

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-05

УДК: 616.36-003.826:615.036.8

ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ

Півторак К.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: ek3727@gmail.com

Статтю отримано 10 квітня 2019 р.; прийнято до друку 5 травня 2019 р.

Анотація. Для впливу на функціональний стан печінки при стеатогепатиті пропонується призначення метаболічних коректорів. Мета роботи - оцінити вплив біологічно активної сполуки ангіолін на маркери цитолізу та білоксинтезуючої функції печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті. Експериментальні дослідження проведені на 110 білих нелінійних щурах-самцях зрілого віку, з масою на початок експерименту 180-200 г. Створювали модель неалкогольного стеатогепатиту, для чого щурів протягом 8 тижнів утримували на гіперкалорійній дієті з високим вмістом жирів та високим вмістом холестерину. Частину тварин після створення моделі переводили на стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту та протягом 4 тижнів вводили біологічно активну сполуку Ангіолін. У сироватці крові визначали за уніфікованими загальноприйнятими методиками: активність ферментних маркерів цитолізу - аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ). Білоксинтезуючу функцію печінки оцінювали за рівнем загального білка та альбуміну. Статистичний аналіз отриманих результатів проведений із застосуванням ліцензійної програми "STATISTICA 8" фірми Statsoft. При створенні моделі неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів відбувалося збільшення індексу маси тіла, виявлялася вища активність АЛТ, АСТ, ГГТ і нижча концентрація загального білка та альбуміну в сироватці крові у порівнянні з інтактними тваринами. Виявлений зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між індексом маси тіла та концентрацією загального білка, а також альбуміну у сироватці крові. Встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між величиною активності АЛТ та концентрацією загального білка, а також альбуміну у сироватці крові. Застосування ангіоліну сприяло підвищенню концентрації загального білка та альбуміну у сироватці крові, збільшенню коефіцієнта альбумін/глобулін, зменшенню показників цитолізу. Зроблений висновок, що біологічно активна сполука ангіолін позитивно впливає на показники цитолізу та білоксинтезуючої функції печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, лікування, ангіолін.

Вступ

Згідно сучасним уявленням найбільш значущими метаболічними захворюваннями печінки є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) і стеатогепатит (НАСГ), патогенез яких включає окислювальний стрес, запалення, порушення проліферації гепатоцитів, ендотеліальну дисфункцію [13]. Механізми прогресування стеатозу в стеатогепатит зв'язані з накопиченням ліпідів у гепатоцитах, шкідливою дією процесів вільнорадикального окислення ліпідів, порушенням структури клітин печінки [23]. Синдром цитолізу спостерігається у зв'язку з порушення проникності клітинних мембран, їх деструкції, дестабілізації мембран органел, що негативно впливає на метаболічні та функціональні можливості печінки [6]. Пошкодження печінки призводять до зниження її білоксинтетичної функції, що веде до порушення білкового гомеостазу організму. У сучасній літературі з'явилися повідомлення, що НАЖХП тісно пов'язана з ендотеліальною дисфункцією [20] та призводить до кардіоваскулярних ускладнень, незалежно від ожиріння, гіпертонії та інших факторів ризику [14]. Твердження основані на метааналізі семи перехресних досліджень, у яких відмічають кореляції збільшення товщини інтими сонної артерії та збільшення поширеності атеросклеротичних бляшок сонних артерій з ураженням структури печінки при НАЖХП [17].

Відсутність препарату, схваленого спеціально для

лікування НАЖХП, призвело до швидкої еволюції в області фармакологічної терапії цього захворювання [19]. У доклінічних і клінічних дослідженнях вивчається багато біологічно активних сполучень [18]. До них відносяться кілька препаратів, які пригнічують запалення, апоптоз, відкладення і стабілізацію фіброзу. Серед них є нові класи сполук, такі як агоністи фактора росту фібробластів, інгібітори печінкового ліпогенезу, метаболічні коректори НАЖХП [21]. З метою усунення ендотеліальної дисфункції широко застосовують донатори NO [22]. Часто використовують препарати, що містять L-аргінін [2]. Проте відмічена недостатня ефективність проведеної терапії у хворих на НАЖХП, оскільки відбувається прогресування метаболічних та мікроциркуляторних розладів.

