



Г. С. Маслова, Р. І. Скрипник, О. В. Щербак, І. М. Скрипник  
Українська медична стоматологічна академія, Полтава

## Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості

**Мета** — визначити характер морфологічних змін тканин печінки, особливості прооксидантно-антиоксидантного статусу і регенераційної функції печінки на тлі дієт-індукованого неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведені на 20 білих нелінійних статевозрілих щурах з масою тіла 160–220 г. Тварин розподілили на дві групи: дослідну — 5 самців і 5 самок, яким відтворювали модель НАСГ, і контрольну — 5 самців і 5 самок, котрі отримували стандартний раціон. Досліджували масу тіла, зріст тварин, індекс маси тіла (ІМТ), масу вісцерального жиру (ВЖ). У гомогенаті печінки визначали концентрацію ТБК-реактантів, активність каталази і орнітиндекарбоксилази. Вивчали морфологічні зміни у тканинах печінки.

**Результати.** Застосування фаст-фуд-дієти призводило до розвитку ожиріння, яке характеризувалось збільшенням маси тіла та ІМТ. У самців і самок дослідної групи маса тіла та ІМТ відповідно в 1,3 і 1,2 разу перевищували показники контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Маса ВЖ у самок дослідної групи була втричі більша, ніж у самців ( $p < 0,05$ ). У гомогенаті печінки тварин дослідної групи порівняно із контрольною виявлено збільшення вмісту ТБК-реактантів у 2,5 разу ( $p = 0,0002$ ), активності каталази — в 1,1 разу ( $p = 0,04$ ), зниження активності орнітиндекарбоксилази в 2,3 разу ( $p = 0,007$ ). Установлено прямо пропорційний зв'язок між масою ВЖ і рівнем ТБК-реактантів у гомогенаті печінки ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,05$ ). Морфологічні зміни тканин печінки характеризувалися формуванням жирових включень у гепатоцитах, каріолізісом гепатоцитів, декомпозицією печінкових балок, зміною розмірів синусоїдів у периферичних і перипортальних зонах ациноса.

**Висновки.** Використання фаст-фуд-дієти впродовж 9 тиж у щурів призводить до розвитку ожиріння, НАСГ, активації вільнорадикального окиснення і порушення регенераційних функцій печінки.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, ТБК-реактанти, каталаза, орнітиндекарбоксилаза.

Протягом останніх десятиліть триває вивчення механізмів формування захворювань, асоційованих з ожирінням. Варті уваги дослідження патогенезу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), поширення якого прогресивно зростає в усьому світі та особливо в економічно розвинених країнах [1, 9]. Згідно із сучасними уявленнями, прогресування НАСГ асоціюється з формуванням фіброзу тканин печінки і зростанням ризику канцерогенезу [9, 15]. НАСГ є другою за частотою причиною трансплантації печінки, пов'язаної з розвитком гепатоцелюлярної карциноми [19]. Багато аспектів патогенезу НАСГ потребують подальшого вивчення. Важливе

значення має створення оптимальної експериментальної моделі НАСГ, яка могла б максимально відтворити перебіг захворювання у людини. Для цього слід урахувати основні чинники ризику НАСГ у людській популяції, а саме наявність ожиріння та метаболічного синдрому. Оптимальна модель має спричинити розвиток усіх гістологічних особливостей НАСГ одночасно, а також мати потенціал для розвитку фіброзу тканин печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Важливими характеристиками експериментальної моделі НАСГ є тривалість, вартість та легке відтворення. Ідеальна модель НАСГ має потребувати мінімальної кількості часу та коштів, а також бути максимально наближеною до патогенезу захворювання у людини та легко відтворюватися [11].

