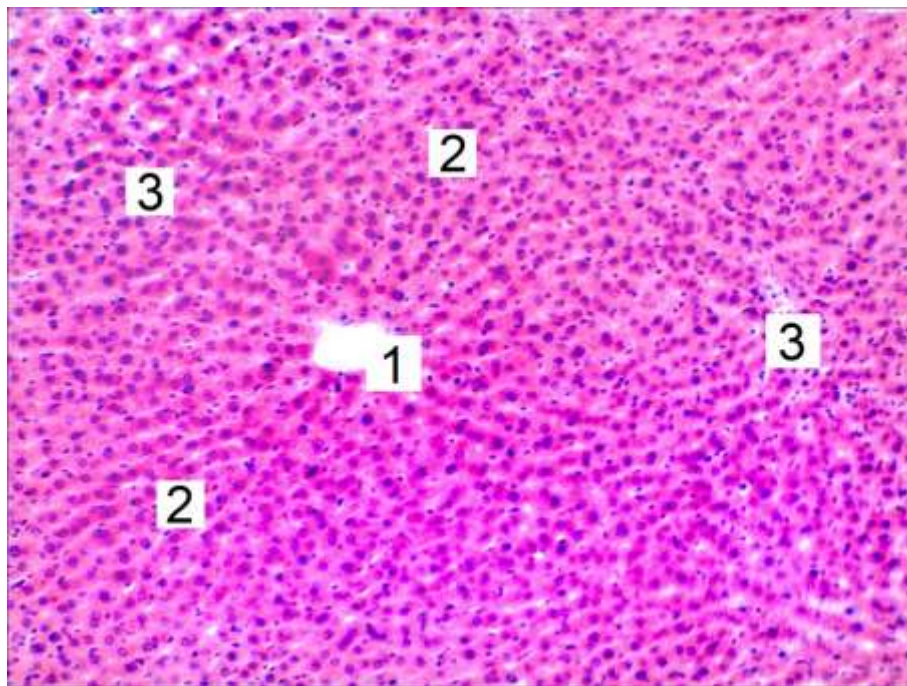
За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [257, 261-266].

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТОЗІ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ІНОЗИТОЛОМ

Оксидативні зміни в печінці можуть зумовити порушення її морфологічної структурних компонентів.

Гістологічне дослідження препаратів печінки 1 групи щурів (рис. 5.1) підтвердили типову морфологію даного паренхіматозного органу, не виявляючи відмінностей загальних особливостей її структурної організації у групі самців і самиць.



Умовні позначки: 1 – центральна вена, 2 – печінкові балки з гепатоцитами, 3 – синусоїди.

Рисунок 5.1 – Мікроскопічна структура печінки самців 1-ї дослідної групи.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

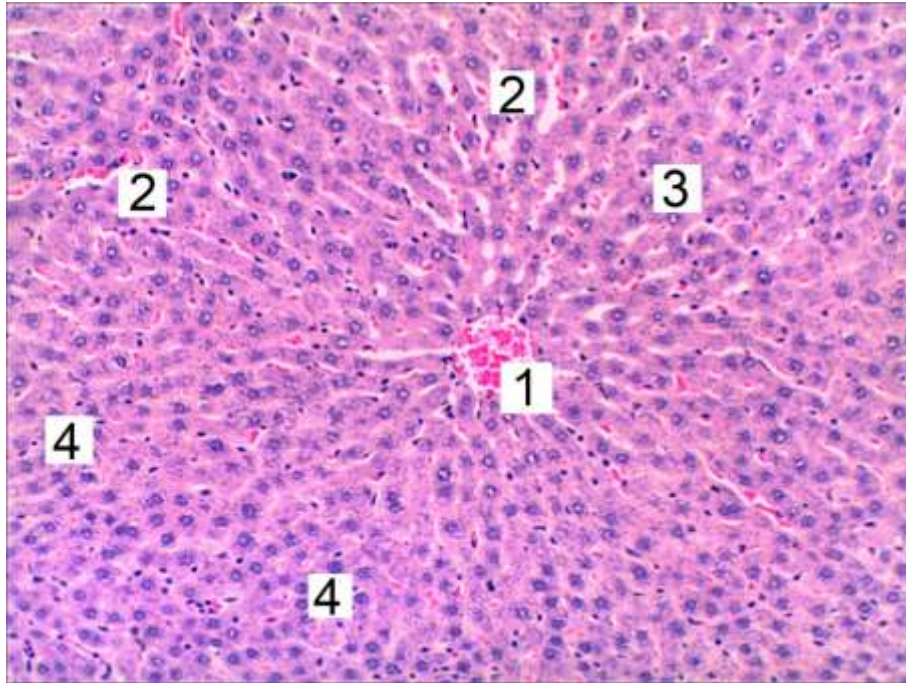
Пухка волокниста сполучна тканина, яка формує строму органу слабо виражена навколо печінкових часточок, проте чітко виражена у ділянках

навколо компонентів печінкових триад до складу яких входить міжчасточкова вена, артерія і жовчна протока. Шестигранні печінкові часточки сформовані балками до складу яких входять полігональної форми гепатоцити із рівномірно оксифільною цитоплазмою і слабо базофільними одним або двома ядрами. Синусоїдні гемокапіляри розташовані між печінковими пластинками, їх стінка утворена сплющеними ендотеліоцитами із гіперхромним паличноподібним ядром, поодинокі відзначаються клітини Купфера. Простір Діссе, який лежить між стінкою синусоїдів та гепатоцитами, вузький. У центрі печінкової часточки розташована центральна вена із суцільним ендотеліальним вистеленням, помірним кровонаповненням (див. рис. 5.1).

Гістологічні дослідження печінки у самців групи 2 виявили розширення синусоїдних капілярів, їх помірне кровонаповнення, часто виявляються зірчасті макрофаги – клітини Купфера. Відзначається повнокров'я центральної вени, витончення її стінки. Печінкові балки мають типову конфігурацію, із гепатоцитами двох популяцій. Одні клітини мали інтенсивно базофільне велике ядро та інтенсивно забарвлену цитоплазму із ознаками базофілії. Інші гепатоцити мали нормохромне ядро із оксифільною цитоплазмою, які були переважно зосереджені у централобулярній зоні печінкової часточки. Виявлялися поодинокі гепатоцити із двома ядрами. Ділянки навколо портальних трактів і компоненти триади мали незмінену структуру (рис. 5.2).

За умов двомісячного введення міо-інозитулу самицям другої дослідної групи на мікроскопічному рівні, встановлено, що уздовж просвіту синусоїдів, іноді у перисинусоїдних просторах виявляються багато макрофагів Купфера, поодинокі виявляється лімфогістіоцитарні інфільтрати. Кровонаповнення синусоїдних капілярів помірне, їх стінка чітка, добре контурована. Просвіт центральної вени дещо деформований, ендотеліоцити у складі стінки мають інтенсивно базофільне ядро і витончену оксифільну цитоплазму. Радіальне розташування печінкових балок у межах часточки збережене, гепатоцити у їх

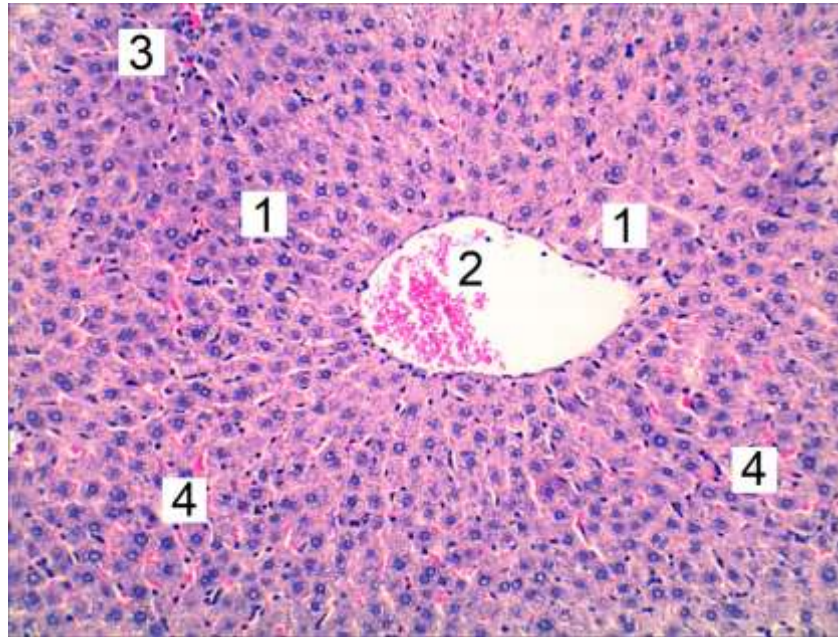
складі мають незмінену будову із оксифільною цитоплазмою та слабо базофільними ядрами (рис. 5.3).



Умовні позначки: 1 – кровонаповнена центральна вена, 2 – розширені синусоїди, 3 – світлі гепатоцити, 4 – темні гепатоцити.

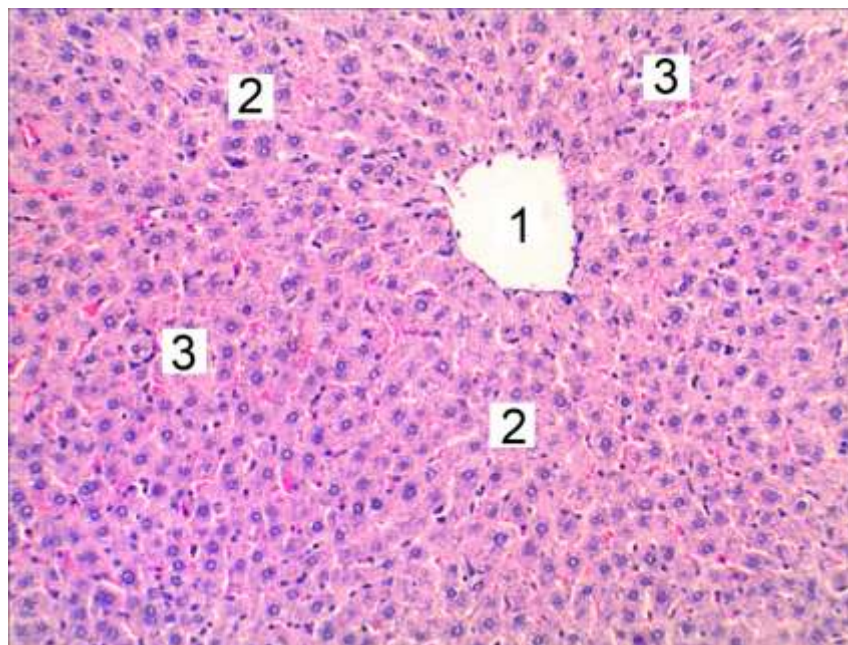
Рисунок 5.2 – Мікроскопічні зміни печінки самців 2-ї групи після двомісячного введення міо-інозитулу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічно встановлено, що через два місяця після введення D-chiro-інозитулу у печінці самців 3-ої експериментальної групи відзначається пошкодження стінки центральної вени, кровонаповнення синусоїдів. Часто синусоїдні капіляри мали дещо розширений просвіт. Гепатоцити централобулярної і проміжної зони характеризувалися нормохромними ядрами та світлою оксифільною цитоплазмою. У периферійній ділянці класичної печінкової часточки відзначаються гепатоцити із темними гетерохроматиновими ядрами та оксифільною цитоплазмою. Поодинокі в межах часточки виявляються двоядерні клітини (рис. 5.4).



Умовні позначки: 1 – печінкові балки з гепатоцитами, 2 – центральна вена, 3 – лімфогістіоцитарний інфільтрат, 4 – кровонаповнені синусоїдні гемокапіляри.

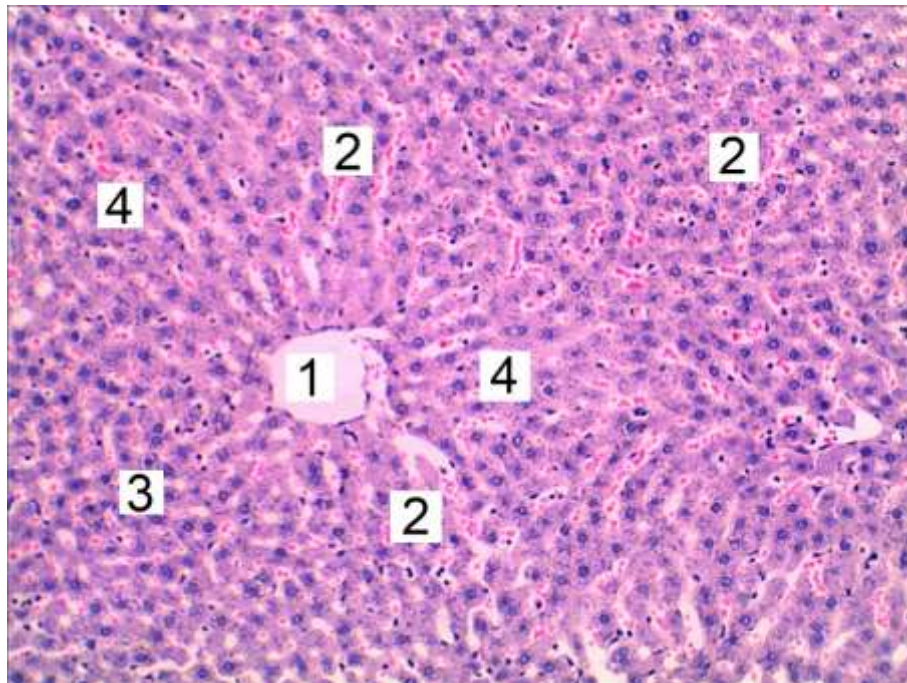
Рисунок 5.3 – Мікроскопічні зміни печінки самиць 2-ї групи після двомісячного введення міо-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100



Умовні позначки: 1 – центральна вена, 2 – печінкові пластинки, 3 – кровонаповнені синусоїди.

Рисунок 5.4 – Мікроскопічні зміни печінки самців 3-ї дослідної групи після двомісячного введення D-chiro-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки самиць 3-ої дослідної групи за умов двомісячного введення D-chigo-інозиту показали зміни мікроциркуляторного русла, а саме значне розширення синусоїдних капілярів у складі печінкової часточки. Стінка центральної вени стоншена, проте ендотеліоцити добре контуровані. У стінці синусоїдів і перисинусоїдальних просторах відзначається багато зірчастих макрофагів. Гепатоцити централобулярної, проміжної та периферійні зон печінкової часточки мають типову незмінену будову із базофільним ядром та оксифільною цитоплазмою (рис. 5.5).

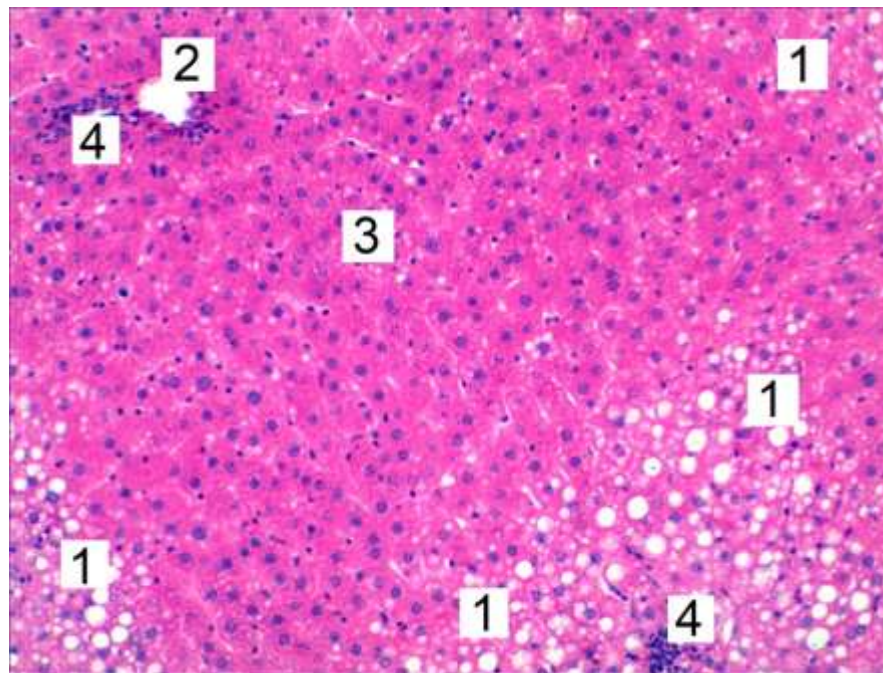


Умовні позначки: 1 – центральна вена, 2 – розширені синусоїдні гемокапіляри, 3 – гепатоцити, 4 – печінкові балки.

Рисунок 5.5 – Мікроскопічні зміни печінки самиць 3-ї дослідної групи після двомісячного введення D-chigo-інозиту. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 100

На мікроскопічному рівні у печінці самців 4-ї експериментальної групи виявлено жирову дистрофію гепатоцитів переважно у периферійних ділянках класичної печінкової часточки. У таких гепатоцитах відзначається

стеатогепатоз мікроезизикулярного типу із локальними ділянками макроезизикулярного типу, що проявляється просвітленням цитоплазми із формуванням везикул різного розміру, ядра клітин ущільнені інтенсивно базифільні. У проміжній та централобулярній зоні печінкової часточки спостерігаються гепатоцити із збереженою морфологічною структурою, проте у поодиноких клітини дистрофічно змінені. Печінкові балки мають звивистий хід, синусоїди нерозширені, без ознак судинних порушень та застійних явищ. У сполучній тканині навколо триад і в ділянці навколо центральної вени наявні осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації (рис. 5.6).



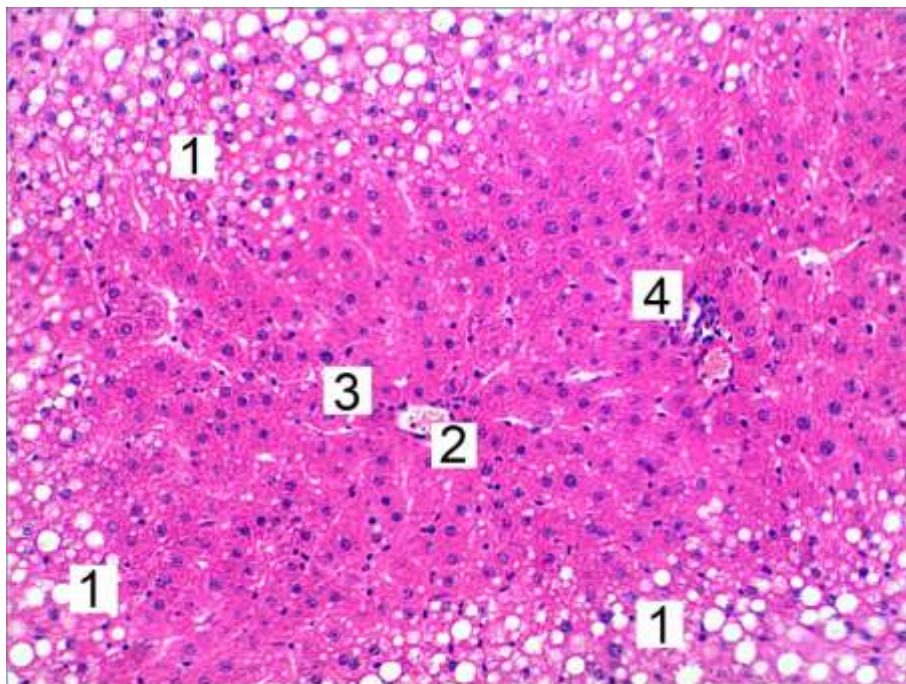
Умовні позначки: 1 – гепатоцити із дрібно- та крупнокрапельною жировою дистрофією, 2 – центральна вена, 3 – незмінені гепатоцити, 4 – лімфогістіоцитарний інфільтрат.

Рисунок 5.6 – Гістологічні зміни печінки самців 4-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: x 100

Дослідження печінки самиць групи 4 показало наявність стеатозу в гепатоцитах у значних ділянках периферійної зони та локальним

формуванням мікроезизикулярної дистрофії проміжної зони печінкової часточки. Гепатоцити у більшій частині проміжної зони та централобулярній ділянці характеризуються інтенсивно оксифільною цитоплазмою, їх ядра округлої форми із переважанням гетерохроматину. У судинах триад та центральній вені відзначається кровонаповнення. Архітектоніка печінкових пластинок збережена. Вздовж просвіту синусоїдів, іноді у перисинусоїдних просторах виявляються зірчасті макрофаги Купфера. Синусоїдні гемокапіляри мали збережену стінку, локально незначно розширені без ознак застійних явищ. Відзначається повнокрів'я центральної вени. Інколи виявляються осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації (рис. 5.7).

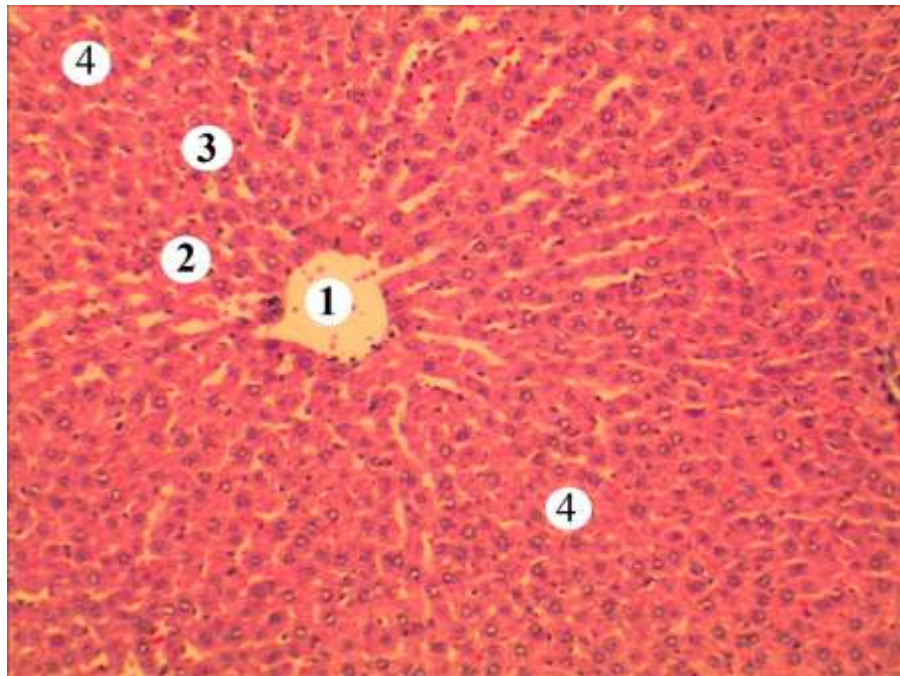


Умовні позначки: 1 – гепатоцити із жировою дистрофією, 2 – кровонаповнена центральна вена, 3 – незмінені гепатоцити, 4 – лімфогістіоцитарний інфільтрат.

Рисунок 5.7 – Мікроскопічні зміни печінки самиць 4-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: x 100

Також у 4-ій групі виявлено слабо виражену часточкову будову печінки, у периферійних частинах печінки самиць були виразні зміни паренхіми у вигляді скупчень збільшених гепатоцитів із світлою оксифільною негомогенно вакуолізованою цитоплазмою. Клітини лежать неупорядковано, правильне розміщення їх балками, значно порушене, ядра окремих клітин пікнотичні. Орієнтація гемокапілярів в уражених ділянках порушена і поза місцями жирової дистрофії печінки просвіти їх нерівномірно заповнені кров'ю (рис. 5.8).

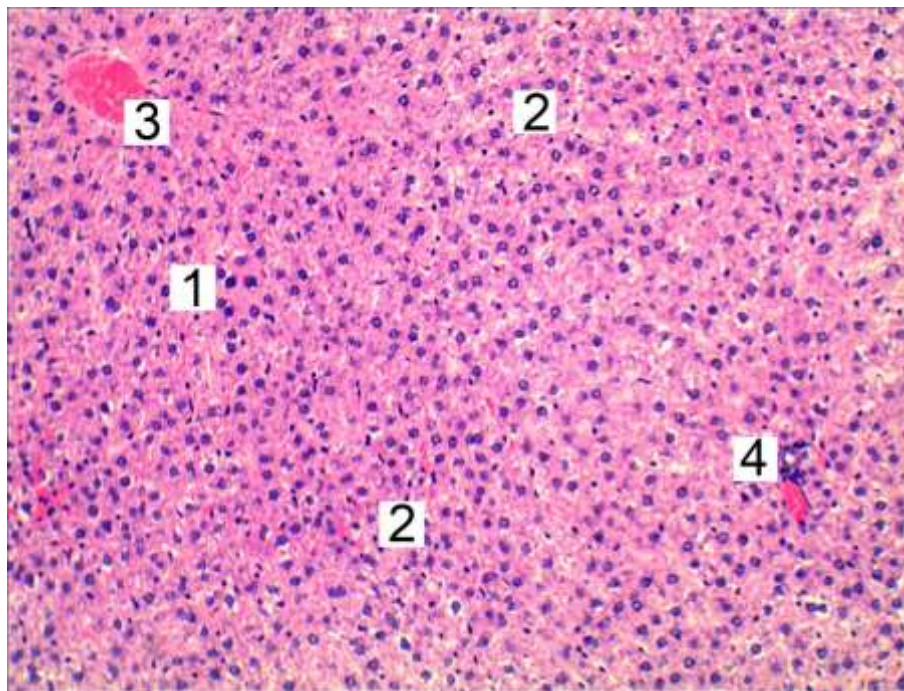


Умовні позначки: 1 – центральна вена з форменими елементами крові, 2 – помірно змінені тяжі гепатоцитів у центрі часточки, 3 – дезорганізація балок гепатоцитів на периферії, 4 – збільшені гепатоцити з вакуолізованою цитоплазмою.

Рисунок 5.8 – Морфологічні зміни печінки самиць через 2 місяці після початку вживання 20 % розчину фруктози. Збарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Гістологічні дослідження препаратів печінки самців 5-ої групи показали, відновлення структурних компонентів органу. У межах печінкової

часточки відзначаються популяції гепатоцитів із гіперхромними округлими ядрами та слабо базофільними ядрами, їх цитоплазма оксифільна без ознак набряку. Також виявляються дифузно розташовані гепатоцити із деструктивно зміненою структурою, що проявляється просвітленням цитоплазми за рахунок перичелюлярного набряку, ядра таких клітин базофільні. Відзначається хвилеподібний хід печінкових балок. Синусоїдні гемокапіляри не розширені, проте у централобудярній та проміжній зонах виявляється їх повнокров'я. Центральні вени переважно повнокровні, їх стінки без ознак набряку, проте дещо стоншені (рис. 5.9).



