

## НЕСПРИЯТЛИВИЙ ВПЛИВ РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ НА СТРУКТУРНІ КОМПОНЕНТИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ ВАГІТНИХ ЩУРІВ

Кузнецова М. О., Бібіченко В. О., Сулхдост І. О., Кузнецова І. К.

### ВСТУП

За останні роки в Україні та країнах Європи зросла кількість хворих з патологією органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема печінки.

За останніми статистичними даними біля 30 % на земному шарі страждають хронічними дифузними захворюваннями печінки. Відповідно до даних опублікованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) ними страждає 2 млрд людей<sup>1</sup>.

Так на Україні за останні десятиліття захворюваність на хронічні форми патології печінки зросла на 76,6 %, в той час як їх розповсюдженість за цей період збільшилась в 2,2 рази. Окрім того за останні 20 років, відмічено зростання в 2 рази смертності серед пацієнтів з різноманітною патологією печінки. В США налічується приблизно 69 % хворих з патологією печінки<sup>2</sup>.

З останніми літературними даними одне з провідних місць в структурі захворювань гепатобіліарної системи займає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Так наприклад, в США її питома вага складає від 20–30 % в популяції, а в країнах Азії – 12–24 %<sup>3</sup>. НАЖХП зустрічається в усіх вікових групах але з більшою частотою саме у віковій групі від 40–60 років<sup>4</sup>.

Серед чинників, які можуть спричинити найбільш уражуючий вплив на органи гепатобіліарної системи матері та плоду провідне місце займає нераціональне харчування (з надлишком чи недостатнім вмістом поживних речовин).

---

<sup>1</sup> Masuoka H. C., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2013. DOI: 10.1111/nyas.12016

<sup>2</sup> Paschos P, Paletas P. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009; 13 (1): 10.

<sup>3</sup> Puppala J., Siddapuram S. P., Akka J., et al. Genetics of nonalcoholic Fatty liver disease: an overview. *J Genet Genomics*. 2013; 40 (1): 16.

<sup>4</sup> Takahashi Y., Soejima Y., Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 19 (19): 2306.

## 1. Вплив надлишку поживних речовин на морфофункціональний стан печінки невагітних щурів

Так було встановлено, що надлишок жирів в раціоні невагітних щурів викликає гістопатологічні зміни характерні НАЖХП, ознак різного ступеню виразності стеатозу, розвиток ожиріння, дисліпідемії та інсулінорезистентності.

При поглибленому аналізі літератури, зокема досліджень J. G. Fan та співавторів встановлено, що вплив надлишку поживних речовин, наприклад 10 % рослинної олії, сала та 2 % холестерину від загального складу раціону у щурів протягом 12 тижнів викликає жирову інфільтрацію печінки та формування стеатозу<sup>5</sup>.

В дослідженнях C. S. Lieber та співавт. встановили, що при інтрагастральному годуванні тварин емульсією з високим вмістом рослинних жирів (71 % від загального раціону) на 21-шу добу експерименту викликав формування стеатозу, запальної інфільтрації печінки на фоні окислювального стресу та інсулінорезистентності<sup>6</sup>.

Доведено, що раціон гризунів з високим вмістом комбінації жирів тваринного та рослинного походження (2:1) протягом 8–12 тижнів призводить до розвитку у них ожиріння, гіперглікемії та гіперінсулінемії, порушенню толерантності до глюкози, підвищенню рівня холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)<sup>7</sup>.

За даними літературних джерел, утримання тварин на гіперкалорійному раціоні за рахунок безконтрольного вживання протягом одного місяця жирів тваринного походження на фоні базового раціону віварію сприяло формуванню – аліментарного ожиріння<sup>8</sup>. На це вказувало достовірне збільшення ваги порівняно з тваринами, які отримували базовий раціон. Виходячи з цих спостережень, дослідники зробили висновок, що висококалорійне харчування у щурів викликає гіперфагію. За даними літературних джерел гіперфагія є одним з провідних етіологічних чинників дієт-індукованого ожиріння у людини та викликає постпрандіальну гіперглікемію та гіперліпідемію, яка асоціюється з замедленням

---

<sup>5</sup> Eslam M., Newsome P. N., Fan J. G., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020; 73 (1): 207.

<sup>6</sup> Lieber C. S. Metabolism of alcohol. *Clinics in liver disease*. 2005; 9 (1): 13.

<sup>7</sup> Zaman M. Q., Leray V., Le Bloc'h J., et al. Lipid profile and insulin sensitivity in rats fed with high-fat or high-fructose diets. *Br J Nutr*. 2011; 106 (Suppl 1): S. 209.

<sup>8</sup> Zheng J., Xiao X., Zhang Q., Yu M., Xu J. and Wang Z. Maternal protein restriction induces early onset glucose intolerance and alters hepatic genes expression in the peroxisome proliferator activated receptor pathway in offspring. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015; 6 (3): 272.

катаболізму тригліцеридів та функціональними і кількісними змінами ліпопротеїдів<sup>9</sup>.

Дослідження Castro U. G. M. (2013) довели, що тільки у молодих щурів (в віці 4 тижні), які утримувалися на дієті, збагаченій тваринним жиром (свиняче сало, яке складало 40 % від загальної калорійності раціону), спостерігалися збільшення маси тіла та абдормінальне депонування ліпідів, в той час як у дорослих тварин дані зміни не виявлялись<sup>10</sup>.

