

9. Wu, C.-K. Galectin-3 level and the severity of cardiac diastolic dysfunction using cellular and animal models and clinical indices [Text] / C.-K. Wu, M.-Y. Su, J.-K. Lee, F.-T. Chiang, J.-J. Hwang, J.-L. Lin et. al. // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 17007. doi: 10.1038/srep17007
10. Christenson, R. H. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: anatomy of a novel assay for use in heart failure [Text] / R. H. Christenson, S.-H. Duh, A. H. B. Wu, A. Smith, G. Abel, C. R. deFilippi et. al. // Clinical Biochemistry. – 2010. – Vol. 43, Issue 7-8. – P. 683–690. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.001
11. De Boer, R. A. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population [Text] / R. A. De Boer, D. J. van Veldhuisen, R. T. Gansevoort, A. C. Muller Kobold, W. H. van Gilst, H. L. Hillege et. al. // Journal of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 272, Issue 1. – P. 55–64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x
12. Lok, D. J. A. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study [Text] / D. J. A. Lok, P. Van Der Meer, P. W. B.-A. de la Porte, E. Lipsic, J. Van Wijngaarden, H. L. Hillege, D. J. van Veldhuisen // Clinical Research in Cardiology. – 2010. – Vol. 99, Issue 5. – P. 323–328. doi: 10.1007/s00392-010-0125-y
13. Grandin, E. W. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22 [Text] / E. W. Grandin, P. Jarolim, S. A. Murphy, L. Ritterova, C. P. Cannon, E. Braunwald, D. A. Morrow // Clinical Chemistry. – 2011. – Vol. 58, Issue 1. – P. 267–273. doi: 10.1373/clinchem.2011.174359
14. Целуйко, В. И. Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність [Текст] / В. Й. Целуйко, Н. В. Матвійчук, К. Ю. Кіношенко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 77–81.
15. Целуйко, В. И. Галектин-3 у больных с фибрилляцией предсердий [Текст] / В. И. Целуйко, З. С. Вашакидзе, Т. В. Мотылевская, Н. А. Ополонская // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 45–49.
16. Целуйко, В. И. Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана [Текст] / В. И. Целуйко, А. В. Жадан, Э. Зедгинидзе // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 6. – С. 79–82.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Целуйко В. Й.
Дата надходження рукопису 30.03.2017*

Дагхар Самауиль, аспирант, кафедра кардиологии и функциональной диагностики, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, Украина, 61176
E-mail: samouel85@mail.ru

УДК: 577.125:616.36-003.826:577.112.3

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.100177

ВПЛИВ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ НА РІВЕНЬ МОДУЛЯТОРІВ СТЕАТОГЕНЕЗУ ТА ФІБРОГЕНЕЗУ У ЩУРІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

© **Н. В. Заїчко, Д. О. Некрут**

Досліджено вплив гіполіпідемічних засобів на рівень модюляторів стеатогенезу та фіброгенезу у щурів з неалкогольною жировою хворобою печінки, асоційованою з гіпергомоцистеїнемією. Показано, що препарат омега-3 поліненасичених жирних кислот ефективніше, порівняно з симвастатином, зменшує рівень профіброгенних медіаторів (гомоцистеїну, TNF- α), коригує дефіцит антифіброзних медіаторів (H2S, IGF-1), зменшує біохімічні ознаки стеатозу та фіброзу печінки

Ключові слова: *гомоцистеїн, гідроген сульфід, інсуліноподібний фактор росту-1, стеатоз, фіброз, симвастатин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти*

1. Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним із поширених хронічних захворювань, що в середньому охоплює біля 20 % популяції (із коливанням від 6,3 до 33 %) [2], зустрічається майже в усіх вікових групах із превалюванням серед осіб старших 45 років [1] і є вагомим фактором зростання смертності населення у зв'язку із розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [3]. З НАЖХП пов'язано біля 80 % випадків криптогенних цирозів та біля 6 % трансплантацій печінки [4].

НАЖХП часто поєднується з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ), яку розглядають як патогенетичний чинник акселерації печінкового стеато- та фіброгенезу у хворих на хронічні вірусні гепатити [5]. Порушення обміну метіоніну, дефіцит вітамінів групи В та фолієвої кислоти сприяють розвитку карнітинової недостатності та ектопії жирів у печінці [6].

Нещодавно встановлено, що розвиток стеатозу та фіброзу печінки може асоціюватись з порушенням продукції таких медіаторів як гідроген сульфід (H₂S) [7, 8] та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) [9].

H₂S синтезується в печінці в процесі метаболізму гомоцистеїну і проявляє властивості антиоксиданта, цитопротектора, вазодилатора, регулює аутофагію [10, 11]. IGF-1 контролює тканинний ріст, диференціацію та проліферацію гепатоцитів, ліпідний метаболізм, проявляє антиоксидантну та цитопротекторну дію [12, 13]. Роль вказаних модуляторів в патогенезі НАЖХП, асоційованої з ГГЦ, поки не з'ясована.