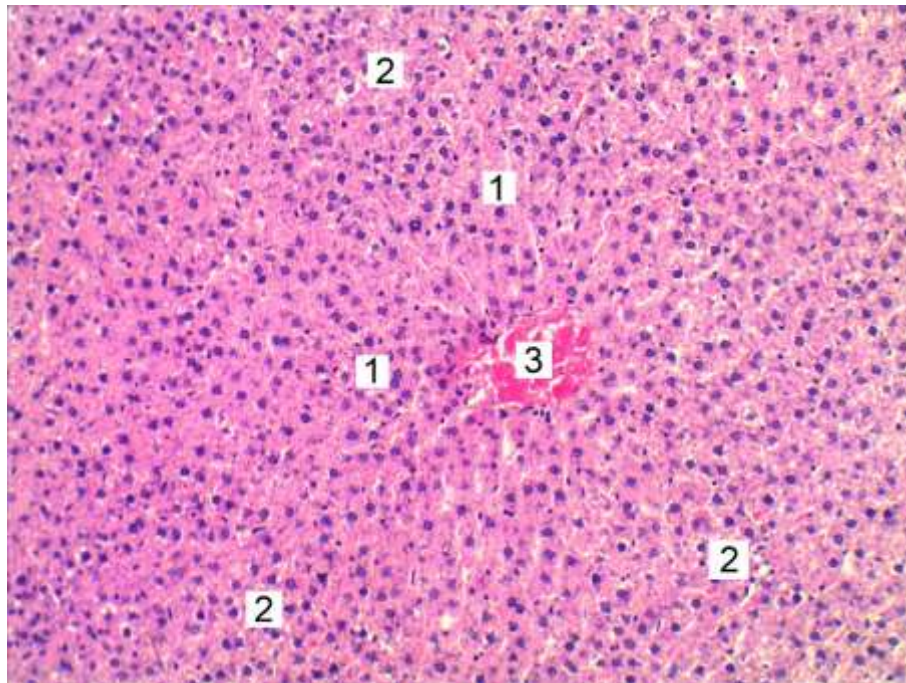
Умовні позначки: 1 – гепатоцити із темними ядрами, 2 – гепатоцити із світлими ядрами, 3 – центральна вена, 4 – лімфогістіоцитарний інфільтрат.

Рисунок 5.9 – Гістологічні зміни печінки самців 5-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення міо-інозитулу.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічне дослідження печінки самиць 5-ї дослідної групи яким змодельовано стеатогепатоз впродовж двох місяців вводили міо-інозитол

показало покращення часточково-балкової структури органу. У периферійній частині класичної печінкової часточки гепатоцити із ознаками дегенерації із слабо оксифільною цитоплазмою, деформованими базофільними ядрами та перицелюлярним набряком. У переважної більшості гепатоцитів відзначається нормалізація будови. Синусоїдні капіляри частково кровонаповнені, на деяких ділянках незначно розширені. Вздовж синусоїдів виявляються клітини Купфера. Центральна вена значно кровонаповнена, її стінка нечітка, локально гомогенна (рис. 5.10).



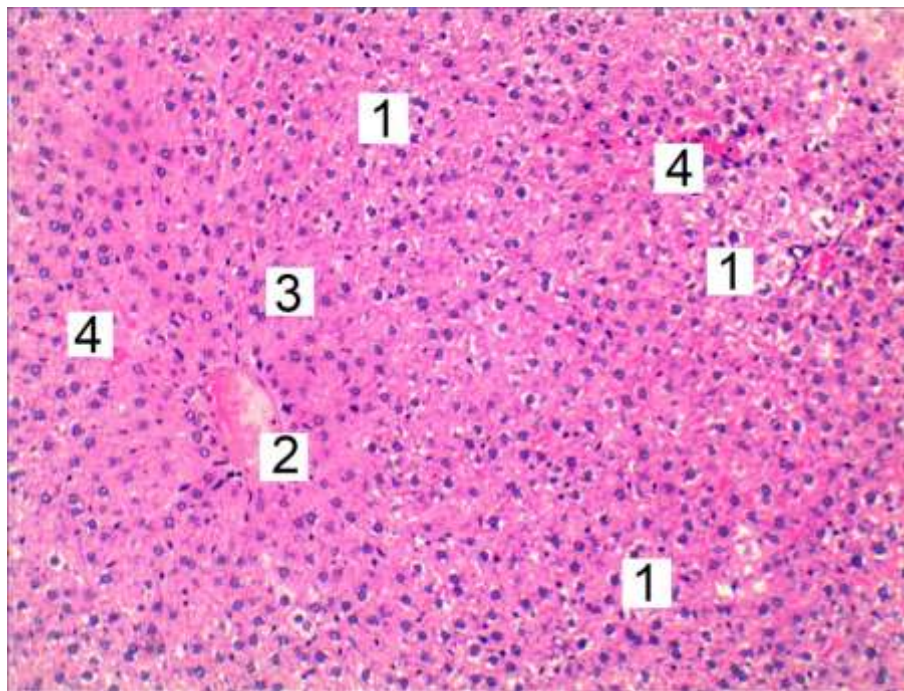
Умовні позначки: 1 – двоядерні гепатоцити, 2 – деструктивно змінені гепатоцитів, 3 – кровонаповнена центральна вена.

Рисунок 5.10 – Гістологічні зміни печінки самиць 5-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення міо-інозитулу.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки самців 6-ої групи встановили, збереження архітектоніки паренхіми органу. У проміжній зоні та периферійних ділянках печінкової часточки спостерігаються деструктивно

змінені гепатоцити, проте у них відсутні ознаки стеатозу. Такі клітини мають просвітлену цитоплазму, подекуди відзначається перицелюлярний набряк, ядра деформовані, базофільні. Гепатоцити із збереженою структурою локалізувалися у центролобулярній зоні із оксифільною цитоплазмою та округлими слабо базофільними ядрами, спостерігалися також двоядерні гепатоцити. Синусоїди між печінковими трабекулами кровонаповнені, часто із ознаками складжування еритроцитів. Повнокров'я відзначається у центральній вені, стінка якої мала збережену структуру, ендотеліоцити у її складі із базофільними паличкоподібними ядрами (рис. 5.11).

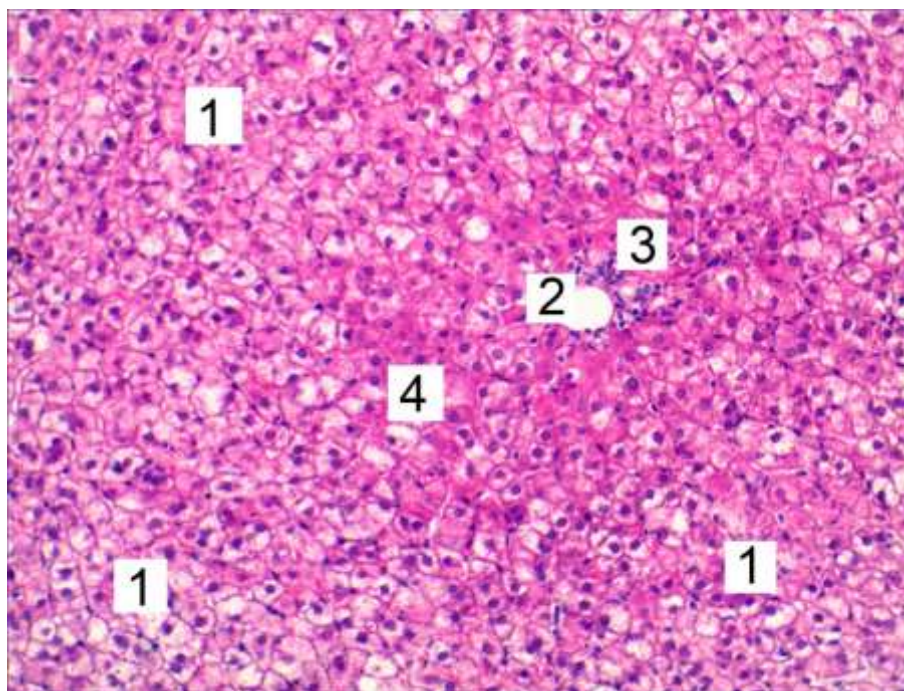


Умовні позначки: 1 – гепатоцити із ознаками деструкції, 2 – кровонаповнена центральна вена, 3 – незмінені гепатоцити, 4 – синусоїди.

Рисунок 5.11 – Мікроскопічні зміни печінки самців 6-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення D-chiro інозиту. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічне вивчення гістологічних препаратів печінки самиць, яким змодельовано стеатогепатоз впродовж двох місяців вводили D-chiro

інозитол упродовж двох місяців показали дискompенсацію гепатоцитів та порушення балкової організації у печінковій часточці. Відзначається спадіння просвіту синусоїдів, локально спостерігаються кровонаповнення. У ділянці навколо центральної вени спостерігається лейкоцитарна інфільтрація. Виявляється дезорганізація печінкових балок у складі яких гепатоцити без ознак жирової дистрофії, мають просвітлену слабо оксифільну набряклу цитоплазму із ущільненими гіперхромними ядрами (рис. 5.12).



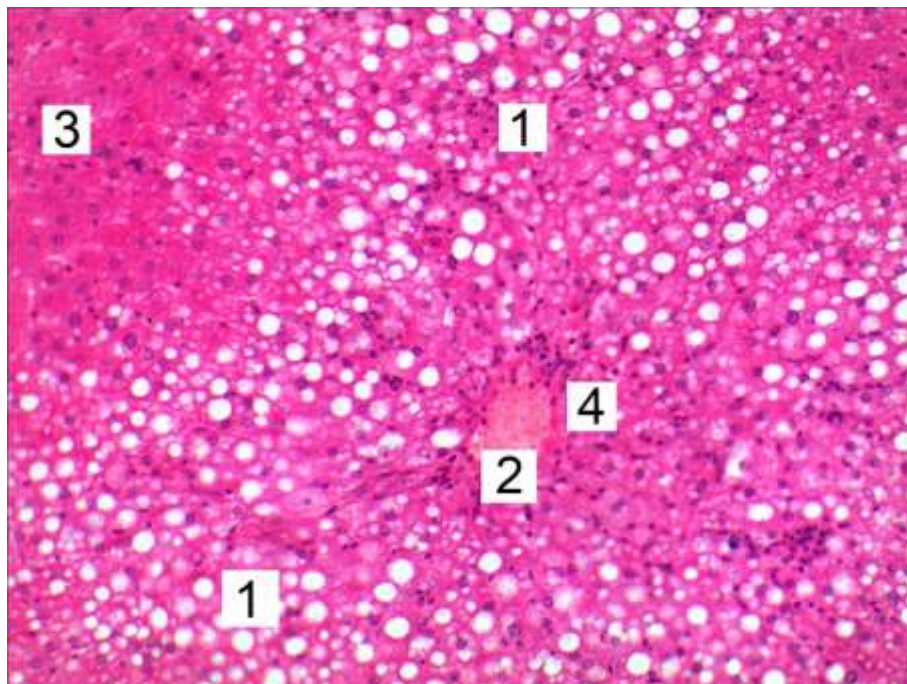
Умовні позначки: 1 – деструкція гепатоцитів, 2 – центральна вена, 3 – лімфогістіоцитарний інфільтрат, 4 – незмінені гепатоцити.

Рисунок 5.12 – Мікроскопічні зміни печінки самиць 6-ї дослідної групи.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Морфологічні дослідження печінки самців 7-ї групи встановили значні деструктивно-дегенеративні зміни паренхіми та стромы органу у поєднанні із судинними розладами та інфільтраціями (рис. 5.13). Стеатоз макро- та мікроезичулярного типу виявляється у гепатоцитах централобулярної та проміжної зонах печінкової часточки. Відзначається лімфогістіоцитарні

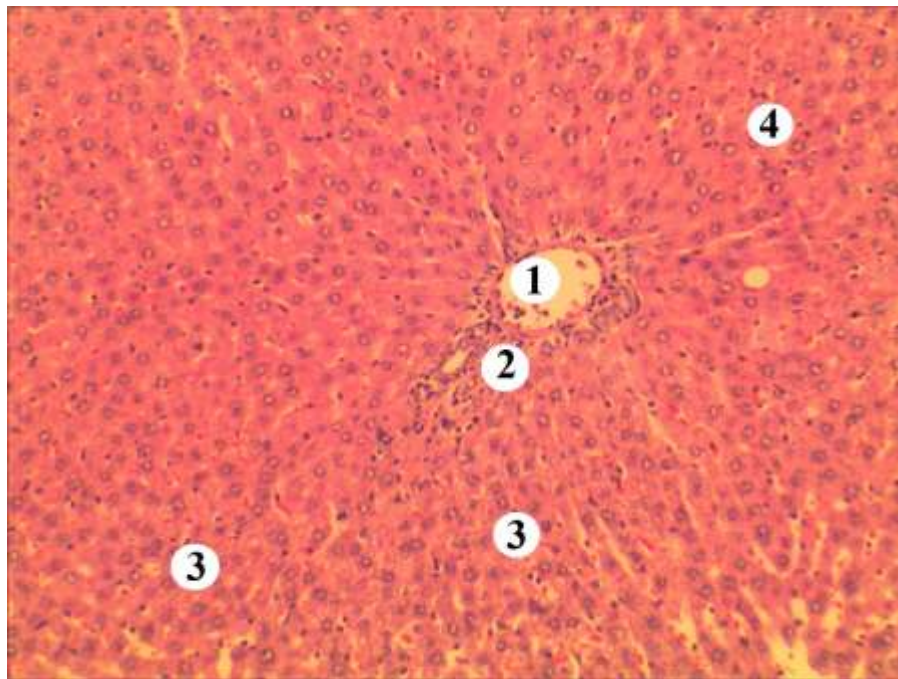
інфільтрати, що вказують на запальні процеси у органі. Лімфоцити виявляються по ходу печінкових балок у синусоїдних гемокапілярах. Локально відзначається лейкоцитарна інфільтрація ділянках потральних трактів. Спостерігається гетероморфність гепатоцитів у межах печінкової часточки: клітини із жировою дистрофією мають дрібні гетерохроматинові ядра, часто пікнотизовані, інші клітини характеризуються інтенсивно оксифільною цитоплазмою із базофільними ядрами округлої форми. Синусоїди у всіх зонах печінкової часточки мають звужені просвіти. У центральній вені спостерігається повнокров'я і застійні явища. Синусоїди між печінковими балками мають звужений просвіт.



Умовні позначки: 1 – гепатоцити із дрібно- та крупнокрапельною жировою дистрофією, 2 – центральна вена, 3 – незмінені гепатоцити, 4 – лімфогістіоцитарний інфільтрат.

Рисунок 5.13 – Мікроскопічні зміни печінки самців 7-ї групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4 місяців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Також виявляється виражене розширення і кровонаповнення судин печінки, печінкові тяжі не мають чіткого радіального розташування в часточках, в окремих вузликах гепатоцити повністю руйнуються і заміщуються однорідною слабооксифільною масою – ліпідами. Навколо судин у печінкових триадах виявляються лімфогістіоцитарні інфільтрати. У паренхімі печінки поза патологічними вузлами цитоплазма більшості клітин виглядає неоднорідно вакуолізованою, через різні розміри вакуолей. Між такими вакуолізованими гепатоцитами виявляються поодинокі клітини з ознаками мітотичного поділу (рис. 5.14).

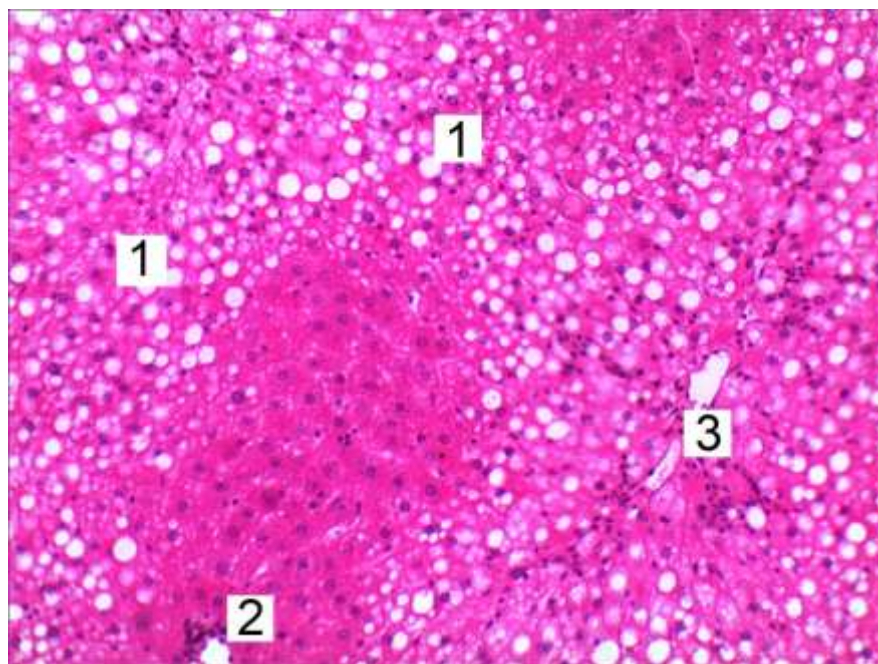


Умовні позначки: 1 – просвіт міжчасточкової вени, 2 – агрегація лімфоцитів і гістіоцитів у печінковій триаді, 3 – вакуолізовані гепатоцити, 4 – мітотичні зміни.

Рисунок 5.14 – Морфологічні зміни печінки самців, які вживали 4 місяці 20% розчин фруктози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Гістологічне дослідження препаратів печінки самиць 7-ї групи показали виражену дистрофію структурних компонентів органу. Часточково-балкова організація печінки погано виражена. У гепатоцитах перипортальної, міжпортальної та проміжної зон відзначається виражений ліпідоз різного

ступеню. У клітинах печінки безбарвні триацилгліцероли накопичуються у цитоплазмі у вигляді малих і великих ваукуль, що вказує на дрібно- та великокрапельну жирову дистрофію. Поряд з деструктивними змінами цитоплазми ядра клітин округлі базофільні, без ознак некрозу. Центральна вена і судини тріад без ознак застійних явищ, їх просвіти рівномірні. Проте у портальних трактах і навколо центральної вени відзначається ділянки лейкоцитарних інфільтратів. Подекуди у стінці незначно розширених синусоїдів виявляються клітини Купфера із базофільними ядрами (рис. 5.15).

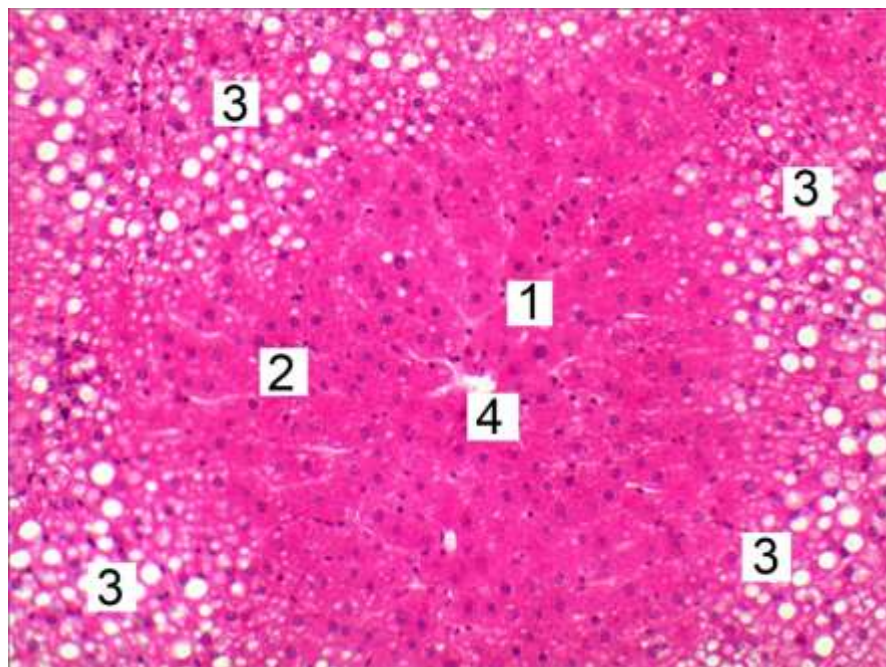


Умовні позначки: 1 – мікро- та макровезикулярна жирова дистрофія гепатоцитів, 2 – центральна вена з інфільтрацією, 3 – тріада.

Рисунок 5.15 – Гістологічні зміни печінки самиць 7-ї групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4 місяців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічні зміни печінки самців 8-ї дослідної групи встановили покращення її структурних компонентів. Відзначається збереження типового радіального розташування печінкових балок у межах часточки. У міжпортальній, перипортальній і проміжній зонах печінкової часточки переважають гепатоцити без ознак альтерації із інтенсивно оксифільною

цитоплазмою і базофільми ядром. Клітини центролобулярної зони характеризуються мікро- та макровезикулярною жирОВОЮ дистрофією. Міжклітинні контакти між гепатоцитами у межах печінкової часточки мали збережену будову. У цілому в паренхімі не спостерігаються лімфоцити, що вказує на відсутність запальних процесів. Центральна вена має дещо деформований просвіт, її стінка локально гомогенна. Синусоїдні капіляри чітко контуровані, без ознак складж-ефекту із рівномірним просвітом. У сполучній тканині триад невідзначається лімфогістіоцитарний інфільтрат і відсутній набряк основної речовини (рис. 5.16).



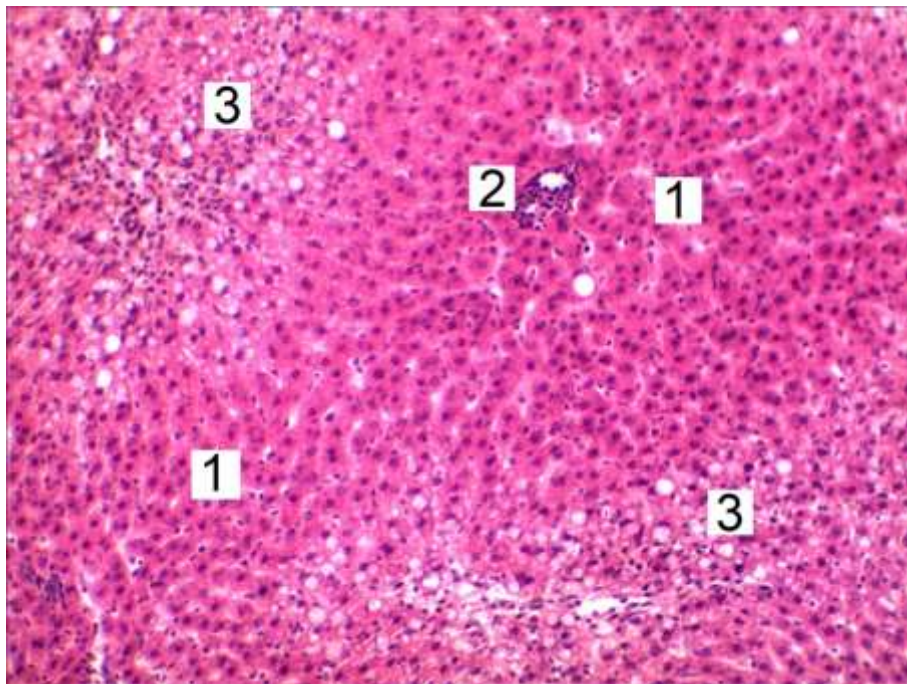
Умовні позначки: 1 – центролобулярна ділянка, 2 – проміжна зона печінкової часточки, 3 – жирова дистрофія гепатоцитів, 4 – центральна вена.

Рисунок 5.16 – Мікроскопічні зміни печінки самців 8-ї групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4 місяців та застосуванні міо-інозитулу 2 останні місяці. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

За умов застосування міо-інозитулу останні два місяці після експериментального чотирьох місячного стеатогепатозу мікроскопічно

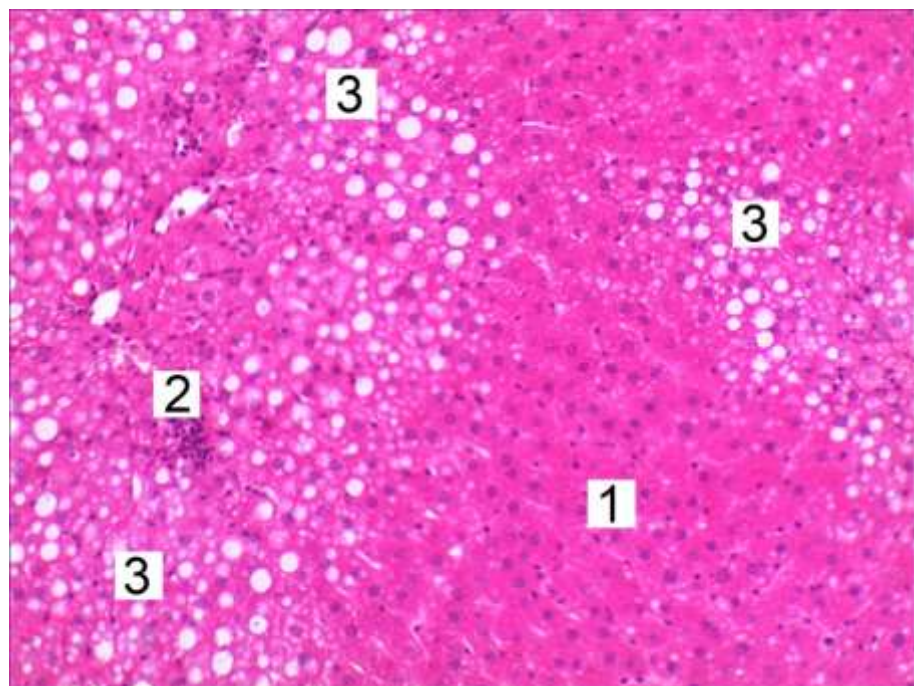
встановлено відновлення гістологічної структури печінки самиць. Гепатоцити формують балки, які мають дещо звивистий хід та розташовуються променеподібно. У зоні, яка включає перипортальну та міжпортальну ділянки відзначаються гепатоцити із переважанням мікроевезикулярної жирової дистрофії поряд з макроевезикулярним ліпідозом. Також визначаються осередки запалення, на які вказують скупчення лімфогістіоцитарних інфільтратів навколо центральної вени та периферійних ділянках печінкової часточки. Синусоїдні гемокапіляри між печінковими пластинками без ознак набряку, їх просвіти на деяких ділянках незначно розширені або звужені. Поодинокі виявляються зірчасті макрофаги печінки у складі стінки синусоїдів (рис. 5.17).



Умовні позначки: 1 – балкова організація гепатоцитів, 2 – центральна вена з інфільтрацією, 3 – жирова дистрофія гепатоцитів першої зони печінкової часточки.