Для реального впливу на функціональний стан печінки пропонують призначення метаболічних коректорів [1], котрі здатні вплинути та оптимізувати процеси ліпідного та вуглеводного обміну [11]. З цією метою запропонована комплексна терапія хворих на НАСГ на фоні ожиріння за коморбідності з ІХС, що включає мельдоній та фенілпірацетам (Ентроп) [9]. Вона сприяла усуненню основних біохімічних синдромів НАСГ (цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення), ендогенної інтоксикації, відновленню функціонального стану печінки. Позитивні метаболічні ефекти комплексної терапії S-аденозилметіоніном та мельдонієм відмічені при лікуванні

НАСГ тлі ожиріння та хронічної хвороби нирок [10].

Останнім часом широкого використання набув гепато- та кардіопротектор тіотриазолін, який має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, імунокоригуючу й анаболічну дію. Засіб є похідним 3-тіо-4-*R*-5-*R*1-1,2,4-триазолу, що знижує рівень жирової інфільтрації та сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує у них білковий, вуглеводний, ліпідний і пігментний обмін [3]. Виявлена ендотеліопротекторна дія тіотриазоліну при лікуванні коморбідних станів хворих на НАЖХП [8]. Після комплексного лікування НАЖХП з додаванням тіотриазоліну відмічають поліпшення якості життя хворих [7]. Комплексна терапія хворих на НАЖХП тіотриазоліном та *L*-лізином есцинатом є ефективним способом усунення ендотеліальної дисфункції [5].

Останнім часом синтезовано нову біологічно активну сполуку *L* - лізину 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (робоча назва "Ангіолін"), яка поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і *L*-лізину есцинату. Виявлено протиішемічні, кардіопротективні, нейропротективні, антиоксидантні та протизапальні властивості при застосуванні [12]. Застосування біологічно активної сполуки Ангіоліну в комплексному лікуванні НАЖХП є раціональним з точки зору його впливу на метаболічні процеси, що відбуваються в печінці, та з метою корекції ендотеліальної дисфункції, профілактики серцево-судинних ускладнень.

Мета роботи - оцінити вплив біологічно активної сполуки Ангіолін на маркери цитолізу та білоксинтетичної функції печінки при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження проведені на 110 білих нелінійних щурах-самцях зрілого віку, з масою на початок експерименту 180-200 г. На проведення експерименту отриманий дозвіл комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 5 від 27 березня 2014 року). Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 2005), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених п'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). До початку експериментів тварин витримували на карантині протягом 10 діб. У цей період тварини отримували повноцінну стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту. В подальшому тварин розподілили на 2 групи: контрольну - 30 інтактних тварин, яким продовжували згодовувати ту ж дієту, та дослідну - 80 щурів, яким створювали модель НАСГ, для чого протягом 8 тижнів утримували на гіперкалорійній дієті з високим вмістом жирів та високим вмістом холестерину, що містила близько 30 % жиру (переважно насичені ліпіди) з додаванням холестерину (отримували змішуван-

ням 2 г холестерину та 10 г свинячого сала з 88 г гранул нормального збалансованого раціону) [15]. Тварини контрольної групи перебували в аналогічних умовах із тваринами дослідної групи.

Після створення моделі НАСГ тварин дослідної групи розподілили ще на п'ять груп. Тварин першої дослідної групи (10 щурів) виводили з дослідів та проводили необхідні біохімічні та морфологічні дослідження. Тварин другої дослідної групи (20 щурів) продовжували утримувати на високожировій дієті, проте ще додатково виводили протягом 4 тижнів біологічно активну сполуку Ангіолін в дозі 50 мг на кг маси тіла (доведену розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочеревинно. Тварин третьої дослідної групи (10 щурів) теж продовжували утримувати на високожировій дієті, але вводили додатково протягом 30 днів лише розчин Рінгера-Локка (25 мл/кг) внутрішньоочеревинно. Тварини четвертої дослідної дослідної групи (20 щурів) після створення моделі НАСГ отримували повноцінну стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту протягом 4 тижнів. Тваринам п'ятої дослідної групи (20 щурів) після створення моделі НАСГ, крім повноцінної стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти, протягом 4 тижнів вводили біологічно активну сполуку Ангіолін в дозі 50 мг на кг маси тіла (доведений розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочеревинно.