Є кілька дієт-індукованих моделей НАСГ. Найчастіше для відтворення НАСГ використовують метіонін-холін-дефіцитну (МХД) дієту, яка характеризується високим вмістом сахарози (до 40 % від загальної кількості калорій) та помірною кількістю жирів (10–20 % від загальної кількості калорій). Метіонін та холін належать до незамінних компонентів у процесах  $\beta$ -окиснення жирних кислот і продукції ліпопротеїнів дуже низької густини [2]. Наслідком дефіциту метіоніну та холіну є акумуляція жирів у тканинах печінки і зниження синтезу ліпопротеїнів дуже низької густини [5]. До переваг моделі належить її висока відтворюваність, яка за 8 тиж дає змогу змоделювати фенотип тяжкого НАСГ [6]. Однак важливими недоліками МХД-дієти вважають неможливість відтворити розвиток основних чинників ризику НАСГ у людській популяції, а саме ожиріння. На тлі МХД-дієти спостерігається втрата тваринами маси тіла [10]. Установлено, що маса мишей, які перебували на МХД-дієті впродовж 8 тиж, була на 40 % меншою порівняно з такою в контрольній групі (щурі, котрих утримували на «західній» дієті). У середньому миші втрачали до 10 % маси тіла протягом перших 2 тиж МХД-дієти, до 5 % — протягом третього тижня, надалі — до 2,5 % на тиждень [11].

Згідно з даними L. Hebbard та співавт. [5], втрата маси тіла тваринами супроводжувалася пропорційним зменшенням розмірів печінки з розвитком вираженого стеатозу в периферичній зоні ацинуса та формуванням запалення і некрозу гепатоцитів. Гістологічно встановлено, що МХД-дієта не індукує балонну дистрофію гепатоцитів, яка є характерною рисою НАСГ у людській популяції. Однак ця дієта відображає іншу характерну ознаку НАСГ, а саме лобулярне/перипортальне запалення з розвитком перивенулярного/перисинусоїдального фіброзу [18].

На нашу думку, для вивчення основних патогенетичних механізмів розвитку НАСГ найдоцільніше застосовувати модель дієти з великою масовою часткою жирів, наприклад, модифіковану дієту, багату на насичені жирні кислоти з добавкою холестеролу, до якої можна додати сироп із високим вмістом фруктози для відтворення «фаст-фудного» стилю харчування або дієти західного типу [12]. До переваг фаст-фуд-дієти належить висока репродуктивність моделювання основних чинників ризику НАСГ (ожиріння, метаболічного синдрому та печінкового стеатозу) [11]. Установлено, що ефект «західної» дієти загалом більш виражений у щурів, ніж у мишей. У щурів патологічні зміни тканин печінки на фоні фаст-фуд-дієти подібні до таких при НАСГ

у людській популяції [12, 20]. Для моделювання «західної» дієти раціон тварин має містити 45–75 % жирів та/або домішки у вигляді фруктози, трансжирів чи холестеролу [8, 11, 12]. Однак зазвичай стандартна дієта з високим вмістом жирів навіть за умови вигодовування тварин протягом 28 тиж не призводить до розвитку тяжкого ступеня НАСГ, який характеризується загибеллю клітин печінки, запаленням і фіброзом. Ця дієта дає змогу відтворити ключові характеристики метаболічного синдрому — гіперглікемію, інсулінорезистентність, а також гіперліпідемію [3, 7].

Збільшення масової частки жирів у складі дієти призводить до швидшого розвитку розгорнутої картини НАСГ [8]. Помірне ураження печінки при фаст-фуд-дієті можна розглядати як перевагу для детального вивчення розвитку НАСГ від стадії стеатозу до фіброзу і цирозу печінки [5]. Важливе значення може мати вивчення характеру змін активності орнітиндекарбоксилази (ОДК) у печінці щурів на тлі моделювання НАСГ як маркера регенераційних можливостей гепатоцитів [13]. ОДК належить до основних ферментів обміну поліамінів (путресцину, спермідину, сперміну) [4, 13, 17]. Останні становлять собою органічні катіони, котрі виконують функції диференціювання та регенерації клітин. Процес синтезу поліамінів розпочинається з утворення путресцину із орнітину під впливом ОДК. Приєднання до путресцину однієї, а потім другої амінопропільної групи спричиняє утворення спермідину і сперміну відповідно. Донатором амінопропільної групи є S-аденозилметіонін. Утворення амінопропільної групи відбувається під дією S-аденозилметіоніндекарбоксилази. Таким чином, ОДК і S-аденозилметіоніндекарбоксилаза є основними ферментами, продукція яких впливає на синтез поліамінів у клітині. Катаболізм поліамінів відбувається за рахунок ацетилювання спермідину і сперміну під дією спермідин/спермінацетилтрансферази. Завдяки підтримці балансу між синтезом та катаболізмом поліамінів у клітинах регулюються процеси диференціювання і регенерації [4, 13, 14, 17]. Проте на тлі хронічних дифузних захворювань печінки, зокрема НАСГ, може відбуватися порушення балансу між утворенням і деградацією поліамінів, що призводить до погіршення регенераційних можливостей тканин печінки [13, 16, 17]. Зміни активності ОДК, з одного боку, можуть свідчити про відновний потенціал тканин печінки, а з іншого — бути чинником ризику виникнення і прогресування фіброзу [17].

