

## ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПРОЦЕСИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ

*К.В. Півторак, О.О. Яковлева*

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

**Ключові слова:**  
неалкогольна  
жирова хвороба  
печінки, неалко-  
гольний стеато-  
гепатит, лікуван-  
ня, Ангіолін,  
інсулінорезис-  
тентність.

Клінічна та  
експериментальна  
патологія Т.18, №3  
(69). С.55-62.

DOI:10.24061/1727-  
4338.XVIII.3.69.2019.272

E-mail: ek3727@  
gmail.com

**Мета роботи** - оцінити вплив біологічно активної сполуки Ангіолін на стан вуглеводного, ліпідного обміну, адипонектину та ендотеліальної дисфункції при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті.

**Матеріал і методи.** Експериментальне дослідження виконано на 110 статевозрілих білих щурах-самцях масою 180-220 грамів. Усіх тварин розподілили на дві групи: контрольну (30 інтактних тварин) та дослідну (80 тварин). Усім тваринам дослідної групи створювали модель неалкогольного стеатогепатиту, для чого протягом 8 тижнів утримували на гіперкалорійній дієті з високим вмістом жирів та високим вмістом холестерину. Після чого частину тварин (10 щурів) виводили з дослідів шляхом внутрішньо плеврального введення тiopенталу-натрію (50 мг/кг) та проводили необхідні біохімічні та морфологічні дослідження, частину тварин (30 щурів) ще протягом 4 тижнів продовжували утримувати на високожировій дієті та вводили (20 щурів) біологічно активну сполуку Ангіолін, а 10 щурам лише розчин Рінгера-Локка. Інших тварин дослідної групи (40 щурів) після створення моделі перевели на повноцінну стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту та протягом 4 тижнів вводили (20 щурів) біологічно активну сполуку Ангіолін, а 20 щурам лише розчин Рінгера-Локка.

**Результати.** У рамках цього дослідження виявлено, що біологічно активна сполука (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг має високу гепатопротекторну активність, дає можливість зменшити синдром цитолізу, синдром холестазу, підвищує рівень адипонектину та знижує рівень ET-1, що забезпечує корисні властивості у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту. Встановлені властивості Ангіоліну дають змогу здійснювати ефективну терапію експериментального ураження печінки - неалкогольної жирової хвороби печінки.

**Висновок.** Комбінована корекція моделі неалкогольного стеатогепатиту (застосування Ангіоліну та перехід на стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту) показала найбільшу ефективність для нормалізації вуглеводного, ліпідного обміну та функції ендотелію.

**Ключевые слова:**  
неалкогольная  
жировая болезнь  
печени, неалко-  
гольный стеато-  
гепатит, лече-  
ние, Ангиолин,  
инсулино-  
резистентность.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.18, №3  
(69). С.55-62.

## ВЛИЯНИЕ АНГИОЛИНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ

*Е.В. Пивторак, О.А. Яковлева*

**Цель работы** - оценить влияние биологически активного соединения Ангиолина на состояние углеводного, липидного обмена, адипонектина и эндотелиальной дисфункции при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите.

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 110 половозрелых белых крысах-самцах массой 180-220 граммов. Всех животных разделили на две группы: контрольную (30 интактных животных) и опытную (80 животных). Всем животным опытной группы создавали модель неалкогольного стеатогепатита, для чего в течение 8 недель удерживали на гиперкалорийной диете с высоким содержанием жиров и высоким содержанием холестерина. После чего часть животных (10 крыс) выводили из опыта путем внутривенного введения тiopентала натрия (50 мг / кг) и проводили необходимые биохимические и морфологические исследования, часть животных (30 крыс) еще в течение 4 недель продолжали удерживать на высокожировой диете и вводили (20 крыс) биологически активное соединение Ангиолина, а 10 крысам только раствор Рингера-Локка. Других животных опытной группы (40 крыс) после создания модели перевели на полноценную стандартную полусинтетическое крахмально-казеиновую диету и в течение 4 недель вводили (20 крыс) биологически активное соединение Ангиолина, а 20 крысам только раствор Рингера-Локка.

**Результаты.** В рамках этого исследования было обнаружено, что биологически активное соединение (S)-2,6-диамингексановой кислоты 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат в дозе 50 мг/кг обладает высокой гепатопротекторной актив-

ністю, позволяет уменьшить синдром цитолиза, синдром холестаза, повышает уровень адипонектина и снижает уровень ЭТ-1, что обеспечивает полезные свойства в лечении НАСГ. Выявленные свойства Ангиолина позволяют осуществлять эффективную терапию экспериментального поражения печени - неалкогольной жировой болезни печени.