Під час проведення експерименту проводилося регулярне щотижневе зважування тварин з відстеженням динаміки зміни маси тіла щурів у грамах (г). Довжина тіла (від носа до анусу) визначалася у сантиметрах (см) у всіх щурів. Масу тіла і довжину тіла використовували для визначення індексу маси тіла (ІМТ). ІМТ розраховували за формулою [16]:

$$\text{ІМТ (г/см}^2\text{)} = \text{Маса тіла} / (\text{Довжина тіла})^2.$$

У всіх тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) здійснювали забір крові для біохімічного дослідження. Кров центрифугували 15 хв. при 1500 г. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Ерпендорф і зберігали при -20°C до проведення дослідження. У сироватці крові визначали за уніфікованими загальноприйнятими методиками: активність ферментних маркерів цитолізу - аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП). Білоксинтезуючу функцію печінки оцінювали за рівнем загального білка за біуретовою реакцією й альбуміну за реакцією з бромкрезоловим зеленим [4].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений із застосуванням ліцензійної програми "STATISTICA 8" фірми Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Нормальність розподілу перевіряли з використанням тесту Колмогорова-Смірнова. У зв'язку з асиметричним розподілом використовували непараметричний ранговий *U*-критерій Манна-Уїтні. Статистичну значущість різниці між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Результати досліджень свідчать про те, що використання високожирової дієти протягом 8 тижнів призвело до зміни маси дослідних щурів. Маса тіла щурів становила $340,3 \pm 5,6$ г. Через 4 тижні після створення моделі НАСГ маса щурів зросла до $382,4 \pm 3,3$ г. ІМТ в порівнянні з тваринами контрольної групи статистично значуще зріс і становив $0,82$ г/см² та $0,86$ г/см² відповідно (рис. 1). При згодовуванні після створення моделі НАСГ повноцінної стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти маса щурів була $326,7 \pm 7,5$ г, а при застосуванні додатково ще біологічно активної сполуки ангіолін маса щурів була $311,0 \pm 3,6$ г, що статистично значуще менше, ніж у всіх інших групах дослідження.

Встановлено також, що у тварин після створення моделі НАСГ розвивається синдром цитолізу та порушення синтезу білків. Доведено достовірне підвищення активності АЛТ, яка становила $111,55 \pm 4,02$ Од/л, що на 26,12% більше, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,001$). На 22,49% вищою була активність АСТ, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,05$). Згодовування після створення моделі НАСГ повноцінної стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти показало меншу активність АЛТ на 14,38%, а АСТ на 13,12%, порівняно з тваринами, що перебували на ВЖД. При застосуванні

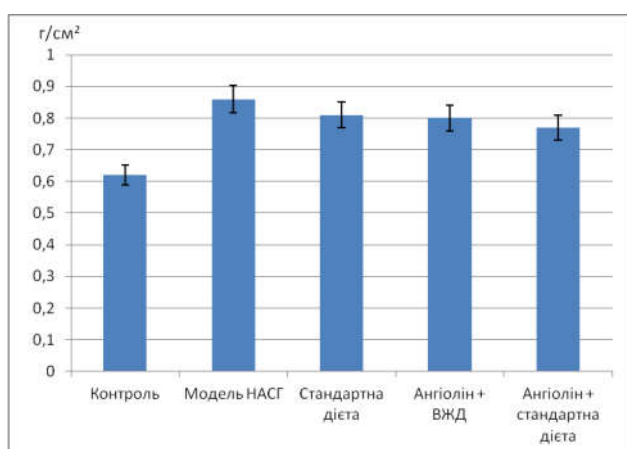


Рис. 1. Зміни ІМТ після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту у щурів та його корекції.

додатково біологічно активної сполуки ангіолін активність АЛТ стала меншою на 33,61%, а АСТ на 28,61% ($p < 0,05$), порівняно з нелікованими тваринами з моделлю НАСГ. Активність ГГТП при створенні моделі НАСГ досягала $2,05 \pm 0,04$ Од/л, що у 1,51 рази вище, ніж у контрольних тварин. При використанні повноцінної стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти активність ГГТП була меншою та становила $1,73 \pm 0,03$ Од/л, що менше на 15,61% ($p < 0,001$). При застосуванні ангіоліну разом з стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою активність ГГТП становила $1,38 \pm 0,03$ Од/л, що статистично значуще менше вищевказаних показників.