Рисунок 5.17 – Гістологічні зміни печінки самиць 7-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4 місяців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

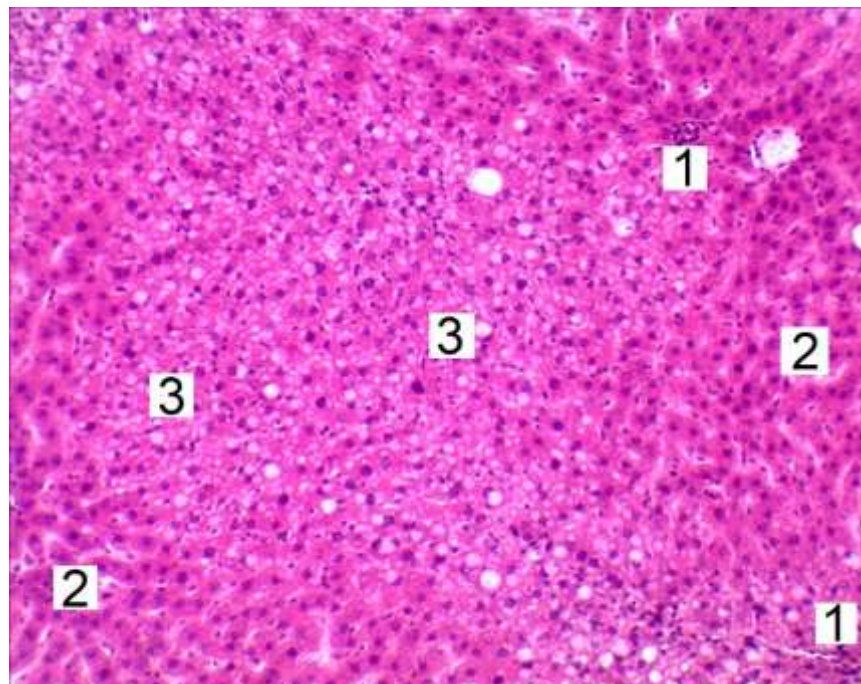
Мікроскопічні дослідження печінки самців 9-ї групи після змодельованого стеатогепатоз 4 місяці та застосуванні D-chiro інозитулу 2 останні місяці показали, що ознаки стеатогепатозу не відзначається в центролобулярній ділянці. Проте малі та великі везикули триацилгліцеролів присутні у цитоплазмі гепатоцитів проміжної, перипортальної і міжпортальної зон печінкової часточки, що є типовим проявом стеатозу. Клітини які мали збережену будову характеризувалися оксифільною цитоплазмою та базофільним ядром без ознак пікнозу. Гепатоцити формують печінкові пластинки та мають збережені контакти міжклітинної взаємодії. Поодинокі виявляються скупчення лімфоцитів, проте ділянки інфільтрації значно менші у порівнянні з групою тварин без корекції. Судинні розлади не значні, синусоїди мають типову будову, інколи їх просвіти незначно розширені. Центральна вена має чітку стінку, без ознак набряку (рис. 5.18).



Умовні позначки: 1 – незмінені гепатоцити, 2 – ділянки інфільтрації, 3 – жирова дистрофія гепатоцитів.

Рисунок 5.18 – Гістологічні зміни печінки самців 9-ї групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження печінки самиць 9-ї групи після змодельованого стеатогепатозу 4 місяці та застосуванні D-chiro інозитулу 2 останні місяці показали незначне відновлення гепатоцитів, проте переважна більшість клітин із ознаками альтерації. Жирова дистрофія гепатоцитів проявляється у вигляді мікро- та макровезикул у їх цитоплазмі. Ядра таких клітин гіперхромні, округлої форми. Осередки лейкоцитарної інфільтрації не значні із переважанням у центролобулярній зоні печінкової часточки. Часточково-балкова організація печінки частково збережена. Синусоїдні гемокапіляри без ознак кровонаповнення, часто мають щілиноподібний просвіт (рис. 5.19).



Умовні позначки: 1 – лейкоцитарна інфільтрація, 2 – незмінені гепатоцити печінкових пластинок, 3 – мікро- і макровезикулярна жирова дистрофія гепатоцитів.

Рисунок 5.19 – Гістологічні зміни печінки самиць 9-ї групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Висновки до розділу 5.

1. Мікроскопічно встановлено, що через два місяці моделювання стеатогепатозу відзначається незначний ступінь мікро- і макровезикулярної

жирової дистрофії у гепатоцитах периферійних ділянок печінкових часточок, локальні скупчення лімфогістіоцитарного інфільтрату, дезорганізація печінкових балок із тенденцією наростання даних змін у експериментальній групі самиць, ніж у самців. За умов застосування коригуючого чинника, а саме міо-інозитулу у порівнянні з D-chiro-інозитолом відзначається відновлення гістоархітектоніки печінкових балок часточки, судин органу із наближеною морфологією до контрольної групи.

2. Мікроскопічно встановлено значні зміни структурних елементів печінки, зокрема розвиток мікро- і макровезикулярної жирової дистрофії гепатоцитів у всіх зонах печінкової часточки із вираженими ознаками запалення, альтерація балкової організації, судинні розлади через 4 місяці пиття фруктози. За умов застосування міо-інозитулу у порівнянні з D-chiro-інозитолом відзначається покращення архітектоніки органу особливо у експериментальній групі тварин самців, відсутністю ліпідозу у центролобулярній зоні печінкової часточки, осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації мінімальні, дисконплектація печінкових балок не відзначається.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [243, 254, 267].

РОЗДІЛ 6

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ ПРИ ЗМОДЕЛЬОВАНОМУ СТЕАТОГЕПАТОЗІ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ

Гістологічне вивчення шкіри контрольної групи тварин показали, що її структурна організація у самців і самиць не відрізняється і має загальну організацію – складається з епідермісу, дерми і гіподерми. Епідерміс утворений багат шаровим плоским зроговілим епітелієм, в якому розрізняють базальний, остистий, зернистий та роговий шари. Базальний шар утворений циліндричними кератиноцитами, які щільно прилягають один до одного та кріпляться до базальної мембрани. Клітини остистого шару розташовуються у декілька рядів, мають округлу форму та цитоплазматичні вирости – шипи, їх ядра сферичні. Кератиноцити зернистого шару мають видовжену форму, ядра овальні, в цитоплазмі містяться грудки кератогіаліну. Роговий шар утворений без'ядерними постклітинними структурами – роговими лусочками, які постійно відшаровуються.

Дерма має два шари: сосочковий та сітчастий. Сосочковий шар розташований під епідермісом, утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною із чисельними судинами мікроциркуляторного русла. Серед клітин переважають фібробласти, а в міжклітинній речовині – колагенові волокна. Значну частину дерми становить її сітчастий шар. Він утворений щільною неоформленою сполучною тканиною. Фібробласти мають видовжену форму, нечіткі контури, велике овальне ядро, базофільну цитоплазму. Міжклітинна речовина в основному утворена товстими пучками колагенових волокон, які різнонаправлено переплітаються, формуючи сітку. Основна речовина гомогенна, в ній знаходяться кровоносні судини. Гіподерма утворена білою жировою тканиною, адипоцити якої щільно прилягають один до одного. У дермі та верхній частині гіподерми знаходяться корені волосся. Зануруючись у гіподерму, волосяні фолікули формують волосяні цибулини. У верхній

частині сітчастого шару дерми до фолікулів прилягають сальні залози (рис. 6.1).

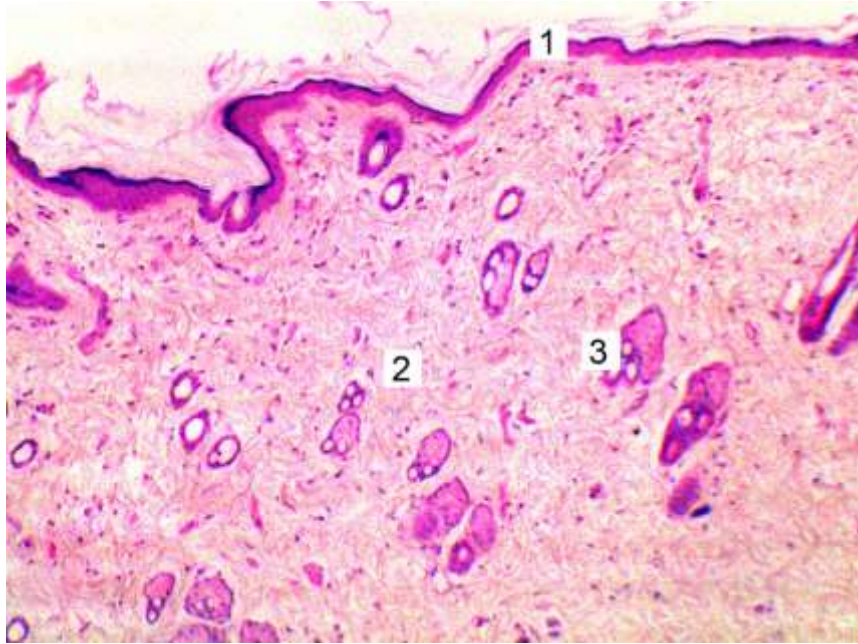


Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – гіподерма, 4 – корінь волосини, 5 – сальні залози.

Рисунок 6.1 – Мікроскопічна будова шкіри контрольної групи тварин.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 100

Проведені мікроскопічні дослідження щурів-самців другої експериментальної групи, яким вводили міо-інозитол впродовж 2 місяців, показали, що клітини епідермісу щільно прилягають один до одного, зберігаючи цілісність міжклітинних контактів. У окремих кератиноцитах остистого шару спостерігається просвітлення цитоплазми. У сосочковому шарі дерми фібробласти мають видовжену форму, ядра овальні, зафарбовані інтенсивно базифільно. У сітчастому шарі колагенові волокна формують товсті пучки та переплітаються у вигляді сітки. Біля коренів волосин наявні секреторні відділи сальних залоз (рис. 6.2).



Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – корінь волосини з сальною залозою.

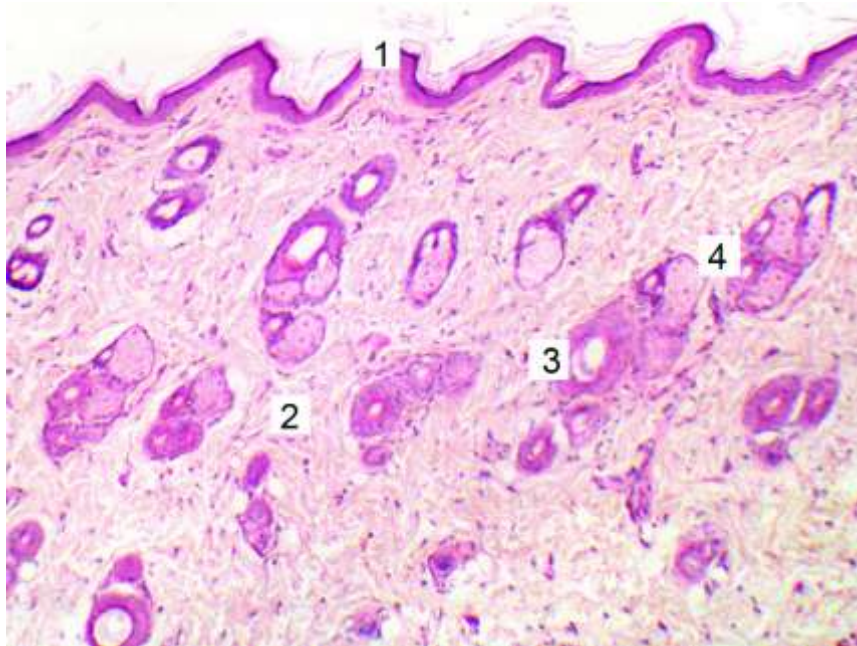
Рисунок 6.2 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 2-ї групи після введення міо-інозитулу впродовж 2 місяців. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 100

Гістологічні дослідження структурної організації шкіри самиць групи 2, яким впродовж 2-х місяців вводили міо-інозитол, показали що в епідермісі чітко виражені усі шари клітин, збережені міжклітинні контакти. Більшість кератиноцитів базального шару мають циліндричну форму, також в цьому шарі зустрічаються осередки проліферації клітин. У деяких епідермоцитах остистого шару відмічаються просвітлення перинуклеарної частини цитоплазми. У сосочковому і сітчастому шарах дерми спостерігається типове розташування волокнистих структур та клітинних елементів. Між пучками колагенових волокон зустрічаються помірно розширені кровоносні судини. Фібробласти видовженої форми, у деяких з них ущільнені ядра (рис. 6.3).

При гістологічних дослідженнях шкіри самців третьої дослідної групи, яким вводили D-chiro-інозитол впродовж 2 місяців, встановлено, що епідерміс зберігає цілісну будову, клітини щільно контактують між собою та з базальною мембраною. У деяких кератиноцитах базального та остистого

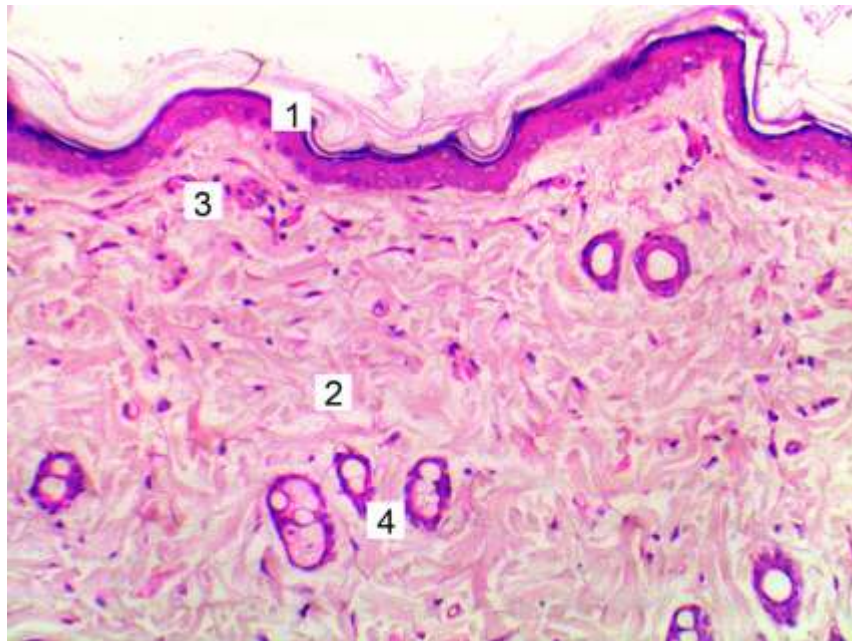
шарів виявлено ущільнені ядра та просвітлена цитоплазма. У сітчастому шарі дерми виявляється часткове розшарування колагенових волокон та проліферація клітин фібробластичного ряду. Подекуди зустрічаються розширені судини. Біля окремих коренів волосин наявні незначно розширені секреторні відділи сальних залоз (рис. 6.4).



Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – корінь волосини, 4 – секреторні відділи сальних залоз.

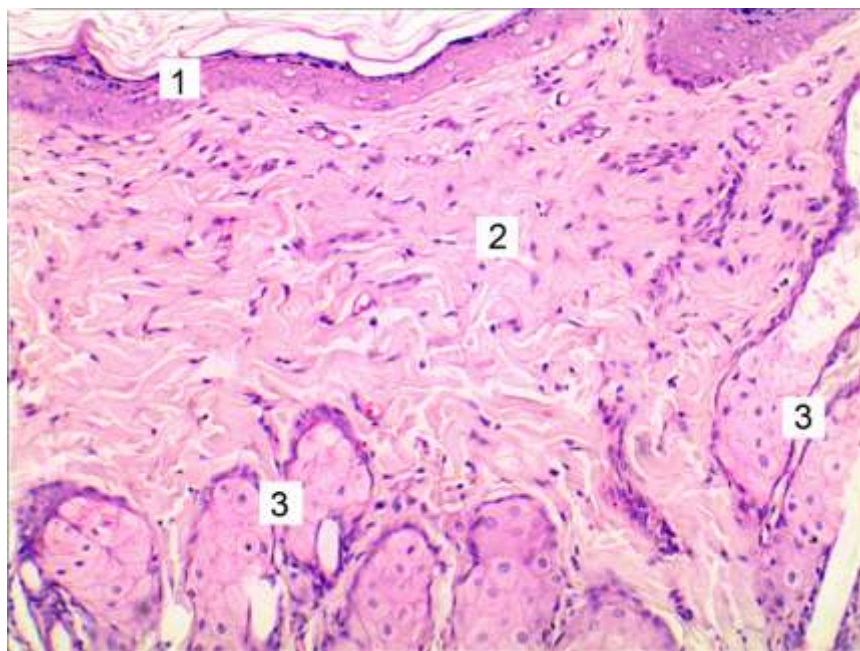
Рисунок 6.3 – Гістологічні зміни шкіри самиць 2-ї дослідної групи після двомісячного введення міо-інозитулу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 100

Мікроскопічні дослідження шкіри самиць 3-ї групи після двомісячного введення D-chiro-інозитулу показали, що клітини епідермісу щільно прилягають одна до одної, формуючи кілька шарів. Серед кератиноцитів зустрічаються поодинокі клітини з просвітленою цитоплазмою і ущільненим ядром. У сітчастому шарі дерми пучки колагенових волокон не щільно розташовуються між собою, формують своєрідну сітку. Подекуди зустрічаються кровонаповнені судини. Біля коренів волосин наявні секреторні відділи сальних залоз, себоцити яких перебувають переважно на стадіях синтезу та накопичення секрету (рис. 6.5).



Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – судини мікроциркуляторного русла, 4 – корені волосся.

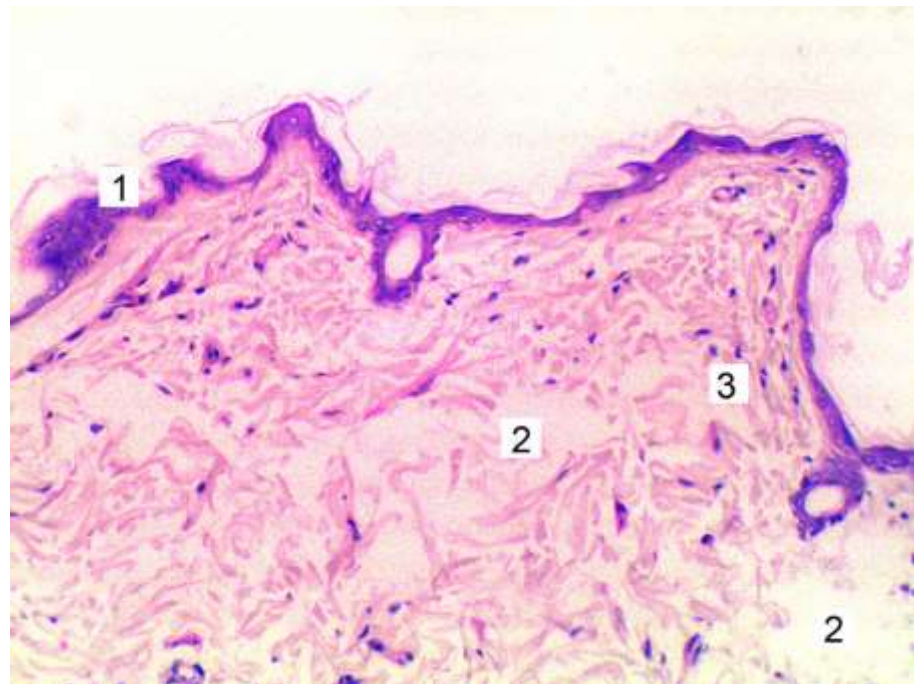
Рисунок 6.4 – Гістологічні зміни шкіри самців 3-ї дослідної групи після двомісячного введення D-chiro-інозитулу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 200



Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – дерма, 3 – судини мікроциркуляторного русла, 4 – корені волосин з секреторними відділами сальних залоз.

Рисунок 6.5 – Гістологічні зміни шкіри самиць 3-ї дослідної групи після двомісячного введення D-chiro-інозитулу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 200

Дослідження мікроскопічної будови шкіри самців групи 4 показало наявність альтеративних змін в усіх її структурних компонентах. Спостерігається локальне потовщення багат шарового плоского зроговілого епітелію шкіри або переважно стоншення. Клітини базального шару епідермісу стали округлими, їх ядра ущільнились, цитоплазма просвітлилась. У кератиноцитах остистого шару зменшилася кількість цитоплазматичних виростів. Зернистий і роговий шари суттєвих змін не зазнали. У дермі спостерігався виражений набряк основної речовини, внаслідок чого пучки колагенових волокон втратили щільне розташування, подекуди фрагментуються. У більшості фібробластів ядра були гіперхромними. Спостерігалось розширення та кровонаповнення кровоносних судин, в їх просвітах визначалися стази (рис. 6.6).

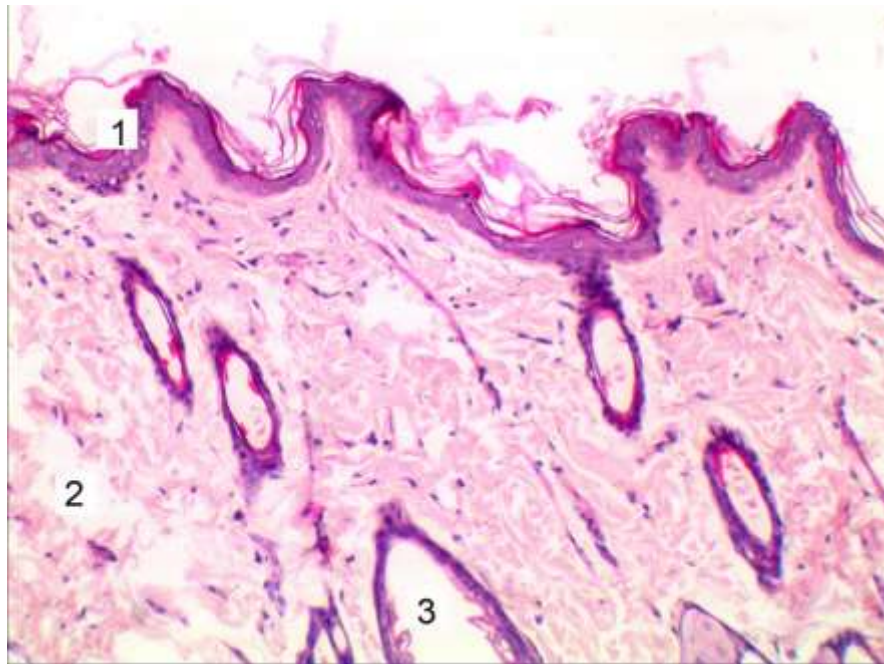


Умовні позначення: 1 – епідерміс із зміненими кератиноцитами, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – фібробласти.

Рисунок 6.6 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 4-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: x 200

Проведені гістологічні дослідження шкіри самиць групи 4 показали, що у тварин виникли зміни в структурних компонентах органу. Найвніше незначне потовщення епідермісу. У деяких кератиноцитах базального та остистого шарів спостерігається просвітлення цитоплазми, ущільнення ядер. Міжклітинні контакти не зазнали змін. У дермі зміни помітніші. Фібробласти сполучної тканини мають гетерохромні ядра, їх цитоплазма інтенсивно базофільна. Виявляється зростання числа клітин фібробластичного та лейкоцитарного ряду. Пучки колагенових зберігають свою структуру. Спостерігається локальний набряк основної речовини та незначне розширення кровоносних судин. Виявлено розширення волосяних фолікулів (рис. 6.7).



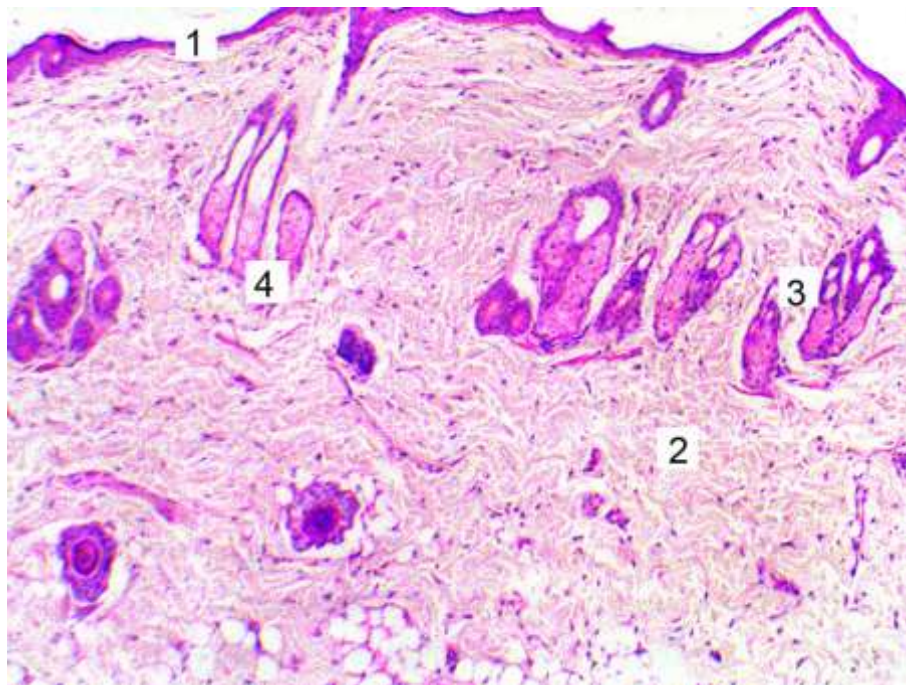
Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – розширення волосяних фолікулів.

Рисунок 6.7 – Мікроскопічні зміни шкіри самиць 4-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.

Збільшення: 200

Дослідження мікроскопічної будови шкіри самців групи 5, яким змодельовано стеатогепатоз впродовж 2 місяців та потім вводили міоїнозитол, показали покращення структурної організації органу, порівняно із

тваринами групи 4. У епідермісі чітко виражені його шари. У поодиноких кератиноцитах остистого шару виявлено просвітлення цитоплазми та ущільнення ядра. Міжклітинні контакти не порушені. У сосочковому шарі дерми виявлено незначний набряк основної речовини. У сітчастому шарі дерми колагенові волокна сформували пучки, які розташувались рівномірно та різнонаправлено. Подекуди зустрічаються незначні осередки набряку основної речовини. Фібробласти мають видовжену форму, овальне ядро та помірно базофільну цитоплазму. Волосяні фолікули та сальні залози без ознак пошкодження (рис. 6.8).