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1

Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму (номер держреєстрації 0117 У 000300)».

Мета — визначити характер морфологічних змін тканин печінки, особливості прооксидантно-антиоксидантного статусу і регенераційної функції печінки на тлі дієт-індукованого неалкогольного стеатогепатиту у щурів.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені на 20 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 10 (50 %) самців, 10 (50 %) — самок, з масою тіла 160–220 г. Тварин розподілили на дві групи:

- дослідну — 5 самців і 5 самок, яким відтворювали модель дієт-індукованого НАСГ упродовж 9 тиж;

- контрольну — 5 самців і 5 самок, які отримували стандартний раціон віварію протягом 9 тиж.

Модель НАСГ відтворювали шляхом призначення фаст-фуд-дієти з великою масовою часткою жирів і 4 % водний розчин фруктози. Тварини не отримували овочів. Застосовували висококалорійний раціон: із розрахунку на 1 тварину — комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг (калорійність — 19,6 ккал на 0,01 кг), масло вершкове 72,5 % 0,01 кг (калорійність — 66,2 ккал на 0,01 кг), олія соняшникова рафінована 0,01 кг (калорійність — 89,9 ккал на 0,01 кг), олія пальмова 0,01 кг (калорійність — 89,9 ккал на 0,01 кг). Енергетична цінність раціону для моделювання НАСГ становила 324,4 ккал. Як єдине джерело рідини для тварин застосовували 4 % водний розчин фруктози.

Тварини контрольної групи весь період спостереження отримували стандартний раціон віварію: із розрахунку на 1 тварину на добу комбікорм-концентрат гранульований — 0,04 кг, сир знежирений — 0,006 кг, морква — 0,02 кг, капуста — 0,015 кг. Енергетична цінність стандартного раціону становила 93,1 ккал.

Декапітацію тварин проводили під тіопенталовим наркозом через 9 тиж спостереження. Досліджували масу тіла і зріст тварин, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Досліджували масу вісцерального жиру. Порівнювали ці показники в основній і контрольній групах з урахуванням гендерних особливостей.

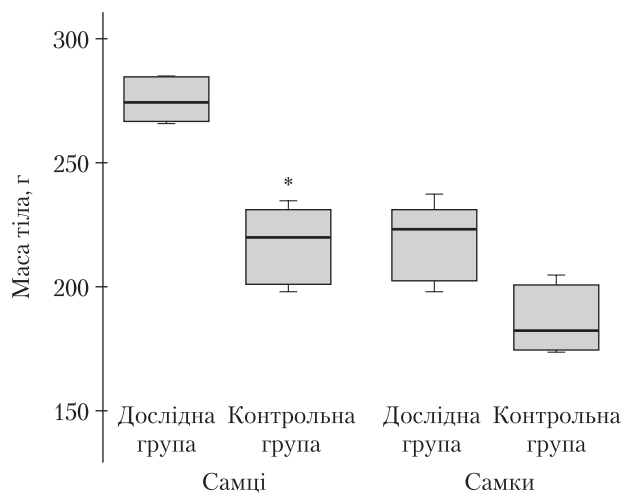
Готували 10 % гомогенат печінки, в якому визначали активність процесів вільнорадикального окиснення за концентрацією речовин, які з 2-тіобарбітуровою кислотою утворюють