При дослідженні білоксинтезуючої функції печінки після створення моделі НАСГ виявили статистично значуще нижчі показники загального білка (на 15,98%, а також альбуміну в сироватці крові (на 33,39%), порівняно з тваринами контрольної групи. При введенні ангіоліну та продовженні згодовування ВЖД рівень загального білка дещо підвищився, але був нижчим на 8,85% порівняно з тваринами контрольної групи. Схожий вплив спостерігався і при визначенні вмісту альбуміну. Вміст альбумінів порівняно з тваринами з моделлю НАСГ без лікування був більшим при введенні Ангіоліну (на 16,68%, $p < 0,05$). При введенні Ангіоліну разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою був більшим на 30,07% ($p < 0,05$) та наближався до такого рівня, як у інтактних тварин. При застосуванні Ангіоліну зареєстрували більший коефіцієнт альбуміні/глобуліни (табл. 1).

При створенні моделі НАСГ та його корекції нами визначені кореляційні зв'язки між показниками білоксинтезуючої функції печінки, синдрому цитолізу та масою тіла досліджуваних тварин. Так, зареєстровані достовірні зворотні зв'язки середньої сили між рівнем загального білка у сироватці крові та ІМТ (рис. 2), між рівнем альбуміну в сироватці крові та ІМТ. Коефіцієнти кореляції 0,54 та 0,52, відповідно, при $p = 0,0000$.

Встановлені достовірні зворотні сильні зв'язки між рівнем загального білка у сироватці крові та АЛТ (рис. 3), між рівнем альбуміну в сироватці крові та АЛТ. Коефіцієнт кореляції 0,83 та 0,85 при $p = 0,0000$.

Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують патогенетичний вплив досліджуваних елементів у розвиток

Таблиця 1. Характеристика білоксинтезуючої функції печінки у щурів з моделлю НАСГ і після корекції ангіоліном та ангіоліном разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою ($M \pm m$).

| | Інтактні щури (n=10) | Щури з моделлю НАСГ | | | |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|---|
| | | Без лікування (n=10) | Стандартна дієта (n=10) | Корекція Ангіоліном (n=20) | Корекція Ангіоліном + стандартна дієта (n=20) |
| Загальний білок (г/л) | $82,49 \pm 0,87\#$ | $69,31 \pm 2,14^*$ | $72,71 \pm 2,32^*$ | $75,19 \pm 2,92^*\#$ | $81,38 \pm 1,68\#\&$ |
| Альбуміни (г/л) | $49,18 \pm 0,94\#\&$ | $32,76 \pm 1,69^*\&$ | $37,78 \pm 1,45^*$ | $39,32 \pm 1,35^*\#$ | $46,85 \pm 2,05\#\&$ |
| Коефіцієнт альбуміні/глобуліни | $1,49 \pm 0,11\#\&$ | $0,9 \pm 0,07^*$ | $1,09 \pm 0,10^*$ | $1,11 \pm 0,10^*\#$ | $1,36 \pm 0,09\#\&$ |

Примітки: * - статистично значуща різниця з показниками в інтактних тварин ($p < 0,05$); # - статистично значуща різниця з показниками у тварин з моделлю НАСГ без лікування ($p < 0,05$); & - статистично значуща різниця з показниками у тварин з моделлю НАСГ, яким протягом 28 днів згодовували повноцінну стандартну дієту ($p < 0,05$).

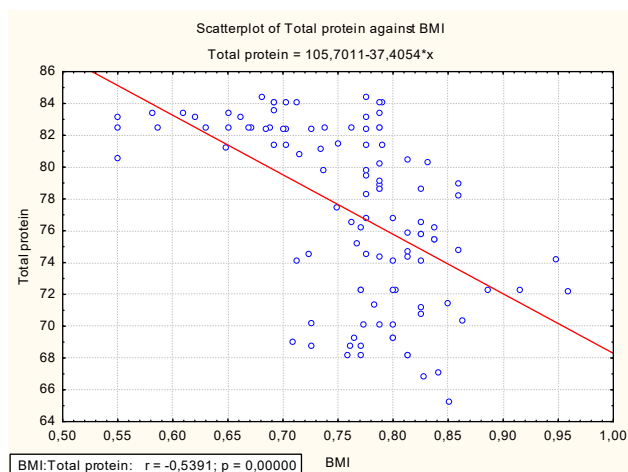


Рис. 2. Взаємозв'язок показників індексу маси тіла та концентрації загального білка у сироватці крові щурів після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту та його корекції.