2. Обґрунтування дослідження

Сучасна стратегія фармакологічної корекції НАЖХП спрямована на зменшення оксидативного стресу, дисліпідемії та інших асоційованих метаболічних розладів, що засвідчено у рекомендаціях American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [14], адаптованій клінічній настанові «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [2] та УКПМД «Неалкогольний стеатогепатит» [15] за наказом МОЗ України від 06.11.2014 №826. Для корекції дисліпідемії пацієнтам з НАЖХП можуть призначатись статини та препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω-3 ПНЖК) [14, 15].

Між тим антистеатозна та антифіброзна ефективність гіполіпідемічних засобів залишається дискутабельною. Слід відзначити, що в окремих роботах у статинів та ω-3 ПНЖК відмічався гіпогомостейнемічний ефект.

Так, прийом ω-3 ПНЖК знижував рівень гомоцистеїну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [16], а прийом симвастатину супроводжувався зниженням рівня гомоцистеїну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [17], у осіб з важкою гіперхолестеролемією [18] та пацієнтів з первинною гіперліпідемією [19].

Тому виникає питання щодо лікувального ефекту гіполіпідемічних засобів за умов НАЖХП, асоційованої з ГГЦ.

3. Мета дослідження

Встановити вплив симвастатину та препарату ω-3 ПНЖК на рівень профіброгенних медіаторів (гомоцистеїну, TNF-α) та рівень медіаторів, що детермінують антифіброзний та репараційний потенціал печінки (H₂S та IGF-1) за умов експериментальної НАЖХП, асоційованої з ГГЦ.

4. Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на базі кафедри біологічної та загальної хімії та науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Дослідження проведено на 100 білих лабораторних щурах-самцях із початковою масою 210–280 г, розподілених на 7 дослідних груп (n=10) та 3 контрольних групи (n=10). Модель НАЖХП, асоційованої з ГГЦ, створювали у 7 груп щурів шляхом 60-добового застосування високожирової дієти

(54 % ккал за рахунок жирів, 29 % ккал за рахунок вуглеводів, 17 % ккал за рахунок протеїнів) із одночасним навантаженням тіолактоном гомоцистеїну (100 мг/кг в/шл) як описано раніше [20]. Через 60 діб частину щурів з НАЖХП+ГГЦ (група 2) та контрольної групи (група 1) виводили з дослідів. З 61-ої доби і до завершення дослідів 6 груп щурів з НАЖХП+ГГЦ були переведені на стандартну дієту (СД), що постачала 21 % ккал за рахунок жирів, 62 % ккал за рахунок вуглеводів, 17 % ккал за рахунок протеїнів. На цьому фоні тваринам 4-х груп упродовж 14 та 28 діб 1 раз на добу в/шл вводились гіполіпідемічні засоби – симвастатин (групи 5, 6) або препарат ω-3 ПНЖК (групи 7, 8). Симвастатин вводили в дозі 20 мг/кг маси щура на 1 % крохмальному гелі (1 мл/100 г маси), препарат ω-3 ПНЖК – в дозі 150 мг/кг маси (1,5 мл препарату змішували з 8,5 мл рафінованої соняшникової олії і вводили із розрахунку 0,1 мл/100 г маси), щурів груп порівняння (групи 3 та 4) отримували еквівалентну кількість розчинників (1 % крохмальний гель та рафіновану соняшкову олію). В дослідженні застосовані фармакопейні препарати симвастатину (Вазиліп) та ω-3 ПНЖК (Епадол-Нео). 1 капсула епадолу-нео містить 300 мг ейкозапентаєнової кислоти, 200 мг докозагексаєнової кислоти, 498 мг інших жирних кислот, 2 мг d-α-токоферолу.

Під час експериментів тварини перебували в стандартних умовах віварію, з 12-годинним світловим режимом день/ніч, при температурі 22±2 °С та відносній вологості повітря 50±5 %, воду і корм отримували ad libitum згідно нормативів. Всі дослідні виконані у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження», що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова. Тварин піддавали евтаназії шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (тіопентал натрію 100 мг/кг в/оч).

Сироватку отримували центрифугуванням цільної крові при 1500 об/хв 15 хв при 18–22 °С. Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при –20 °С до проведення дослідження. Вміст модуляторів печінкового стеато- та фіброгенезу – гомоцистеїну, туморнекротичного фактору альфа (TNF-α) та IGF-1 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами «Homocysteine EIA»; «Rat TNF-α ELISA Kit»; «m/r IGF-1-ELISA (IGFBP-blocked)»; відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Вміст H₂S в печінці визначали як описано у дослідженні [21]. Печінку перфузували холодним 1,15 % розчином KCl, наважку тканини гомогенізували протягом 1–2 хв. в охолодженому середовищі 0,01 M NaOH у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм) при

3000 об/хв. До 1 мл гомогенату додавали 250 мкл 50 % CCl_3COOH , центрифугували при 3000 об/хв 15 хв., відбирали супернатант і визначали вміст H_2S за реакцією з N,N -диметил-пара-фенілендіаміном в присутності FeCl_3 . Всі маніпуляції проводили в щільно закритих пластикових пробірках (для попередження втрат H_2S).