триметинний комплекс (ТБК-реактанти), активність антиоксидантного захисту — за активністю каталази, регенераційну функцію печінки — за активністю ОДК. Морфологічні зміни печінки вивчали за допомогою світлової мікроскопії шляхом оцінки зрізів парафінових блоків, зафарбованих гематоксином та еозином.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили із використанням статистичної програми GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, США), яка дає змогу проводити параметричний та непараметричний статистичний аналіз. У разі нормального розподілу даних результати представляли у вигляді середньої арифметичної величини (M) та її стандартної похибки (m). Статистичну значущість відмінностей розраховували за допомогою t-критерію Стьюдента. У разі розподілу, який відрізнявся від нормального, використовували парні непараметричні методи рангових критеріїв Вілкоксона та Манна — Уїтні. Оцінку взаємозв'язку досліджуваних показників проводили з використанням кореляційного аналізу за Спірменом. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Після відтворення моделі НАСГ у дослідній групі маса тіла самців і самок становила відповідно  $(275,20 \pm 3,86)$  і  $(217,80 \pm 6,86)$  г, у контрольній —  $(216,60 \pm 6,82)$  та  $(186,20 \pm 5,93)$  г (рис. 1), тобто маса тіла самців і самок дослідної групи була в 1,3 і 1,2 разу більшою, ніж у самців і самок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).



\* Статистично значуща різниця щодо показника самців дослідної групи ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Маса тіла тварин дослідної і контрольної груп залежно від статі

Виявлено, що ІМТ самців дослідної групи в 1,3 разу перевищував такий самців контрольної групи ( $p < 0,05$ ), а ІМТ самок — у 1,2 разу показник самок контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Таким чином, застосування висококалорійної дієти для моделювання НАСГ призвело до статистично значущого збільшення ІМТ із максимальними показниками у самців. Вісцеральний жир виявлено лише у тварин дослідної групи. У самок маса вісцерального жиру була втричі більшою порівняно із самцями ( $(9,25 \pm 1,32)$  і  $(3,07 \pm 0,02)$  г,  $p < 0,05$ ). Отже, застосування висококалорійної дієти впродовж 9 тиж спричиняє розвиток ожиріння у щурів із накопиченням вісцерального жиру.

Морфологічні зміни гістологічної структури печінки у щурів дослідної групи характеризувалися наявністю каріолізису гепатоцитів, декомпозиції печінкових балок за рахунок руйнування гепатоцитів, численних великих оптично щільних вакуолей (ліпідних крапель) у перипортальних і перичентральних зонах ацинуса (рис. 3, 4). У перипортальних зонах ацинуса виявлено звуження синусоїдних капілярів за рахунок набряку цитоплазми гепатоцитів, у перичентральних зонах — значні розширення синусоїдів.

Таким чином, застосування фаст-фуд-дієти у щурів упродовж 9 тиж призвело до формування стеатозу печінки і початкових етапів НАСГ, що узгоджується з результатами інших дослідників [2, 5, 8, 11, 15].

Розвиток НАСГ супроводжувався виникненням прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу з активацією процесів вільнорадикального

окиснення і зниженням антиоксидантного захисту, про що свідчило збільшення вмісту ТБК-реактивів у гомогенаті печінки у 2,5 разу ( $p = 0,0002$ ) і активності каталази у гомогенаті печінки в 1,1 разу порівняно із показниками контрольної групи ( $p = 0,04$ ) (таблиця).

Отже, формування дієт-індукованого НАСГ призводить до розвитку оксидативного стресу із зсувом гомеостазу у бік активації продукції вільних радикалів, які спричиняють прогресування ушкоджень тканин печінки [16]. З урахуванням оцінки морфологічної картини тканин печінки