Крім того, тільки у молодих щурів, на відміну від дорослих, збагачена жирами дієта індукувала підвищення рівня глюкози натщесерце, зниження кількості холестерину в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ). Доведено, що надлишок фруктози прискорює процеси синтезу жирних кислот та їх етерифікацію в печінці експериментальних тварин<sup>11</sup>.

В наукових дослідженнях встановлено що при утриманні тварин на дієті, яка містила 70 % фруктози на 5-му тижні від початку експерименту у них розвивався макровезикулярний стеатоз та внутрішньо часточкове запалення, що супроводжувалося збільшенням маси печінки<sup>12</sup>.

Таким чином, можна зробити проміжний висновок про те, що вплив гіперкалорійного раціону на морфофункціональний стан органу достатньо широко вивчається, проте залишаються недостатньо вивченими питання щодо його ролі в формуванні патології в системі мати-плід.

---

<sup>9</sup> Valenti L., Bugianesi E., Pajvani U., Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int.* 2016; 36 (11): 1570. DOI: 10.1111/liv.13185

<sup>10</sup> de Castro U. G. M., dos Santos R. A. S., Silva M. E. et al. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids in Health and disease.* 2013; 12: 136. DOI: 10.1186/1476-511X-12-136

<sup>11</sup> Dairiki Shortliffe L. M., Hammam O., Han X., et al. Dietary fructose in pregnancy induces hyperglycemia, hypertension, and pathologic kidney and liver changes in a rodent model. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2015; 5 (4): 310. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.08.002>

<sup>12</sup> Stanhope K. L., Schwarz J.-M., Havel P. J. Adverse metabolic effects of dietary fructose: Results from recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24 (3): 200. DOI: 10.1097/Mol.0b013e3283613bca

## 2. Вплив дефіциту поживних речовин на структурно-функціональний стан печінки самиць щурів

В той самий час є недостатньо висвітленими питання, щодо впливу дефіциту поживних речовин в раціоні. Більшість сучасних досліджень присвячено саме впливу голодування на стан печінки або невагітних самиць або самців щурів. Так було, доведено, що у відповідь на голодування в організмі відбувається експресія декількох тисяч генів, чий профіль знаходиться в тісному взаємозв'язку з тривалістю позбавлення їжі<sup>13</sup>.

Встановлено, що до завершення I фази голодування (3-я доба), констатувались певні ознаки активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в печінці. На 6-у добу експерименту (II фаза голодування) в печінці виявлялись ознаки окислювального стресу. Це дало змогу зробити припущення, що в умовах подальшого дефіциту поживних речовин інтенсивність окислювального стресу буде зростати, що своєю чергою вірогідно буде однією з основних причин переважання деструктивних процесів в печінці в III фазі голодування<sup>14</sup>.

Таким чином, можна зробити другий проміжний висновок про те, що вплив різного ступеню виразності дефіциту поживних речовин на структурно-функціональний стан печінки активно вивчається, але саме аспекти його участі у формуванні патології в системі мати-плід залишаються недостатньо вивченими.

На основі всього вище зазначеного можливо зробити загальний висновок, про те, що патологія гепатобіліарної системи займає одне з провідних місць серед причин смерті та інвалідизації населення, що несе велику економічну шкоду країні тому визначення провідних механізмів формування патології печінки є актуальним і важливим для подальшої розробки лікувально-профілактичних заходів.

**Метою** цього дослідження було встановлення впливу надлишку та дефіциту поживних речовин на структурні елементи печінки та показники протеїнограми і рівня індикаторних ферментів сироватки крові щурів-матерів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведене на 20 самицях щурах репродуктивного віку, популяції WAG. Щурів було розподілено на три групи: 1 група (7 щурів) була контрольною до підсадки самців та протягом всієї вагітності щури отримували базовий раціон і перебували в стандартних умовах віварію.

---

<sup>13</sup> Zohdi V., Lim K., Pearson J. T. and Black M. J. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilising a rat model of maternal protein restriction. *Nutrients*. 2014; 7 (1): 130.

<sup>14</sup> Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016; 7 (3): 1255. DOI: 10.39/c5fo01530h

Тварини 2-ї групи (7 щурів) за тиждень до підсадки самців і протягом всієї вагітності, отримували раціон зі збільшеним на 25 % вмістом поживних речовин (білки, жири, вуглеводи) та складав 30 г на добу на 1 щура (табл. 1), також замість питної води тварини отримували 20 % розчин фруктози<sup>15</sup>.