Для інших досліджень печінку гомогенізували в охолодженному середовищі 1,15 % KCl (відношення маса/об'єм 1:4) при 3000 об/хв (тефлон-скло). Центрифугували 30 хв при 600 g, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірки Еппендорфа і до проведення досліджень зберігали при -20°C . В гомогенатах печінки визначали вміст холестеролу (ХС) та тригліцеридів (ТГ) за наборами «Холестерин-Ф», «Тригліцериди-Ф». Вміст загальних фосфоліпідів визначали екстракційно-фотометричним методом за утворенням гідрофобного комплексу з феротіоціанатом амонію [22]. В якості маркера фіброзу в гомогенаті печінки визначали вміст гідроксипроліну за реакцією з пара-диметиламінобензальдегідом [23].

Обробку первинного матеріалу проводили за допомогою універсальних статистичних програм MS Excel, SPSS Statistics 22 for Windows. Визначали середнє значення, стандартні помилки. Для оцінки відмінностей показників застосовували при нормальному розподілі – параметричний t-критерій Ст'юдента, при відхиленні від нормального розподілу – непараметричний критерій U Мана-Уїтні, нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Зв'язок між показниками визначали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$.

5. Результати дослідження

Встановлено, що через 60 діб у щурів з НАЖХП+ГГЦ (група 2) ресструвались достовірно вищі рівні профіброгенних медіаторів в сироватці крові – гомоцистеїну (на 106 %) та $\text{TNF}\alpha$ (на 328,4 %), натомість спостерігалось суттєве зниження рівня антифіброзних медіаторів – IGF-1 в сироватці крові (на 41,4 %) та H_2S в печінці (на 40,0 %) відносно показників у щурів групи контролю (табл. 1). Застосування

СД упродовж 14 та 28 діб не викликало статистично значущих змін рівня гомоцистеїну, $\text{TNF}\alpha$, IGF-1 в сироватці крові на вмісту H_2S в печінці. В той же час, у щурів з НАЖХП+ГГЦ, які на фоні СД отримували гіполіпідемічні засоби виявлялись достовірні зміни рівнів вказаних модуляторів, які суттєво відрізнялись в групах симвастатину та препарату ω -3 ПНЖК.

Таблиця 1

Вплив симвастатину та ω -3 ПНЖК на рівень модуляторів стеатогенезу та фіброгенезу щурів з НАЖХП, асоційованої з ГГЦ ($M \pm m$, $n=10$)

Групи щурів		Показники сироватки крові			H_2S , мкг/г печінки
		Гомоцистеїн, мкмоль/л	$\text{TNF}\alpha$, пг/мл	IGF-1, нг/мл	
1	Контроль-1	5,68±0,49	7,61±0,52	297,2±12,7	5,12±0,33
	Контроль (14 діб)	5,62±0,48	7,52±0,54	301,1±8,92	5,09±0,25
	Контроль (28 діб)	5,57±0,51	7,66±0,58	304,3±13,4	5,15±0,24
2	НАЖХП+ГГЦ	11,7±0,43*	32,6±3,12*	174,1±5,96*	3,07±0,24*
3	НАЖХП+ГГЦ + СД (14 діб)	11,4±0,51*	31,7±2,22*	177,9±4,56*	3,18±0,18*
4	НАЖХП+ГГЦ + СД (28 діб)	11,2±0,46*	27,9±2,69*	180,2±6,55*	3,01±0,24*
	$p_{3,4}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5	НАЖХП+ГГЦ + симвастатин (14 діб)	11,1±0,55*	20,4±1,30*#	152,8±6,84*#	2,97±0,25*
	$p_{5,3}$	>0,05	<0,001	<0,05	>0,05
6	НАЖХП+ГГЦ + симвастатин (28 діб)	10,9±0,49*	18,8±1,00*#	129,6±7,82*#	3,22±0,19*
	$p_{6,4}$	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
	$p_{6,5}$	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
7	НАЖХП+ГГЦ + ω -3 ПНЖК (14 діб)	9,62±0,44*#	17,3±1,15*#	195,6±5,29*#	3,83±0,25*#
	$p_{7,3}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	$p_{7,5}$	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
8	НАЖХП+ГГЦ + ω -3 ПНЖК (28 діб)	7,89±0,67*#	15,8±0,94*#	228,3±11,5*#	4,25±0,24*#
	$p_{8,4}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	$p_{8,7}$	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
	$p_{8,6}$	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно групи 1 ($p < 0,05$); # – достовірність відмінностей відносно групи 2 ($p < 0,05$)

Так, застосування симвастатину не викликало вірогідних змін рівня гомоцистеїну в сироватці крові у щурів з НАЖХП+ГГЦ у різні терміни дослідження (групи 5 та 6). В той же час, у щурів груп 7 та 8, які отримували ω -3 ПНЖК, рівень гомоцистеїну був достовірно нижчим на 15,6 та 29,6 %, ніж у щурів в групах 3 та 4, а також нижчим на 13,3 та 27,6 %, ніж у щурів в групах 5 та 6.