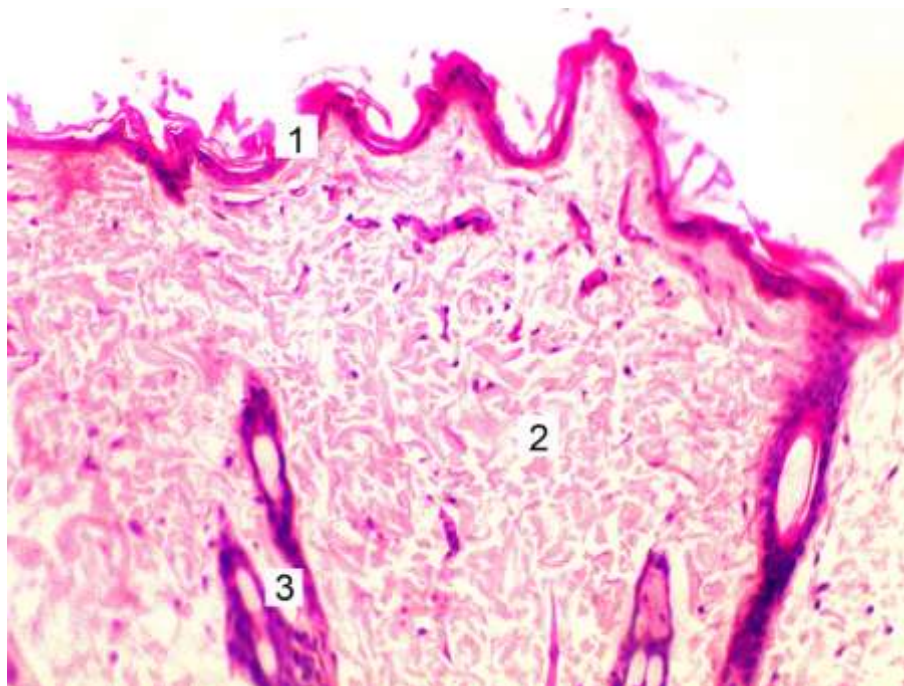
Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – незначний набряк основної речовини дерми, 3 – волосяні фолікули, 4 – сальні залози.

Рисунок 6.8 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 5-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення міо-інозитулу.

Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: $\times 100$

Гістологічні дослідження шкіри самиць після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення міо-інозитулу показали, що стан структурних компонентів органу був кращим, порівняно із тваринами

без корекції. Виявлено зменшення товщини базального і остистого шарів епідермісу та потовщення рогового шару. Кератиноцити базального шару набули кубічної або плоскої форми. У поодиноких епітеліюцитах остистого шару виявлено перинуклеарне просвітлення цитоплазми. Поршень міжклітинних контактів не виявлено. У сосочковому та сітчастому шарах дерми наявний незначний набряк основної речовини. Товсті пучки колагенових волокон рівномірно розташувались у сітчастому шарі дерми. Між ними залягають фіброblastи з чітко вираженими овальними ядрами та базофільною цитоплазмою. На межі між сосочковим і сітчастим шарами дерми зустрічаються судини з розширеними просвітами, часто вони є кровонаповнені. Змін в структурі волосяний фолікулів не виявлено (рис. 6.9).

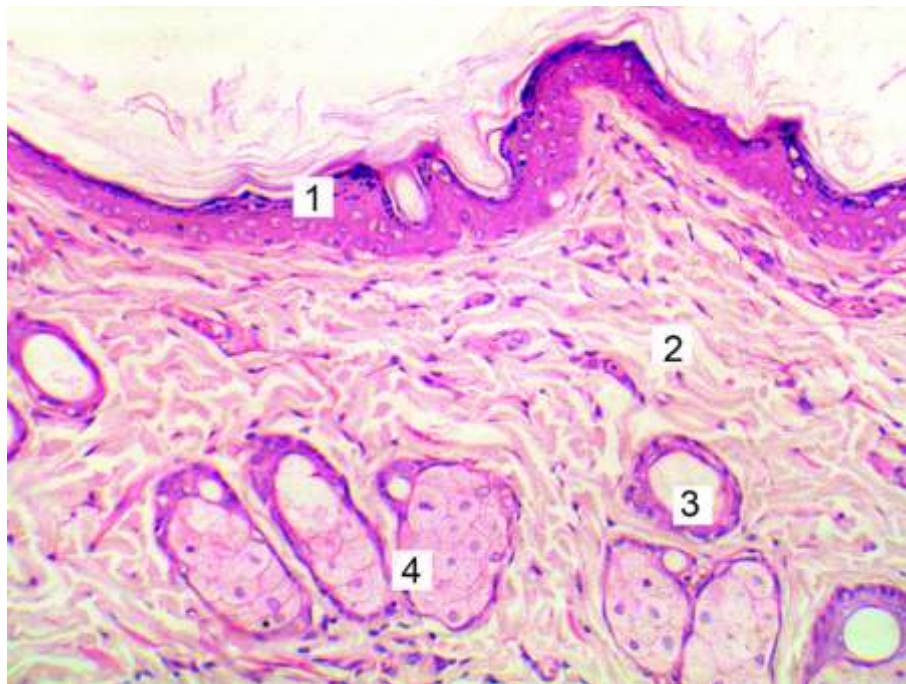


Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – незначний набряк основної речовини дерми, 3 –волосяні фолікули.

Рисунок 6.9 – Мікроскопічні зміни шкіри самиць 5-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення міо-інозитулу.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200

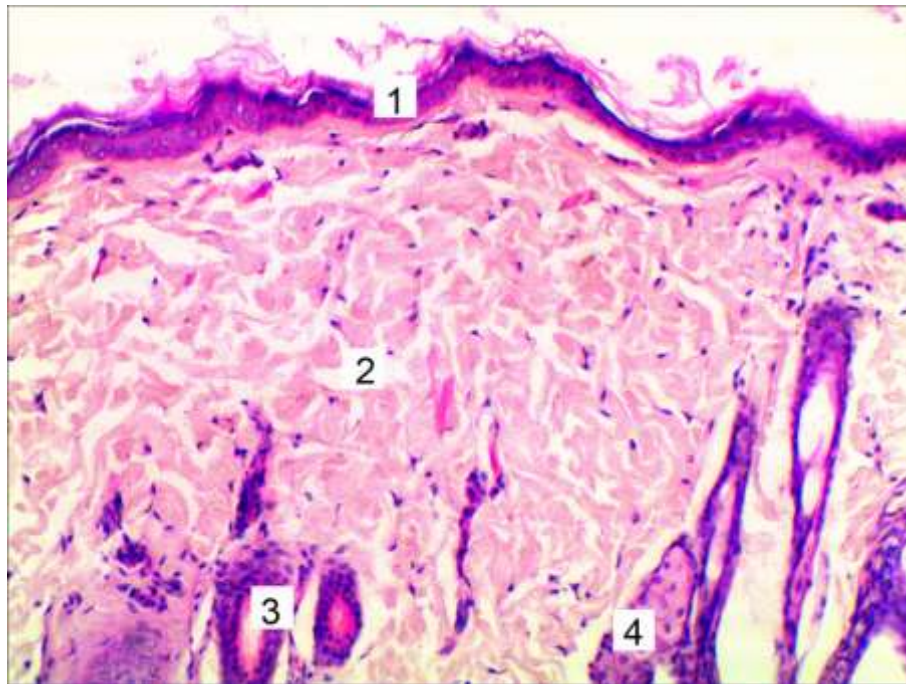
Дослідження структурної організації шкіри самців шостої експериментальної групи, яким змодельовано стеатогепатоз впродовж 2-х місяців та впродовж цього часу вводили D-chiro-інозитулу, показали, що кератиноцити базального, остистого та зернистого шарів щільно прилягають один до одного, зберігаючи цілісність міжклітинних контактів. У деяких клітин остистого шару виявлено гетерохромність ядер та просвітлення цитоплазми. У дермі виявлено збільшення кількості фібробластів та фіброцитів. У сітчастому шарі колагенові волокна сформували товсті пучки. Між ними виявлено значні набряки основної речовини. Більшість кровоносних судин мають помірно розширений просвіт, деякі з них кровонаповнені. Виявлено незначний набряк волосяних фолікулів та сальних залоз (рис. 6.10).



Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – незначне розширення волосяних фолікулів, 4 – секреторні відділи сальних залоз.

Рисунок 6.10 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 6-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення D-chiro-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200

Мікроскопічні дослідження шкіри самиць 6-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу та при двомісячному введенні D-chiro-інозиту показали наявність невеликого набряку в епідермісі. Більшість кератиноцитів базального та остистого шарів набули округлої форми, їх ядра сферичні, гетерохромні. У деяких із цих клітин просвітлена цитоплазма. Чітко виражені зернистий і роговий шари. Сосочковий шар дерми рівномірний. У сітчастому шарі дерми пучки колагенових волокон частково фрагментовані. Виявлено значний набряк основної речовини. Зустрічаються кровонаповнені судини мікроциркуляторного русла шкіри (рис. 6.11).

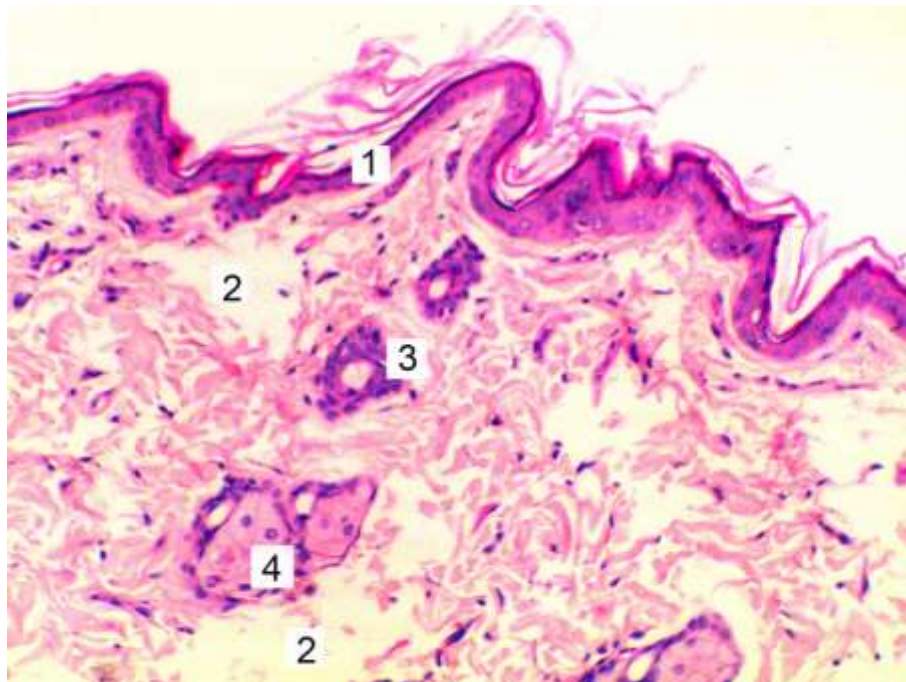


Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – волосяні фолікули, 4 – секреторні відділи сальних залоз.

Рисунок 6.11 – Мікроскопічні зміни шкіри самиць 6-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу за умов двомісячного введення D-chiro-інозиту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200

Гістологічні дослідження шкіри самців групи 7, після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4 місяців встановили виражені зміни

деструктивного характеру. Виявлено деформацію епідермісу. У більшості кератиноцитах базального, остистого та зернистого шарів встановлено пікноз ядер, просвітлення та набряк цитоплазми. Встановлено нерівномірний розподіл та частковий розпад кератогіаліну в клітинах зернистого шару. Роговий шар став тоншим, спостерігається значне відшарування рогових лусочок з поверхні епідермісу. В усіх шарах дерми спостерігаються значні набряки основної речовини. Пучки колагенових волокон фрагментовані, нерівномірно забарвлені. Виявлено небагато клітин фібробластичного ряду, у більшості з них ядра ущільнені, цитоплазма просвітлена. Кровоносні судини часто надмірно кровонаповнені (рис. 6.12).

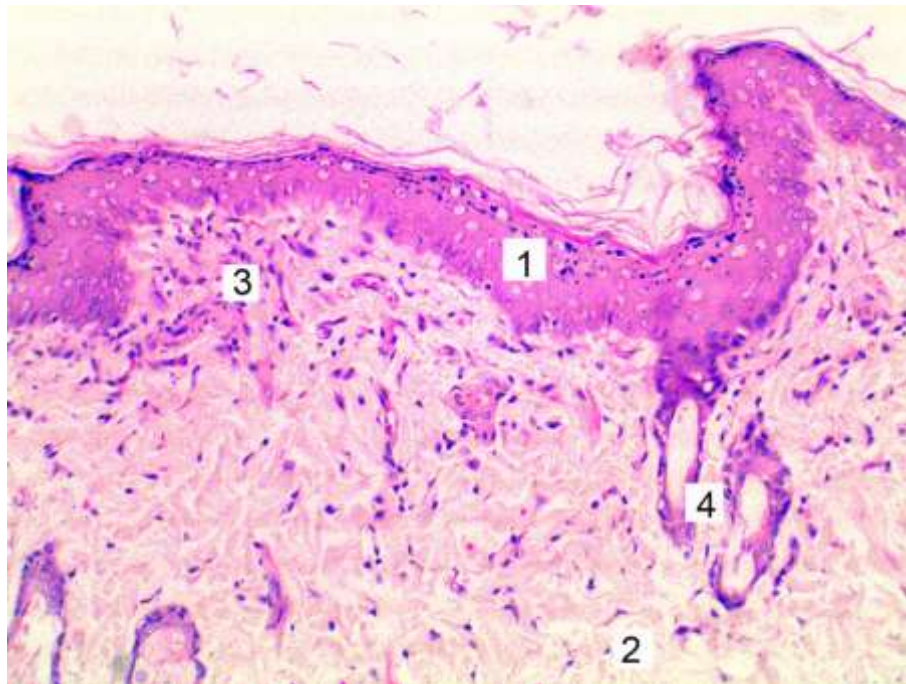


Умовні позначення: 1 – деструкція епідермісу, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – волосяні фолікули, 4 – секреторні відділи сальних залоз.

Рисунок 6.12 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 7-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4-х місяців. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: x 200

Дослідження мікроскопічної організації шкіри самиць сьомої експериментальної групи показали, що в них, так як і в самців, спостерігаються деструктивні зміни в органі. Встановлено значний набряк

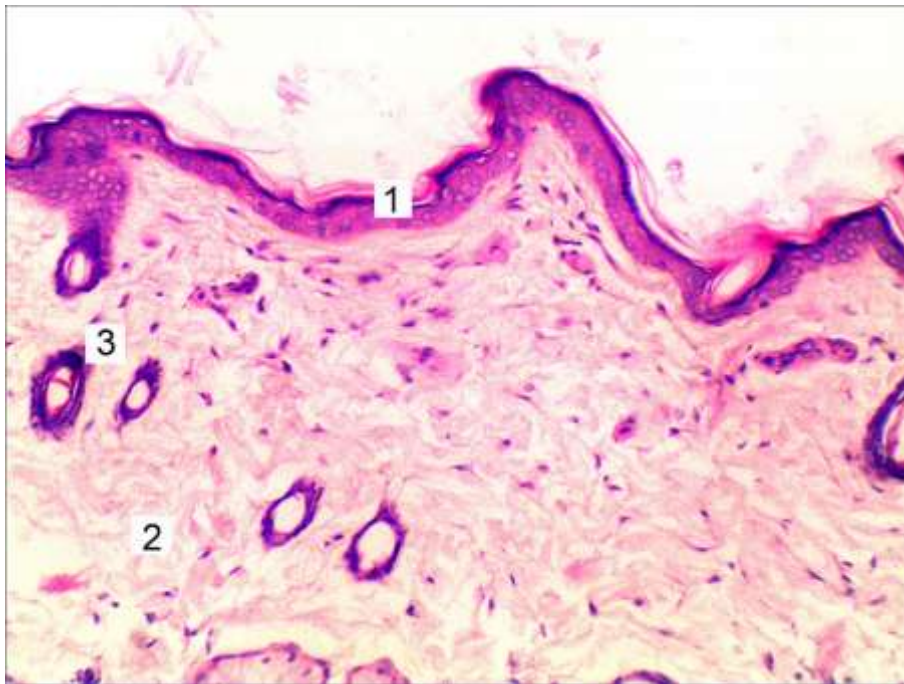
епідермісу. У кератиноцитах базального та остистого шарів виявлено пікноз ядер, просвітлення цитоплазми та її набряк. Проте, на відміну від самців, у самок був менше пошкоджений зернистий шар, клітини цього шару у цитоплазмі містять гранули кератогіаліну. Рогові лусочки зберегли контакт з прилеглим шаром епідермісу. В дермі виявлено значні набряки основної речовини. У сосочковому шарі тонкі пучки колагенових волокон рівномірно розташовані під епідермісом, в цій ділянці набряк основної речовини менш виражений. У сітчастому шарі товсті пучки колагенових волокон фрагментовані, нерівномірно забарвлені, подекуди розшаровані. У дермі виявлено багато фібробластів та фіброцитів. Виявляється їх скупчення. Більшість клітин мають ущільнені ядра, просвітлену цитоплазму. Поверхневі кровоносні судини часто надмірно кровонаповнені. Волосяні фолікули розширені, секреторні клітини сальних залоз гіпертрофовані (рис. 6.13).



Умовні позначення: 1 – деструкція епідермісу, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – гістолейкоцитарна інфільтрація, 4 – волосяні фолікули.

Рисунок 6.13 – Мікроскопічні зміни шкіри самоць 7-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4-х місяців. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення: x 200

Дослідження мікроскопічної будови шкіри самців групи 8, показали значне покращення структурної організації органу, порівняно із тваринами сьомої групи. Спостерігається зменшення набряку та товщини епідермісу. Клітини щільно контактують між собою, формуючи чітко структуровані шари епідермісу. Лише у деяких клітин остистого шару виявлено просвітлення цитоплазми та ущільнення ядер. Набряк основної речовини сполучної тканини зберігся, проте був менше виражений, порівно із самцями сьомої групи. Спостерігалось розволокнення окремих пучків колагенових волокон у сітчастому шарі дерми. Виявлялася помірна кількість фібробластів та фіброцитів. Просвіти судин незначно розширені. Волосяні фолікули без суттєвих змін (рис. 6.14).

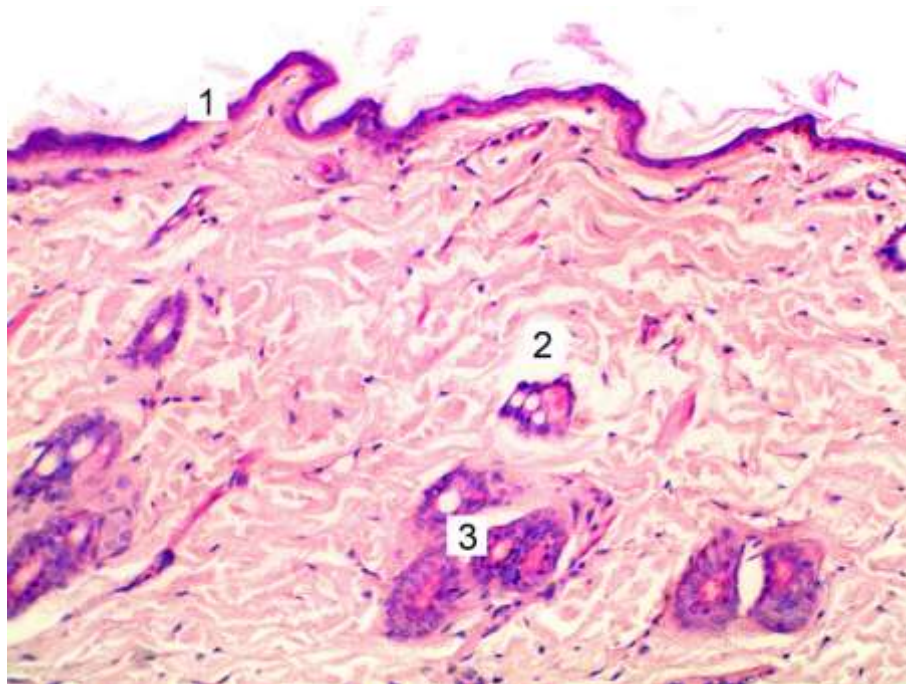


Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – волосяні фолікули, 4 – сальні залози.

Рисунок 6.14 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 8-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4-х місяців та введенням впродовж 2-х місяців міо-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200

Проведені морфологічні дослідження шкіри самиць восьмої експериментальної групи, яким змодельовано стеатогепатоз впродовж 4-х місяців та впродовж 2-х місяців вводили міо-інозитол, показали, що стан структурних компонентів органу значно покращився, порівняно із самками сьомої групи. Значно зменшилась товщина епідермісу, його набряк не спостерігався. Деякі клітини базального шару набували сплющеної форми. У сполучній тканині дерми зберігся набряк основної речовини. Оксифільно зафарбовані товсті пучки колагенових волокон рівномірно розташувались у сітчастому шарі дерми. У фібробластів наявне ущільнене ядро та базофільна цитоплазма. Деякі кровоносні судини кровонаповнені. Волосяні фолікули без суттєвих змін (рис. 6.15).

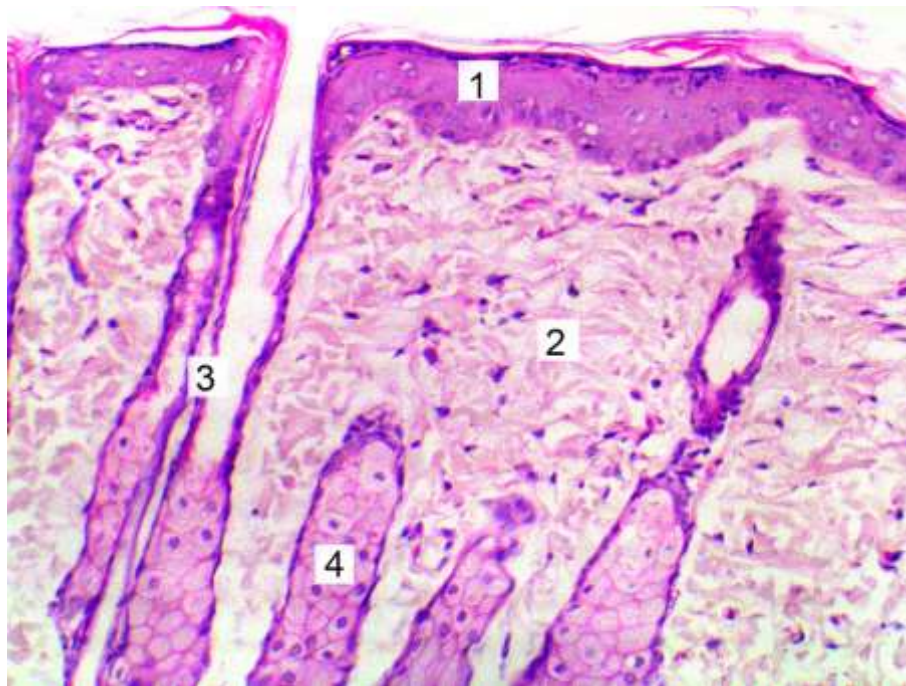


Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – волосяні фолікули.

Рисунок 6.15 – Мікроскопічні зміни шкіри самиць 8-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4-х місяців та введенням впродовж 2-х місяців міо-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200

Дослідження мікроскопічної будови шкіри самців дев'ятої експериментальної групи, яким змодельовано стеатогепатоз впродовж 4-х місяців та впродовж 2-х місяців вводили D-chiro-інозитол, показали покращення структурної організації органу, порівняно із тваринами сьомої групи. У епідермісі все ще зберігався набряк, проте спостерігалось покращення стану клітин базального та зернистого шарів. У кератиноцитах остистого шару виявлено пікноз ядер, просвітлення та набряк цитоплазми. У дермі набряк основної речовини менше виражений, порівно із самцями сьомої групи. Пучки колагенових волокон більш структуровані, рівномірно забарвлені. Зросла кількість клітин фібробластичного ряду. Просвіти більшості судин розширені, часто кровонаповнені. Волосяні фолікули незначно розширені (рис. 6.16).

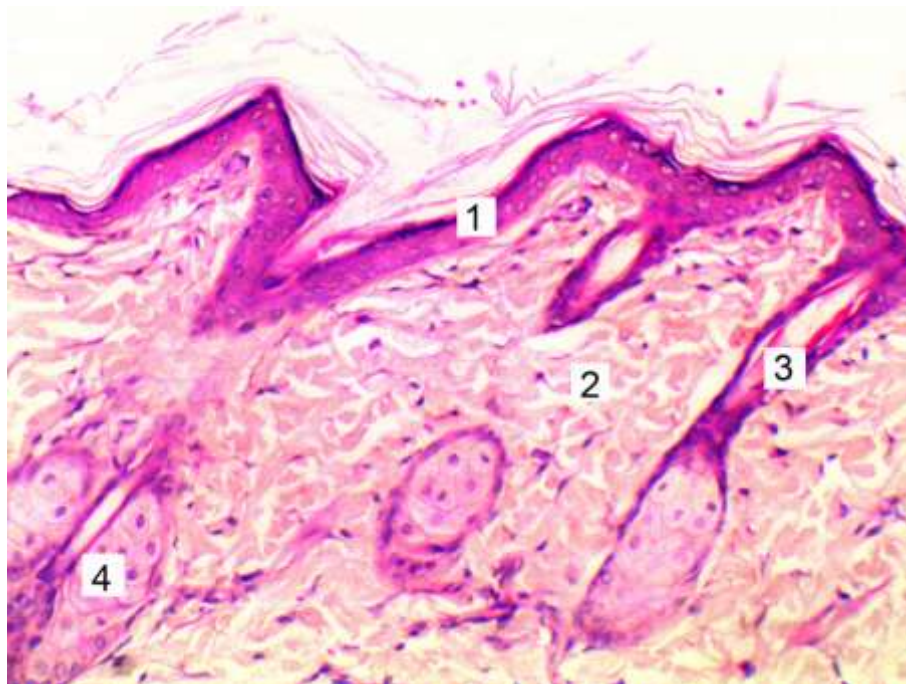


Умовні позначення: 1 – набряк епідермісу, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – кровонаповнені судини, 4 – волосяні фолікули.

Рисунок 6.16 – Мікроскопічні зміни шкіри самців 9-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4-х місяців та введенням впродовж 2-х місяців D-chiro-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200

Морфологічні дослідження шкіри самиць дев'ятої експериментальної групи, яким змодельовано стеатогепатоз впродовж 4-х місяців та впродовж 2-х місяців вводили D-chiro-інозитол, показали покращення структурної організації органу, порівняно із самками сьомої групи. Товщина епідермісу стала меншою, порівняно з тваринами сьомої групи. У поодиноких клітинах базального шару та в багатьох клітинах остистого шару виявлено пікнотично змінені ядра та просвітлення цитоплазми. У сітчастому шарі дерми зберігся набряк основної речовини, проте він є менше виражений, порівно із самками сьомої групи. Колагенові волокна сформували товсті пучки. Між ними залягають численні клітини фібробластичного ряду. Спостерігається кровонаповнення деяких судин мікроциркуляторного русла. Волосяні фолікули розширені, клітини сальних залоз гіпертрофовані (рис. 6.17).



Умовні позначення: 1 – епідерміс, 2 – набряк основної речовини дерми, 3 – волосяні фолікули, 4 – сальні залози.

Рисунок 6.17 – Мікроскопічні зміни шкіри самиць 9-ї дослідної групи після змодельованого стеатогепатозу впродовж 4-х місяців та введенням впродовж 2-х місяців D-chiro-інозитулу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.

Збільшення: x 200

Висновки до розділу 6.