Таблиця 1

### Раціон щурів 2-ї групи

Б – 3,0 г; Ж – 2,0 г; В – 24 г; Енергетична цінність раціону – 126 ккал
Мікроелементи: Na – 42,23 мг; К – 144,74 мг; Са – 32,5 мг; Mg – 41,69 мг; P – 116,61 мг; Fe – 986 мкг; S – 29,88 мг; Вітаміни: А – 0,00152 мг; β-каротин – 2,88 мг; В <sub>1</sub> – 0,15 мг; В <sub>2</sub> – 0,17 мг; В <sub>3</sub> – 0,04 мг; В <sub>4</sub> – 20,52 мг; В <sub>5</sub> – 0,66 мг; В <sub>6</sub> – 0,08 мг; В <sub>7</sub> – 1,14 мкг; В <sub>9</sub> – 6,35 мкг; В <sub>12</sub> – 0,01 мкг; PP – 0,92 мг; С – 1,38 мг; Е – 1,04 мг; Незамінні амінокислоти: Вал – 182,58 мг; Ізо – 142,9 мг; Лей – 250,75 мг; Ліз – 167,27 мг; Три – 43,57 мг; Мет – 58,08 мг; Тре – 119,11 мг; Фен – 166,71 мг; Замінні амінокислоти: Ал – 164,16 мг; Арг – 205,91 мг; Аспараг. к-та – 285,49 мг; Гіст – 88,42 мг; Глі – 148,36 мг; Глут к-та – 801,28 мг; Про – 262,89 мг; Оксіпро – 3 мг; Сер – 157,75 мг; Тир – 104,01 мг; Цис – 56,40 мг; ЖК – 2,4 г; Насичені – 0,89 г; МНЖК – 0,99 г; ПНЖК – 0,5 г

Тварини 3-ї групи за тиждень до підсадки самців і протягом вагітності отримували раціон зі зменшеним на 40 % вмістом жирів та вуглеводів і складав 15,88 г на добу на 1 щура (табл. 2). Доступ до питної води був ad libitum, умови перебування загальноовіварні<sup>16</sup>.

Таблиця 2

### Раціон щурів 3-ї групи

Б – 2,92 г; Ж – 0,96 г; В – 12 г; Енергетична цінність – 68,32 ккал
Мікроелементи: Na – 15,18 мг; К – 54,39 мг; Са – 12,12 мг; Mg – 13,89 мг; P – 43 мг; Fe – 378,29 мкг; S – 10,4 мг; Вітаміни: А – 0,00055 мг; β-каротин – 1,04 мг; В <sub>1</sub> – 0,05 мг; В <sub>2</sub> – 0,06 мг; В <sub>3</sub> – 0,012 мг; В <sub>4</sub> – 7,06 мг; В <sub>5</sub> – 0,23 мг; В <sub>6</sub> – 0,035 мг; В <sub>7</sub> – 0,4 мкг; В <sub>9</sub> – 2,94 мкг; В <sub>12</sub> – 0,005 мкг; PP – 0,31 мг; С – 0,52 мг; D – 0,0004 мкг; Е – 0,8 мг; К – 0,0036 мг; Незамінні амінокислоти: Вал – 65,58 мг; Ізо – 53,16 мг; Лей – 88,64 мг; Ліз – 59,85 мг; Мет – 19,79 мг; Трипт – 16,23 мг; Тре – 42,19 мг; Фен – 63,79 мг; Замінні амінокислоти: Ал – 57,02 мг; Аспар. к-та – 109,74 мг; Арг – 73,18 мг; Гіст – 29,32 мг; Гліц – 52,79 мг; Глут к-та – 329,02 мг; Про – 101,22 мг; Сер – 59,19 мг; Тир – 42,42 мг; Цист – 21,28 мг; ЖК – 0,2 г; Насичені – 0,08 г; МНЖК – 0,05 г; ПНЖК – 0,07 г

<sup>15</sup> Gad S. C. Animal models in toxicology. 2nd ed. New York : Taylor&Francis Group; 2006. 950 p.

<sup>16</sup> Castro-Rodríguez Diana C., Rodríguez-González G. L., Menjivar M., Zambrano E. Maternal interventions to prevent adverse fetal programming outcomes due to maternal malnutrition: Evidence in animal models. Placenta. 2020; 102: 50. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.04.002>

Морфологічне та морфометричне дослідження тканини печінки проводилось у відповідності до загальноприйнятих методик<sup>17</sup>. В сироватці крові визначали вміст загального білку та його фракцій (альбумінів,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобулінів), сечовини, а також визначення рівня індикаторних і органоспецифічних ферментів (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланін амінотрансферази (АлАТ), сорбітолдегідрогенази (СДГ), гаммаглутамілтрансферази (ГТТ)) в сироватці крові спектрофотграфічним методом за допомогою наборів реактивів фірми “Філісіт-Діагностикум” (Дніпро, Україна).

Дослідження проведені згідно до правил та міжнародних рекомендацій Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментів або з іншою науковою метою (Страсбург, 1986). Виведення тварин з експерименту відбувалось одразу після народження щурят шляхом миттєвої декапітації. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми Graph5PadPrism. Для визначення достовірності відмінностей використовували критерій U Мана-Уїті.

### **Результати та обговорення**

Морфологічне дослідження тканини печінки щурів-матерів 2-ї та 3-ї гр. показало, що макроскопічно печінка не відрізнялась від контролю.

При аналізі мікропрепаратів в печінці відмічається помірна дисконкомплексация балочно-радіарної будови в обох групах, але в 3-й ще визначалось розширення синусоїдів. В препаратах щурів 2-ї гр., в центральних відділах гепатоцити найчастіше були в стані білкової дистрофії, а перипортально виявляються набряклі гепатоцити зі світлою пінистою цитоплазмою та пікнотичними гіперхромними ядрами. У всіх полях зору зустрічаються 2-ядерні гепатоцити (рис. 1).