хвороби.

Отримані результати експерименту показали, що досліджувана сполука ангіолін має перспективи застосування для корекції НАЖХП. Це підтверджується тим, що після застосування ангіоліну показники цитолізу були статистично значуще меншими, а концентрації загального білка та альбумінів у сироватці крові вищими.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При створенні моделі неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів відбувається збільшення індексу маси тіла, виявляється вища активність АЛТ, АСТ, ГГТП і нижча концентрація загального білка та альбуміну в

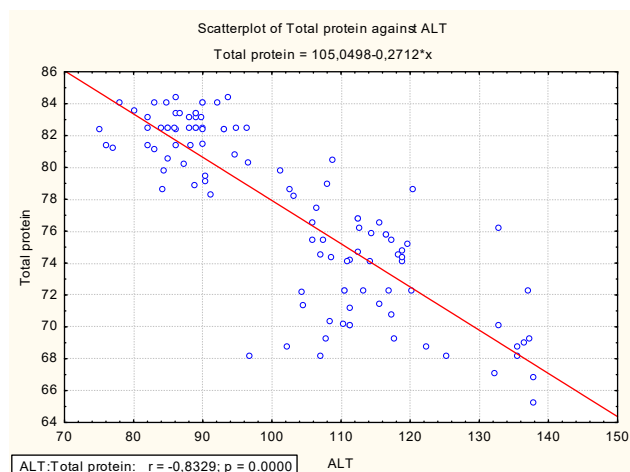


Рис. 3. Взаємозв'язок показників аланінамінотрансферази та загального білка у сироватці крові щурів після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту та його корекції.

сироватці крові.

2. Індекс маси тіла має зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з концентрацією загального білка та альбуміну у сироватці крові.

3. Активність аланінамінотрансферази має сильний зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з концентрацією загального білка та альбуміну у сироватці крові.

4. Біологічно активна сполука ангіолін позитивно впливає на показники цитолізу та білоксинтезуючої функції печінки.

Перспективою подальших досліджень будуть клінічні дослідження застосування ангіоліну для попередження кардіоваскулярних ускладнень при НАЖХП.

Список посилань

1. Бабак, О. Я., & Лапшина, Е. А. (2016). Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. *Сучасна гастроентерологія*, 2, 15-20.
2. Барна, О. Н., Сирик, В. О., & Гдирия, О. В. (2018) L-аргінін: нові можливості застосування. *Ліки України*, 3 (219), 24-28.
3. Білай, І. М., Михайлюк, Є. О., Парченко, В. В., Каплаушенко, А. Г., Панасенко, О. І., Книш, Є. Г., ... Книш, Е. Г. (2014). Дослідження гепатопротекторної активності при експериментальному гепатиті під впливом похідних 1, 2, 4-тріазолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 2 (15), 57-59.
4. Макаров, В. Г., & Макарова, М. Н. (2013). *Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных*. СПб.: ООО Изд-во "ЛЕММА".
5. Півторак К. В., Шевчук Н. А., & Півторак Н. А. (2019). Вплив комплексного застосування тіотриазоліну та L-лізину есцинату на маркери ендотеліальної дисфункції хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (150), 176-181. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-176-181.
6. Півторак, К. В. (2015). Електронно-мікроскопічні зміни печінки при експериментальному стеатозі. *Вісник морфології*, 21 (1), 69-72.
7. Півторак, К. В. (2017). Зміни якості життя пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом після комплексного лікування із застосуванням кардіопротекторних засобів метаболічного типу. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 29, 119-123.
8. Полухина, А. В., Винницкая, Е. В., Бордин, Д. С., & Сандлер, Ю. Г. (2018). Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*, 3 (32), 20-24.
9. Хухліна, О. С., & Дрозд, В. Ю. (2016). Оптимізація лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на ожиріння та ішемічну хворобу серця. *Ліки України*, 9(205), 69-75.
10. Хухліна, О. С., Антонів, А. А., Воевідка, О. С., & Кузьмінська, О. Б. (2018). Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мельдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок І-II стадій. *Запорізький медичний журнал*, 20 (1), 51-57. doi: 10.14739/2310-1210. 2018.1.121991.
11. Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2012). S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *Journal of Hepatology*, 57 (5), 1097-1109. doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.041.
12. Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Abramov, A. V., Kucherenko, L. I.,