Також препарат ω -3 ПНЖК більш ефективно коригував сироватковий рівень $\text{TNF}\alpha$, ніж симвастатин. На 14 та 28 добу лікування вміст $\text{TNF}\alpha$ в си-

роватці крові у щурів в групах 5 та 6 був нижчим на 35,6 і 32,5 %, а у щурів в групах 7 та 8 – нижчим на 45,4 і 43,4 %, ніж у щурів в групах 3 та 4, відповідно. Крім того, на 28 добу рівень TNF- α у щурів групи 8 (ω -3 ПНЖК) був достовірно нижчим (на 16,0 %), ніж у щурів групи 6 (симвастатин).

За НАЖХП, асоційованої з ГГЦ, застосування препарату ω -3 ПНЖК достовірно зменшувало дефіцит H_2S в печінці щурів на відміну від симвастатину. Так, у щурів груп 5 та 6 вміст H_2S в печінці суттєво не відрізнявся від такого у щурів груп 3 та 4. В той же час, у щурів груп 7 та 8 вміст H_2S був на 20,4 та 41,2 % вищим, ніж у щурів груп 3 та 4, та на 28,9 та 32,0 % вищим, ніж у щурів груп 5 та 6.

Однак найбільш суттєві міжгрупові відмінності були виявлені при аналізі сироваткового рівня IGF-1 – прийом симвастатину поглиблював його дефіцит, в той час як прийом препарату ω -3 ПНЖК сприяв його зменшенню у різні терміни досліджу. Так, рівень IGF-1 в сироватці крові у щурів груп 5 та 6 був на 12,2 та 25,6 % нижчим, а у щурів груп 7 та 8, навпаки, вищим на 12,3 та 31,1 %, ніж у щурів групи 2. Отже, на 14 та 28 добу лікування рівень IGF-1 у щурів, які отримували ω -3 ПНЖК, був достовірно вищим на 28,0 та 76,2 %, ніж у щурів, які отримували симвастатин.

Результати досліджень засвідчили, що в умовах НАЖХП, асоційованої з ГГЦ, препарат ω -3 ПНЖК істотно перевершував симвастатин за здатністю коригувати біохімічні зміни у печінці (табл. 2).

Так, у щурів з НАЖХП+ГГЦ (група 2) відмічалось достовірне підвищення вмісту ТГ (на 198,9 %) та ХС (на 63,7 %), зниження вмісту фосфоліпідів (на 28,9 %) та підвищення рівня гідроксипроліну (на 67,3 %) в печінці порівняно з групою контролю. Застосування СД 14 та 28 діб практично не впливало на біохімічні ознаки стеатозу та фіброзу печінки у щурів з НАЖХП+ГГЦ (групи 3 та 4).

Застосування симвастатину упродовж 14 та 28 діб викликало достовірне зменшення вмісту ХС (на 12,1 та 27,0 % відносно групи 2), але суттєво не впливало на вміст ТГ, фосфоліпідів та гідроксипроліну в печінці. За антистеатозним та антифіброзним ефектом препарат ω -3 ПНЖК достовірно перевер-

шував симвастатин: у щурів груп 7 та 8 вміст ТГ був достовірно нижчим на 11,3 та 34,9 %, а вміст гідроксипроліну нижчим на 13,5 та 28,3 %, ніж у щурів груп 5 та 6. Препарат ω -3 ПНЖК також забезпечував достовірне зменшення акумуляції ХС та підвищення вмісту фосфоліпідів в печінці у щурів з НАЖХП+ГГЦ станом на 28 добу лікування.

Таблиця 2

Вплив симвастатину та ω -3 ПНЖК на вміст ліпідів та гідроксипроліну в печінці щурів за НАЖХП, асоційованої з ГГЦ ($M \pm m$, $n=10$)