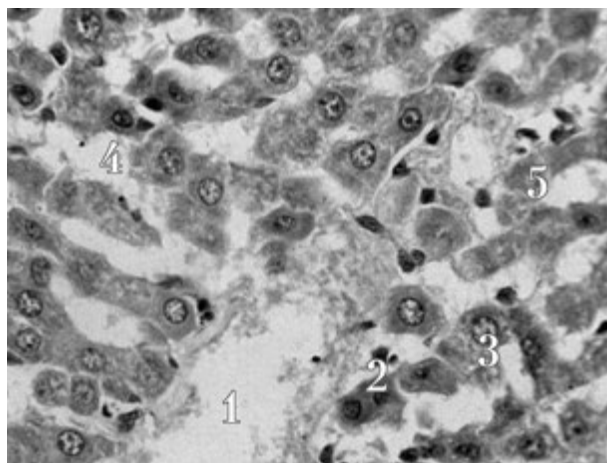


Рис. 3. Перичентральна частина печінкової частки щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом: 1 — центральна вена; 2 — ядро гепатоциту у фазі каріолізису; 3 — декомпозиція печінкових балок за рахунок руйнування гепатоцитів; 4 — розширення синусоїдів; 5 — вакуолі (ліпідні краплі). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 600$

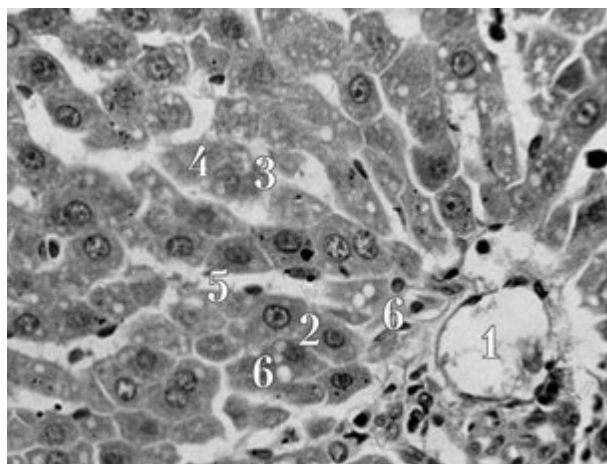
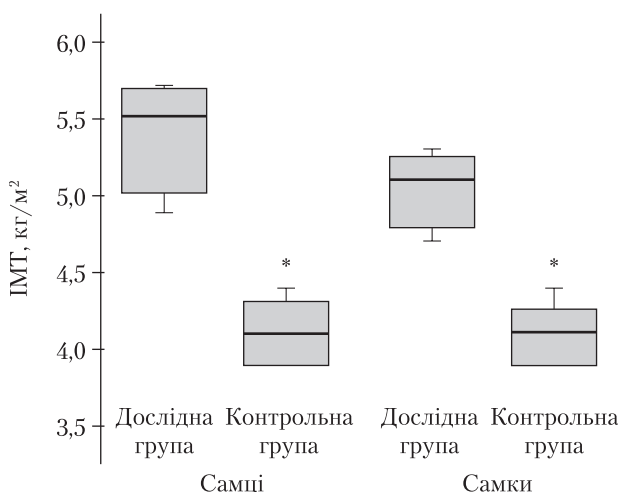


Рис. 4. Перипортальна частина печінкової частки щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом: 1 — портальна вена; 2 — гепатоцит з каріолізисом і великими вакуолями (ліпідними краплями); 3 — декомпозиція печінкових балок за рахунок руйнування гепатоцитів; 4 — ядро гепатоциту у фазі каріолізису; 5 — звужені синусоїдні капіляри; 6 — вакуолі (ліпідні краплі). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 600$



\* Статистично значуща різниця щодо показника щурів дослідної групи відповідної статі ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Індекс маси тіла тварин у дослідній і контрольній групах залежно від статі

Таблиця. **Вміст ТБК-реактантів і активність каталази та орнітиндекарбоксилази у гомогенаті печінки щурів з неалкогольним стеатогепатитом ( $M \pm m$ )**

Група	Дослідна (n = 10)	Контрольна (n = 10)	p
ТБК-реактанти, мкмоль/г	27,590 ± 2,863	10,950 ± 0,078	0,0002
Каталаза, мккат/г	9,380 ± 0,322	8,350 ± 0,033	0,04
ОДК, нкат/г	0,350 ± 0,089	0,800 ± 0,067	0,007

можна припустити, що початкові стадії НАСГ супроводжуються активацією не лише процесів перекисного окиснення ліпідів, а і ферментів антиоксидантного захисту у відповідь [1, 16]. У тварин дослідної групи виявлено прямо пропорційний зв'язок між кількістю вісцерального жиру і рівнем ТБК-реактантів у гомогенаті печінки ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про важливу роль активації процесів вільнорадикального окиснення у розвитку ожиріння і НАСГ [1, 16].