**Вывод.** Комбинированная коррекция модели неалкогольного стеатогепатита (применение Ангиолина и переход на стандартную полусинтетическое крахмально-казеиновую диету) показала наибольшую эффективность в нормализации углеводного, липидного обмена и функции эндотелия.

#### ANGIOLINE INFLUENCE ON METABOLIC PROCESSES IN EXPERIMENTAL STEATOHEPATITIS

*K.V. Pivtorak, O.O. Yakovleva*

**Purpose** - to evaluate the effect of the biologically active compound Angiolin on the state of carbohydrate, lipid metabolism, adiponectin and endothelial dysfunction in experimental non-alcoholic steatohepatitis

**Material and methods.** The experimental study was performed on 110 adult white male rats with weight 180-220 grams. All animals were divided into two groups: control (30 intact animals) and experimental (80 animals). All animals in the experimental group were given a model of non-alcoholic steatohepatitis, which was maintained on a high-calorie, high-fat, and high-cholesterol diet for 8 weeks. Subsequently, a part of the animals (10 rats) were removed from the experiment by intra-pleural administration of thiopental-sodium (50 mg/kg) and the necessary biochemical and morphological studies were performed, some of the animals (30 rats) were maintained on a high-fat diet for 4 weeks and administered (20 rats) the biologically active compound Angiolin, and 10 rats received just Ringer-Locke solution. Other animals of the experimental group (40 rats) after model creation were transferred to a complete standard semi-synthetic starch-casein diet and for 4 weeks (20 rats) the biologically active compound Angiolin was administered, and 20 rats Ringer-Locke solution only.

**Results.** It has been found that the biologically active compound (S) -2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate at a dose of 50 mg/kg has a high hepatoprotective activity, reducing the syndrome of cytolysis, a cholestasis syndrome, increases adiponectin levels and lowers ET-1, which provides beneficial properties in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. The established properties of Angiolin allow to carry out effective therapy of experimental liver damage - non-alcoholic fatty liver disease.

**Conclusion.** The combined correction of the non-alcoholic steatohepatitis model (Angioline administration and transition to a standard semi-synthetic starch-casein diet) has shown the greatest effectiveness in normalizing carbohydrate, lipid metabolism and endothelial function.

#### Key words:

non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, treatment, angioline, insulin resistance.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №3 (69). P.55-62.

#### Вступ

Сучасна стратегія медикаментозного лікування при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) переважно базується на корекції інсулінорезистентності, дисліпідемії, оксидативного стресу та інших метаболічних розладів, пов'язаних з ожирінням та коморбідними станами (ішемічною хворобою серця, гіпотиреозом, гіпопітуїтаризмом, гіпогонадізмом) [1, 2].

Ряд авторів [3] висловили гіпотезу, що ендотелін 1 відіграє ключову роль у васкулярному гомеостазі та здатний обмежувати дію інсуліну у людей з ожирінням. Посилення ендогенного дії ендотеліну сприяє резистентності до інсуліну в скелетних м'язах людей з ожирінням, ймовірно, завдяки як судинним, так і тканинним ефектам. Вивчення взаємодії продуктів функціональної активності ендотелію з іншими факторами патогенезу НАЖХП дає підставу не тільки уточнити механізми формування патологічного процесу в печінці, а й розробити нові терапевтичні підходи до ведення цієї кате-

горії хворих. У світі до сих пір не існує затвердженого препарату для лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [4].

Досить актуальним є пошук методів терапевтичної корекції порушень при НАСГ і їх впливу на метаболізм і функції гепатоцитів, ендотеліоцитів і інших окремих клітин [5]. У лікуванні НАЖХП патогенетично виправдане диференційоване застосування препаратів, які мають виражені антиоксидантні, протизапальні, мембранопротекторні, імуномодулюючі властивості, що справляє позитивний терапевтичний вплив на багато ланок патогенезу захворювання.

Як встановлено українськими вченими, лікування хворих з НАСГ на фоні ожиріння та хронічної хвороби нирок, що включає Вазонат та S-аденозилметіонін, крім усунення основних біохімічних синдромів НАСГ (цитолізу, холестаза, мезенхімального запалення), справляє потужні мембраностабілізуючі ефекти щодо уражених гепатоцитів, стимулює позитивні метаболічні ефек-

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3 (69)

ти, потенціє вплив інсулінових сенситаїзерів, корекцію глікемії, зниження ступеня інсулінорезистентності [6].