- Bukhtiyarova, N. V., Egorov, A. A., ... Polyakova, E. N. (2013). The endothelium-protective effect of 3-methyl-1, 2, 4-triazolyl-5-thioacetate (S)-2, 6-diaminohexanic acid (lysiniun): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical journal*, 7 (4), 296-302.
13. Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65 (8), 1038-1048. doi: 10.1016 / j.metabol.2015.12.012.
 14. Colak, Y., Senates, E., Yesil, A., Yilmaz, Y., Ozturk, O., Doganay, L., ... Tuncer, I. (2013). Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine*, 43 (1), 100-107. doi: 10.1007 / s12020-012-9712-1.
 15. Kucera, O., & Cervinkova, Z. (2014). Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J. Gastroenterol.*, 20 (26), 8364-8376. Doi: 10.3748 / wjg.v20.i26.8364.
 16. Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., ... Novelli Filho, J. L. V. B. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, 41 (1), 111-119.
 17. Pacifico, L., Anania, C., Martino, F., Cantisani, V., Pascone, R., Marcantonio, A., & Chiesa, C. (2010). Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52 (5), 1643-1651. doi.org/10.1002/hep.23890.
 18. Perazzo, H., & Dufour, J. F. (2017). The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver international*, 37 (5), 634-647. doi.org/10.1111/liv.13270.
 19. Santos, R. D., Valenti, L., & Romeo, S. (2019). Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis*. 282, 110-120. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029.
 20. Stahl, E. P., Dhindsa, D. S., Lee, S. K., Sandesara, P. B., Chalasani, N. P., & Sperling, L. S. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73 (8), 948-963. doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050.
 21. Sumida, Y., & Yoneda, M. (2018). Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology*, 53 (3), 362-376. doi.org/10.1007/s00535-017-1415-1.
 22. Vinciguerra, M. (2015). Nitric oxide as a protector from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 61 (6), 2115-2116.
 23. Yang, J., Fernandez-Galilea, M., Martinez-Fernandez, L., Gonzalez-Muniesa, P., Perez-Chavez, A., Martinez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2019). Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients*, 11 (4), 872. doi: 10.3390/nu11040872.
- References**
1. Babak, O. Ya., & Lapshina, K. A. (2016). Lechebnaya taktika u pacientov s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni s uchetom urovnya citokeratina-18 v plazme krovi [Therapeutic strategy in patients with non-alcoholic fatty liver disease, considering cytokeratin-18 level determination in blood plasma]. *Suchasna gastroenterologhiia - Modern Gastroenterology*, 2, 15-20.
 2. Barna, O. N., Stryk, V. O., & Hdyria, O. V. (2018) L-arginin: novi mozhlyvosti zastosuvannia [L-arginine: new possibilities of application]. *Liky Ukrainy - Medicine of Ukraine*, 3 (219), 24-28.
 3. Bilai, I. M., Mykhailiuk, Ye. O., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. H., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., ... Knysh, E. H. (2014). Doslidzhennia hepatoprotekornoj aktyvnosti pry eksperymentalnomu hepatyti pid vplyvom pokhidnykh 1, 2, 4-triazolu [The research of hepatoprotective activity in experimental hepatitis influenced by 1,2,4-triazole derivatives]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky - Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2 (15), 57-59.
 4. Makarov, V. G., & Makarova, M. N. (2013). *Spravochnik. Fiziologicheskie, biohimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhyvotnykh. [Handbook. Physiological, biochemical and biometrics standards of experimental animals]*. SPb.: OOO Izd-vo "LEMA".
 5. Pivtorak, K. V. Shevchuk, N.A., Pivtorak, N.A. (2019) Vplyv kompleksnoho zastosuvannia tiotriazolinu ta L-lizynu estsynatu na markery endotelialnoi dysfunktsii khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky. [Effect of complex application of thiotriazoline and L-lysine esinate on markers of endothelial dysfunction in patients with non-alkogolic fatty liver disease]. *Visnyk problem biologii i medytsyny - Bulletin of problems in Biology and Medicine*, 2 (150), 176-181. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-176-181.
 6. Pivtorak, K. V. (2015) Elektronno-mikroskopichni zminy pechinky pry eksperymentalnomu steatozi. [Submicroscopic changes in experimental hepatic steatosis]. *Visnyk morfologii - Reports of Morphology*, 21 (1), 69-72.
 7. Pivtorak, K. V. (2017). Zminy yakosti zhyttia patsientiv na nealkoholnyi steatohepatyt pislia kompleksnoho likuvannia iz zastosuvanniam kardioprotektoynykh zasobiv metabolichnoho typu [Changes in the quality of life in patients with non-alcoholic steatohepatitis using integrated cardioprotective metabolic therapy]. *Biomedical and biosocial anthropology*, 29, 119-123.
 8. Poluhina, A. V., Vinnitskaya, E. V., Bordin, D.S., & Sandler, Yu.G. (2018). Nealkogol'naya zhirovaia bolezn' pecheni u komorbidnykh patsientov: opyt terapii s ispolzovaniem Tiotriazolina [Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Comorbidities: the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazolin]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya - Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*, 3 (32), 20-24.
 9. Khukhlina, O. S., & Drozd, V. Iu. (2016). Optyimizatsiia likuvannia nealkoholnoho steatohepatytu u khvorykh na ozhyrinnia ta ishemichnu khvorobu sertsia. [Optimization of treatment of nealkogol'nogo steatogepatitu in patients with obesity and coronary heart disease]. *Liky Ukrainy - Medicine of Ukraine*, 9 (205), 69-75.
 10. Khukhlina, O. S., Antoniv, A. A., Voievidka, O. S., & Kuzminska, O. B. (2018). Efektyvnist metabolichnoho vplyvu S-adenozylmetioninu ta meldoniiu na pokaznyky lipidnoho spektra krovi ta insulinorezystentnosti za komorbidnoho perebihu nealkoholnoho steatohepatytu, ozhyrinnia ta khronichnoi khvoroby nyrok I-II stadia [The efficiency of metabolic impact of S-adenosylmethionine and meldonium on parameters of lipid profile and insulin resistance during comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis, obesity and chronic kidney disease stage I-II]. *Zaporozkyi medychnyi zhurnal – Zaporozhye Medical Journal*, 20 (1), 51–57. doi:10.14739/2310-1210.2018.1.121991.
 11. Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2012). S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *Journal of Hepatology*, 57 (5), 1097-1109. doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.041.
 12. Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Abramov, A. V., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., Egorov, A. A., ... Polyakova, E. N. (2013). The endothelium-protective effect of 3-methyl-1, 2, 4-triazolyl-5-thioacetate (S)-2, 6-diaminohexanic acid (lysiniun): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical journal*, 7 (4), 296-302.
 13. Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