У гомогенаті печінки тварин дослідної групи відзначено статистично значуще зниження активності ОДК у 2,3 разу порівняно із контрольною групою ( $p = 0,007$ ) (див. таблицю). Це може свідчити про порушення регенераційних можливостей печінки на тлі НАСГ. Однак за даними інших досліджень [13, 17], процеси фіброзу і цирозу печінки супроводжуються значним зростанням активності ОДК. У нашому дослідженні змодельовано НАСГ шляхом застосування фаст-фуд-дієти впродовж 9 тижнів, що достатньо для формування стеатозу печінки і початкових стадій НАСГ, але недостатньо для розвитку активних фібротичних процесів. Таким чином, початкові стадії розвитку НАСГ супроводжуються зниженням активності ОДК у тканинах печінки, що можна розглядати як пригнічення регенераційних можливостей у ній. Дослідження активності ОДК має важливе значення для вивчення її ролі як одного із непрямих маркерів фіброзу печінки.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Г. М., І. С.;*

*збір та обробка матеріалу — Г. М., Р. С.; статистичне опрацювання даних — О. Ш.;*

*написання тексту — Г. М.; редагування — І. С.*

## Список літератури

1. Щербак О. В., Маслова Г. С., Скрипник І. М. Особливості патогенезу атерогенної дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним сте-

## Висновки

Застосування фаст-фуд-дієти щурам упродовж 9 тиж призводить до зростання частоти ожиріння зі збільшенням маси тіла і ІМТ та накопиченням вісцерального жиру.

Морфологічні зміни тканин печінки на тлі 9-тижневої фаст-фуд-дієти характеризувалися формуванням жирових включень у гепатоцитах, каріолізисом гепатоцитів, декомпозицією печінкових балок за рахунок руйнування гепатоцитів з ураженням перичентральної і перипортальної зони ацинуса.

Розвиток НАСГ супроводжувався активацією процесів вільнорадикального окиснення і антиоксидантного захисту, про що свідчить зростання у гомогенаті печінки тварин дослідної групи рівня ТБК-реактантів у 2,5 разу і активності каталази в 1,1 разу ( $p < 0,05$ ).

Формування НАСГ супроводжувалось зниженням активності ОДК у гомогенаті печінки щурів у 2,3 разу порівняно із контролем ( $p < 0,05$ ), що свідчить про порушення регенераційної функції гепатоцитів.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження механізмів розвитку захворювань, асоційованих з ожирінням, має важливе клінічне значення. Моделювання неалкогольного стеатогепатиту дає змогу вивчати патогенез захворювання від стадії стеатозу до фіброзу і цирозу печінки. Важливим є максимальне наближення експериментальної моделі до механізмів виникнення неалкогольного стеатогепатиту у людини. Потребує подальшого вивчення роль оксидативного стресу і активації ферментів антиоксидантного захисту у формуванні неалкогольного стеатогепатиту та особливо у прогресуванні фіброзу печінки. Важливе значення має дослідження активності орнітиндекарбоксилази як основного ферменту синтезу поліамінів, оскільки зниження рівня активності орнітиндекарбоксилази може свідчити про порушення регенераційних можливостей печінки, а її зростання — про активацію процесів фіброзу і цирозу печінки.

атогепатитом // Вісник проблем біології і медицини. — 2017. — № 2 (136). — С. 199—203.

2. Anstee Q. M., Goldin R. D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research // Int. J. Exp. Pathol. — 2006. — Vol. 87 (1). — P. 1—16.