Групи щурів		Показники печінки, мкмоль /г тканини			
		ТГ	ХС	Фосфоліпіди	Гідроксипролін
1	Контроль-1	18,8 \pm 0,91	6,72 \pm 0,38	25,6 \pm 0,48	2,84 \pm 0,11
	Контроль-2 (14 діб)	19,1 \pm 0,83	6,87 \pm 0,36	27,5 \pm 1,18	2,78 \pm 0,12
	Контроль-3 (28 діб)	17,7 \pm 0,87	6,37 \pm 0,27	26,1 \pm 0,49	2,73 \pm 0,10
2	НАЖХП+ГГЦ	56,2 \pm 2,79*	11,0 \pm 0,53*	18,2 \pm 1,12*	4,75 \pm 0,24*
3	НАЖХП+ГГЦ + СД (14 діб)	55,9 \pm 2,85*	10,6 \pm 0,34*	19,8 \pm 1,95*	4,69 \pm 0,19*
4	НАЖХП+ГГЦ + СД (28 діб)	54,1 \pm 2,68*	10,2 \pm 0,46*	19,3 \pm 1,12*	4,57 \pm 0,18*
	$P_{3,4}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
5	НАЖХП+ГГЦ + симвастатин (14 діб)	53,8 \pm 2,77*	9,67 \pm 0,41* [#]	20,2 \pm 1,65*	4,31 \pm 0,14*
	$P_{5,3}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6	НАЖХП+ГГЦ + симвастатин (28 діб)	49,6 \pm 3,25*	8,03 \pm 0,37* [#]	21,0 \pm 1,46*	4,48 \pm 0,16*
	$P_{6,4}$	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	$P_{6,5}$	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
7	НАЖХП+ГГЦ + ω -3 ПНЖК (14 діб)	47,7 \pm 2,79* [#]	9,92 \pm 0,34*	22,3 \pm 0,84* [#]	3,73 \pm 0,20* [#]
	$P_{7,3}$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	$P_{7,5}$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
8	НАЖХП+ГГЦ + ω -3 ПНЖК (28 діб)	32,3 \pm 2,12* [#]	8,43 \pm 0,38* [#]	23,0 \pm 1,16* [#]	3,21 \pm 0,14* [#]
	$P_{8,4}$	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	$P_{8,7}$	<0,01	<0,05	>0,05	<0,05
	$P_{8,6}$	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05

Примітки: * – достовірність відмінностей відносно групи 1 ($p < 0,05$); [#] – достовірність відмінностей відносно групи 2 ($p < 0,05$)

Кореляційний аналіз підтвердив, що зниження рівня IGF-1 достовірно асоціюється з підвищенням рівня гомоцистеїну ($r_{sp} = 0,62$, $p < 0,01$) та TNF α в сироватці крові ($r_{sp} = -0,40$, $p < 0,05$); зниженням вмісту H_2S ($r_{sp} = -0,47$, $p < 0,05$) та підвищенням вмісту ТГ і гідроксипроліну ($r_{sp} = -0,47$; $-0,54$, $p < 0,05$) в печінці. Поглиблення дефіциту IGF-1 під впливом статинів є потенційним чинником, який може погіршувати їх фармакотерапевтичну дію за умов НАЖХП, асоційованої з ГГЦ.

6. Обговорення результатів дослідження

Таким чином, виявлені відмінності впливу гіполіпідемічних засобів на модулятори стеатогенезу та фіброгенезу в цілому узгоджуються з їх здатністю коригувати біохімічні порушення в печінці за умов експериментальної НАЖХП, асоційованої з ГГЦ.

Механізми впливу статинів та ω -3 ПНЖК на рівень гомоцистеїну, IGF-1 і, особливо на обмін H_2S , поки не з'ясовані. В одному дослідженні засвідчено, що ω -3 ПНЖК можуть впливати на експресію генів *Bhmt* та *Cbs*, які контролюють синтез ензимів утилізації гомоцистеїну [24]. В культурі клітин ω -3 ПНЖК (особливо докозогексаєнова кислота) виявляли здатність підвищувати експресію окремих ензимів метаболізму гомоцистеїну (метилентетрагідрофолатредуктази, цистатіонін- γ -ліази) [25, 26]. В культурі клітин гепатоми симвастатин підвищував експресію ензиму шляху реутилізації гомоцистеїну – метилентетрагідрофолатредуктази [27]. З іншого боку, в культурі тканин гомоцистеїн суттєво модифікував антиатерогенний та протизапальний ефект статинів шляхом пригнічення експресії апоА1 протеїнів та посилення експресії нуклеарного фактора каппа В [27]. У пацієнтів з дисліпідемією зниження рівня гомоцистеїну відмічалось лише при тривалому застосуванні симвастатину у високих дозах (80 мг) [18]. Показано, що *in vitro* статини здатні впливати на IGF-1-залежний сигналінг через інгібування експресії [28] та порушення післятрансляційного ізопренілювання і глікозилування рецепторів до IGF-1 [29–31].

В одному з досліджень засвідчено, що збагачення дієти ω -3 ПНЖК викликало підвищення секреції IGF-1 у тварин [32]. Застосування ω -3 ПНЖК викликало підвищення рівня IGF-1 в крові у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією [33].

Отже, застосування препаратів ω -3 ПНЖК є потенційно перспективним напрямком підвищення антифіброзного та репараційного потенціалу гепатоцитів за умов НАЖХП, асоційованої з ГГЦ. Механізми впливу ω -3 ПНЖК на систему IGF-1 та H_2S за різних патологічних станів потребують подальших досліджень.

7. Висновки

1. У щурів з НАЖХП, асоційованою з ГГЦ, застосування симвастатину не викликало гіпогомоцистеїнового ефекту. В той же час, на 14 та 28 добу у щурів, які отримували ω -3 ПНЖК, рівень гомоцистеїну був достовірно нижчим на 15,6 та 29,6 %, ніж в групах порівняння, та на 13,3 та 27,6 % нижчим, ніж у щурів, лікованих симвастатином.