На сьогодні синтезований оригінальний препарат з ендотеліопротективною дією шляхом синтезу активної субстанції (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоло-5-тіоацетат (робоча назва Ангіолін), яка поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату і має високі кардіопротективні, протиішемічні, антиоксидантні, нейропротективні та протизапальні властивості [7]. При хронічній серцевій недостатності у щурів Ангіолін більшою мірою, ніж мілдронат, збільшував вміст загальної NO-синтази, L-аргініну, щільність eNOS, зменшував щільність iNOS, рівень метаболітів NO, нітритозину, відновлював показники тіол-дисульфідної системи (вміст метіоніну, цистеїну, загальних відновлених тіолів, активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази), підвищував рівень показників енергетичного обміну міокарда щурів (вміст аденілових нуклеотидів, лактату, пірувату, малату, глутамату, аспартату, активність креатинфосфокінази) [8].

На сьогоднішній день жирова тканина розглядається як самостійний секреторний орган, що володіє ауто-, пара- і ендокринної функціями [9], тому при пошуку високоефективних і безпечних засобів фармакокорекції НАСГ також потрібно враховувати вплив на взаємодію гормону адипонектину, який є зв'язковим ланцюгом між ожирінням, інсулінорезистентністю та проявами ендотеліальної дисфункції [10]. Гіпоадипонектинемія є чинником високого серцево-судинного ризику [11]. Нами запропоновано та апробовано на моделі [12] застосування нового ендотеліопротектора та кардіопротектора прямої дії - Ангіоліну для корекції метаболічних порушень при НАЖХП.

### Мета роботи

Оцінити вплив біологічно активної сполуки Ангіолін на стан вуглеводного, ліпідного обміну, адипонектину та ендотеліальної дисфункції при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті.

### Матеріал та методи дослідження

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 проводили 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 утримували на карантині протягом 10 діб. У цей період тварини отримували повноцінну стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту. У 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 додавання холестерину (отримували змішуванням 2 г холестерину та 10 г свинячого сала з 88 г гранул нормального збалансованого раціону) [13]. 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 досліду та проводили необхідні біохімічні та морфологічні дослідження.

Тварин другої дослідної групи (20 щурів) продовжували утримувати на високожировій дієті, проте ще додатково вводили протягом 4 тижнів біологічно активну сполуку Ангіолін в дозі 50 мг на кг маси тіла (доведену розчином Рінгера-Локка до 25мл/кг) внутрішньоочеревинно.

Тварин третьої дослідної групи (10 щурів) теж продовжували утримувати на високожировій дієті, але вводили додатково протягом 30 днів лише розчин Рінгера-Локка (25мл/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 25мл/кг) внутрішньоочеревинно.

Підчас 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 [14]:

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

У всіх тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) здійснювали забір крові для біохімічного дослідження. Кров центрифугували 15 хв при 1500 g. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при -20°C до проведення дослідження. У сироватці крові визначали за уніфікованими загальноприйнятими методиками: активність ферментних маркерів цитолізу - аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ),  $\gamma$ -глутамілтрансептидаза (ГГТП) та холестази (лужна фосфатаза, рівень загальнобілірубину і його фракцій). Вміст білірубину визначали за реакцією з діазотованою сульфаніловою кислотою сумісно з кофеїновим реактивом (метод Ендрашика) за набором "Білірубін" (Філісіт-Діагностика, Україна).

Рівень адипонектину визначали на імуноферментному аналізаторі StatFax 300(США) за допомогою комерційних наборів AdiponectinHMWMouse/RatELISA

"BioVendor" (Чехія). Визначали рівень ендотеліну-1 (ET-1) імуноферментним методом з використанням комерційних наборів "hsCRP ELISA" ("DRG" США) і "Endothelin-1" ("DRG" США). Сироватковий інсулін визначали з використанням набору ELISA для інсуліну Rat/Mouse (LincoResearch, США). Концентрацію глюкози у крові тварин визначали натще у зібраній з хвостової вени крові за допомогою портативного глюкометра (InfopiaFinetestLite, Південна Корея) зі стандартним набором тест-смужок (FinetestAuto-codingPremium). Наявність ІР оцінювали за рівнем індексу НОМА-ІР (HomeostasisModelAssessmentInsulinResistance), який розраховували за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{концентрація інсуліну (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$ .

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 та їх обговорення

У процесі проведення експерименту використання високожирової дієти протягом 60 днів призвело до збільшення маси тіла в 1,66 раза, а через 90 днів - у 1,87 раза, при цьому ІМТ був більшим в 1,32 та 1,39 раза відповідно. Застосування Ангїоліну після створення моделі НАСГ без відміни високожирової дієти призвело до зменшення маси тіла щурів на 15,12 %, ІМТ - на 6,52%. Використання після створення моделі НАСГ стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти призводило лише до зменшення маси тіла щурів на 14,55 %, ІМТ - на 6,33. Застосування повноцінної стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти та біологічно активної сполуки Ангїолін показало, що маса тіла дослідних тварин була нижчою на 18,67 %, ІМТ - на 10,02 %, порівняно зі щурами без лікування.