- Asai A, Chou P.M., Bu H.F. et al. Dissociation of hepatic insulin resistance from susceptibility of nonalcoholic fatty liver disease induced by a high-fat and high-carbohydrate diet in mice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2014. — Vol. 306 (6). — P. G496—504. doi: 10.1152/ajpgi.00291.2013 PMID: 24436353.
- Geck R.C., Foley J.R., Stewart T.M. et al. Inhibition of the polyamine synthesis enzyme ornithine decarboxylase sensitizes triple-negative breast cancer cells to cytotoxic chemotherapy. Available from: <https://www.jbc.org/content/early/2020/03/05/jbc.RA119.012376.abstractDOI:10.1101/2020.01.08.899492>.
- Hebbard L., George J. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — N 8 (1). — P. 35—44. doi: 10.1038/nrgastro.2010.191.
- Itagaki H., Shimizu K., Morikawa S. et al. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2013. — N 6 (12). — P. 2683—2696.
- Lai H.S., Lin W.H., Chen P.R. et al. Effects of a high-fiber diet on hepatocyte apoptosis and liver regeneration after partial hepatectomy in rats with fatty liver // *J. Parenter. Enteral Nutr.* — 2005. — Vol. 29 (6). — P. 401—407.
- Lieber C.S., Leo M.A., Mak K.M. et al. Model of nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79 (3). — P. 502—509.
- Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10 (11). — P. 686—690. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
- Machado M.V., Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20 (36). — P. 12956—12980.
- Machado M.V., Michelotti G.A., Xie G. et al. Mouse models of diet-induced nonalcoholic steatohepatitis reproduce the heterogeneity of the human disease // *PLoS ONE.* — 2015. — N 10 (5). — e0127991. doi: 10.1371/journal.pone.0127991.
- Mells J.E., Fu P.P., Sharma S. et al. Glp-1 analog, liraglutide, ameliorates hepatic steatosis and cardiac hypertrophy in C57BL/6J mice fed a Western diet // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2012. — Vol. 302 (2). — P. G225—235.
- Persson L. Get Polyamine homeostasis // *Essays Biochem.* — 2009. — Vol. 46. — P. 11—24.
- Sánchez-Sevilla L., Mendieta-Condado E., Hernández-Muñoz R. Putrescine treatment reverses  $\alpha$ -tocopherol-induced desynchronization of polyamine and retinoid metabolism during rat liver regeneration // *Journal of Translational Medicine.* — 2016. — Vol. 14. — P. 307.
- Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 13 (4). — P. 643—654.
- Smirnova O.A., Isagulians M.G., Hyvonen M.T. et al. Chemically induced oxidative stress increases polyamine levels by activating the transcription of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine-N1-acetyltransferase in human hepatoma // *Biochimie.* — 2012. — Vol. 94 (9). — P. 1876—1883.
- Thomas T., Thomas T.J. Polyamine metabolism and cancer // *J. Cell. Mol. Med.* — 2003. — N 7 (2). — P. 113—126. doi: 10.1111/j.1582-4934.2003.tb00210.x.
- Wieckowska A., Feldstein A.E. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive // *Semin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 28 (4). — P. 386—395.
- Wong R.J., Cheung R., Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. // *Hepatology.* — 2014. — Vol. 59 (6). — P. 2188—2195.
- Zou Y., Li J., Lu C. et al. High-fat emulsion-induced rat model of nonalcoholic steatohepatitis // *Life Sci.* — 2006. — Vol. 79 (11). — P. 1100—1107.

А. С. Маслова, Р. И. Скрыпник, О. В. Щербак, И. Н. Скрыпник

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

## Модель диет-индуцированного стеатогепатита у крыс: морфологические и патогенетические особенности

**Цель** — определить характер морфологических изменений тканей печени, особенности прооксидантно-антиоксидантного статуса и регенераторной функции печени на фоне диет-индуцированного неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у крыс.

**Материалы и методы.** Исследования проведены на 20 белых нелинейных половозрелых крысах с массой тела 160—220 г. Животных разделили на две группы: опытную — 5 самцов и 5 самок, которым воспроизводили модель НАСГ, и контрольную — 5 самцов и 5 самок, получавших стандартный рацион. Исследовали массу тела, рост животных, индекс массы тела (ИМТ), массу висцерального жира (ВЖ). В гомогенате печени определяли концентрацию ТБК-реактантов, активность каталазы и орнитиндекарбоксилазы. Изучали морфологические изменения в тканях печени.