2. Препарат ω -3 ПНЖК більш ефективно коригував сироватковий рівень TNF α , ніж симвастатин. На 14 та 28 добу лікування вміст TNF α в сироватці крові у щурів, лікованих симвастатином, був нижчим на 35,6 і 32,5 %, а у щурів, лікованих препаратом ω -3 ПНЖК – нижчим на 45,4 і 43,4 %, ніж у щурів в групах порівняння. На 28 добу рівень TNF- α у щурів, лікованих ω -3 ПНЖК був достовірно нижчим (на 16,0 %), ніж у щурів, лікованих симвастатином.

3. За НАЖХП, асоційованої з ГГЦ, застосування препарату ω -3 ПНЖК достовірно зменшувало дефіцит H_2S в печінці щурів, на відміну від симвастатину. Через 14 та 28 діб у щурів, лікованих препаратом ω -3 ПНЖК, вміст H_2S був на 28,9 та 32,0 % вищим, ніж у щурів, лікованих симвастатином.

4. У щурів з НАЖХП, асоційованою з ГГЦ, при застосуванні препарату ω -3 ПНЖК реєструвалось підвищення рівня IGF-1 в сироватці крові (на 12,3–31,1 %) і його зниження (на 12,2–25,6 %) при застосуванні симвастатину відносно групи порівняння. Рівень IGF-1 у щурів, лікованих препаратом ω -3 ПНЖК, був достовірно вищим на 28,0 та 76,2 % ($p < 0,05$), ніж у щурів, лікованих симвастатином, через 14 та 28 діб.

5. За НАЖХП, асоційованої з ГГЦ, застосування симвастатину викликало достовірне зменшення вмісту ХС (на 12,1–27,0 %), але не впливало на вміст ТГ, фосфоліпідів та гідроксипроліну в печінці щурів. У щурів, лікованих препаратом ω -3 ПНЖК, вміст ТГ був достовірно нижчим (на 11,3–34,9 %), а вміст гідроксипроліну нижчим (на 13,5–28,3 %), ніж у щурів, лікованих симвастатином, у різні терміни дослідження. Також препарат ω -3 ПНЖК забезпечував достовірне зменшення вмісту ХС та підвищення вмісту фосфоліпідів в печінці щурів з НАЖХП, асоційованою з ГГЦ.

Література

1. Бабак, О. Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему, оптимизация терапии [Текст] / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Гастроэнтерология. – 2012. – № 5. – С. 68–70.
2. Неалкогольна жирова хвороба печінки [Текст]. – Наказ МОЗ України, 2014. – № 826 – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_AKN_ANGHP.pdf
3. Ahmed, M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015 [Text] / M. Ahmed // World Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 7, Issue 11. – P. 1450. doi: 10.4254/wjh.v7.i11.1450
4. Величко, В. І. Ожиріння й неалкогольна жирова хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря [Текст] / В. І. Величко, Л. І. Колотвіна, А. М. Гур'єв, А. О. Клотвін // Медицина транспорту України. – 2014. – № 1. – С. 79–82.
5. Пентюк, Н. О. Метаболічні предиктори фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити [Текст] / Н. О. Пентюк // Експериментальна та клінічна медицина. – 2011. – № 1 (50). – С. 134–138.
6. Звягинцева, Т. Д. Неалкогольний стеатогепатит и методы патогенетической коррекции [Текст] / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глушенко // Міжнародний медичний журнал. – 2014. – Т. 20, № 2 (78). – С. 29–32.
7. Пентюк, Н. О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування СС14-індукованого фіброзу печінки у щурів [Текст] / Н. О. Пентюк // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 33–37.