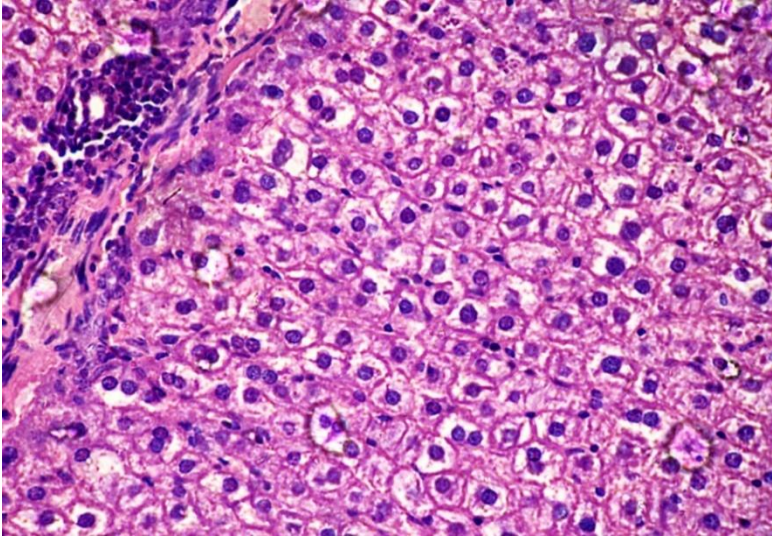
Строма портальних трактів помірно проліферована, а також відмічається проліферація строми довкола центральних вен.

Мікроскопічно в печінці щурів 3-ї гр., гепатоцити мали темну зернисту цитоплазму, їх ядра були в стані пікнозу. На все поле зору зустрічалися двоядерні гепатоцити (рис. 2).

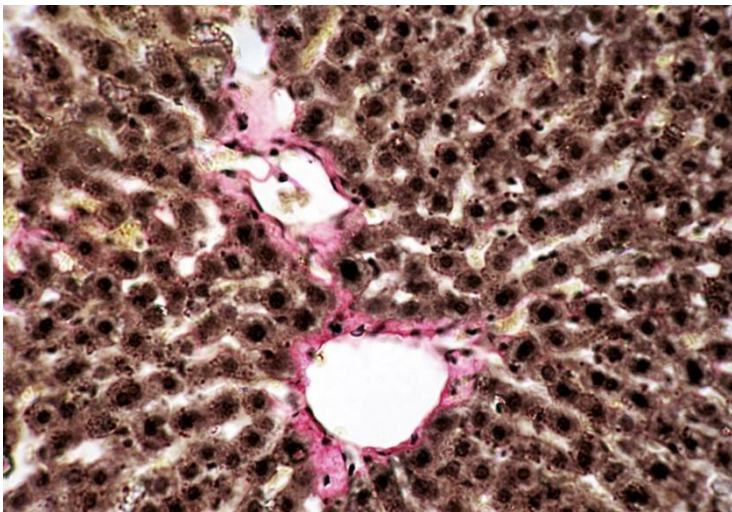
Строма портальних трактів була помірно проліферована і представлена рихло орієнтованими колагеновими волокнами.

---

<sup>17</sup> Марковський В. Д., Сорокіна І. І., Гольєва Н. В., Купріянова Л. С. Гістологічна, гістохімічна і імуногістохімічна техніки: Навчальний посібник для бакалаврів. – Харків : ХНМУ, 2011. 152 с.



**Рис. 1. Мікрофотографія печінки щура-матері 2-ї гр.**  
(Забарвлення гематоксилином та еозином  $\times 400$ )  
Набряклі гепатоцити зі світлою пінистою цитоплазмою та помірною гіперхромією ядер. Множинні 2-ядерні гепатоцити.

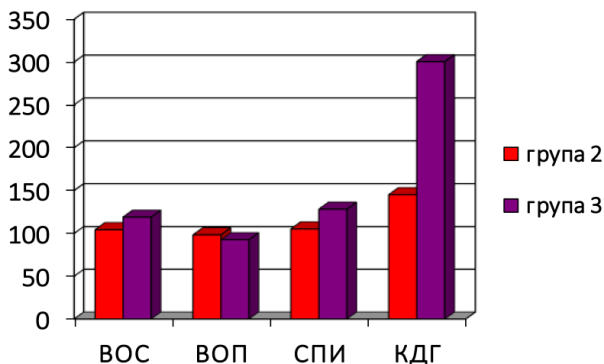


**Рис. 2. Мікрофотографія печінки щура-матері 3-ї гр.** (Забарвлення за методом ван Гізона.  $\times 400$ )  
Пікнотичні гепатоцити з темною зернистою цитоплазмою і гіперхромією ядер. Множинні двоядерні гепатоцити.

Ступінь пошкодження паренхіми печінки оцінювався на підставі визначення регенераторної активності (за показником кількості 2-ядерних гепатоцитів), ВОС та ВОП з вирахуванням СПІ.

Встановлено, що у самок 2-ї гр. кількість 2-ядерних гепатоцитів в 1,5 рази ( $p < 0,01$ ) перевищувала їх кількість, порівняно з контролем. Аналіз інших морфо-метричних показників структурних елементів печінки свідчить про те, що у 100 % щурів 2-ї гр. у порівнянні з тваринами групи контролю спостерігалось достовірне зменшення ВОП та збільшення ВОС і неістотне збільшення СПІ (на 5,2 %,  $p > 0,05$ ) (див. рис. 3).