1. Проведені морфологічні дослідження виявляють структурні порушення у шкірі щурів за умов змодельованого стеатогепатозу. Зміни структурної організації шкіри при вживанні фруктози 2 місяці мають реактивний і початковий деструктивний характер, а через 4 місяці виявляються значні деструктивні зміни в органі. Дослідження стану шкіри в умовах корекції показали, що введення інозитолів впродовж 2-х місяців при змодельованому стеатогепатозі впродовж 2-х місяців показує значно кращий позитивний вплив на шкіру тварин, порівняно з 4-місячним моделюванням стеатогепатозу. Морфологічні дослідження показали, що застосування міо-інозитулу для корекції патологічних процесів краще впливає на стан структурних компонентів шкіри, ніж D-chiro-інозитол.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [262, 267].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захворювання печінки посідають значне місце серед проблем сучасної медицини як в Україні, так і у світі, оскільки є незалежними предикторами виникнення більшості хвороб та значного відсотка смерності [268]. Особливе значення належить НАСХП або, за сучасною номенклатурою, МАСХП. Згідно з літературними даними вони є рівнозначними [269]. В Україні за останні роки теж широко висвітлюється проблема патогенезу МАСХП [270]. Особливе значення у розвитку запалення та порушення вуглеводного обміну при виникненні МАСХП належить багатьом гормонам. Так, важливе значення в патогенезі МАСХП відіграють гормони надниркових залоз (альдостерон, кортизол, андрогени), оскільки вони беруть активну участь у регуляції реакції на стрес та регулюють ліполіз [271]. Особливо варті уваги андрогени, оскільки, будь-які їх відхилення від норми викликають розвиток стеатогепатозу, ожиріння, інсулінорезистентність, а їх дефіцит посилює розвиток МАСХП [272]. Брак естрогенів у жінок також спричиняє стеатоз печінки, резистентність до інсуліну, дисліпідемію, ожиріння [273].

Печінка також виробляє гормоноподібні протеїни – гепатокіни, які активно впливають на позапечінкову регуляцію метаболізму, а саме сприяють розвитку інсулінорезистентності та дисліпідемії, спричинюють дисфункціональні розлади інших органів, викликаючи їх фіброз [274].

Перспективними для лікування МАСХП вважають препарати, які діють на ендокринну складову патогенезу цих захворювань. До них можна віднести інозити, оскільки вони регулюють функцію печінки, статевих стероїдів, обмін речовин, мають антиоксидантну здатність [275].

Враховуючи те, що інозитол впливає на статеві стероїди, було доцільним вивчити розвиток стеатогепатозу у тварин різної статі.

Так, у печінці контрольних щурів самців, порівняно з самицями, виявилися вищими вміст ДК, ТК, ТБК-активних продуктів, ОМП, але були меншими вміст нітрит-аніону, СОД активність. Очевидно, що в самиць потужніша антиоксидантна активність, яка має протекторний вплив щодо цілісності клітинних мембран, знешкоджує продукти первинні ПОЛ. Нітрит-аніон, стабільний метаболіт оксиду нітрогену, у самиць виявився вищим, що може зумовлювати знешкодження АФК. Оскільки гістологічна будова печінки у досліджуваних самців і самиць не відрізняється, врахувавши те, що у естрогени розщеплюються у печінці, можна думати про потужніший захист печінки або підвищений метаболізм у самиць. Правда, вік щурів становив 7,5-8 місяців, що відповідає віку 38-44 років, тобто пременопаузальному періоді, коли кількість статевих гормонів у жінок починає зменшуватися.

Для відображення процесу розвитку МАСХП ми обрали фруктозну модель експериментального гепатозу [128, 170, 241, 276]. Особливістю було те, що дифузний стеатогепатоз виникав уже через 2 місяці після його відтворення при заміні питної води на 20 % розчин фруктози при перебуванні тварин на стандартному харчовому раціоні і утримувався ще впродовж двох місяців, а через 4 місяці він був не тільки в центрі печінкових часточок, але й на їх периферії [243].

Міо-інозитол, але не D-chiro-інозитол спричинив зростання ДК, ТК, ТБК-ап, ОШ у тварин обох статей, причому вони продовжували залишатися більшими у самців. Досліджувані ОМП зросли під впливом міо-інозитулу у самців і самиць, D-chiro-інозитулу – у самиць, а у самців D-chiro-інозитол підвищує тільки вміст ОМП₄₃₀. Нітрит-аніон підвищився достовірно під впливом обох інозитолів тільки у самців, але не у самиць. Щодо антиоксидантної активності, то тільки міо-інозитол призводить до підвищення СОД у самиць, а Кат – у самців. Особливістю гістологічної структури печінки самців і самиць при дії міо-інозитулу була велика кількість клітин Купфера, а D-chiro-інозитулу – незначні зміни

мікроциркуляторного русла. Очевидно, що такий тривалий вплив досліджуваних доз інозитулу має органоспецифічні особливості впливу на інтактних щурів, але в доступній нами літературі не знайдено даних щодо лонгітудинальних досліджень тривалого вживання інозитолів. Враховуючи те, що морфологічні зміни не стосувалися запалення чи деструкції гепатоцитів, а тільки оксидативного стресу, були більші у самців, а не у самиць, доцільно провести дослідження і іншими термінами використання інозитолів.

При аналізі механізму впливу на організм щурів різної статі 20 % розчину фруктози замість питної води відмічено активацію оксидативних процесів, яка значно залежала від тривалості вживання фруктози. Так, 2-місячне її вживання спричинило активацію процесів ПОЛ, ОМП, антиоксидантів, збільшення нітрит-аніону. Причому у самців, порівняно з самицями, у більшій мірі зросли ДК, ТК, ОМП, нітрит-аніон, СОД, а у самиць – ТБК-ап, ОШ. Аналогічні дані отримані іншими авторами [14, 277]. Враховуючи те, що тварини два місяці утримувалися від вживання фруктози, нами очікувалися незначні зміни досліджуваних показників, але виявлені біохімічні зміни підтвердилися морфологічними. На мікроскопічному рівні у печінці самців виявлено жирову дистрофію гепатоцитів переважно у периферійних ділянках класичної печінкової часточки, спостерігалися дистрофічно змінені гепатоцити. У сполучній тканині навколо триад і в ділянці навколо центральної вени наявні осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації. У самиць теж виявлено наявність стеатозу в гепатоцитах у значних ділянках периферійної зони та локальне формування мікровезикулярної дистрофії проміжної зони печінкової часточки. Осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації виявлялися рідко. Згідно з даними літератури, естрогени мають захисний вплив від прогресуючого ураження печінки при НАЖХП [180], тому менші біохімічні зміни можна пояснити як меншим пошкодженням при вживанні великих доз фруктози, так і швидшим

відновленням печінки після припинення її вживання, що потребує додаткових досліджень.

Використання інозитолів для корекції стеатогепатозу мало виражений корегуючий ефект, зменшуючи показники окиснювального стресу. Якщо ДК, ТБК-ап, ОШ змінювалися майже однаково відносно групи, яка вживала фруктозу 2 місяці у самців і самиць, то тільки абсолютні числа ДК залишалися меншими у самиць, а ТБК-ап були нижчими у самців, а ОШ не залежали від статі. Щодо змін ТК, то достовірно вони зменшилися тільки у самиць, які вживали міо-інозитол. З даних випливає, що інозитолі позитивно впливають на особин різної статі, але механізми впливу – різні. ОМП при вживанні інозитолів також зменшувалися, причому ОМП₃₇₀ у більшій мірі знижувалися у самців, а ОМП₄₃₀ – у самиць, що очевидно запрограмовано у жінок генетично, оскільки зміни ОМП₄₃₀ вказують на зміни структури хроматину, ядер. Зменшував і вміст нітрит-аніону. У самиць значення нітрит-аніону були меншими, але ступінь зниження був вагомим у самців. Відмічено зниження антиоксидантної активності. Можливо, інозитол, маючи антиоксидантні властивості [278], спричинює протекторний вплив на клітинні мембрани. Якщо СОД зменшувалася до десяти відсотків, то Кат – у 1,5-2 рази, більше під впливом міо-, а не D-chiro-інозитулу. Можливо, застосована нами доза D-chiro-інозитулу для подібного ефекту має бути більшою, оскільки міо-інозитол проявляє вираженіший ефект. Морфологічно ж виявлено нормалізацію гістологічної будови переважної більшості гепатоцитів, причому у тварин спостерігалися деструктивно змінені гепатоцити, проте без ознаки стеатозу. Такі дані вказують на виражений корегуючий ефект інозитолів.

4-місячне вживання 20 % розчину фруктози також спричинило активацію процесів ПОЛ, ОМП, антиоксидантів, збільшення нітрит-аніону. Причому у самців, порівняно з самицями, у більшій мірі зросли ДК, ТК, ОМП (особливо ОМП₄₃₀), нітрит-аніон, а у самиць – ТБК-ап, ОШ.

Вираженість біохімічних змін була більшою при тривалішому вживанні фруктози: у самців були більшими ДК, ТК, ТБК-ап, ОМП, нітрит-аніону, СОД, у самиць – ДК, ТК, ТБК-ап, ОШ, ОМП, нітрит-аніону, СОД. Тільки Кат була меншою у всіх щурів при тривалішому вживанні фруктози. Морфологічні дослідження печінки самців 7 групи встановили значні деструктивно-дегенеративні зміни паренхіми та строми органу у поєднанні із судинними розладами та інфільтраціями. Стеатоз макро- та мікровезикулярного типу виявлявся у гепатоцитах централобулярної та проміжної зон печінкової часточки. Зросла кількість лімфогістіоцитарних інфільтратів, особливо біля портальних трактів, що вказувало на альтерацію та порушення жовчовідтоку. Звуження міжбалкового простору вказувало на набряк. Гістологічне дослідження препаратів печінки у самиць показали дистрофію структурних компонентів, часточково-балкова організація печінки була виражена погано, відмічався значний ліпідоз і всіх зонах гепатоцитів, тобто жирова дистрофія. Ознак стеатогепатиту не відмічено. Наші дані підтверджують літературні щодо протекторного впливу естрогенів [180].

Використання міо- і D-chiro-інозитулу при 4-місячному вживанні фруктози у випадку корекції стеатогепатозу мало вираженіший ефект, ніж при 2-місячному її питті щодо окремих показників.

Так, у самців 8 і 9 груп інозитоли зменшували вміст ДК, ТК, ОШ до показників груп 5 і 6. У самиць, на жаль, зменшення до рівня груп 5 і 6 не відбувалося. Також такого ефекту не було і щодо ТБК-ап. Різниці щодо ПОЛ у показниках самців і самиць не виявлено. ОМП теж зменшувалися в щурів обох статей. ОМП₃₇₀ під впливом міо-інозитулу не досягали рівня показників 6 групи, а при вживанні D-chiro-інозитулу – не відрізнялися статистично достовірно від показників 7 групи. ОМП₄₃₀ – досягали значень показників 6 і 7 груп тварин. У самиць усі ОМП під впливом інозитулу зменшувалися, але не досягали значень 6 і 7 групи. Також значення ОМП₃₇₀ у самиць при вживанні D-chiro-інозитулу перевищували дані самців. Тобто, при тривалому

вживанні фруктози використання стереоізомерів інозитулу ефективніше діє на самців, ніж на самиць, зменшуючи у них оксидативний стрес. Вміст нітрит-аніону теж знижувався незалежно від статі та використаного стереоізомеру інозитулу, але був значно вищим, порівняно з групами 5 і 6. Виявлено також зменшення антиоксидантної активності, причому більше у групі тварин, які продовжували вживати фруктозу замість води впродовж 4 місяців. У самиць 9 групи, порівняно з 8, СОД змінювалася менше. Кат зменшувалася при використанні обох інозитолів більше у самиць, порівняно з самцями. Морфологічно у самців міо-інозитол сприяє покращенню структурних компонентів, зберігається жирова дистрофія без ознак альтерації, набряку, запалення, порушень мікроциркуляції. D-chiro-інозитол зменшував площу ділянок інфільтрації, ліквідував набряк, залишаючи незначні судинні розлади та прояви стеатозу. У самиць міо-інозитол теж сприяв відновленню гістологічної структури печінки, але були гепатоцити із мікроезичулярною жировою дистрофією, макроезичулярним ліпідозом, осередки запалення навколо центральної вени та периферійних ділянках печінкової часточки, незначні розлади просвіту гемокапілярів без ознак набряку. D-chiro-інозитол спричинив незначне відновлення гепатоцитів, залишалося багато клітин з ознаками альтерації, збережені ознаки жирової дистрофії гепатоцитів, зменшилася площа осередків лейкоцитарної інфільтрації, порушень судинного русла не виявлено. Враховуючи те, що прояви оксидативного стресу зменшуються, а морфологічна структура печінки покращується, залишається не в'ясненим, чому у самиць не виявлено порушень судинного русла і немає відновлення нітрит-аніону. Можливо це пов'язано не тільки з судинами, але й з тим, що оксид нітрогену має потужну протизапальну дію, завдяки чому прояви запалення у щурів дійсно ліквідується. Інозитолі, володіючи антиоксидантними властивостями, досить ефективні у тварин, які продовжували вживати фруктозу, як щодо зниження

оксидативного стресу, так і щодо покращення морфологічної структури печінки.

Оскільки в організмі розвивається оксидативний стрес, стеатогепатоз, затруднюються процеси відтоку жовчі, то, відповідно, реагують на це і інші органи, зокрема шкіра, яка, як і печінка, відноситься до органів виділення, реагує на всі метаболічні процеси в організмі. Після 2-місячного використання з метою корекції інозитолів, відмічено покращення волосяного покрыву у всіх тварин, який став густим, білим (при стеатогепатозі був рідким, із жовтим відтінком), блискучим, менш жорстким, почало рости багато нових волосин.

У шкірі контрольних щурів-самців виявлено більший вміст ДК, у самиць – ОМП, нітрит-аніону, Кат. Гістологічна будова шкіри у щурів самців і самиць значно не відрізнялася. Міо-інозитол не спричинив значних змін біохімічних показників у тварин. Гістологічно у шкірі самців виявлено, що клітини епідермісу щільно прилягають один до одного, зберігаючи цілісність міжклітинних контактів, у деяких кератиноцитах остистого шару спостерігається просвітлення цитоплазми, фібробласти сосочкового шару дерми, колагенові волокна сітчастого шару та секреторні відділи сальних залоз біля коренів волосин були не змінені. У самиць в епідермісі чітко виражені усі шари клітин, збережені міжклітинні контакти, переважна більшість кератиноцитів базального шару мала циліндричну форму, тут же були осередки клітин з явищами проліферації, фібробласти значних змін не зазнавали. У деяких епідермоцитах остистого шару було просвітлення перинуклеарної частини цитоплазми. Подекуди було видно некронаповнені розширені судини, які могли вказувати на покращення кровопостачання шкіри. D-chiro інозитол теж не призвів до вагомих зрушень досліджуваних біохімічних показників у самців і самиць. У шкірі самців виявлено, що епідерміс зберігав цілісну будову, клітини щільно контактували між собою та з базальною мембраною, зрідка зустрічалися розширені судини.

У шкірі самиць клітини епідермісу теж щільно прилягали одна до одної, формуючи кілька шарів. У сітчастому шарі дерми пучки колагенових волокон нещільно розташовувалися між собою, кровонаповнені судини зустрічалися зрідка. Очевидно, що такий тривалий вплив досліджуваних доз інозитолу має специфічні особливості впливу на шкіру інтактних щурів.

При аналізі механізму впливу на шкіру щурів різної статі 20 % розчину фруктози замість питної води відмічено активацію оксидативних процесів, яка значно залежала від тривалості вживання фруктози. Так, 2-місячне її вживання спричинило активацію процесів ПОЛ, ОМП, антиоксидантів, збільшення нітрит-аніону. Причому у самиць, порівняно з самцями, у більшій мірі зросли ДК, ТК, СОД, а у самців – ТБК-ап, ОШ, ОМП, нітрит-аніон, Кат. Враховуючи, що тварини два місяці утримувалися від вживання фруктози, і практично відсутні дані щодо впливу фруктози на шкіру, нами не очікувалося значних змін. Біохімічні зміни підтвердилися морфологічними. Дослідження мікроскопічної будови шкіри самців виявило альтеративні зміни усіх компонентів: локальне потовщення багат шарового плоского зроговілого епітелію шкіри або, переважно, його стоншення, спостерігалися зміни клітини базального шару епідермісу, вони стали округлими, з ущільненнями ядер, просвітленою цитоплазмою, зменшилася кількість цитоплазматичних виростів у кератиноцитах остистого шару, у дермі відмічено виражений набряк основної речовини, пучки колагенових волокон дерми втратили щільне розташування, відмічалось їх фрагментування, у більшій частині фібробластів були гіперхромні ядра, кровonosні судини були розширені та кровонаповнені, із стазами.

Морфологічні дослідження шкіри самиць виявили незначне потовщення епідермісу, в окремих кератиноцитах базального та остистого шарів було просвітлення цитоплазми, ущільнення ядер, у дермі зміни були помітніші, фібробласти сполучної тканини мали гетерохромію ядер, інтенсивно базофільну цитоплазму, зросла кількість клітин фібробластичного

та лейкоцитарного ряду, відмічався локальний набряк основної речовини, незначне розширення кровоносних судин, розширення волосяних фолікулів. Тобто, виявлені біохімічні зміни підтверджуються морфологічними: у самиць переважає пошкодження ліпідного шару клітин, а у самців – білкових структур, судинного русла.

Використання інозитолів для корекції змін шкіри при стеатогепатозі мало виражений лікувальний ефект, зменшуючи прояви окиснювального стресу. У самців достовірно зменшилися ДК, ТБК-ап, ОШ (при дії D-chiro-інозитулу), ОМП, нітрит-аніон, Кат, у самиць – ДК, ТК, ТБК-ап, ОШ, ОМП, нітрит-аніон, Кат, причому у самиць було вираженіше зменшення ДК, ТК, ТБК-ап, ОШ, ОМП, нітрит-аніону, а у самців – Кат. D-chiro-інозитол у самиць спричинив більше пригнічення Кат. Міо-інозитол покращив структурну організацію шкіри у більшій мірі, ніж D-chiro-інозитол. Споживання міо-інозитулу сприяло чіткій візуалізації усіх шарів епідерміса. Залишалися ознаки просвітлення цитоплазми та ущільнення ядра тільки у поодиноких кератиноцитах остистого шару, але міжклітинні контакти були без змін, виявлено незначний набряк основної речовини сосочкового шару дерми, нормалізувалося розташування сформованих у пучки колагенових волокон, зрідка зустрічалися незначні осередки набряку основної речовини, фібробласти були без змін, а волосяні фолікули та сальні залози без ознак пошкодження. D-chiro-інозитол призвів до нормалізації структури кератиноцитів базального, остистого та зернистого шарів, цілісності міжклітинних контактів, залишалися в окремих клітинах остистого шару гетерохромність ядер та просвітлення цитоплазми, у дермі – збільшення кількості фібробластів і фіброцитів. У сітчастому шарі колагенові волокна сформували товсті пучки та виявлено між ними значні набряки основної речовини. Переважна частина кровоносних судин мали помірно розширений просвіт, деякі з них були кровонаповнені. Спостерігався незначний набряк волосяних фолікулів та сальних залоз. У шкірі самиць за умов уведення міо-

інозитулу також покращився стан структурних компонентів, зменшилася товщина базального і остистого шарів епідермісу, рогового шару, покращилася форма кератиноцитів базального шару, не виявлено порушень міжклітинних контактів, у поодиноких епітеліоцитах остистого шару залишалось перинуклеарне просвітлення цитоплазми, у сосочковому та сітчастому шарах дерми – незначний набряк основної речовини, відмічено рівномірне розташування товстих пучків колагенових волокон у сітчастому шарі дерми, між якими були не знінені фібробласти, між сосочковим і сітчастим шарами дерми видно кровонаповнені судини з розширеними просвітами, у будові волосяних фолікулів змін не виявлено. Введення D-chigo-інозитулу теж покращило структуру шкіри, але залишався невеликий набряк в епідермісі, гетерохромність ядер більшості ядер кератиноцитів базального та остистого шарів і просвітлення цитоплазми деяких з них, часткова фрагментованість пучків колагенових волокон у сітчастому шарі дерми, значний набряк основної речовини, кровонаповнені судини мікроциркуляторного русла шкіри зустрічалися зрідка. Отже, виявлено значний позитивний вплив інозитолів на шкіру щурів обох статей.

Чотиримісячне вживання фруктози спричинило значну активацію процесів ПОЛ, збільшення ОМП, нітрит-аніону, антиоксидантної активності. У самців, порівняно з самицями, у більшій мірі зросли ДК, ТК, ОМП₃₇₀, у самиць – ТБК-ап, ОШ, нітрит-аніон, Кат. Якщо порівнювати групи 7 і 4, то практично всі показники зросли більше у тварин, які пили фруктозу 4 місяці, крім вмісту нітрит-аніону у самців. У шкірі самців були виражені зміни деструктивного характеру, деформація епідермісу, пікноз ядер, просвітлення та набряк цитоплазми більшості кератиноцитах базального, остистого та зернистого шарів, у клітинах зернистого шару виявлено нерівномірний розподіл та частковий розпад кератогіаліну, відмічено стоншення рогового шару, значне відшарування рогових лусочок з поверхні епідермісу, в усіх шарах дерми видно значний набряк основної речовини, пучки колагенових

волокон були фрагментовані з нерівномірним забарвленням, зменшувалася кількість клітин фібробластичного ряду, які мали зміни ядер і цитоплазми, відмічено надмірне кровонаповнення більшості кровоносних судин. Тобто, активація антиоксидантів виявилася недостатньою, вона не запобігала руйнуванню клітин і порушенню мікроциркуляторного русла. Зменшення фібробластів вказувало на погіршення регенераторних процесів. Оскільки така особливість виявлена тільки у самців, то можливо це пов'язано з більшим накопиченням первинних продуктів ПОЛ, ОМП, які руйнують клітини, не встигають знешкодитися. Тобто у шкірі самців переважають процеси альтерації, а не проліферації.

У самиць теж були деструктивні зміни в шкірі, значний набряк епідермісу, пікноз ядер, просвітлення цитоплазми, її набряк у кератиноцитах базального та остистого шарів, менше, ніж у самців, пошкоджений зернистий шар, але у цитоплазмі його клітин містилися гранули кератогіаліну, що може вказувати на фіброзні зміни шкіри, які вираженіші у самиць. Можливо, це пов'язано з більшим накопиченням кінцевих продуктів ПОЛ – ОШ у самиць, надлишок яких якраз і починають виводитися, а можливо з тим, що обмінні процеси вищі у самців і, як наслідок, токсичні продукти у самців швидше виводилися. В усіх тварин незалежно від статі при заборі шкіри для біохімічного та морфологічного досліджень виявлено погіршення еластичності та пружності шкіри. У дермі самиць виявлено значні набряки основної речовини, у сосочковому шарі набряк основної речовини менш виражений, відмічено фрагментованість і розшарування товстих пучків колагенових волокон у сітчастому шарі, у дермі було багато скупчень фібробластів та фіброцитів. Очевидно, останнє вказувало на компенсаторні процеси у шкірі самиць. Виявлено надмірно кровонаповнені поверхневі кровоносні судини, що могло вказувати на сповільнення кровотоку та виходу токсичних речовин. Так можна пояснити надмірне накопичення кінцевих продуктів ПОЛ у шкірі. Більше накопичення нітрит-аніону у шкірі самиць

також може вказувати на руйнування судинного ендотелію, що викликає сповільнення кровотоку. Виявлено розширення волосяних фолікулів, гіпертрофію секреторних клітин сальних залоз, які також підтверджують застійні явища, зумовлені сповільненням екскреції у шкірі самиць. Не дивлячись на те, що первинні продукти ПОЛ у самиць знешкоджувалися швидше, ніж у самців, вторинні і кінцеві не встигали ні знешкоджуватися, ні виводитися, що й зумовило виявлені морфологічні зміни. Отже, морфологічні зміни повністю узгоджуються з біохімічними.

Міо-інозитол і D-chiro-інозитол спричинили значний корегуючий ефект. У самців і самиць значно зменшилися ДК (більше у самців), ТК (більше у самців), ТБК-ап (більше у самиць), ОШ (більше у самиць), ОМП₃₇₀ (більше у самців), нітрит-аніону (більше у самиць), СОД (міо-інозитол більше у самиць, D-chiro-інозитол – у самців), Кат (більше у самиць). Виявлено, що міо-інозитол має вираженіший ефект на зниження СОД у самиць, Кат у самців і самиць. Як видно з аналізу, у самців і самиць був виражений корегуючий вплив інозитолів на зменшення оксидативного стресу, але вони більше сприяли модуляції виявлених порушень. На це вказували дані зменшення саме тих показників, які були підвищені найбільше. У самців це первинні продукти ПОЛ, у самиць – вторинні і кінцеві.

Міо-інозитол значно покращив структурну організацію шкіри у всіх щурів. У самців зменшився набряк і товщина епідермісу, зберігся, але був менше вираженим, набряк основної речовини сполучної тканини, було розволокнення окремих пучків колагенових волокон у сітчастому шарі дерми, незначно розширені просвіти судин, відмічено щільні контакти між клітинами шарів епідермісу, тільки у окремих клітинах остистого шару виявлено просвітлення цитоплазми та ущільнення ядер, кількість фібробластів та фіброцитів була помірною, а волосяні фолікули без суттєвих змін. У самиць теж покращився стан шкіри, значно зменшилася товщина

епідермісу, ознак набряку не було, були ще змінені клітини базального шару, зберігся набряк основної речовини сполучної тканини дерми, фібробласти мали ущільнене ядро та базофільну цитоплазму, окремі кровоносні судини були кровонаповнені, волосяні фолікули – без суттєвих змін.

D-chiro-інозитол також виявив покращення структурної організації шкіри. У епідермісі шкіри самців зберігався набряк, але відмічено покращення стану клітин базального та зернистого шарів, у кератиноцитах остистого шару видно пікноз ядер, просвітлення та набряк цитоплазми, у дермі набряк основної речовини став менше вираженим, пучки колагенових волокон були структурованіші із рівномірним забарвленням, збільшилися чисельно клітини фібробластичного ряду, що вказувало на відновлення регенераторних процесів. Просвіти більшості судин були розширені, кровонаповнені, що може бути пояснено дією нітрит-аніону. Волосяні фолікули були незначно розширені. У самиць стала меншою товщина епідермісу. У поодиноких клітинах базального шару та в багатьох клітинах остистого шару спостерігалися пікнотично змінені ядра, просвітлення цитоплазми. У сітчастому шарі дерми наявний набряк основної речовини, хоча і менший, ніж у групі без корекції. Колагенові волокна сформували товсті пучки, де можна побачити багато клітин фібробластичного ряду. Спостерігається кровонаповнення деяких судин мікроциркуляторного русла. Волосяні фолікули розширені, клітини сальних залоз гіпертрофовані. Як видно з морфологічних досліджень та, співставляючи їх з біохімічними, накопичення ТБК-ап у самиць сприяє утриманню пошкодження у шарах шкіри, а вагоміше зниження нітрит-аніону, у більшій мірі у самиць, співставляється з вагомішою нормалізацією судин мікроциркуляторного русла. Тобто, міо-інозитол спричинив більші морфологічні зміни шкіри, порівняно з D-chiro-інозитолом, особливо у самців.