Вивчення інтенсивності синдрому цитолізу у щурів при корекції експериментальної моделі НАСГ показало, що меншою була активність АлАТ при застосуванні Ангїоліну (на 20,52 %,  $p < 0,05$ ) та Ангїоліну разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою (на 33,61 %,  $p < 0,05$ ) проти активності нелікованих тварин із моделлю НАСГ. Також була меншою активність гамма-ГТП при застосуванні сполуки порівняно з тваринами, які не отримували лікування, а саме: на 20,19 % при введенні Ангїоліну ( $p < 0,05$ ) та на 32,86 % при введенні Ангїоліну разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою. Активність АсАТ не наближалася до контрольних величин при застосуванні сполуки, проте цей показник після введення Ангїоліну разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою статистично відрізнявся на 28,61 % ( $p < 0,05$ ) від такого у нелікованих тварин.

Оскільки біохімічними маркерами синдрому холес-

тазу є рівень загального, прямого білірубіну та активність лужної фосфатази, ми оцінювали рівень цих показників для оцінки ефективності Ангїоліну. Показником, який найбільш яскраво презентував синдром холестази у щурів із моделлю НАЖХП, була активність лужної фосфатази, яка у нелікованих тварин була більшою на 30,82 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою. Меншою активність лужної фосфатази порівняно з нелікованою групою була при введенні Ангїоліну (на 18,04 %,  $p < 0,05$ ) та при введенні Ангїоліну разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїною дієтою (на 29,79 %,  $p < 0,05$ ). При дослідженні вмісту загального та прямого білірубіну відзначено, що після моделювання НАСГ рівень загального білірубіну зріс на 20,46 %, а прямого білірубіну - на 8,19 %. Підвищення загального, прямого білірубіну та активності лужної фосфатази підтверджує розвиток синдрому холестази з порушенням жовчовидільної функції печінки з порушенням утворення жовчної міцели і пошкодженням дрібних жовчних ходів. При застосуванні Ангїоліну рівні цих показників мали статистично значуще нижчий рівень: на 10,74 % та на 5,43 % відповідно. Підвищення біохімічних маркерів пошкодження печінкової тканини на тлі ІР засвідчує про наявність структурно-функціональних змін гепатоцитів з розвитком синдромів цитолізу та холестази.

Рівень інсуліну теж статистично значуще підвищувався у щурів з моделлю НАСГ (на 49,67 %), а через 4 тижні без лікування та утриманні на ВЖД - на 55,09 % порівняно з інтактними тваринами. Корекція Ангїоліном при згодовуванні щурам ВЖД призводила до зниження рівня інсуліну у щурів дослідної групи 2 на 31,39 % порівняно з нелікованими тваринами, а при застосуванні Ангїоліну при згодовуванні стандартної напівсинтетичної крохмально-казеїнової дієти на 51,57 % (рис. 1).

У щурів дослідної групи 3 (НАСГ без лікування) реєструвалось підвищення рівня глюкози на 28,07 %. У дослідній групі 2 (перебування на ВЖД + корекція Ангїоліном) та дослідній групі 4 (перебування на стандартній дієті) рівень глюкози був статистично значуще нижчим порівняно з групою 3 (на 14,41% та 13,81 % відповідно). У дослідній групі 5 (перебування на стандартній дієті + корекція Ангїоліном) зареєстровано найбільше зниження ( $p < 0,05$ ) глюкози на 19,27% (табл.).

Характерно змінювався індекс інсулінорезистентності НОМА (табл.). У щурів з моделлю НАСГ без лікування (дослідна група 3) він був більшим у 3,20 раза порівняно з інтактними тваринами. Важливо, що застосування Ангїоліну знижувало його при вживанні ВЖД в 1,70 раза, а при стандартній напівсинтетичній крохмально-казеїнової дієті у 2,56 раза.

Також реєструвалось підвищення рівня загального холестерину (на 33,85 %) у щурів дослідної групи 3. У дослідних групах 2 та 4 рівень загального холестерину був статистично значуще нижчим порівняно з групою 3 (на 18,23% та 11,97 % відповідно), а у дослідній групі 5 спостерігалось найбільше зниження загального холестерину (на 29,16%).