Виявлено, що у щурів 3-ї гр. кількість 2-ядерних гепатоцитів в 3 рази ( $p < 0,003$ ) перевищувала їх кількість у щурів 1-ї гр. Аналіз інших морфометричних показників структурних елементів печінки свідчить про те, що у 100 % щурів 3-ї гр. у порівнянні з тваринами групи контролю спостерігалось достовірне зменшення ВОП та збільшення ВОС й істотне збільшення СПІ (на 28,2 %,  $p < 0,01$ ) (див. рис. 3).

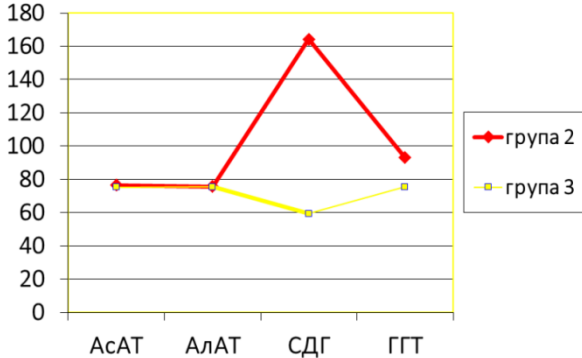


**Рис. 3. Відносний об'єм строми та паренхіми печінки, СПІ та КДГ щурів-матерів 2-ї та 3-ї груп (у % по відношенню до нормативу)**

У сироватці крові щурів-матерів 2-ї гр. визначалось підвищення активності органоспецифічного “печінкового” ферменту – СДГ (на 64,1 %,  $p < 0,05$ ) та знижена активність АсАТ (на 23,6 %,  $p < 0,01$ ) і АлАТ (на 24,3 %,  $p < 0,05$ ), а ГГТ практично не змінювалась (рис. 4.).

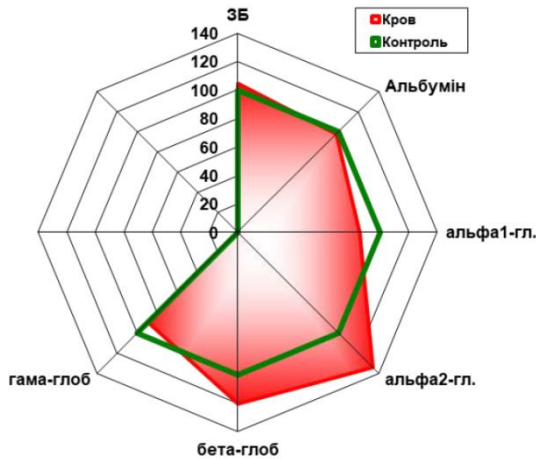
В той самий час у сироватці крові щурів-матерів 3-ї групи достовірно знижена активність печінкових ферментів АсАТ, АлАТ, СДГ і  $\gamma$ -ГТ – на 24,69 %, 24,49 %, 40,55 % та 24,56 % відповідно по відношенню до контролю (рис. 4).





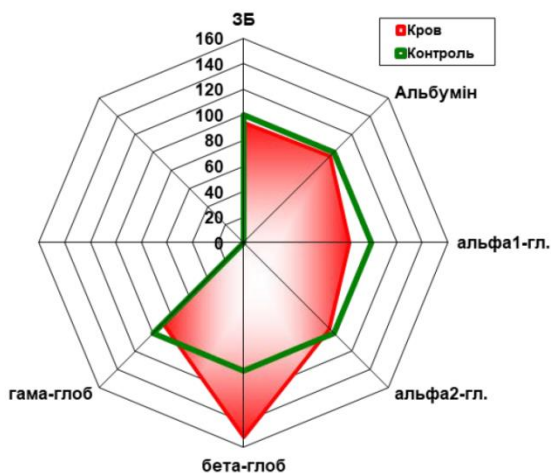
**Рис. 4. Рівень індикаторних та “органоспецифічних” ферментів в сироватці крові щурів-матерів 2-ї та 3-ї груп (у % до нормативу)**

Рівень ЗБ у щурів-матерів 2-ї гр. у порівнянні із нормативним значенням помірно підвищений (на 4,4 %,  $p < 0,01$ ). Аналіз співвідношення білкових фракцій свідчить про відсутність зміни співвідношення вмісту альбумінів і глобулінів (А/Г коефіцієнт неістотно відрізняється від такого у самок 1-ї гр.), проте відзначається дисглобулінемія, оскільки спостерігаються різноспрямовані зміни кількості різних фракцій глобулінів: вміст  $\alpha_1$ - і  $\gamma$ -глобулін дещо зменшений,  $\beta$ - і  $\alpha_2$ -глобулінів – збільшений (див. рис. 5). Це свідчить про помірний ступінь порушення білкового обміну.