Такі різні ефекти препаратів інозитолу на тварин чоловічої та жіночої статі можна пояснити особливістю їх патогенетичного впливу. По-перше,

міо- і D-chiro-інозитол є інсуліновими сенсibilізаторами. Вони зменшують інсулінорезистентність і гіперінсулінемію, гіперандрогенемію. У формі гліканів D-chiro-фосфоглікан і міо-фосфоглікан контролюють ключові ферменти, які приймають участь у метаболізмі глюкози та ліпідів. У формі фосфоінозитидів вони відіграють важливу роль як вторинні месенджери у біологічних функціях клітини. Обидві ізоформи інозитулу ефективні для покращення функції яєчників і метаболізму при синдромі полікістозних яєчників, але хоча міо-інозитол найбільше впливає на метаболічний профіль, а D-chiro-інозитол зменшує гіперандрогенію [279].

D-Chiro-інозитол збільшує накопичення ліпідів і вироблення великих крапель ліпідів, знижуючи вміст вільних жирних кислот, впливає на посилення експресії та активації субстрату рецептора інсуліну-1 (IRS1) і транспортера глюкози типу 4 (GLUT4), відіграє безпосередню роль у диференціації та функції адипоцитів, де він взаємодіє з інсуліном та естрогеном через залучення шляхів передачі сигналу, що беруть участь у депонуванні ліпідів та глюкози [280]. Міо-інозитол сприяє транслокації до плазматичної мембрани транспортера глюкози GLUT4, щоб посилити поглинання глюкози, одночасно зменшуючи вивільнення вільних жирних кислот із жирової тканини [281], може різко знижувати експресію ІР6К1 шляхом збільшення доступності АТФ (шляхом посилення окислювального метаболізму глюкози) і шляхом посилення регуляції мікроРНК 125а-5р [282]. D-chiro-інозитол підвищує активність піруватдегідрогенази, посилює окисне перетворення глюкози вздовж циклу Кребса, що спричинює вироблення аденозинтрифосфату. Також відомо, що інсулін збільшує перетворення у яєчниках міо-інозитулу в D-chiro-інозитол [282]. З цих даних випливає, що інозитол покращує енергетичний обмін, зменшуючи гіпоксію, впливаючи на внутрішньоклітинні процеси, що підтверджують і наші морфологічні дослідження. Менш вагомий вплив на самиць, можна пояснити тим, що при

стеатогепатозі погіршується функціонування саме яєчників, і інозитолі, скоріше за все, в першу чергу сприяють відновленню їх функціонування.

На підставі експериментальних та біохімічних досліджень показано, що розвиток експериментального стеатогепатозу у тварин характеризується метаболічно-деструктивними змінами (при 2-місячному вживанні 20% розчину фруктози), дистрофічними процесами з розвитком запалення (від 2 до 4 місяців риття фруктози замість питної води). Метаболічно-деструктивні зміни включають накопичення продуктів ПОЛ, нітрит-аніону, ОПМ, зростання антиоксидантної активності. Дистрофічні процеси характеризуються більшим накопиченням продуктів ПОЛ, нітрит-аніону, ОПМ, зростанням антиоксидантної активності, морфологічно виявляються набряк, альтерація, деструктивні процеси, що більше виражено у самців. Інозитолі спричиняють зменшення процесів оксидативного стресу, стеатогепатозу, набряку, альтерації, деструкції, що більше стосується самців, які вживали міо-інозитол. У шкірі тварин біохімічні зміни аналогічні таким у печінці. Морфологічно у шкірі розрізняються фази запалення (2 місяці пиття фруктози) та деструкції (4 місяці вживання фруктози).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі оксидативних механізмів у пошкодженні печінки та шкіри щурів різної статі при експериментальному фруктозоіндукованому стеатогепатозі та ефективності корекції виявлених порушень препаратами інозитулу.

1. За експериментального стеатогепатозу, індукованого фруктозою, виявлено статеві особливості активації окиснювальних процесів у печінці щурів, ступінь якої залежить від тривалості вживання фруктози. При 2-місячному питті фруктози у печінці самців, порівняно з самицями, на тлі активації супероксиддисмутази та каталази активності відмічають більше накопичення дієнових кон'югатів (на 35,2 %, $p < 0,001$) і фракцій окисномодифікованих протеїнів (при довжині хвилі 370 нм на 38,8 %, $p < 0,001$, 430 нм – на 39,0 %, $p < 0,001$). У самиць даної групи, вміст ТБК-активних продуктів відносно контролю зростає у 4,4 раза ($p < 0,001$) у самців – у 3,4 раза ($p < 0,001$), нітрит-аніону, відповідно, у 2,9 раза ($p < 0,001$) і у 4,3 раза ($p < 0,001$). Вживання фруктози впродовж 4 місяців у тварин обох статей поглиблює розвиток оксидативного стресу, причому у самців, порівняно з самицями, суттєво вищим стає вміст дієнових і трієнових кон'югатів (на 20,8 %, $p < 0,001$, і на 40,4 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів (при довжині хвилі 370 нм на 21,3 %, $p < 0,001$, 430 нм – на 41,0 %, $p < 0,001$), а у основ Шиффа (у 2,2 раза, $p < 0,001$).

2. У шкірі щурів з експериментальним стеатогепатозом, індукованим фруктозою, активуються окиснювальні процеси, ступінь яких залежить від тривалості вживання фруктози та статі. При індукуванні фруктозою впродовж 2-х місяців стеатогепатозу у шкірі самиць, порівняно з самцями, накопичується більше дієнових кон'югатів (на 25,4 %, $p < 0,001$), вища супероксиддисмутазна активність (на 20,2 %, $p < 0,001$), менше реагентів до

тіобарбітурової кислоти, основ Шиффа (на 22,4 %, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 22,7 %, $p < 0,001$), каталазна активність (на 24,9 %, $p < 0,001$). Вживання фруктози протягом 4 місяців у тварин обох статей спричинює у шкірі більший розвиток оксидативного стресу, причому у самців, порівняно з самицями, вищим стає вміст дієнових і трієнових кон'югатів (на 73,2 %, $p < 0,001$, і на 43,4 %, $p < 0,001$), окисно модифікованих протеїнів, що визначаються при довжині хвилі 370 нм, у самиць – менше реагентів до тіобарбітурової кислот, основ Шиффа (у 2,5 раза, $p < 0,001$), нітрит-аніону (на 20,3 %, $p < 0,001$), каталазна активність (на 80,2 %, $p < 0,001$).

3. Використання для корекції стеатогепатозу препаратів інозитулу у печінці щурів різної статі сприяє зменшенню проявів оксидативного стресу (показників пероксидного окиснення ліпідів, окисно модифікованих протеїнів, нітрит-аніону, антиоксидантної активності) і не залежить від тривалості вживання фруктози. У самців, порівняно з самицями, міо-інозитол і D-chiro-інозитол, порівняно з щурами аналогічної статі без корекції, сприяють більшому зниженню вмісту реагентів до тіобарбітурової кислоти, причому показник перевищує контроль на 52,3-61,9 % ($p < 0,001$), у самиць – у 2,6-2,7 раза ($p < 0,001$), нітрит-аніону, вміст якого більший контрольних значень у самців у 2,5–3,3 раза ($p < 0,001$), у самиць на 67,1 % – у 2,3 раза ($p < 0,001$).

4. У шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом, індукованим фруктозою, препарати інозитулу, порівняно зі щурами аналогічної статі без корекції, сприяють зменшенню інтенсивності окиснювальних процесів та забезпечують протекцію ензимної ланки антиоксидантного захисту як при питті фруктози протягом 2-х, так і 4-х місяців. За вмістом первинних продуктів ліпідної пероксидації ефективність застосування міо-інозитулу та D-chiro-інозитулу вища у самців порівняно з самицями, у яких дієнові кон'югати залишаються вищими контролю у 2,3–4,0 раза ($p < 0,001$), а у самиць – у 3,1–4,7 раза ($p < 0,001$). За цих умов у шкірі самців основи Шиффа,

порівняно з контрольною групою вищі на 66,3–75,8 % ($p < 0,001$) у самиць, навпаки, менші на 34,5–36,5 % ($p < 0,001$). У шкірі щурів обох статей із стеатогепатозом під впливом інозитолів виявлено зміни супероксиддисмутази та каталази активності, які залежать від тривалості вживання фруктози. При впливі фруктози впродовж 2 місяців, порівняно із контрольними щурами, супероксиддисмутазна активність суттєво вища на 78,5–81,8 % ($p < 0,001$), каталазна – у 2,1–2,3 рази ($p < 0,001$); при 4-місячному впливі фруктози, відповідно, у самців і самиць вища супероксиддисмутазна активність у 2,0–2,1 рази ($p < 0,001$), але менша на 15,1–20,4 % ($p < 0,001$) і на 32,3–34,0 % ($p < 0,001$) каталазна активність.

5. За умов моделювання стеатогепатозу, викликаного двомісячним вживанням фруктози, на морфологічних препаратах печінки відмічається незначна мікро- і макровезикулярну жирову дистрофію гепатоцитів периферійних ділянок печінкових часточок, локальні скупчення лімфогістіоцитарного інфільтрату навколо центральної вени, дезорганізація печінкових балок, які більше виявляються у самиць. Застосування на цьому тлі міо-інозитулу, порівняно із D-chiro-інозитолом, сприяє відновленню гістоархітекtonіки печінкових балок часточки, судин органу із наближенням морфологічної картини до контрольної групи. При вживанні фруктози 4 місяці зміни структурних елементів печінки поглиблюються з появою мікро- і макровезикулярної жирової дистрофії гепатоцитів у всіх зонах печінкової часточки із вираженими ознаками альтерації балкової організації, судинними розладами. За умов застосування міо-інозитулу відзначається значне покращення архітекtonіки органу особливо у самців, що виявляється відсутністю ліпідозу у центролобулярній зоні печінкової часточки, дисконтакції печінкових балок, зменшенням кількості осередків лімфогістіоцитарної інфільтрації, переважанням у міжпортальній, перипортальній і проміжній зонах печінкової часточки гепатоцитів без ознак альтерації із інтенсивно оксифільною цитоплазмою і базофільним ядром. У

самців, які вживають D-chiro-інозитол, та самиць, яким проводять корекцію, морфологічна картина покращується менше.

6. Проведені морфологічні дослідження у шкірі щурів за умов змодельованого стеатогепатозу виявляють порушення в усіх шарах. Зміни структурної організації шкіри при вживанні фруктози 2 місяці мають реактивний і початковий деструктивний характер. У самців наявні альтеративні зміни в усіх її структурних компонентах, у товщині багат шарового плоского зроговілого епітелію шкіри, клітинах базального шару епідермісу, відмічається зменшення кількості цитоплазматичних виростів у кератиноцитах остистого шару, у дермі – виражений набряк основної речовини, фрагментація пучків колагенових волокон, гіперхромія більшості ядер фібробластів, розширення, кровонаповнення та стази кровоносних судин. У самиць виявляється незначне потовщення епідермісу, зміни ядер і цитоплазми у окремих кератиноцитах базального та остистого шарів, вираженіші зміни у дермі, у фібробластах сполучної тканини, зростає число клітин фібробластичного та лейкоцитарного ряду, виявляється локальний набряк основної речовини, незначне розширення кровоносних судин і волосяних фолікулів. Через 4 місяці виявляються значні деструктивні зміни в шкірі усіх щурів. Дослідження стану шкіри в умовах корекції показує, що введення інозитолів при змодельованому стеатогепатозі впродовж 2-х місяців виявляє кращий вплив, порівняно з 4-місячним моделюванням стеатогепатозу. Морфологічні дослідження довели, що застосування міо-інозитулу для корекції патологічних процесів найбільше впливає на стан структурних компонентів шкіри самців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Maier S, Wieland A, Cree-Green M, Nadeau K, Sullivan S, Lanaspa MA, et al. Lean NAFLD: an underrecognized and challenging disorder in medicine. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):351-66. doi: 10.1007/s11154-020-09621-1.
2. Chalasani N, Vilar-Gomez E, Loomba R, Yates KP, Diehl AM, Neuschwander-Tetri BA, et al. PNPLA3 rs738409, age, diabetes, sex, and advanced fibrosis jointly contribute to the risk of major adverse liver outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology.* 2024 Nov 1;80(5):1212-26. doi: 10.1097/HEP.0000000000000896
3. Kim MH, Seong JB, Huh JW, Bae YC, Lee HS, Lee DS. Peroxiredoxin 5 ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease through the regulation of oxidative stress and AMP-activated protein kinase signaling *Redox Biol.* 2020;28:101315. doi: 10.1016/j.redox.2019.101315
4. Nian F, Chen Y, Xia Q, Zhu C, Wu L, Lu X. Gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide promoted NAFLD progression by exacerbating intestinal barrier disruption and intrahepatic cellular imbalance. *Int Immunopharmacol.* 2024 Dec 5;142(Pt B):113173. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113173
5. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Trimble G, AlQahtani S, Younossi I, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19:580-9. e585. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.064
6. Terrault NA, Pageaux GP. A changing landscape of liver transplantation: King HCV is dethroned, ALD and NAFLD take over! *J Hepatol.* 2018;69:767-8. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.020.
7. Garteiser P, Castera L, Coupaye M, Doblaz S, Calabrese D, Dioguardi Burgio M, et al. Prospective comparison of transient elastography, MRI and serum scores for grading steatosis and detecting non-alcoholic steatohepatitis in bariatric

surgery candidates. *JHEP Rep.* 2021;3(6):100381. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100381

8. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.

9. Liu S, He Y, Yu G, Song C, Wang D, Liu L, et al. Association of muscle mass, grip strength and fat-to-muscle ratio and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a middle-to-elderly aged population *Ann Med.* 2024;56(1):2390169. doi: 10.1080/07853890.2024.2390169

10. Deng Q, Zhang Y, Guan X, Wang C, Guo H. Association of healthy lifestyles with risk of all-cause and cause-specific mortality among individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: results from the DFTJ cohort *Ann Med.* 2024;56(1):2398724. doi: 10.1080/07853890.2024.2398724

11. Li W, Yu L. Role and therapeutic perspectives of extracellular vesicles derived from liver and adipose tissue in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2024;52(1):355-69. doi: 10.1080/21691401.2024.2360008.

12. Farage AE, Abdo W, Osman A, Abdel-Kareem MA, Hakami ZH, Alsulimani A, et al. Betulin prevents high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by mitigating oxidative stress and upregulating Nrf2 and SIRT1 in rats *Life Sci.* 2023;322:121688. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121688.

13. Li Z, Zhang J, Mulholland M, Zhang W. mTOR activation protects liver from ischemia/reperfusion-induced injury through NF- κ B pathway. *FASEB J.* 2017 Jul;31(7):3018-3026. doi: 10.1096/fj.201601278R.

14. Spahis S, Delvin E, Borys JM, Levy E. Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2017 Apr 1;26(10):519-41. doi: 10.1089/ars.2016.6776

15. Sies H, Berndt C, Jones DC. Oxidative stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017;86:715-48. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
16. Stiuso P, Scognamiglio I, Murolo M, Ferranti P, De Simone C, Rizzo MR, et al. Serum Oxidative Stress Markers and Lipidomic Profile to Detect NASH Patients Responsive to an Antioxidant Treatment: A Pilot Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:169216. doi: 10.1155/2014/169216
17. Leghi GE, Domenici FA, Vannucchi H. Influence of oxidative stress and obesity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(3):228-33. doi: 10.1590/S0004-28032015000300014
18. Köroğlu E, Canbakan B, Atay K, Hatemi I, Tuncer M, Dobrucalı A, et al. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27:361-6. doi: 10.5152/tjg.2016.16106
19. Huang F, Wang J, Yu F, Tang Y, Ding G, Yang Z, Sun Y. Protective Effect of Meretrix meretrix Oligopeptides on High-Fat-Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Mar Drugs.* 2018;16(2): 39. doi: 10.3390/md16020039
20. Song L, Qu D, Zhang Q, Jiang J, Zhou H, Jiang R, et al. Phytosterol esters attenuate hepatic steatosis in rats with nonalcoholic fatty liver disease rats fed a high-fat diet. *Sci Rep.* 2017;7:41604. doi: 10.1038/srep41604
21. Li W, Lu Y. Hepatoprotective Effects of Sophoricoside against Fructose-Induced Liver Injury via Regulating Lipid Metabolism, Oxidation, and Inflammation in Mice. *J Food Sci.* 2018 Feb;83(2):552-8. doi: 10.1111/1750-3841.14047
22. Thomaz MS, Sertorio MN, Gazarini ML, Ribeiro DA, Pisani LP, Nagaoka MR. Effect of Kinins on the Hepatic Oxidative Stress in Mice Treated with a Methionine-Choline Deficient Diet. *Biomedicines.* 2023;11(8):2199. doi: 10.3390/biomedicines11082199

23. Kulkarn NM, Jaji MS, Shetty P, Kurhe YV, Chaudhary S, Vijaykant G, et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm Biol.* 2015 Aug;53(8):1110-7. doi: 10.3109/13880209.2014.960944

24. Weatherly LM, Shane HL, Jackson LG, Lukomska E, Baur R, Cooper MP, Anderson SE Systemic and immunotoxicity induced by topical application of perfluoroheptane sulfonic acid (PFHpS) or perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) in a murine model. *J Immunotoxicol.* 2024;21(1):2371868. doi: 10.1080/1547691X.2024.2371868.

25. Zhou BG, Jiang X, She Q, Ding YB. Association of MASLD with the risk of extrahepatic cancers: A systematic review and meta-analysis of 18 cohort studies. *Eur J Clin Invest.* 2024 Nov;54(11):e14276. doi: 10.1111/eci.14276.

26. Ahmad R, Haque M. Metformin: Beyond Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2024 Oct 17;16(10):e71730. doi: 10.7759/cureus.71730

27. Shimada M, Ichigo Y, Shirouchi B, Takashima S, Inagaki M, Nakagawa T, Hayakawa T. Treatment with myo-inositol attenuates binding of the carbohydrate-responsive element-binding protein to the ChREBP- β and FASN genes in rat nonalcoholic fatty liver induced by high-fructose diet. *Nutr Res.* 2019 Apr;64:49-55. doi: 10.1016/j.nutres.2019.01.002.

28. López-Gambero AJ, Sanjuan C, Serrano-Castro PJ, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F. The Biomedical Uses of Inositols: A Nutraceutical Approach to Metabolic Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines.* 2020;8(9):295. doi: 10.3390/biomedicines8090295

29. Fedeli V, Unfer V, Dinicola S, Laganà AS, Canipari R, Monti N, et al. Inositol Restores Appropriate Steroidogenesis in PCOS Ovaries Both In Vitro and In Vivo Experimental Mouse Models. *Cells.* 2024;13(14):1171. doi: 10.3390/cells13141171

30. Hibi M, Sugiura S, Nakagawa T, Hayakawa T, Shimada M. Effects of Dietary Supplementation with Myo-inositol on Hepatic Expression of Glycolytic

and Fructolytic Enzyme Genes in Rats Fed a High-sucrose Diet. *J Oleo Sci.* 2021 May 1;70(5):697-702. doi: 10.5650/jos.ess20340

31. Vakalyuk I, Virstyuk N. Роль біологічних маркерів стеатозу та прозапальної ланки в прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця. *Терапевтика.* 2021;2(1):27-32. doi: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.27

32. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(4):223-38. doi: 10.1038/s41575-020-00381-6.

33. Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021. Feb;18(2):85-86. doi: 10.1038/s41575-020-00406-0.

34. Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022. Jun;42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.000000000000153.

35. Syed-Abdul MM. Lipid Metabolism in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Metabolites.* 2023;14:12. doi: 10.3390/metabo14010012.

36. Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофєєв АЕ. Інтервальне голодування як перспективний метод лікування метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки. *Огляд. Сучасна гастроентерологія.* 2024;2:38-45. doi: 10.30978/MG-2024-2-38.

37. Антоненко АВ, Берегова ТВ. Вплив генетичного поліморфізму на розвиток гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з жировою хворобою печінки, асоційованою з метаболічним синдромом. *Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія.* 2021;5-6(121-2):64-9. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-5-64>

38. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial

signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;17(5):279-97. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.

39. Hardy T, McPherson S. Editorial: NAFLD in Asia-clinical associations with advanced disease become clearer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):1035-6. doi: 10.1111/apt.14557

40. Hyun HK, Lee HW, Park J, Park SJ, Park JJ, Kim TI, et al. Hepatic Steatosis but Not Fibrosis Is Independently Associated with Poor Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2024 Mar 15;18(2):294-304. doi: 10.5009/gnl220409,

41. Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;19(1):60-78. doi: 10.1038/s41575-021-00523 .

42. Robea MA, Balmus IM, Girleanu I, Huiban L, Muzica C, Ciobica A, et al. Coagulation Dysfunctions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – Oxidative Stress and Inflammation Relevance. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep;59(9):1614. doi: 10.3390/medicina59091614.

43. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасні можливості діагностики на різних стадіях захворювання та наукові розробки у лікуванні. *Сучасна гастроентерологія*. 2023;1:39-54. doi: 10.30978/MG-2023-1-39.

44. Petta S, Hagström H, Geier A, Ratziu V, Caballeria L, Expósito C, et al. Europe's largest meta-analysis on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis (F3-F4). *Journal of Hepatology*. 2020;73(Suppl):S166-S167. doi: 10.1016/S0168-8278(20)30839-4

45. Манжалій ЕГ. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Нова номенклатура. Огляд. *Сучасна гастроентерологія*. 2023;4:91-7. doi: 10.30978/MG-2023-4-91.

46. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a

Continuum: From Obesity to Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetol. Metab Syndr.* 2020;12:60. doi: 10.1186/S13098-020-00570-Y.

47. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.

48. Liu J, Yao B, Gao L, Zhang Y, Huang S, Wang X. Emerging role of carboxylesterases in nonalcoholic fatty liver disease. *Biochemical Pharmacology.* 2022;205:115250. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115250.

49. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65:1017-25. doi: 10.1016/j.metabol.2016.01.012.

50. Sherif ZA, Saeed A, Ghavimi S, Nouraiie SM, Laiyemo AO, Brim H, Ashktorab H. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1214-25. doi: 10.1007/s10620-016-4143-0

51. Ore A, Akinloye OA. Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Clinical and Experimental Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jan 24;55(2):26. doi: 10.3390/medicina55020026.

52. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67:123-33. doi: 10.1002/hep.29466.

53. Berardo C, Di Pasqua LG, Cagna M, Richelmi P, Vairetti M, Ferrigno A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis: Current Issues and Future Perspectives in Preclinical and Clinical Research. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(24):9646. doi: 10.3390/ijms21249646.

54. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1264-81.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036

55. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431

56. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):643-54 e1-e9; quiz e39-e40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.

57. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65(5):1557-65. doi: 10.1002/hep.29085.

58. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(6):1265-73. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.027.

59. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL–ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.

60. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, Lai Z. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(39):e8179. doi: 10.1097/MD.00000000000008179.

61. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.

62. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L.

The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *J Hepatol.* 2023;77(4):1335-47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.

63. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(9):1851-64. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.052

64. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-62. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

65. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Ляхович ОД, Косар ЛЮ. Особливості перебігу неалкогольного стеатозу печінки та стеатогепатиту залежно від наявності коморбідної хронічної хвороби нирок. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019;4(5(21)):238-43. doi: 10.26693/JMBS04.05.238

66. Яринич ЮМ. Особливості клінічно-біохімічних показників у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Буковинський медичний вісник.* 2018;22(2(86)):138-43. doi: 10.24061/2413-0737.

67. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Нікіфорова ЯВ. Патогенетична роль вісцеральної жирової тканини в розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з метаболічним синдромом. *Сучасна гепатологія.* 2018;3:29-36. doi: 10.30978/MG-2018-3-29.

68. Фадєєнко ГД, Кушнір ІЕ, Чернова ВМ, Соломенцева ТА, Курінна ОГ, Нікіфорова ЯВ, та ін. Гріднєв. Взаємозв'язок між рівнем сироваткових маркерів запалення та метаболічними порушеннями при неалкогольній жировій хворобі печінки. *Сучасна гастроентерологія.* 2018;5:7-12. doi: <http://doi.org/10.3978/MG-2018-5-7>

69. Alkassabany YM, Farghaly AG, El-Ghitany EM. Prevalence, risk factors, and predictors of nonalcoholic fatty liver disease among schoolchildren: A hospital-based study in alexandria, egypt. *Arab J Gastroenterol*. 2014;15:76-81. doi: 10.1016/j.ajg.2014.05.002.

70. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JPT, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140908. doi: 10.1371/journal.pone.0140908.

71. Nier A, Brandt A, Conzelmann IB, Özel Y, Bergheim I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Overweight Children: Role of Fructose Intake and Dietary Pattern. *Nutrients*. 2018 Sep 19;10(9):1329. doi: 10.3390/nu10091329.

72. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:402-11. doi: 10.1038/nrgastro.2016.86.

73. Díaz LA, Fuentes-López E, Ayares G, Idalsoaga F, Arnold J, Márquez-Lomas A, et al. The establishment of public health policies and the burden of non-alcoholic fatty liver disease in the Americas. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;7(6):552-9. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00008-5.

74. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2419-40 doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008.

75. Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z, Asadi M, Azarbayjani MA. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci*. 2019 Aug;19(7):994-1003. doi: 10.1080/17461391.2019.1571114

76. Lazarus JV, Mark HE, Allen AM, Arab JP, Carrieri P, Nouredin M, et al.; Healthy Livers, Healthy Lives Collaborators. A global research priority agenda to advance public health responses to fatty liver disease. *J Hepatol*. 2023

Sep;79(3):618-634. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.035

77. Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicines*. 2019;6(1):41. doi: 10.3390/medicines6010041.

78. Smith SK, Perito ER. Nonalcoholic Liver Disease in Children and Adolescents. *Clin. Liver Dis*. 2018;22(4):723-33. doi: 10.1016/j.cld.2018.07.001.

79. Antunes C, Azadfard M, Hoilat GJ, Gupta M. Fatty Liver. Treasure Island, FL, USA: 2024. Bookshelf ID: NBK441992. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723021/>

80. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review *JAMA*. 2020 Mar 24;323(12):1175-1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298.

81. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82. doi: 10.1002/hep.30251.

82. Goossens N, Jornayvaz FR. Translational aspects of diet and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017 Sep 28;9(10):1077. doi: 10.3390/nu9101077.

83. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients*. 2017;9(5):517-32. doi: 10.3390/nu9050517.

84. Somm E, Jornayvaz FR. Fibroblast growth factor 15/19: From basic functions to therapeutic perspectives. *Endocrine Reviews*. 2018;39(6):960-89. doi: 10.1210/er.2018-00134.