- Metabolism*, 65 (8), 1038-1048. doi: 10.1016 / j.metabol.2015.12.012.
14. Colak, Y., Senates, E., Yesil, A., Yilmaz, Y., Ozturk, O., Doganay, L., ... Tuncer, I. (2013). Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine*, 43 (1), 100-107. doi: 10.1007 / s12020-012-9712-1.
 15. Kucera, O., & Cervinkova, Z. (2014). Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J. Gastroenterol.*, 20 (26), 8364-8376. Doi: 10.3748 / wjg.v20.i26.8364.
 16. Novelli, E. L. B., Diniz, Y. S., Galhardi, C. M., Ebaid, G. M. X., Rodrigues, H. G., Mani, F., ... Novelli Filho, J. L. V. B. (2007). Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals*, 41 (1), 111-119.
 17. Pacifico, L., Anania, C., Martino, F., Cantisani, V., Pascone, R., Marcantonio, A., & Chiesa, C. (2010). Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 52 (5), 1643-1651. doi.org/10.1002/hep.23890.
 18. Perazzo, H., & Dufour, J. F. (2017). The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver international*, 37 (5), 634-647. doi.org/10.1111/liv.13270.
 19. Santos, R. D., Valenti, L., & Romeo, S. (2019). Does nonalcoholic fatty liver disease cause cardiovascular disease? Current knowledge and gaps. *Atherosclerosis*. 282, 110-120. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.029.
 20. Stahl, E. P., Dhindsa, D. S., Lee, S. K., Sandesara, P. B., Chalasani, N. P., & Sperling, L. S. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73 (8), 948-963. doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050.
 21. Sumida, Y., & Yoneda, M. (2018). Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology*, 53 (3), 362-376. doi.org/10.1007/s00535-017-1415-1.
 22. Vinciguerra, M. (2015). Nitric oxide as a protector from nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 61 (6), 2115-2116.
 23. Yang, J., Fernandez-Galilea, M., Martinez-Fernandez, L., Gonzalez-Muniesa, P., Perez-Chavez, A., Martinez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2019). Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients*, 11 (4), 872. doi: 10.3390/nu11040872.