**Рис. 5. Рівень білку та білкових фракцій у щурів матерів 2-ї групи (у % від нормативу)**

У щурів-матерів 3-ї групи було встановлено “печінковий” тип протеїнограми. При рівні ЗБ, відповідному фізіологічній нормі, відмічається помірне зменшення фракції альбумінів (на 4,31 %,  $p < 0,05$ ) і збільшення глобулінів (тобто – диспротеїнемія): спостерігається збільшення синтезу  $\beta$ -глобулінів (на 52,2 %,  $p < 0,01$ ), зниження вмісту  $\alpha_1$ - та  $\gamma$ -глобулінів (на 17,3 % і 11,1 % ( $p < 0,05$ ) відповідно) (див. рис. 6).



**Рис. 6. Рівень білку та білкових фракцій у щурів матерів 3-ї групи (у % від нормативу)**

При оглядовій мікроскопії найбільш виражені зміни в тканині печінки спостерігались у самок 3-ї гр. (збереження балочно-радіарної будови часточок, гіперхромія гепатоцитів та їхніх ядер). У тварин 2-ї гр. відзначається перипортальне набрякання гепатоцитів (вони мають світлу пінисту цитоплазму) з пікнозом ядер.

Таким чином, раціон з дефіцитом поживних речовин спричиняє найбільш негативний вплив на печінку самок, про що свідчить мікроскопічна картина тканини органу.

Регенераторна активність печінки оцінювалась за кількістю 2-ядерних гепатоцитів у відсотковому співвідношенні до їх 1-ядерних форм (рис. 7.1). Регенераторна активність печінки вказує на ступінь пошкодження паренхіматозного елементу (більша кількість 2-ядерних форм гепатоцитів по відношенню до 1-ядерних форм вказує на більш інтенсивне пошкодження паренхіми печінки).

У самок усіх основних груп достовірно підвищується кількість 2-ядерних форм гепатоцитів у порівнянні з контрольними значеннями.

Але найбільший відсоток 2-ядерних гепатоцитів реєструється у 3-й гр. (підвищений у 3 рази), найменший – у тварин 2-ї гр. (підвищений у 1,4 рази). Таким чином, регенераторна активність печінки значно більше підвищувалася у самок 3-ї групи, що вказує на більш високу інтенсивність ушкодження паренхіми печінки при дії на систему “мати-плід” раціону харчування вагітних щурів з дефіцитом поживних речовин.

Також ступінь пошкодження паренхіми печінки оцінювалась при підрахунку відсоткового співвідношення елементів строми і паренхіми та вирахування стромально-паренхіматозного індексу. Чим вище СПІ, тим вище паренхіматозні втрати в тканині печінки, що також свідчить про високу інтенсивність пошкодження органу та зниження його функціональної активності.

Як видно з рис. 3, у всіх групах порівняння достовірно підвищується кількість стромального і зниження паренхіматозного компонентів печінки порівняно з контрольною групою. Найбільший показник СПІ реєструвався в групі 3 (підвищення в 1,2 рази), а найменший – в групі 2 (спостерігалось недостовірне тенденційне підвищення).

Дані отримані в ході аналізу мікропрепаратів та морфометричних показників печінки щурів-матерів 2-ї гр., вказували на те, що надлишок поживних речовин в раціоні сприяє розвитку тяжкої дистрофії гепатоцитів з наступним заміщенням їх сполучною тканиною, що призводило до збільшення ВОС та зниження ВОП. У щурів-матерів визначалося розширення синусоїдів свідчило про підвищене кровонаповнення печінки за рахунок гіпоксії. Гепатоцити зі світлою пінистою цитоплазмою та пікнозом ядер що є ознакою порушення метаболічних процесів та тяжкою дистрофії обумовленої дефіцитом поживних речовин. Проліферація строми у цих щурів вказувала на загибель гепатоцитів та заміну їх сполучною тканиною.

При аналізі функціонального стану, печінки щурів-матерів та їхнього потомства, які отримували раціон з надлишком та дефіцитом поживних речовин, було виявлено, як ряд певних спільностей так і деяких відмінностей.

При дослідженні активності індикаторних та “органоспецифічних” ферментів у сироватці крові щурів-матерів виявлено найбільше (порівняно з іншими групами) зростання активності СДГ саме в 2-ій гр., а у самок 3-ї гр. виявлено протилежну динаміку, яка полягала в зниженні активності всіх індикаторних ферментів.

Отримані результати досліджень активності індикаторних та органоспецифічних ферментів печінки можливо інтерпретувати таким чином, що наприклад, АсАТ та АлАТ це тканинні ферменти, які розташовуються в цитоплазмі клітин, в нормі в сироватці крові їх взагалі може і не бути. Таким чином зниження їх активності може бути

пов'язане або зі зниженням їх кількості або зі зменшенням інтенсивності оновлення клітин органу, крім того зниження їхньої активності не має ніякої діагностичної ролі. Підвищення активності СДГ свідчить про те, що має місце патологічний процес в печінці внаслідок якого розвиваються різноманітні метаболічні зрушення, які своєю чергою призводять до дестабілізації мембран гепатоцитів та витоку цього ферменту.

Порушення обміну білків майже у всіх групах були незначні: у щурів 2-ї гр. вони полягали у помірній дисглобуліемії, у щурів-матерів 3-ї гр. диспротеїемії на тлі нормального рівня ЗБ.

Дані аналізу протеїнограми вказували на помірний ступінь зрушень білкового обміну в усіх групах дослідження.