**Результаты.** Применение фаст-фуд-диеты приводило к развитию ожирения, которое характеризовалось увеличением массы тела и ИМТ. У самцов и самок опытной группы масса тела и ИМТ соответственно в 1,3 и 1,2 раза превышали показатели контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Масса ВЖ у самок опытной группы была втрое больше, чем у самцов ( $p < 0,05$ ). В гомогенате печени животных опытной группы по сравнению с контрольной выявлено увеличение содержания ТБК-реактантов в 2,5 раза ( $p = 0,0002$ ), активности каталазы — в 1,1 раза ( $p = 0,04$ ), снижение активности орнитиндекарбоксилазы в 2,3 раза ( $p = 0,007$ ). Установлена прямо пропорциональная связь между массой ВЖ и уровнем ТБК-реактантов в гомогенате печени ( $r = 0,86$ ;  $p < 0,05$ ). Морфологические изменения тканей печени характеризовались формированием жировых включений в гепатоцитах, кариолизисом гепатоцитов, декомпозицией печеночных балок, изменением размеров синусоидов в периферической и перипортальных зонах ацинуса.

**Выводы.** Использование фаст-фуд-диеты в течение 9 нед у крыс приводит к развитию ожирения, НАСГ, активации свободнорадикального окисления и нарушению регенераторных функций печени.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, ожирение, ТБК-реактанты, каталаза, орнитиндекарбоксилаза.

G. S. Maslova, R. I. Skrypnyk, O. V. Shcherbak, I. M. Skrypnyk  
Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## Experimental model of diet-induced steatohepatitis in rats: morphological and pathogenetic features

**Objective** — to determine the character of morphological changes in liver tissues, the peculiarities of pro-anti-oxidant status, and liver regeneration function in the settings of food-induced nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in rats.

**Materials and methods.** The study was conducted on 20 white nonlinear sexually mature rats, weighted 160–220 g, that were divided into 2 groups: experimental NASH was modeled in group I rats (n = 10) consisting of 5 males and 5 females and control group II (n = 10), consisting of 5 males and 5 females with standard diet. The rats' weight, height, body mass index (BMI) and mass of visceral fat (VF) were assessed. Concentration of TBA-reactants, catalase activity, and ornithine decarboxylase (ODC) were measured in liver homogenate. Morphological changes were also evaluated in the liver tissues.

**Results.** The use of fast food diet resulted in the onset of obesity, which was characterized by the increase of body weight and BMI raise. Thus, body mass and BMI in males and females of study group were respectively 1.3 and 1.2 times higher than in rodents of control group ( $p < 0.05$ ). The VF mass in females of study group was 3 times lower than in males ( $p < 0.05$ ). The 2.5-fold increase of TBA-reactants ( $p = 0.0002$ ), 1.1-fold increases of catalase activity ( $p = 0.04$ ) and 2.3 times ODC reduction ( $p = 0.007$ ) in liver homogenate was established in the experimental group vs control group. The direct correlation between VF mass and TBA-reactants level in liver homogenate has been established ( $r = 0.86$ ;  $p < 0.05$ ). Morphological changes in liver were characterized by the formation of lipid inclusions in hepatocytes, hepatocytes' cariolysis, decomposition of liver trabeculae, changes of sinusoids sizes in pericentral and periportal acinus zones.

**Conclusions.** The application of fast food diet for 9 weeks results in the development of obesity, NASH, activation of free radical oxidation and liver regeneration impairment in rats.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, obesity, TBA-reactants, catalase, ornithinedecarboxylase.

---

### Контактна інформація

Маслова Ганна Сергіївна, к. мед. н., доцент, зав. кафедри внутрішньої медицини № 1  
E-mail: maslovaas1708@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 19 лютого 2020 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Маслова Г.С., Скрипник Р.І., Щербак О.В., Скрипник І.М. Модель дієт-індукованого стеатогепатиту у щурів: морфологічні та патогенетичні особливості // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 2. — С. 11–17. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>.
- Maslova GS, Skrypnyk RI, Shcherbak OV, Skrypnyk IM. Experimental model of diet-induced steatohepatitis in rats: morphological and pathogenetic features [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2020;2:11-17. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-2-11>.