Показники рівня адинонектину, навпаки, були ниж-  
Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3 (69)

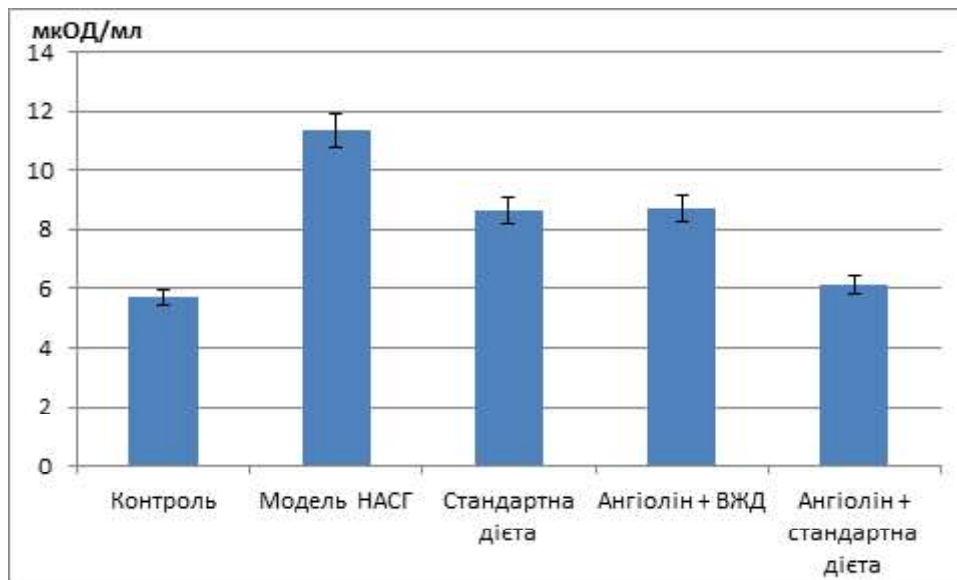


Рисунок 1. Зміни рівня інсуліну після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту у щурів та його корекції

Таблиця

Зміни показників вуглеводного та ліпідного обміну щурів з моделлю НАСГ і після корекції (M±m)

Показники	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)
Глюкоза (ммоль/л)	4,74±0,12	6,59±0,31*	5,68±0,16*#	5,64±0,20*#	5,32±0,18*#Δ
НОМА	1,16±0,03	3,71±0,21*	2,23±0,14*#	2,18±0,11*#	1,45±0,08*#Δ
Загальний холестерин (ммоль/л)	1,27±0,04	1,92±0,04*	1,69±0,04*#	1,57±0,05*#	1,36±0,04*#Δ
Адипонектин (мкг/мл)	6,25±0,02	3,42±0,07*	4,56±0,09*#	4,67±0,13*#	6,12±0,10*#Δ

Примітка: \* – 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);

Δ – статистично значуща різниця з показниками у тварин з моделлю НАСГ, яким протягом 28 днів згодовували повноцінну стандартну дієту (p<0,05)

чим (p<0,05) у щурів з моделлю НАСГ без лікування (на 45,28 %). Застосування Ангіоліну разом з ВЖД підвищувало його на 26,77 %. Значно кращого результату досягнуто при призначенні Ангіоліну разом зі стандартною напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою, коли показники були на 44,12 % більші від показників у щурів з моделлю НАСГ без лікування.

Зареєстровано підвищення рівня ET-1 (у 2,96 раза) у щурів дослідної групи 3 з моделлю НАСГ без лікування (рис. 2). У дослідних групах 2 та 4 рівень ET-1 був статистично значуще нижчим порівняно з групою 3 (в 1,59 раза та 1,49 раза відповідно), а у дослідній групі 5 спостерігалось найбільше зниження загального холестерину (у 2,54 раза).

Сучасними дослідженнями [15] встановлена здатність адипонектину відновлювати пошкодження коронарних артерій шляхом захисту ендотелію судин і поліпшення порушень мікроциркуляції міокарда.

Нами досліджено зміни показників ET-1 при створенні моделі НАСГ та його корекції біологічно активною

сполукою Ангіолін. Також встановлені кореляційні зв'язки між показниками адипонектину та маркера ендотеліальної дисфункції - ET-1, які підтверджують та доповнюють дані дослідників [16], що адипонектин поліпшує чутливість до інсуліну, профілактує серцево-судинні ускладнення.

Відзначено наявність сильного зворотного зв'язку показників рівня ендотеліну-1 та адипонектину в сироватці крові щурів після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту та його корекції, коефіцієнт кореляції Спірмена склав - 0,86 при p = 0,05 (рис. 3).