8. Tan, G. Hydrogen Sulfide Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity, Liver Cirrhosis and Portal Hypertension in Rats [Text] / G. Tan, S. Pan, J. Li, X. Dong, K. Kang, M. Zhao et. al. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, Issue 10. – P. e25943. doi: 10.1371/journal.pone.0025943
9. Zhang, Q. Expression and significance of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in hepatocyte steatosis model [Text] / Q. Zhang, Z. X. Zhang, Q. Fang et. al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2012. – Vol. 20, Issue 3. – P. 196–200.
10. Zaichko, N. V. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role [Text] / N. V. Zaichko // The Ukrainian Biochemical Journal. – 2014. – Vol. 86, Issue 5. – P. 5–25. doi: 10.15407/ubj86.05.005
11. Sun, L. Hydrogen sulfide reduces serum triglyceride by activating liver autophagy via the AMPK-mTOR pathway [Text] / L. Sun, S. Zhang, C. Yu, Z. Pan, Y. Liu, J. Zhao et. al. // American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol. 309, Issue 11. – P. E925–E935. doi: 10.1152/ajpendo.00294.2015
12. Inzaghi, E. Insulin-like growth factors (IGF-I and -II): new actors in the development of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / E. Inzaghi, S. Cianfarani, V. Nobili // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2014. – Vol. 9, Issue 3. – P. 193–195. doi: 10.1586/17446651.2014.900438
13. Aguirre, G. A. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome [Text] / G. A. Aguirre, J. Rodriguez De Ita, R. G. de la Garza, I. Castilla-Cortazar // Journal of Translational Medicine. – 2016. – Vol. 14, Issue 1. doi: 10.1186/s12967-015-0762-z
14. Chalasani, N. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl, E. M. Brunt, K. Cusi et. al. // The American Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 107, Issue 6. – P. 811–826. doi: 10.1038/ajg.2012.128
15. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит [Текст]. – Наказ МОЗ України, 2014. – № 826 – Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatuty/2014_826_YKPMND_NSTPT.pdf
16. Pooya, S. The efficacy of omega-3 fatty acid supplementation on plasma homocysteine and malondialdehyde levels of type 2 diabetic patients [Text] / S. Pooya, M. D. Jalali, A. D. Zajary, A. Saedisomeolia, M. R. Eshraghian, F. Toorang // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2010. – Vol. 20, Issue 5. – P. 326–331. doi: 10.1016/j.numecd.2009.04.002
17. Соболева, Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина [Текст] / Е. В. Соболева // РМЖ. – 2007. – № 5. – С. 340.
18. Vladimirova-Kitova, L. G. Effect of Moderate and High-Dose Simvastatin on Asymmetric Dimethylarginine-Homocysteine Metabolic Pathways in Patients with Newly Detected Severe Hypercholesterolemia [Text] / L. G. Vladimirova-Kitova, T. I. Deneva, B. Marinov // Cardiovascular Therapeutics. – 2010. – Vol. 29, Issue 5. – P. 340–348. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00149.x
19. Jiang, S. Effect of Simvastatin on Plasma Homocysteine Levels and Its Modification by MTHFR C677T Polymorphism in Chinese Patients with Primary Hyperlipidemia [Text] / S. Jiang, Q. Chen, S. A. Venners, G. Zhong, Y.-H. Hsu, H. Xing et. al. // Cardiovascular Therapeutics. – 2013. – Vol. 31, Issue 4. – P. e27–e33. doi: 10.1111/1755-5922.12002
20. Некрут, Д. О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів [Текст] / Д. О. Некрут // Вісник морфології. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 40–45.
21. Wilinski, B. Carvedilol Induces Endogenous Hydrogen Sulfide Tissue Concentration Changes in Various Mouse Organs [Text] / B. Wilinski, J. Wilinski, E. Somogyi, J. Piotrowska, M. Goralska, B. Macura // Folia Biologica. – 2011. – Vol. 59, Issue 3. – P. 151–155. doi: 10.3409/fb59_3-4.151-155
22. Пентюк, А. А. Определение фосфолипидов по образованию гидрофобного комплекса с феротиоцианатом аммония [Текст] / А. А. Пентюк, В. И. Гуцол, О. А. Яковлева // Лаб. дело. – 1987. – № 6. – С. 457–459.
23. Siddiqi, N. J. Investigation into the Distribution of Total, Free, Peptide-bound, Protein-bound, Soluble-and Insoluble-Collagen Hydroxyproline in Various Bovine Tissues [Text] / N. J. Siddiqi, A. S. Alhomida // BMB Reports. – 2003. – Vol. 36, Issue 2. – P. 154–158. doi: 10.5483/bmbrep.2003.36.2.154
24. Martinez-Vega, R. Long-term omega-3 fatty acid supplementation prevents expression changes in cochlear homocysteine metabolism and ameliorates progressive hearing loss in C57BL/6J mice [Text] / R. Martinez-Vega, T. Partearroyo, N. Vallecillo, G. Varela-Moreiras, M. A. Pajares, I. Varela-Nieto // The Journal of Nutritional Biochemistry. – 2015. – Vol. 26, Issue 12. – P. 1424–1433. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.07.011
25. Huang, T. Docosahexaenoic acid decreases plasma homocysteine via regulating enzyme activity and mRNA expression involved in methionine metabolism [Text] / T. Huang, M. L. Wahlqvist, D. Li // Nutrition. – 2010. – Vol. 26, Issue 1. – P. 112–119. doi: 10.1016/j.nut.2009.05.015
26. Huang, T. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism [Text] / T. Huang, M. L. Wahlqvist, D. Li // Nutrition Journal. – 2012. – Vol. 11, Issue 1. doi: 10.1186/1475-2891-11-6
27. Mikael, L. G. Homocysteine modulates the effect of simvastatin on expression of ApoA-I and NF- B/iNOS [Text] / L. G. Mikael, R. Rozen // Cardiovascular Research. – 2008. – Vol. 80, Issue 1. – P. 151–158. doi: 10.1093/cvr/cvn157
28. Sekine, Y. Simvastatin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via down-regulation of the insulin-like growth factor 1 receptor [Text] / Y. Sekine, Y. Furuya, M. Nishii, H. Koike, H. Matsui, K. Suzuki // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – Vol. Vol. 72, Issue 2. – P. 356–361. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.05.043
29. Shibata, T. Fluvastatin attenuates IGF-1-induced ERK1/2 activation and cell proliferation by mevalonic acid depletion in human mesangial cells [Text] / T. Shibata, M. Tamura, N. Kabashima, R. Serino, M. Tokunaga, M. Matsumoto et. al. // Life Sciences. – 2009. – Vol. 84, Issue 21-22. – P. 725–731. doi: 10.1016/j.lfs.2009.02.022