ВЛИЯНИЕ АНГИОЛИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ**Пивторак Е.В.**

Аннотация. Для реального влияния на функциональное состояние печени при стеатогепатите предлагается назначение метаболических корректоров. Цель работы - оценить влияние биологически активного соединения ангиолина на маркеры цитолиза и белоксинтетическую функцию печени при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите. Экспериментальные исследования проведены на 110 белых нелинейных крысах-самцах зрелого возраста, с массой на начало эксперимента 180-200 г. Создавали модель неалкогольного стеатогепатита, для чего в течение 8 недель удерживали на гиперкалорийной диете с высоким содержанием жиров и высоким содержанием холестерина. Часть животных после создания модели переводили на стандартную полусинтетическую крахмально-казеиновую диету и в течение 4 недель вводили биологически активное соединение ангиолин. В сыворотке крови определяли по унифицированным общепринятым методикам: активность ферментных маркеров цитолиза - аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ). Белоксинтезирующую функцию печени оценивали по уровню общего белка и альбумина. Статистический анализ полученных результатов проведен с применением лицензионной программы "STATISTICA 8" фирмы Statsoft. При создании модели неалкогольной жировой болезни печени у крыс происходило увеличение индекса массы тела, проявлялась высокая активность АЛТ, АСТ, ГГТ и снижалась концентрация общего белка и альбумина в сыворотке крови по сравнению с интактными животными. Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между индексом массы тела и концентрацией общего белка, а также альбумина в сыворотке крови. Установлена сильная обратная корреляционная связь между величиной активности АЛТ и концентрацией общего белка, а также альбумина в сыворотке крови. Применение ангиолина способствовало повышению концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови, увеличению коэффициента альбумин/глобулин, уменьшению показателей цитолиза. Сделан вывод, что биологически активное соединение ангиолин положительно влияет на показатели цитолиза и белоксинтетической функции печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, лечение, ангиолин.

EFFECT OF ANGIOLIN ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL STEATOHEPATITIS**Pivtorak K.V.**

Annotation. For a real impact on the functional state of the liver in steatohepatitis, the appointment of metabolic correctors is suggested. The aim of the study is to evaluate the effect of the biologically active compound angiolin on markers of cytolysis and liver function in experimental nonalcoholic steatohepatitis. Experimental studies were performed on 110 white, non-linear, mature male rats weighing 180-200 g at the start of the experiment. A model of non-alcoholic steatohepatitis was created, rats were maintained for 8 weeks on a high-calorie, high-cholesterol diet. After creating the model some of the animals were transferred to a standard semi-synthetic starch-casein diet and administered for 4 weeks the biologically active compound Angiolin. The activity of enzyme markers of cytolysis - alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) in serum was determined by standard methods. Liver biosynthetic function was assessed by the level of total protein and albumin. Statistical analysis of the obtained results was carried out with the use of the license program "STATISTICA 8" by Statsoft. After creating a model of non-alcoholic fatty liver disease in rats, an increase in body mass index occurred, high activity of ALT, AST, GGT was manifested and the concentration of total protein and albumin in the blood serum decreased compared to intact animals. An inverse correlation of mean strength was found between body mass index and total protein concentration as well as serum albumin. A strong inverse correlation between the value of ALT activity and the concentration of total protein and albumin in blood serum was established. The use of angiolin contributed to an increase in the concentration of total protein and albumin in the blood serum, an increase in the albumin / globulin coefficient, and a decrease in cytolysis. It was concluded that the biologically active compound angiolin positively affects the parameters of cytolysis and protein synthesis of the liver.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, treatment, angiolin.