У рамках цього дослідження виявлено, що біологічно активна сполука (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг має високу гепатопротекторну активність, дає змогу зменшити синдром цитолізу, синдром холестази, підвищує рівень адипонектину та знижує рівень ET-1, що забезпечує корисні властивості у лікуванні НАСГ. Виявлені властивості Ангіоліну дають підставу здійснювати ефективну терапію експериментального ураження пе-

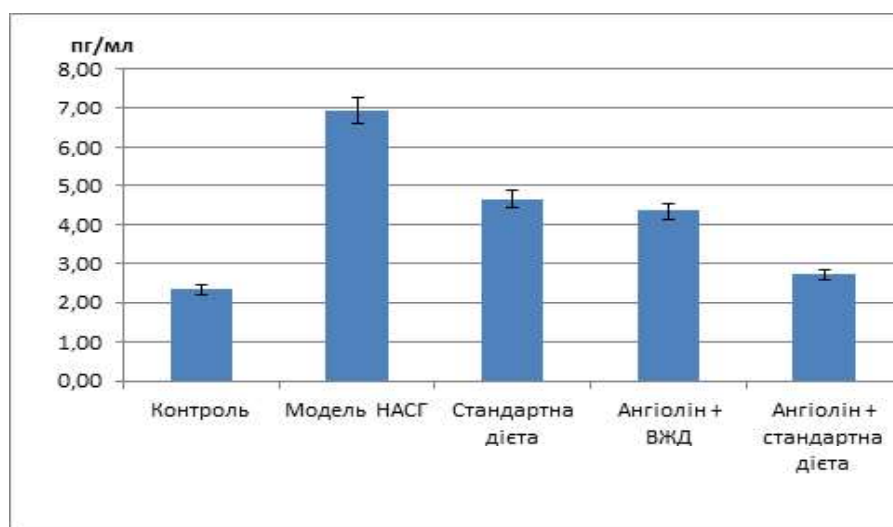


Рисунок 2. Зміни показників ET-1 (пг/мл) після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту у щурів та його корекції

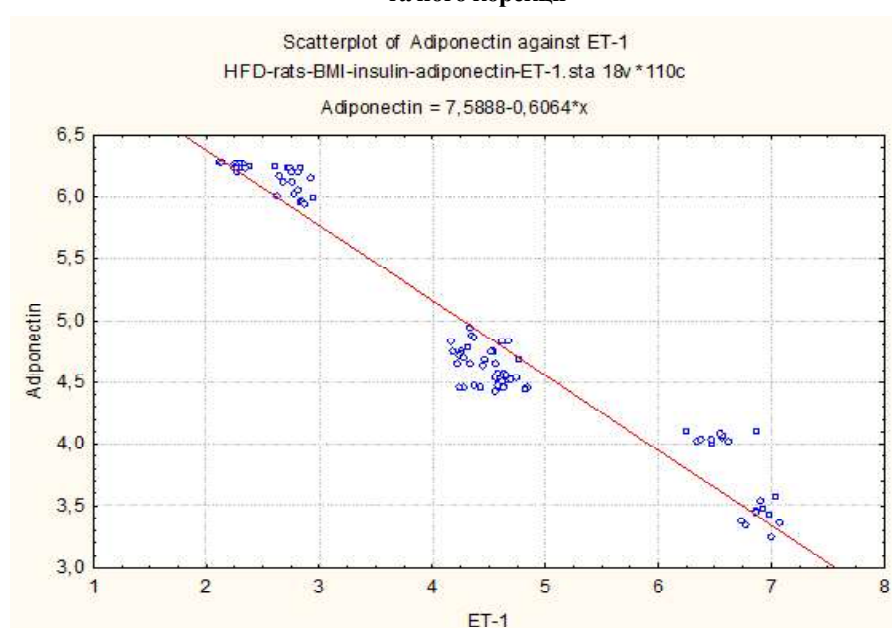


Рисунок 3. взаємозв'язок показників рівня ендотеліну-1 та адипонектину в сироватці крові щурів після створення моделі неалкогольного стеатогепатиту та його корекції

чінки - НАЖХП.

### Висновок

Комбінована корекція моделі НАСГ (застосування Ангіоліну та перехід на стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту) показала найбільшу ефективність в нормалізації вуглеводного, ліпідного обміну та функції ендотелію.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективно в подальшому дослідити, як впливає Ангіолін на структуру ендотеліоцитів синусоїдів печінки, виділення біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм.