30. Forbes, K. Statins inhibit insulin-like growth factor action in first trimester placenta by altering insulin-like growth factor 1 receptor glycosylation [Text] / K. Forbes, V. K. Shah, K. Siddals, J. M. Gibson, J. D. Aplin, M. Westwood // MHR: Basic science of reproductive medicine. – 2014. – Vol. 21, Issue 1. – P. 105–114. doi: 10.1093/molehr/gau093

31. Jang, H. Statin induces apoptosis of human colon cancer cells and downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor via proapoptotic ERK activation [Text] / H. Jang, E. Hong, S. Park, H. Byun, D. Koh, M. Choi et. al. // Oncology Letters. – 2016. – Vol. 12, Issue 1. – P. 250–256. doi: 10.3892/ol.2016.4569

32. Tran, L. V. Effect of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid enriched diet on plasma IGF-1 and testosterone concentration, puberty and semen quality in male buffalo [Text] / L. V. Tran, B. A. Malla, A. N. Sharma, S. Kumar, N. Tyagi, A. K. Tyagi // Animal Reproduction Science. – 2016. – Vol. 173. – P. 63–72. doi: 10.1016/j.anireprosci.2016.08.012

33. Gholamhosseini, S. ω -3 fatty acid differentially modulated serum levels of IGF1 and IGFBP3 in men with CVD: A randomized, double-blind placebo-controlled study [Text] / S. Gholamhosseini, E. Nematipour, A. Djazayeri, M. H. Javanbakht, F. Koohdani, M. Zareei, M. Djalali // Nutrition. – 2015. – Vol. 31, Issue 3. – P. 480–484. doi: 10.1016/j.nut.2014.09.010

Дата надходження рукопису 04.04.2017

Наталя Валентинівна Заїчко, доктор медичних наук, завідувач кафедри, кафедра біологічної та загальної хімії, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: nzaichko@mail.ru

Дар'я Олександрівна Некрут, аспірант, кафедра клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018
E-mail: ilchdaria@gmail.com

УДК 618.14-089.85-089.168.1-036.863

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.99291

ВПЛИВ НА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД РАННЬОЇ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПРИ АБДОМІНАЛЬНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

© О. С. Лашкул

У дослідженні взяли участь 41 хвора, які були розділені на дві групи. В основній групі (19 хворих) застосовували протокол ранньої мультимодальної реабілітації. У контрольній групі (22 хворі) використовували традиційний периопераційний режим. Запропонований комплекс заходів є одним із шляхів реалізації концепції fast track хірургії при гінекологічних операціях. Подібний підхід дозволяє домогтися ранньої виписки, що несе в собі, без сумніву, прямий економічний ефект і значно збільшує престиж лікаря та медичної установи
Ключові слова: мультимодальна стратегія, лапаротомія, гістеректомія, знеболення, епідуральна аналгезія, севофлюран, перистальтика, активізація

1. Вступ

Оскільки головною причиною всіх виникаючих післяопераційних проблем є операційна травма, завдання лікарів це мінімізація ступеня хірургічної агресії і наслідків для пацієнта. Це може бути досягнуто лише в результаті злагодженої роботи хірурга та анестезіолога [1].

Показаннями до операції, головним чином, є міоми і нерегулярні маткові кровотечі. Хірургічний доступ при гістеректомії може бути абдомінальним, вагінальним, лапароскопічним або вагінальним з лапароскопічною підтримкою [1]. Більшість гінекологів продовжують застосовувати при гістеректомії абдомінальний доступ, якщо пухлина матки великих розмірів, є ймовірність малігнізації і потрібна ревізія органів черевної порожнини [2]. Проте, вплив ранньої реабілітації при абдомінальній гістеректомії досі залишається маловивченим [1].

2. Обґрунтування дослідження

Прискорене відновлення після операцій (Enhanced recovery after surgery – ERAS) або «fast-track surgery – FTS» – це концепція, що передбачає комплекс заходів в периопераційному періоді, спрямованих на зменшення термінів госпіталізації і реабілітації після планових хірургічних втручань [3]. Кожний з цих заходів окремо, згідно з принципами доказової медицини, робить позитивний вплив на процес відновлення, а концепція ERAS має на увазі їх комплексне використання [4]. Найбільш ефективним є застосування стандартизованого анестезіологічного протоколу ведення пацієнтів з використанням методів регіонарної анестезії [5]. Регіонарна анестезія має цілий ряд фізіологічних переваг, таких як поліпшення перфузії міокарда, зниження ендокринної стресової реакції, поліпшення перфузії тканин, менше інгібування діафрагмальної активності,