85. Montandon SA, Somm E, Loizides-Mangold U, de Vito C, Dibner C, Jornayvaz FR. Multi-technique comparison of atherogenic and MCD NASH models highlights changes in sphingolipid metabolism. *Scientific Reports*. 2019;9(1):16810. doi: 10.1038/s41598-019-53346-4.

86. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

87. Ткач С. Діагностика та лікування метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 2023;(3):62-9. doi: 10.30978/CEES-2023-3-62.

88. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2024 Jan-Feb;29(1):101133. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133.

89. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.

90. Maresca R, Mignini I, Varca S, Calvez V, Termite F, Esposito G, et al. Inflammatory Bowel Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Piecing a Complex Puzzle Together. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar;25(6):3278. doi: 10.3390/ijms25063278.

91. Zhang X, Wu M, Liu Z, Yuan H, Wu X, Shi T, et al. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: A population-based observational study. *BMJ Open.* 2021;11(5):e042843. doi: 10.1136/bmjopen-2020-042843.

92. Sarin SK, Kumar M, Eslam M, George J, Al Mahtab M, Akbar SMF, et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: A lancet gastroenterology & hepatology commission. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(2):167-228. doi:10.1016/S2468-1253(19)30342-5.

93. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C,

et al. Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol.* 2018 May;68(5):1063-75. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.

94. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <https://odphp.health.gov/our-work/food-nutrition/previous-dietary-guidelines/2015>.

95. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DI, Anderson CAM, et al. Added sugars and cardiovascular disease risk in children: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(19):e1017-34. doi: 10.1161/CIR.0000000000000439

96. Rosinger A, Herrick K, Gahche J, Park S. Sugar-sweetened beverage consumption among U.S. youth, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2017(271):18.

97. Хухліна ОС, Коцюбійчук ЗЯ, Антонів АА. Ефективність корекції оксидантного стресу при неалкогольному стеатогепатиті та діабетичній хворобі нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Український терапевтичний журнал.* 2021;3:35-40. doi: 10.30978/UTJ2021-3-35.

98. Хухліна ОС, Антонів АА. Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок. *Сучасна гастроентерол.* 2018;3(101):21-6. doi: 10.30978/MG-2018-3-21

99. Хухліна ОС, Антонів АА. Клінічний перебіг неалкогольного стеатогепатиту за коморбідності з хронічною хворобою нирок I-III стадії. *Гепатологія.* 2017;4(38):37-48. doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8474.

100. Хухліна ОС, Антонів АА, Мандрик ОЄ, Гринюк ОЄ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування. *Чернівці; 2017.* 88 с.

101. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients.* 2017 Mar 29;9(4):335. doi: 10.3390/nu9040335.

102. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
103. Taskinen MR, Packard CJ, Boren J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019 Aug 22;11(9):1987. doi: 10.3390/nu11091987.
104. Chaney A. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Nurs Clin North Am.* 2021 Dec;56(4):543-552. doi: 10.1016/j.cnur.2021.07.009.
105. Tsilas CS, de Souza RJ, Mejia SB, Mirrahimi A, Cozma AI, Jayalath VH, et al. Relation of total sugars, fructose and sucrose with incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *CMAJ.* 2017 May 23;189(20):E711-20. doi: 10.1503/cmaj.160706.
106. Bluher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
107. Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, Hu FB. Long-Term Consumption of Sugar-Sweetened and Artificially Sweetened Beverages and Risk of Mortality in US Adults. *Circulation.* 2019 Apr 30;139(18):2113-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401.
108. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019;70(3):531-44. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
109. Geidl-Flueck B, Gerber PA. Insights into the Hexose Liver Metabolism – Glucose versus Fructose. *Nutrients.* 2017 Sep;9(9):1026. doi: 10.3390/nu9091026.
110. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016 May;61(5):1282-93. doi: 10.1007/s10620-016-4054-0.
111. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017 Sep 6;9(9):981. doi: 10.3390/nu9090981

112. Mortera RR, Bains Y, Gugliucci A. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019 Jan 1;24(2):186-211. doi: 10.2741/4713.
113. Jung S, Bae H, Song WS, Jang C .Dietary Fructose and Fructose-Induced Pathologies. *Annu Rev Nutr*. 2022 Aug 22;42:45-66. doi: 10.1146/annurev-nutr-062220-025831.
114. Ren L, Liu X, Huang X, Zhang H, Fei W, Yu X, et al. Oxymatrine relieves high-fructose/fat-induced obesity via reprogramming the activity of lipid metabolism-related enhancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 4;14:1145575. doi: 10.3389/fendo.2023.1145575
115. Pérez-Corredor PA, Gutiérrez-Vargas JA, Ciro-Ramírez L, Balcazar N, Cardona-Gómez GP. High fructose diet-induced obesity worsens post-ischemic brain injury in the hippocampus of female rats. *Nutr Neurosci*. 2022 Jan;25(1):122-136. doi: 10.1080/1028415X.2020.1724453
116. Papadopoulos G, Legaki AI, Georgila K, Vorkas P, Giannousi E, Stamatakis G, et al. Integrated omics analysis for characterization of the contribution of high fructose corn syrup to non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *Metabolism*. 2023 Jul; 144:155552. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155552
117. Musselman LP, Fink JL, Baranski TJ. Similar effects of high-fructose and high-glucose feeding in a *Drosophila* model of obesity and diabetes. *PLoS One*. 2019 May 15;14(5):e0217096. doi: 10.1371/journal.pone.0217096.
118. Soleimani M, Barone S, Luo H, Zahedi K. Pathogenesis of Hypertension in Metabolic Syndrome: The Role of Fructose and Salt. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 21;24(5):4294. doi: 10.3390/ijms24054294.
119. Tappy L. Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *J Exp Biol*. 2018 Mar 7;221(Pt Suppl 1):jeb164202. doi: 10.1242/jeb.164202

120. Chen Z, Liu J, Ding H, Yan C, Zhu H, Huang S, et al. Dietary supplementation with capsaicinoids alleviates obesity in mice fed a high-fat-high-fructose diet. *Food Funct.* 2024 Aug 12;15(16):8572-85. doi: 10.1039/d4fo02102a
121. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspa MA. Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Adv Nutr.* 2017 May 15;8(3):412-22. doi: 10.3945/an.116.014654.
122. Sarah A. Hannou, Danielle E. Haslam, Nicola M. McKeown, and Mark A. Herman. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2018;128(2):545-55. doi: 10.1172/JCI96702.
123. Lelis DF, Andrade JMO, Almenara CCP, Broseguini-Filho GB, Mill JG, Baldo MP. High fructose intake and the route towards cardiometabolic diseases. *Life Sci.* 2020 Oct 15;259:118235. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118235.
124. Stanhope KL. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(1):52-67. doi: 10.3109/10408363.2015.1084990.
125. Jang C, Hui S, Lu W, Cowan AJ, Morscher RJ, Lee G, et al. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab.* 2018;27(2):351-61. doi: 10.1016/j.cmet.2017.12.016.
126. Gonzalez JT, Betts JA. Dietary Fructose Metabolism By Splanchnic Organs: Size Matters. *Cell Metab.* 2018;27(3):483-5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.013.
127. Francey C, Cros J, Rosset R, Creze C, Rey V, Stefanoni N, et al. The extra-splanchnic fructose escape after ingestion of a fructose-glucose drink: An exploratory study in healthy humans using a dual fructose isotope method. *Clin Nutr ESPEN.* 2019;29:125-32. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.11.008.
128. Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Sala-Vila A, Sánchez RM, et al. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three

major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep.* 2016 May 19;6:26149. doi: 10.1038/srep26149.

129. Rajesh R, Venugopal S. High fructose diet-induced metabolic syndrome and the functional abnormalities in the liver and kidney of Wistar albino rats. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2021 Oct;11(02):156-9. doi: 10.5455/njppp.2021.11.10266202006102020.

130. Tsykalo TO, Trzhetsynskyi SD. The study of hypoglycemic and hypolipidemic activity of *Camelina sativa* (L.) Crantz extracts in rats under conditions of high-fructose diet. *Ceska Slov Farm.* 2020;69(3):137-42.

131. Herman MA, Birnbaum MJ. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell Metab.* 2021 Dec 7;33(12):2329-54. doi: 10.1016/j.cmet.2021.09.010.

132. Akbari G, Mard SA, Savari F, Barati B, Sameri MJ. Characterization of diet based nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in rodent models: Histological and biochemical outcomes. *Histol Histopathol.* 2022 Sep;37(9):813-824. doi: 10.14670/HH-18-462.

133. Porto ML, Lírio LM, Dias AT, Batista AT, Campagnaro BP, Mill JG, et al. Increased oxidative stress and apoptosis in peripheral blood mononuclear cells of fructose-fed rats. *Toxicol In Vitro.* 2015 Dec;29(8):1977-81. doi: 10.1016/j.tiv.2015.08.006.

134. Nabil M, El Demellawy MA, Mahmoud MF, Mahmoud AAA. Prolonged overnutrition with fructose or fat induces metabolic derangements in rats by disrupting the crosstalk between the hypothalamus and periphery: Possible amelioration with fenofibrate. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jul 15;879:173136. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173136.

135. García-Berumen CI, Ortiz-Avila O, Vargas-Vargas MA, Del Rosario-Tamayo BA, Guajardo-López C, Saavedra-Molina A, et al. The severity of rat liver injury by fructose and high fat depends on the degree of respiratory dysfunction

and oxidative stress induced in mitochondria. *Lipids Health Dis.* 2019 Mar 30;18(1):78. doi: 10.1186/s12944-019-1024-5.

136. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients.* 2018 Oct 14;10(10):1502. doi: 10.3390/nu10101502.

137. Chyau CC, Wang HF, Zhang WJ, Chen CC, Huang SH, Chang CC, Peng RY. Antrodan Alleviates High-Fat and High-Fructose Diet-Induced Fatty Liver Disease in C57BL/6 Mice Model via AMPK/Sirt1/SREBP-1c/PPAR γ Pathway. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 6;21(1):360. doi: 10.3390/ijms21010360.

138. Merino B, Fernández-Díaz CM, Cózar-Castellano I, Perdomo G. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients.* 2019 Dec 29;12(1):94. doi: 10.3390/nu12010094.

139. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016 Jan;126(1):12-22. doi: 10.1172/JCI77812.

140. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 2019 Dec;576(7785):51-60. doi: 10.1038/s41586-019-1797-8.

141. Ohashi K, Munetsuna E, Yamada H, Ando Y, Yamazaki M, Taromaru N, et al. High fructose consumption induces DNA methylation at PPAR α and CPT1A promoter regions in the rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Dec 4-11;468(1-2):185-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.10.134.

142. Coronati M, Baratta F, Pastori D, Ferro D, Angelico F, Del Ben M. Added Fructose in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and in Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022 Mar 8;14(6):1127. doi: 10.3390/nu14061127.

143. Wang Q, Ou Y, Hu G, Wen C, Yue S, Chen C, et al. Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the NLRP3/NF-

kappaB pathway in mice. *Br J Pharmacol.* 2020;177:1806-21. doi: 10.1111/bph.14938.

144. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017;49(2):197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683.

145. Xu J, Shen J, Yuan R, Jia B, Zhang Y, Wang S, et al. Mitochondrial Targeting Therapeutics: Promising Role of Natural Products in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:796207. doi: 10.3389/fphar.2021.796207.

146. Muriel P, López-Sánchez P, Ramos-Tovar E. Fructose and the Liver. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 28;22(13):6969. doi: 10.3390/ijms22136969.

147. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(18):3313-27. doi: 10.1007/s00018-018-2860-6.

148. Dixon ED, Nardo AD, Claudel T, Trauner M. The Role of Lipid Sensing Nuclear Receptors (PPARs and LXR) and Metabolic Lipases in Obesity, Diabetes and NAFLD. *Genes.* 2021;12(5):645. doi: 10.3390/genes12050645.

149. Coassolo L, Liu T, Jung Y, Taylor NP, Zhao M, Charville GW, et al. Mapping transcriptional heterogeneity and metabolic networks in fatty livers at single-cell resolution. *iScience.* 2023;26(1):105802. doi: 10.1016/j.isci.2022.105802.

150. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: an overview. *Hepatol Commun.* 2020;4(4):478-92. doi: 10.1002/hep4.1479.

151. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine.* 2018;24(7):908-22. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.

152. Mansouri A, Gattolliat CH, Asselah T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(3):629-47. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.083.

153. Gariani K, Jornayvaz FR. Pathophysiology of NASH in endocrine diseases. *Endocr Connect*. 2021 Feb;10(2):R52-R65. doi: 10.1530/EC-20-0490.

154. Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):11-26. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.11.

155. Yip TC, Lyu F, Lin H, Li G, Yuen PC, Wong VW, Wong GL. Non-invasive biomarkers for liver inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: Present and future. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29 (Suppl):S171-83. doi: 10.3350/cmh.2022.0426.

156. Pasanta D, Htun KT, Pan J, Tungjai M, Kaewjaeng S, Kim H, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hepatic Fat from Fundamental to Clinical Applications. *Diagnostics*. 2021;11(5):842. doi: 10.3390/diagnostics11050842.

157. Стецев'ят ВБ, Воронич-Семченко НМ. Інтенсивність окисної модифікації білків і пероксидації ліпідів у сироватці крові, тканинах головного мозку, печінки та підшлункової залози щурів із інсулінорезистентністю та вродженим йододефіцитом. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2019;6(58):115-20. doi: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-115-120.

158. Souza Cruz EM, Bitencourt de Moraes JM, Dalto da Rosa CV, da Silva Simões M, Comar JF, de Almeida Chuffa LG, et al. Long-term sucrose solution consumption causes metabolic alterations and affects hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Biol Open*. 2020 Feb 28;9(3):bio047282. doi: 10.1242/bio.047282.

159. Денефіль ОВ, Мозгова ЄВ, Ланова НМ, Покришко АО. Зміни активності процесів пероксидного окиснення ліпідів у щурів із

стеатогепатозом та корекція його міо-інозитолом. Медична та клінічна хімія. 2023;25(2):34-8. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13970.

160. Martín-Fernández M, Arroyo V, Carnicero C, Sigüenza R, Busta R, Mora N, et al. Role of Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in the Pathophysiology of NAFLD. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov 10;11(11):2217. doi: 10.3390/antiox11112217.

161. Левчук НІ, Лукашеня ОС, Ковзун ОІ. Експериментальне моделювання метаболічного синдрому, індукованого дієтою, у лабораторних тварин. *Ендокринологія*. 2021;26(3):298-310. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.298.

162. Fang T, Wang H, Pan X, Little PJ, Xu S, Weng J. Mouse models of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): pathomechanisms and pharmacotherapies. *Int J Biol Sci*. 2022 Sep 6;18(15):5681-5697. doi: 10.7150/ijbs.65044.

163. Hsu WF, Lee MH, Lii CK, Peng CY. No Difference in Liver Damage Induced by Isocaloric Fructose or Glucose in Mice with a High-Fat Diet. *Nutrients*. 2024 Oct 21;16(20):3571. doi: 10.3390/nu16203571.

164. Miranda CA, Schönholzer TE, Klöppel E, Sinzato YK, Volpato GT, Damasceno DC, et al. Repercussions of low fructose-drinking water in male rats. *An Acad Bras Cienc*. 2019 Feb 14;91(1):e20170705. doi: 10.1590/0001-3765201920170705.

165. Kovačević S, Elaković I, Vojnović Milutinović D, Nikolić-Kokić A, Blagojević D, Matić G, et al. Fructose-Rich Diet Attenuates Stress-Induced Metabolic Disturbances in the Liver of Adult Female Rats. *J Nutr*. 2021 Dec 3;151(12):3661-70. doi: 10.1093/jn/nxab294.

166. Sangüesa G, Montañés JC, Baena M, Sánchez RM, Roglans N, Alegret M, Laguna JC. Chronic fructose intake does not induce liver steatosis and inflammation in female Sprague-Dawley rats, but causes hypertriglyceridemia

related to decreased VLDL receptor expression. *Eur J Nutr.* 2019 Apr;58(3):1283-97. doi: 10.1007/s00394-018-1654-9.

167. Muhammad N, Lembede BW, Erlwanger KH. Zingerone Administered Neonatally Prevents the Subsequent Development of High Dietary Fructose-Induced Fatty Liver in Sprague Dawley Rats. *J Med Food.* 2021 Sep;24(9):944-52. doi: 10.1089/jmf.2020.0189.

168. Sumlu E, Bostancı A, Sadi G, Alçığır ME, Akar F. *Lactobacillus plantarum* improves lipogenesis and IRS-1/AKT/eNOS signalling pathway in the liver of high-fructose-fed rats. *Arch Physiol Biochem.* 2022 Jun;128(3):786-94. doi: 10.1080/13813455.2020.1727527.

169. Elshazly SM, Alsemeh AE, Ahmad EAA, Rezaq S. CoQ10 exerts hepatoprotective effect in fructose-induced fatty liver model in rats. *Pharmacol Rep.* 2020 Aug;72(4):922-34. doi: 10.1007/s43440-020-00075-5.

170. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahrudin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:263897. doi: 10.1155/2014/263897.

171. Mukonowenzou NC, Dangarembizi R, Chivandi E, Nkomozepe P, Erlwanger KH. Administration of ursolic acid to new-born pups prevents dietary fructose-induced non-alcoholic fatty liver disease in Sprague Dawley rats. *J Dev Orig Health Dis.* 2021 Feb;12(1):101-112. doi: 10.1017/S2040174420000124.

172. Братська АС, Подгорнов МВ, Галінський ОО, Мурзін ОБ, Руденко АІ. Вплив моделювання неалкогольної жирової хвороби печінки на психоемоційний стан щурів та їх стійкість до гіпоксії. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки, Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016; 2016 трав. 12-13; Запоріжжя. Запоріжжя; 2016. с. 7.

173. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr.* 2022;31(1):17-27. doi: 10.7570/jomes22021.
174. Rinaldi R, De Nucci S, Donghia R, Donvito R, Cerabino N, Di Chito M, et al. Gender Differences in Liver Steatosis and Fibrosis in Overweight and Obese Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease before and after 8 Weeks of Very Low-Calorie Ketogenic Diet. *Nutrients.* 2024 May;16(10):1408. doi: 10.3390/nu16101408.
175. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):851-61. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0/
176. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex Differences in NAFLD: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457-69. doi: 10.1002/hep.30626.
177. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Transplantation.* 2019;103(1):22-7. doi: 10.1097/TP.0000000000002484.
178. Poret JM, Gaudet DA, Braymer HD, Primeaux SD. Sex differences in markers of metabolic syndrome and adipose tissue inflammation in obesity-prone, Osborne-Mendel and obesity-resistant, S5B/ Pl rats. *Life Sci.* 2021 May 15;273:119290. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119290
179. Lonardo A, Suzuki A. Sexual Dimorphism of NAFLD in Adults. Focus on Clinical Aspects and Implications for Practice and Translational Research. *J Clin Med.* 2020;9(5):1278. doi: 10.3390/jcm9051278.
180. Yuan Y, Xu M, Zhang X, Tang X, Zhang Y, Yang X, Xia G. Development and validation of a nomogram model for predicting the risk of MAFLD in the young population. *Sci Rep.* 2024 Apr 23;14(1):9376. doi: 10.1038/s41598-024-60100-y.

181. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a sexual dimorphic disease: Role of gender and reproductive status in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and inherent cardiovascular risk. *Adv Ther.* 2017;34(6):1291-326. doi: 10.1007/s12325-017-0556-1.

182. DiStefano JK. NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment *Endocrinology* .2020 Oct 1;161(10):bqaa134. doi: 10.1210/endocr/bqaa134.

183. Lu J, Zhang J, Du R, Wang T, Xu M, Xu Y, et al. Age at menarche is associated with the prevalence of NAFLD later in life. *J Diabetes.* 2017 Jan;9(1):53-60. doi: 10.1111/1753-0407.12379.

184. Mueller NT, Pereira MA, Demerath EW, Dreyfus JG, MacLehose RF, Carr JJ, et al. Earlier menarche is associated with fatty liver and abdominal ectopic fat in midlife, independent of young adult BMI: the CARDIA study. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(2):468-74. doi: 10.1002/oby.20950.

185. Ryu S, Chang Y, Choi Y, Kwon MJ, Kim CW, Yun KE, et al. Age at menarche and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015;62(5):1164-70. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.041.

186. Turola E, Petta S, Vanni E, Milosa F, Valenti L, Critelli R, et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis. *Dis Model Mech.* 2015;8(9):1037-46. doi: 10.1242/dmm.019950.

187. Chung GE, Yim JY, Kim D, Lim SH, Yang JI, Kim YS, et al. The influence of metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease in women. *Biomed Res Int.* 2015;2015:131528. doi: 10.1155/2015/131528.

188. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017 May 1;23(3):300-321. doi: 10.1093/humupd/dmw045.

189. Zhu J, Ji M, Xing L, Yu Z, Guo X, Chen X, Shu J. Ovarian Hormonal Change-Related Energy Metabolism and Obesity in Menopausal Women. *Horm*

Ther Replace Cancer Aging-Relat Dis. 2020. doi: 10.5772/intechopen.89336. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/69190>.

190. Duan J, Wang Z, Duan R, Yang C, Zhao R, Feng Q, et al. Therapeutic targeting of hepatic ACSL4 ameliorates NASH in mice..*Hepatology*. 2022 Jan;75(1):140-53. doi: 10.1002/hep.32148.

191. Moon JH, Jeong S, Jang H, Koo BK, Kim W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023 Nov;65:102292. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102292.

192. D'Abbondanza M, Ministrini S, Pucci G, Nulli Migliola E, Martorelli EE, Gandolfo V, et al. Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences. *Nutrients*. 2020;12(9):2748. doi: 10.3390/nu12092748.

193. Donghia R, Schiano Di Cola R, Cesaro F, Vitale A, Lippolis G, Lisco T, et al. Gender and Liver Steatosis Discriminate Different Physiological Patterns in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery: Obesity Center Cohort. *Nutrients*. 2023;15(10):2381. doi: 10.1210/jc.2009-1125.

194. Tiziana Ciarambino, Pietro Crispino, Gloria Guarisco, Mauro Giordano. Gender Differences in Insulin Resistance: New Knowledge and Perspectives. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Sep 27;45(10):7845–7861. doi: 10.3390/cimb45100496.

195. Cheung OK, Cheng AS. Gender Differences in Adipocyte Metabolism and Liver Cancer Progression. *Front Genet*. 2016;7:168. doi: 10.3389/fgene.2016.00168.

196. Dal Prà C, Fabris R. Obesity and gender differences. *Ital J Gender-Specific Med*. 2020;6:3-14. doi: 10.1723/3297.32669.

197. Shimada M, Hibino M, Takeshita A. Dietary supplementation with myo-inositol reduces hepatic triglyceride accumulation and expression of both fructolytic and lipogenic genes in rats fed a high-fructose diet. *Nutr Res* .2017 Nov;47:21-27. doi: 10.1016/j.nutres.2017.08.00.

198. Norheim F, Hui ST, Kulahcioglu E, Mehrabian M, Cantor RM, Pan C, et al. Genetic and hormonal control of hepatic steatosis in female and male mice. *J Lipid Res.* 2017 Jan;58(1):178-87. doi: 10.1194/jlr.M071522.
199. Bridge-Comer PE, Vickers MH, Ferraro S, Pagnon A, Reynolds CM, Sigaudou-Roussel D. Maternal Intake of Either Fructose or the Artificial Sweetener Acesulfame-K Results in Differential and Sex-Specific Alterations in Markers of Skin Inflammation and Wound Healing Responsiveness in Mouse Offspring: A Pilot Study. *Nutrients.* 2023 Jun;15(11):2534. doi: 10.3390/nu15112534.
200. Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Med.* 2020;28:100179. doi: 10.1016/j.wndm.2020.100179.
201. Leis K, Mazur E, Jabłońska MJ, Kolan M, Gałązka P. Endocrine systems of the skin. *Adv Dermatol Allergol.* 2019;36(5):519-23. doi: 10.5114/ada.2019.89502.
202. Argyropoulos AJ, Robichaud P, Balimunkwe RM, Fisher GJ, Hammerberg C, Yan Y, Quan T. Alterations of Dermal Connective Tissue Collagen in Diabetes: Molecular Basis of Aged-Appearing Skin. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e0153806. doi: 10.1371/journal.pone.0153806.
203. Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakagawa T, Nakae Y, Terashima T, et al. Hyperglycemia Induces Skin Barrier Dysfunctions with Impairment of Epidermal Integrity in Non-Wounded Skin of Type 1 Diabetic Mice. *PLoS ONE.* 2016;11(11):e0166215. doi: 10.1371/journal.pone.0166215.
204. Pastar I, Balukoff NC, Marjanovic J, Chen VY, Stone RC, Tomic-Canic M. Molecular Pathophysiology of Chronic Wounds: Current State and Future Directions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2023;15(4):a041243. doi: 10.1101/cshperspect.a041243.
205. Zheng X, Narayanan S, Sunkari VG, Eliasson S, Botusan IR, Grünler J, et al. Triggering of a Dll4–Notch1 loop impairs wound healing in

diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(14):6985-94. doi: 10.1073/pnas.1900351116.

206. Вірстюк НГ, Никифорчук ММ. Вплив метаболічного синдрому на клінічні характеристики псоріазу. *Архів клінічної медицини*. 2015;2(21):10-11.

207. Волошинович МС. Зміна пероксидації ліпідів у хворих на псоріаз при порушенні функціонального стану печінки. *Галицький лікарський вісник*. 2013;20(2):35-7.

208. Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1968450. doi: 10.1155/2018/1968450.

209. Няньковська ОС, Няньковський СЛ, Яцула МС, Городиловська МІ. Метаболічний синдром – дієтологічні рекомендації та нутрицевтична корекція. *Ендокринологія*. 2021;26(4):396408. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-4.396,

210. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30;22(19):10575. doi: 10.3390/ijms221910575.

211. Chatree S, Thongmaen N, Tantivejkul K, Sitticharoon C, Vucenik I. Role of inositols and inositol phosphates in energy metabolism. *Molecules*. 2020;25(21):5079. doi: 10.3390/molecules25215079.

212. Хміль МС, Хміль-Досвальд АС, Хміль СВ. Підгайна ІЯ. Перспективи використання інозитулу в жінок із синдромом полікістозних яєчників (огляд літератури). *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018;4(78):82-9. doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10035.

213. Factor PA, Corpuz H. The Efficacy and Safety of Myo-inositol Supplementation for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus in Overweight and Obese Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2023;38(2):102-112. doi: 10.15605/jafes.038.02.11.

214. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Peymani P, Akbari M, Kolahehdooz F, et al. The effects of inositol supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):123. doi: 10.1186/s12944-018-0779-4.

215. Arefhosseini S, Roshanravan N, Tutunchi H, Rostami S, Khoshbaten M, Ebrahimi-Mameghani M. Myo-inositol supplementation improves cardiometabolic factors, anthropometric measures, and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Nutr.* 2023;10:1092544. doi: 10.3389/fnut.2023.1092544.