### Список літератури

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of

Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.001

2. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ, Анохіна ГА, Бабак ОЯ, Дорофєєв АЕ, та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Неалкогольний стеатогепатит. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06.11.2014 № 826 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2014 [цитовано 2019 Сер 28]. 37 с. Доступно: [http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf)

3. Lteif A, Vaishnava P, Baron AD, Mather KJ. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. *Diabetes*. 2007;56(3):728-34. doi: 10.2337/db06-1406

4. Ratzliff V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* [Internet]. 2015[cited 2019 Aug 29];62(1 Suppl):S65-S75. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00157-9/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00157-9/pdf) doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.041

5. Вакалюк П, Вірстюк НГ. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на стан тромбоцитарного гемостазу та ендотеліальної функції у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;3(1):99-104. doi: 10.26693/jmsb03.01.099

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №3 (69)

6. Хухліна ОС, Антонів АА, Воєвідка ОС, Кузьмінська ОБ. Ефективність метаболічного впливу S-аденозилметіоніну та мелдонію на показники ліпідного спектра крові та інсулінорезистентності за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння та хронічної хвороби нирок I-II стадій. Запорозький медичний журнал. 2018;20(1):51-7. doi: 10.14739/2310-1210. 2018.1.121991
7. Чекман ІС, Казакова ОО, Мазур ІА, Нагорна ОО, Беленічев ІФ, Горчакова НО, та ін. Новий оригінальний метаболіто-ропний ендотеліопротектор "Ангіолін": квантово-хімічні параметри та особливості фармакологічної дії. Доповіді Національної академії наук України. 2017;(8):86-93. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.08.086>
8. Нагорна ОО. Вплив ангіоліну та мілдронату на інтегративні показники стійкості організму, вміст білку, морфометричні маркери в міокарді щурів при хронічній серцевій недостатності. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; 18(1):181-4.
9. Бондаренко ВМ, Марчук ВП, Пиманов СИ, Михайлова НА, Макаренко ЕВ. Кореляція содержания висцеральної жирової ткани по даним комп'ютерної томографії с антропометричними показателями і результатами ультразвукового дослідження. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013;12(1):31-8.
10. Федів ОІ, Цинтар ТП, Ушаков ВІ. Цитокиновий профіль і вміст адіпокінів у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. Буковинський медичний вісник. 2017;21(3):108-13. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.103>
11. Плащук ТО, Швець НВ. Прогностичне значення вмісту адіпокінів плазми крові у хворих на артеріальну гіпертензію, остеоартроз та їх поєднання. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;15(3 Ч 1):77-82.
12. Pivtorak KV, Mazur IA, Voloshin MA. Correction of metabolic disorders caused by non-alcoholic fatty liver disease. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald.* 2017;(4):74-7. doi: 10.19221/2017424
13. Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8364-76. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8364
14. Anyanwu GO, Onyeneke EC, Usunobun U, Adegbeji AJ. Impact of Anthocleista vogelii root bark ethanolic extract on weight reduction in high carbohydrate diet induced obesity in male wistar rats. *Afr J Biochem Res.* 2013;7(11):225-32. doi: 10.5897/ajbr2013.0733
15. Han X, Wu Y, Liu X, Ma L, Lv T, Sun Q, et al. Adiponectin improves coronary no-reflow injury by protecting the endothelium in rats with type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep [Internet].* 2017[cited 2019 Aug 27];37(4):BSR20170282. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529206/pdf/bsr-37-bsr20170282.pdf> doi: 10.1042/BSR20170282
16. Ebrahimi-Mamaghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:55-70. doi: 10.2147/VHRM.S48753
- References**
1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1592-609. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.001
2. Khobzei MK, Kharchenko NV, Lischyshyna OM, Anokhina NA, Babak OI, Dorofiev AE, et al. Unifikovani klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy Nealkohol'nyi steatohepatyt. Zatverdzheno Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy 06.11.2014 № 826 [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) care Non-alcoholic steatohepatitis. The Order of the Ministry of Health of Ukraine № 826 was approved on 06.11.2014] [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2014 [tsytovano 2019 Ser 28]. 37 p. Dostupno: [http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukp\\_nsg.pdf](http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf) (in Ukrainian)
3. Lteif A, Vaishnavi P, Baron AD, Mather KJ. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. *Diabetes.* 2007;56(3):728-34. doi: 10.2337/db06-1406
4. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol [Internet].* 2015[cited 2019 Aug 29];62(1 Suppl):S65-S75. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00157-9/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00157-9/pdf) doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.041
5. Vakalyuk II, Virstyuk NG. Vplyv nealkohol'noi zhyrovoy khvoroby pechinky na stan trombotsytarnoho hemostazu ta endotelial'noi funktsii u khvorykh na stabil'nu ishemicnu khvorobu sertsia [The Influence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on the Platelet Hemostasis and Endothelial Function State in Patients with Stable Coronary Heart Disease]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport.* 2018;3(1):99-104. doi: 10.26693/jmbs03.01.099 (in Ukrainian)
6. Khukhlina OS, Antoniv AA, Voievodka OS, Kuzminska OB. Efektyvnist' metabolichnoho vplyvu S-adenozylmetioninu ta mel'doniiu na pokaznyky lipidnoho spektra krovi ta insulino-rezystentnosti za komorbidnoho perebihu nealkohol'noho steatohepatytu, ozhyrinnia ta khronichnoi khvoroby nyrok I-II stadii [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]. *Zaporozhye medical journal.* 2018;20(1):51-7. doi: 10.14739/2310-1210. 2018.1.121991 (in Ukrainian)
7. Chekman IS, Kazakova OA, Mazur IA, Nagornaya EA, Belenichev IF, Gorchakova NA, et al. Novyi oryhnal'nyi metabolitotropnyi endotelioprotektor "Anhiolin": kvantovo-khimichni parametry ta osoblyvosti farmakolohichnoi dii [New original metabolitotropic endotelioprotektor "Anhiolin": quantumchemical parameters and peculiarities of pharmacological action]. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2017; (8):86-93. doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.08.086> (in Ukrainian)
8. Nagorna OO. Vplyv anhiolinu ta mildronatu na intehratyvni pokaznyky stiiikosti orhanizmu, vmist bilku, morfometrychni markery v miokardi schuriv pry khronichnii sertsevi nedostatnosti [Angiolin and mildronate influence on integrative parameters of body stability, proteins level, morphometric markers in myocardium of rats in chronic cardiac insufficiency]. *Actual problems of modern medicine.* 2018;18(1):181-4. (in Ukrainian)
9. Bondarenko VM, Marchuk VP, Pimanov SI, Mikhaylova NA, Makarenko EV. Korrelyatsiya sodержaniya vistseral'noy zhyrovoy tkani po dannym komp'yuternoy tomografii s antropometrychskimi pokazatelyami i rezul'tatami ultrazvukovogo issledovaniya [Correlation of the content of visceral adipose tissue according to computed tomography with anthropometric indicators and ultrasound findings]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013;12(1):31-8. (in Russian)
10. Fediv OI, Tsyntar TP, Ushakov VI. Tsytokinovy profil' i vmist adypokiniv u khvorykh na nealkohol'nyi steatohepatyt u poiednanni z khronichnym obstruktyvnyim zakhvoriuvanniam lehen' [Cytokine profile and the content of adipokines in patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bukovinian Medical Herald.* 2017;21(3):108-13. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.3.83.2017.103> (in Ukrainian)
11. Ilashchuk TO, Shvets' NV. Prohnostychno znachennia vmistu adypokiniv plazmy krovi u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu, osteoartroz ta yikh poiednannia [Prognostic value of adipokines in blood serum of patients with arterial hypertension, osteoarthritis and their co-incidences]. *Actual problems of modern medicine.* 2015;15(3 Ч 1):77-82. (in Ukrainian)
12. Pivtorak KV, Mazur IA, Voloshin MA. Correction of metabolic disorders caused by non-alcoholic fatty liver disease. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald.* 2017;(4):74-7. doi: 10.19221/2017424
13. Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8364-76. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8364
14. Anyanwu GO, Onyeneke EC, Usunobun U, Adegbeji AJ. Impact of Anthocleista vogelii root bark ethanolic extract on weight reduction in high carbohydrate diet induced obesity in male