Таким чином можливо зробити висновок про те, що найбільш виражений вплив на функціональний стан клітини печінки у щурів-матерів мав раціон з надлишком поживних речовин.

Результати отримані в цьому дослідженні в загальних рисах не суперечать іншим дослідженням доповнюючи вже наявну інформацію щодо впливу аліментарного чинника на морфофункціональний стан печінки щурів в системі мати-плід, та засвідчують стереотипність відповіді печінки на вплив різних укладжучих чинників. Який реалізується у щурів, які отримували раціон з надлишком поживних речовин шляхом тривалого функціонального навантаження гепатоцитів, яке своєю чергою потенціє дистрофічні зміни в цитоплазмі та ядрах клітин печінки, а це в подальшому може привести до виснаження їх функції. Означені зміни в організмі спричиняють стросорну дію, внаслідок якої виникає гіперкатехоламіємія, яка спричиняє пошкодження клітинних мембран і активацію катаболічних процесів, а це, певною мірою, підсилює пошкодження тканини печінки.

У самок 3-ї гр. пусковим чинником ушкодження печінки є дефіцит енергетичних субстратів, а також амінокислот (холіну, метіоніну) у раціоні харчування, що обумовлює пошкодження гепатоцитів (дегенеративні зміни ядер та цитоплазми клітин, їх загибель). Наслідком зазначених патологічних змін є поступове зниження функціональної активності гепатоцитів. Подальше пошкодження печінки обумовлене реалізацією таких самих механізмів, що і у тварин 2-ї групи.

## **ВИСНОВКИ**

Отже враховуючи дані проведеного дослідження, можливо зробити певні висновки які, можуть лягти в основу наступних досліджень присвячених цій тематиці:

1. Завдяки проведеним дослідженням було встановлено несприятливий вплив як раціону з надлишком так і дефіцитом поживних речовин на структурно-функціональний стан печінки вагітних щурів.

2. Дані морфологічних досліджень свідчили про те, що найбільш негативний вплив на печінку здійснював дефіцит поживних речовин в раціоні, що проявлялось підвищенням регенераторної активності печінки та ВОС у 100 % щурів-матерів 3-ї групи відбуваються структурно-функціональні зміни печінки: помірна дискмплексація балочно-радіарної будови, білкова (2 гр.) дистрофія гепатоцитів, проліферація строми порталних трактів та довкола центральних вен зі збільшенням СПІ (у щурів 3-ї гр. на 28,2 % ( $p < 0,01$ )), підвищення регенераторної активності органу (збільшення кількості двоядерних гепатоцитів в 3,0 та 1,5 ( $p < 0,01$ ) рази у тварин 3-ї та 2-ї гр. відповідно). Тобто найбільш виразний ступінь ушкодження паренхіми печінки спостерігається у самок 3-ї групи.

3. Вплив незбалансованого харчування з надлишком поживних речовин на систему “мати-плід” спричиняє підвищення рівня СДГ у сироватці крові самок (у 1,64 рази,  $p < 0,001$ ), що підтверджує ураження гепатоцитів, яке підтверджувалось даними отриманими при морфологічному дослідженні, що було пов’язане з дестабілізацією мембран гепатоцитів й витоком цитоплазматичних ферментів. При дефіциті поживних речовин не виникають істотні порушення ферментативної активності печінки. Зміни показників білкового обміну виявлені в протеїнограмі вказували про помірний ступінь пошкодження печінки. Таким чином на основі виявлених даних можливо зробити висновок про те, що найбільш виразний вплив на функціональний стан печінки здійснював раціон з надлишком поживних речовин.

4. Таким чином дані які були отримані при дослідженні структурно-функціонального стану органу можливо розцінювати як фактор ризику розвитку органічної патології печінки та лягти в основу різноманітних метаболічних змін, тому що незбалансоване харчування щурів, впливає на систему “мати-плід”, ініціальною ланкою патогенезу якого є ушкодження печінки, яке, обумовлює або функціональне перевантаження органу надлишком вуглеводів та жирів, або дефіцитом енергетичних субстратів з обмеженням метаболічної спроможності гепатоцитів. Схожість морфологічних змін у печінці, зрушень її секреторної активності та показників, білкового обміну при впливі різних екзогенних факторів (стресорів) обумовлена спільністю вторинних ланок патогенезу, які є обов’язковими складовими реалізації типового патологічного процесу – стресу, що своєю чергою обумовлює стереотипність відповіді органу на вплив різних чинників.

## АНОТАЦІЯ

Хвороби органів травлення займають провідне місце в структурі захворюваності та смертності працездатного населення в економічно розвинених країнах та є актуальною проблемою сучасних науковців та практикуючих лікарів.

Серед провідних факторів які викликають пошкодження печінки в системі мати-плід, значна роль належить саме аліментарному фактору (раціону з надлишком або дефіцитом поживних речовин). Незважаючи на наявність даних наукових досліджень щодо впливу нераціонального харчування на стан органів ШКТ, саме його вплив на структурно-функціональні особливості печінки залишаються недостатньо вивченими.

**Метою** даного дослідження було встановлення впливу надлишку та дефіциту поживних речовин на структурно-функціональний стан печінки вагітних щурів.