216. Pani A, Giossi R, Menichelli D, Fittipaldo VA, Agnelli F, Inglese E, et al. Inositol and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review on deficiencies and supplementation. *Nutrients.* 2020;12(11):3379. doi: 10.3390/nu12113379.

217. Zarezadeh M, Dehghani A, Faghfour AH, Radkhah N, Naemi Kermanshahi M, Hamed Kalajahi F, et al. Inositol supplementation and body mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obesity Sci Pract.* 2022;8(3):387-97. doi: 10.1002/osp4.569.

218. Ramai D, Tai W, Rivera M, Facciorusso A, Tartaglia N, Pacilli M, et al. Natural progression of non-alcoholic steatohepatitis to hepatocellular carcinoma. *Biomedicines.* 2021;9(2):184. doi: 10.3390/biomedicines902018.

219. Marchisello S, Di Pino A, Scicali R, Urbano F, Piro S, Purrello F, et al. Pathophysiological, molecular and therapeutic issues of nonalcoholic fatty liver disease: An overview. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1948. doi: 10.3390/ijms20081948.

220. Li Y, Han P, Wang J, Shi, T, You C. Production of myo-inositol: recent advance and prospective. *Biotechnol Appl Biochem.* 2022 Jun;69(3):1101-11. doi: 10.1002/bab.2181.

221. Thalamati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Reproductive Endocrinology*. 2020;56:96-9. doi: 10.18370/2309-4117.2020.56.96-99,
222. Gambioli R, Forte G, Aragona C, Bevilacqua A, Bizzarri M, Unfer V. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan;25(1):438-446. doi: 10.26355/eurrev_202101_24412.
223. Fan CX, Wei M, Zhang DD, Gao QY, Huang HX, Wang JX, Han SY. Effect of D-chiro-inositol on hypoglycemic and liver protection in type 2 diabetic db/db mice and its mechanism. *Chin Pharmacol Bull*. 2018;34(12):1713-18. doi: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.12.018.
224. Fan C, Zhang D, Zhang J, Li J, Wang Y, Gao L, Han S. The effect of D-chiro-inositol on renal protection in diabetic mice. *Aging*. 2022;14(8):3416-24. doi: 10.18632/aging.204019.
225. Lee E, Lim Y, Kwon SW, Kwon O. Pinitol consumption improves liver health status by reducing oxidative stress and fatty acid accumulation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Nutr Biochem*. 2019;68:33-41. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.03.006.
226. Zhao SS, Li NR, Zhao WL, Liu H, Ge MX, Zhang YX, et al. D-chiro-inositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(2):213-21. doi: 10.1038/aps.2017.98.
227. Jung JY, Shim JH, Cho SH, Bae IH, Yang SH, Kim J, et al. The Anti-Diabetic Pinitol Improves Damaged Fibroblasts. *Biomol Ther*. 2024;32(2):224-230. doi: 10.4062/biomolther.2023.220.
228. Cheng F, Han L, Xiao Y, Pan C, Li Y, Ge X, et al. D-chiro-inositol ameliorates high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance via PKC ϵ -

PI3K/AKT pathway. *J Agric Food Chem.* 2019;67(21):5957-67. doi: 10.1021/acs.jafc.9b01253.

229. Rostami S, Arefhosseini S, Tutunchi H, Khoshbaten M, Ebrahimi-Mameghani M. Does myo-inositol supplementation influence oxidative stress biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease? *Food Sci Nutr.* 2023 Dec 6;12(2):1279-89. doi: 10.1002/fsn3.3842.

230. Jamilian H, Jamilian M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Bahmani F, Asemi Z. 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. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018 Dec;39(4):307-14. doi: 10.1080/0167482X.2017.1383381.

231. Li S, Li X, Chen F, Liu M, Ning L, Yan Y, et al. Nobiletin mitigates hepatocytes death, liver inflammation, and fibrosis in a murine model of NASH through modulating hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *J Nutr Biochem.* 2022 Feb;100:108888. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108888.

232. Pan S, Yan X, Dong X, Li T, Suo X, Tan B, et al. The positive effects of dietary inositol on juvenile hybrid grouper (♀ *Epinephelus fuscoguttatus* × ♂ *E. lanceolatus*) fed high-lipid diets: Growth performance, antioxidant capacity and immunity. *Fish Shellfish Immunol.* 2022 Jul;126:84-95. doi: 10.1016/j.fsi.2022.05.016.

233. Bizzarri M, Cucina A, Dinicola S, Harrath AH, Alwasel SH, Unfer V, Bevilacqua A. Does myo-inositol effect on PCOS follicles involve cytoskeleton regulation? *Med Hypotheses.* 2016 Jun;91:1-5. doi: 10.1016/j.mehy.2016.03.014.

234. Bevilacqua A, Dragotto J, Lucarelli M, Di Emidio G, Monastra G, Tatone C. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. *Int J Mol Sci.* 2021 May 26;22(11):5691. doi: 10.3390/ijms22115691.

235. Cianci A, Vitale SG. D-Chiro-inositol and PCOS: between myth and reality. The never-ending story. *Int J Food Sci Nutr.* 2022 Aug;73(5):565-70. doi: 10.1080/09637486.2022.2029830.

236. Терлецька НЮ, Денефіль ОВ. Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у розвитку патології яєчників у щурів та корекція їх препаратами інозитулу. *Медична та клінічна хімія.* 2023;3:61-71. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i3.14131.

237. Khmil M, Khmil Doswald A, Halnykina S, Khmil S. Hormonal profile in women with infertility against the background of polycystic ovary syndrome depending on the type of pre-pregnancy pre-treatment. *Pol Merkur Lekarski.* 2022 Dec 22;50(300):333-6.

238. Pustotina O, Myers SH, Unfer V, Rasulova I. The Effects of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in a Ratio 40:1 on Hormonal and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome Classified as Phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-Type 1 by the EGOI Criteria. *Gynecol Obstet Invest.* 2024;89(2):131-9. doi: 10.1159/000536163.

239. Терлецька НЮ, Денефіль ОВ. Зміни вмісту молекул середньої маси у щурів-самиць з патологією яєчників та корекція їх препаратами інозитулу. *Медична та клінічна хімія.* 2022;(4):95-100. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13579.

240. Gao YF, Zhang MN, Wang TX, Wu TC, Ai RD, Zhang ZS. Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Sep 15;433:26-34. doi: 10.1016/j.mce.2016.05.013.

241. Костюк ОА, Денефіль ОВ, Головата ТК. Зміни біохімічних показників у крові високо-та низькоемоційних щурів при етаноловому гепатозі. *Медична та клінічна хімія.* 2018;20(3):125-32. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9578.

242. Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):9387-9398. doi: 10.1002/jcp.27623.

243. Denefil OV, Sopel OV, Levchuk OO, Sopel OM, Andriyishyn OP. Morphological changes in the liver of rats of both sexes with fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease. *The Odesa Medical Journal = Одеський медичний журнал.* 2024;2:14-8. doi: 10.32782/2226-2008-2024-2-2.

244. Влізло ВВ, Федорук РС, Ратич ІБ. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Львів: СПОЛОМ; 2012. 764 с.

245. Стефанова ОВ, ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ: Авіценна; 2001. 527 с.

246. Мецишен ІФ. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник.* 1998;2(1):156-8.

247. Склярів ОЯ, Федорович ІП, Коробов ВМ, Фартушок НВ, Федевич ЮМ, Колінковський ОМ. Зміни концентрації NO_2^- в біологічних рідинах при захворюваннях на рак шлунка. *Медична хімія.* 2004;6(3):55-7.

248. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and (^{15}N) nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.* 1982;126(1):131-8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-x.

249. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології: навч. посібник. Житомир: Полісся; 2019. 288 с.

250. Glantz SA. *Primer of Biostatistics. Seventh Edition.* McGraw Hill Professional; 2012. 320 p.

251. Денефіль ОВ, Сопель ОВ, Павлишин АВ, Левчук ОО, Сопель ОМ, Андрієшин ОП. Спосіб моделювання метаболічно асоційованої

стеатотичної хвороби печінки у щурів різної статі (Експериментальна модель стеатогепатозу). Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 129274. Дата реєстрації авторського права на твір 2024 серп. 23. Бюлетень Авторське право і суміжні права. 2024;83:674.

252. Сопель ОВ. Розвиток неалкогольного стеатогепатиту в експерименті. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 174-175.

253. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Вплив інозитулу на розвиток нітрооксидативного стресу в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом. Медична та клінічна хімія. 2023;4:107-12. doi: 10.11603/mcsh.2410-681X.2023.i4.14381.

254. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024;2:64-71. doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847.

255. Сопель ОВ, Левчук ОО, Денефіль ОВ. Вплив інозитулу на вміст окисно-модифікованих протеїнів у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина. 2024;32(2(49)):172-84. doi: 10.26565/2313-6693-2024-49-05.

256. Сопель ОВ. Зміни біохімічних показників при розвитку експериментального пошкодження печінки у щурів різної статі. В: Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов надзвичайних факторів на організм; 2022 жовт. 26-28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 67.

257. Сопель ОВ. Розвиток нітро-оксидативного стресу у печінці й шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив препаратів інозитулу на

нього. В: Тези доповідей 93-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Інновації в медицині та фармації; 2024 берез. 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2024. с. 264-265.

258. Сопель ОВ. Патолофізіологічні особливості розвитку оксидативного стресу в печінці щурів різної статі при експериментальному стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Матеріали підсумкової LXVII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2024 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 139-141.

259. Сопель ОВ. Вплив препаратів інозитулу на розвиток оксидативного стресу при стеатогепатозі у печінці щурів різної статі. В: Матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2024 квіт. 8-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 306.

260. Сопель ОВ. Патолофізіологічні особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та вплив інозитулу на них. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXIII-і читання В. В. Підвисоцького; 2024 трав. 16-17; Одеса. Одеса; 2024. с. 131-132.

261. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Вплив інозитолів на розвиток оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»). 2024;6(40):1151-61. doi: 10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1303-1313.

262. Sopel O, Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Archive of Clinical Medicine. 2024;3(1):52-8. doi: 10.21802/acm.2024.1.13.

263. Сопель ОВ. Вплив інозитулу на розвиток оксидативних процесів у шкірі щурів різної при стеатогепатозі. В: Тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Інновації в медицині та

фармації; 2023 берез. 23-25; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2023. с. 175-176.

264. Сопель ОВ. Вплив ізоформ інозитулу на розвиток оксидативних процесів у шкірі щурів різної статі при стеатогепатоз. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 246-247.

265. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку нітрооксидативного стресу у шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції XXII–і читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023. с. 135-137.

266. Сопель ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку карбонільного стресу у шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Матеріали підсумкової LXVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 139-141.

267. Сопель ОВ. Морфологічні зміни в печінці та шкірі щурів з експериментальним стеатогепатозом, яких лікували препаратами інозитулу. В: Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2024 жовт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Осадца Ю.В.; 2024. с. 55-56.

268. Zhang R, Ren S, Mi H, Wang M, He T, Zhang R, et al. Fatty liver index as an independent predictor of all-cause and disease-specific mortality. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2024;36(12):1453-63. doi: 10.1097/MEG.0000000000002865.

269. Suzuki K, Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, Yamazaki Y, Uchihara N, et al. Concordance between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2024;54(6):600-5. doi: 10.1111/hepr.14011.

270. Фадєєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Буряковська ОО. Внесок гормональних порушень у патогенез метаболічно-соціюваної стеатотичної хвороби печінки. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2024;2:26-37. doi: 10.30978/MG-2024-2-26.

271. Polyzos SA, Targher G. Role of Glucocorticoids in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Curr Obes Rep.* 2024;13(2):242-55. doi: 10.1007/s13679-024-00556-1.

272. Papanastasiou L, Fountoulakis S, Vatalas IA. Adrenal disorders and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol.* 2017 Jun;42(2):151-63. doi: 10.23736/S0391-1977.16.02583-9.

273. Shan GY, Wan H, Zhang YX, Cheng JY, Qiao DR, Liu YY, et al. Pathogenesis and research progress of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Hepatol.* 2024;16(10):1142-50. doi: 10.4254/wjh.v16.i10.1142

274. Milani I, Codini M, Guarisco G, Chinucci M, Gaita C, Leonetti F, Capoccia D. Hepatokines and MASLD: The GLP1-Ras-FGF21-Fetuin-A Crosstalk as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10795. doi: 10.3390/ijms251910795.

275. Condorelli RA, Cannarella R, Crafa A, Barbagallo F, Gusmano C, Avola O, et al. Advances in non-hormonal pharmacotherapy for the treatment of male infertility: the role of inositols. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(9):1081-90. doi: 10.1080/14656566.2022.2060076.

276. Zhai X, Ren D, Luo Y, Hu Y, Yang X. Chemical characteristics of an Ilex Kuding tea polysaccharide and its protective effects against high fructose-induced liver injury and vascular endothelial dysfunction in mice. *Food Funct.* 2017 Jul 19;8(7):2536-47. doi: 10.1039/c7fo00490g

277. Chen G, Ni Y, Nagata N, Xu L, Ota T. Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease .*Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1379. doi: 10.3390/ijms17091379.

278. Rolnik A, Olas B, Szablińska-Piernik J, Lahuta LB, Gromadziński L, Majewski MS. Antioxidant and anticoagulant properties of myo-inositol determined in an ex vivo studies and gas chromatography analysis. *Sci Rep.* 2024 Oct 27;14(1):25633. doi: 10.1038/s41598-024-76527-2.

279. Laganà AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, Condorelli RA, Gullo G, et al. Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:6306410. doi: 10.1155/2016/6306410.

280. Montt-Guevara MM, Finiguerra M, Marzi I, Fidecicchi T, Ferrar A, Genazzani AD, Simoncini T. D-Chiro-Inositol Regulates Insulin Signaling in Human Adipocytes/ *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 30;12:660815. doi: 10.3389/fendo.2021.660815.

281. Ijuin T, Takenawa T. Regulation of Insulin Signaling and Glucose Transporter 4 (GLUT4) Exocytosis by Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate (PIP3) Phosphatase, Skeletal Muscle, and Kidney Enriched Inositol Polyphosphate Phosphatase (SKIP). *J Biol Chem.* 2012;287(10):6991-9. doi: 10.1074/jbc.M111.335539.

282. Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(8):1875. doi: 10.3390/nu15081875.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Вплив інозитулу на розвиток нітроосидативного стресу в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом. Медична та клінічна хімія. 2023;4:107-12. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14381
2. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Вплив інозитолів на розвиток оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Перспективи та інновації науки (Серія «Медицина»). 2024;6(40):1151-61. doi: 10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1303-1313
3. Denefil OV, Sopel OV, Levchuk OO, Sopel OM, Andriyishyn OP. Morphological changes in the liver of rats of both sexes with fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease. The Odesa Medical Journal = Одеський медичний журнал. 2024;2:14-8. doi: 10.32782/2226-2008-2024-2-2 СКОПУС.
4. Sopel O, Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Archive of Clinical Medicine. 2024;3(1):52-8. doi: 10.21802/acm.2024.1.13.
5. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2024;2:64-71. doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847.
6. Сопель ОВ, Левчук ОО, Денефіль ОВ. Вплив інозитулу на вміст окисно-модифікованих протеїнів у печінці та серці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. Вісник

Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія Медицина. 2024;32(2(49)):172-84. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-05>.

7. Денефіль ОВ, Сопель ОВ, Павлишин АВ, Левчук ОО, Сопель ОМ, Андрійшин ОП. Спосіб моделювання метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки у щурів різної статі (Експериментальна модель стеатогепатозу). Свідोцтво про реєстрацію авторського права на твір № 129274. Дата реєстрації авторського права на твір 2024 серп. 23. Бюлетень Авторське право і суміжні права. 2024;83:674.
8. Сопель ОВ. Зміни біохімічних показників при розвитку експериментального пошкодження печінки у щурів різної статі. В: Матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов надзвичайних факторів на організм; 2022 жовт. 26-28; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 67.
9. Сопель ОВ. Розвиток неалкогольного стеатогепатиту в експерименті. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 174-175.
10. Сопель ОВ. Вплив інозитулу на розвиток оксидативних процесів у шкірі щурів різної при стеатогепатозі. В: Тези доповідей 92-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Інновації в медицині та фармації; 2023 берез. 23-25; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2023. с. 175-176.
11. Сопель ОВ. Вплив ізоформ інозитулу на розвиток оксидативних процесів у шкірі щурів різної статі при стеатогепатоз. В: Матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2023 квіт. 10-12; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 246-247
12. Сопель ОВ, Денефіль ОВ. Патофізіологічні особливості розвитку нітрооксидативного стресу у шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі

- та вплив на них інозитулу. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції ХХІІ–і читання В. В. Підвисоцького; 2023 трав. 18-19; Одеса. Одеса; 2023. с. 135-137.
13. Сопель ОВ. Патолофізіологічні особливості розвитку карбонільного стресу у шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Матеріали підсумкової LХVІ науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 черв. 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 139-141.
 14. Сопель ОВ. Розвиток нітро-оксидативного стресу у печінці й шкірі щурів різної статі при стеатогепатозі та вплив препаратів інозитулу на нього. В: Тези доповідей 93-ї науково-практичної конференції студентів і молодих вчених Інновації в медицині та фармації; 2024 берез. 28-30; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ; 2024. с. 264-265.
 15. Сопель ОВ. Патолофізіологічні особливості розвитку оксидативного стресу в печінці щурів різної статі при експериментальному стеатогепатозі та вплив на них інозитулу. В: Матеріали підсумкової LХVІІ науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2024 черв. 13-14; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 139-141.
 16. Сопель ОВ. Вплив препаратів інозитулу на розвиток оксидативного стресу при стеатогепатозі у печінці щурів різної статі. В: Матеріали ХХVІІІ конгресу студентів та молодих учених Майбутнє за наукою; 2024 квіт. 8-10; Тернопіль. Тернопіль; 2024. с. 306..
 17. Сопель ОВ. Патолофізіологічні особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та вплив інозитулу на них. В: Бюлетень матеріалів наукової конференції ХХІІІ–і читання В. В. Підвисоцького; 2024 трав. 16-17; Одеса. Одеса; 2024. с. 131-132.

18. Сопель ОВ. Морфологічні зміни в печінці та шкірі щурів з експериментальним стеатогепатозом, яких лікували препаратами інозитулу. В: Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм; 2024 жовт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль: ФОП Осадца Ю.В.; 2024. с. 55-56.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 року) – *усна доповідь і публікація*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 року) – *публікація*;
- 92-а науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 23-25 березня 2023 року) – *усна доповідь і публікація*;
- XXVII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 року) – *публікація*;
- XXII-і читання ім. В.В.Підвисоцького (м. Одеса, 18-19 червня 2023 року) – *усна доповідь і публікація*;
- LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 року) – *стендова доповідь і публікація*;
- 93-я науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (м. Івано-Франківськ, 28-30 березня 2024 року) – *усна доповідь і публікація*;
- LXVII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 13-14 червня 2024 року) – *стендова доповідь і публікація*;
- XXVIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 року) – *усна доповідь і публікація*;
- XXIII-і читання ім. В.В.Підвисоцького (м. Одеса, 16-17 травня 2024 року) – *усна доповідь і публікація*;

- XIV Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 23-25 жовтня 2024 року) – *усна доповідь і публікація.*

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
 Заслужений діяч науки і техніки
 України, д. біол. наук, професор І.М. Кліщ
 «14» вересня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль оксидативних процесів у механізмах пошкодження печінки та шкіри тварин при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
3. **Джерело інформації:**
 Sopol O., Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Archive of Clinical Medicine. 2024. Vol. 3, № 1. P. 52-58. DOI: 10.21802/acm.2024.1.13
 Сопель, О. В., & Денефіль, О. В. (2024). Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці шурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 64–71. Doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра патологічної фізіології
5. **Терміни впровадження:** січень 2024 – вересень 2024 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з тем «Загальні механізми пошкодження клітини», «Патофізіологія печінки», «Патофізіологія шкіри».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль окиснювальних процесів у пошкодженні печінки та шкіри шурів різної статі при розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції їх інозитолом.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол № __ від «__» _____ 2024 р.

Відповідальна за впровадження
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Тернопільського національного медичного
 університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
 д.мед.н., професор



Ольга ДЕНЕФІЛЬ

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з науково-педагогічної роботи
 Буковинського державного
 медичного університету,
 доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
 „10” жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Роль оксидативних процесів у механізмах пошкодження печінки та шкіри тварин при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
2. **Ким запропонована, адреса, виконавець:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
3. **Джерела інформації:**
 Sopol O., Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Archive of Clinical Medicine. 2024. Vol. 3, № 1. P. 52-58. DOI: 10.21802/acm.2024.1.13
 Сопель, О. В., & Денефіль, О. В. (2024). Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці щурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 64–71. Doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847
4. **Впроваджено:** кафедра патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2023-2024 н.р.
6. **Форма впровадження:** впроваджено у навчальний процес – у матеріал лекцій і практичних занять для студентів, аспірантів і здобувачів.
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль окиснювальних процесів у пошкодженні печінки та шкіри щурів різної статі при розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції їх інозитолом.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри патологічної фізіології
 Буковинського державного медичного
 університету МОЗ України
 д.мед.н., професор



Юрій РОГОВИЙ

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України

д. мед. н., професор Сергій ГЕРАЩЕНКО
16 вересня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль оксидативних процесів у механізмах пошкодження печінки та шкіри тварин при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
3. **Джерело інформації:**
Sopel O., Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Archive of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 3, № 1. P. 52-58. DOI: 10.21802/acm.2024.1.13
Сопель, О. В., & Денефіль, О. В. (2024). Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці шурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 64–71. Doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патофізіології
5. **Терміни впровадження:** січень 2024 – вересень 2024 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з тем «Загальні механізми пошкодження клітини», «Патофізіологія печінки», «Патофізіологія шкіри».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль окиснювальних процесів у пошкодженні печінки та шкіри шурів різної статі при розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції їх інозитолом.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол №3 від «09» вересня 2024 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського національного медичного
університету, заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор

 Любомир ЗАЯЦЬ

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи міжнародних зв'язків
Вінницького національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова МОЗ України

д. мед. наук, професор І.І. Андрушко

16

вересня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** Роль оксидативних процесів у механізмах пошкодження печінки та шкіри тварин при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
- Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
- Джерело інформації:**
Sopel O., Denefil O. Influence of Inositol on The Content of Oxidatively Modified Proteins and Morphological Changes in the Skin of Animals of Different Sexes with Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Archive of Clinical Medicine. 2024. Vol. 3, № 1. P. 52-58. DOI: 10.21802/acm.2024.1.13
Сопель, О. В., & Денефіль, О. В. (2024). Особливості розвитку оксидативного стресу у печінці шурів різної статі із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки і корекцією його інозитолом. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2024. № 2. С. 64–71. Doi: 10.11603/2414-4533.2024.2.14847
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, кафедра патологічної фізіології
- Терміни впровадження:** січень 2024 – вересень 2024 р.
- Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з тем «Загальні механізми пошкодження клітини», «Патофізіологія печінки».
- Ефективність впровадження:** розширення знань про роль окиснювальних процесів у пошкодженні печінки та шкіри шурів різної статі при розвитку метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції їх інозитолом.
- Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол №2 від 12.09.2024 р.

Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
к.мед.н., доцент



Вікторія ПІЛПОНОВА

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Полтавського державного
медичного університету, професор

Валентин Дворник



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів перекисного окиснення ліпідів, нітрит-аніону, активності антиоксидантної системи та вплив на механізм пошкодження шкіри тварин при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
3. **Джерела інформації:**
Сопель О.В., Денефіль О.В. Вплив інозитулу на розвиток нітрооксидативного стресу в печінці та шкірі шурів різної статі зі стеатогепатозом. *Медична та клінічна хімія*. 2023; (4): 107–112. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14381>
Сопель О.В., Денефіль О.В. Вплив інозитолів на розвиток оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. 2024; 6(40): 1151-1161. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6\(40\)-1303-1313](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1303-1313)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології
5. **Терміни впровадження:** січень 2024 – червень 2024 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з тем «Патологія клітини», «Патофізіологія печінки», «Порушення вуглеводного обміну».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів перекисного окиснення ліпідів, розвитку нітрооксидативного стресу в шкірі шурів різної статі при розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції пошкоджень інозитолом.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол № 20 від 11.06.2024 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Віталій Костенко

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної та навчальної
 роботи Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця
 д.мед.н., професор **Олег ВОЛАСЕНКО**
 «25» червня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів, нітрит-аніону, активності антиоксидантної системи у механізмах пошкодження шкіри тварин при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
3. **Джерело інформації:**
 Сопель О.В., Денефіль О.В. Вплив інозитолу на розвиток нітрооксидативного стресу в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом. *Медична та клінічна хімія*. 2023; (4): 107–112. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14381>
 Сопель О.В., Денефіль О.В. Вплив інозитолів на розвиток оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. 2024; 6(40): 1151-1161. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6\(40\)-1303-1313](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1303-1313)
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра патофізіології.
5. **Терміни впровадження:** січень 2024 – червень 2024 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з тем «Патологія клітини», «Патофізіологія печінки», «Порушення вуглеводного обміну».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів перекисного окиснення ліпідів, розвитку нітрооксидативного стресу в шкірі щурів різної статі при розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції пошкоджень інозитолом.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри** протокол № 32 від «25» червня 2024 р.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри патофізіології
 Національного медичного
 університету імені О.О. Богомольця
 д.мед.н., професор

Сергій ЗЯБЛІЦЕВ

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету,
к.мед.н., доцент


Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 28 » червня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів, нітрит-аніону, активності антиоксидантної системи у механізмах пошкодження шкіри тварин при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки та корекції інозитолами патологічного процесу.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, аспірант Сопель О.В.
3. **Джерело інформації:**
Сопель О.В., Денефіль О.В. Вплив інозитолу на розвиток нітрооксидативного стресу в печінці та шкірі щурів різної статі зі стеатогепатозом. *Медицина та клінічна хімія*. 2023; (4): 107–112. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2023.i4.14381>
Сопель О.В., Денефіль О.В. Вплив інозитолів на розвиток оксидативного стресу у шкірі тварин різної статі з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*. 2024; 6(40): 1151-1161. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6\(40\)-1303-1313](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-6(40)-1303-1313)
4. **Базава установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
5. **Терміни впровадження:** січень 2024 – червень 2024 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять із патологічної фізіології, з тем «Патологія клітини», «Патофізіологія печінки», «Порушення вуглеводного обміну».
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань про роль процесів перекисного окиснення ліпідів, розвитку нітрооксидативного стресу в шкірі щурів різної статі при розвитку метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки та корекції пошкоджень інозитолом.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького протокол №11 від 17 червня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор



Руслан ВАСТЬЯНОВ