wistar rats. Afr J Biochem Res. 2013;7(11):225-32. doi: 10.5897/ajbr2013.0733

15. Han X, Wu Y, Liu X, Ma L, Lv T, Sun Q, et al. Adiponectin improves coronary no-reflow injury by protecting the endothelium in rats with type 2 diabetes mellitus. Biosci Rep [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 27];37(4):BSR20170282. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529206/pdf/bsr-37-bsr20170282.pdf> doi: 10.1042/BSR20170282

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529206/pdf/bsr-37-bsr20170282.pdf doi: 10.1042/BSR20170282

16. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. Vasc Health Risk Manag. 2015;11:55-70. doi: 10.2147/VHRM.S48753

### **Відомості про авторів:**

Півторак К. В. - к.мед.н., доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Яковлева О. О. - д.мед.н., професор, завідувач каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

### **Сведения об авторах:**

Пивторак Е. В. - к. мед. н., доцент каф. клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Яковлева О. А. - д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой. клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

### **Information about the authors:**

Pivtorak K. V. - PhD of medical science, associate professor of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya

Yakovleva O. A. - MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya

*Стаття надійшла до редакції 21.08.2019*

*Рецензент – проф. О.С.Хухліна*

*© К.В. Півторак, О.О. Яковлева, 2019*