Дослідження виконувалося на 20 самицях щурів популяції WAG, які були розподілені на три групи: перша група – контроль, щури отримували базовий раціон віварію, друга група – щури отримували надлишковий раціон харчування та третю групу – щури отримували раціон з дефіцитом поживних речовин. За допомогою морфологічного та біохімічного методів досліджували тканину печінки та сироватку крові.

При мікроскопічному дослідженні в тканині печінки виявили помірно виражену дискмплексацію балочно-радіарної будови та ознаки білкової дистрофії і пікнозу ядер, а також збільшенням ВОС та регенераторної активності печінки (у щурів 2-ї та 3-ї гр.), які супроводжувались підвищенням активності “органоспецифічних” ферментів та помірного ступеня виразності дисглобулінемії в сироватці крові (переважно у щурів 2-ї гр.).

Отже на основі отриманих результатів досліджень можливо зробити висновок про негативний вплив раціону з дефіцитом поживних речовин на морфологічні особливості печінки та вплив раціону з надлишком поживних речовин здебільшого на функціональний стан печінки. Виявлені зміни можуть лягти в основу розвитку органічної та функціональної патології печінки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Masuoka H. C., Chalasanani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals. Ann N. Y. Acad Sci 2013. DOI: 10.1111/nyas.12016
2. Paschos P., Paletas P. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Hippokratia. 2009; 13 (1): 9–19.

3. Puppala J., Siddapuram S. P., Akka J., et al. Genetics of nonalcoholic Fatty liver disease: an overview. *J Genet Genomics*. 2013; 40 (1): 15–22.
4. Takahashi Y., Soejima Y., Fukusato T. Animal models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 19 (19): 2300–8.
5. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Fan J. G., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020; 73 (1): 202–9.
6. Lieber C. S. Metabolism of alcohol. *Clinics in liver disease*. 2005; 9 (1): 1–35.
7. Fontana L, Klein S. Aging, Adiposity, and Calorie Restriction. *JAMA*. 2007; 297: 986–994.
8. Zaman M. Q., Leray V., Le Bloc'h J., Thorin C., Ouguerram K., Nguyen P. Lipid profile and insulin sensitivity in rats fed with high-fat or high-fructose diets. *Br J Nutr*. 2011; 106 (Suppl 1): S. 206–10.
9. Zheng J., Xiao X., Zhang Q., Yu M., Xu J. and Wang Z. Maternal protein restriction induces early onset glucose intolerance and alters hepatic genes expression in the peroxisome proliferator activated receptor pathway in offspring. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015; 6(3): 269–79.
10. Valenti L., Bugianesi E., Pajvani U., Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016; 36 (11): 1563–79. DOI: 10.1111/liv.13185
11. de Castro U. G. M., dos Santos R. A. S., Silva M. E. et al. Age-dependent effect of high-fructose and high-fat diets on lipid metabolism and lipid accumulation in liver and kidney of rats. *Lipids in Health and disease*. 2013; 12: 136. DOI: 10.1186/1476-511X-12-136
12. Dairiki Shortliffe L. M., Hammam O., Han X., Kouba E., Tsao P. S., Wang B. Dietary fructose in pregnancy induces hyperglycemia, hypertension, and pathologic kidney and liver changes in a rodent model. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2015; 5 (4): 308–314. URL: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.08.002>
13. Stanhope K. L., Schwarz J.-M., Havel P. J. Adverse metabolic effects of dietary fructose: Results from recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Curr Opin Lipidol*. 2013; 24 (3): 198–206. DOI: 10.1097/Mol.0b013e3283613bca
14. Zohdi V., Lim K., Pearson J. T. and Black M. J. Developmental programming of cardiovascular disease following intrauterine growth restriction: findings utilising a rat model of maternal protein restriction. *Nutrients*. 2014; 7 (1): 119–52.

15. Wu G. Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* 2016; 7 (3): 1251–65. DOI: 10.39/c5fo01530h

16. Gad S. C. *Animal models in toxicology*. 2nd ed. New York : Taylor&Francis Group; 2006. 950 p.

17. Castro-Rodríguez Diana C., Rodríguez-González G. L, Menjivar M., Zambrano E. Maternal interventions to prevent adverse fetal programming outcomes due to maternal malnutrition: Evidence in animal models. *Placenta*. 2020; 102: 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.04.002>

18. Марковський В. Д., Сорокіна І. І., Гольєва Н. В., Купріянова Л. С. Гістологічна, гістохімічна і імуногістохімічна техніки: Навчальний посібник для бакалаврів. – Харків : ХНМУ, 2011. 152 с.

**Information about the authors:**

**Kuznetsova Milena Oleksandrivna,**

Candidate of Medical Sciences,

Assistant at the Department of General and Clinical Pathophysiology  
named D. O. Alpern

Kharkiv National Medical University  
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

**Bibichenko Victoria Oleksandrivna,**

Candidate of Medical Sciences,

Assistant at the Department of General and Clinical Pathophysiology  
named D. O. Alpern

Kharkiv National Medical University  
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

**Sulhdost Inna Oleksandrivna,**

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor at the Department of General and Clinical  
Pathophysiology named D. O. Alpern

Kharkiv National Medical University  
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

**Kuznetsova Irina Kostiantynivna,**

Assistant of the Medical Biology Department

Kharkiv National Medical University  
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine