УДК: 616.379-008.64: 616.36-003.826-092: 577.859

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КРЫС И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

© Александр Петрович Трашков[1,2], Татьяна Викторовна Брус[3], Андрей Глебович Васильев[3], Маргарита Радиевна Артеменко[1], Валерия Антоновна Печатникова[1], Мария Александровна Гуменная[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, микрорайон Орлова роща, д. 1.
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук. 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44.
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

Контактная информация: Александр Петрович Трашков –– канд. мед. наук, директор ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

РЕЗЮМЕ: Проведен анализ структурно-функциональных особенностей состояния эндотелия кровеносных сосудов у крыс с жировой дистрофией печени различной степени тяжести при коррекции наблюдаемых нарушений сукцинат-содержащим препаратом Ремаксол. Воспроизведены модели фруктозоиндуцированной неалкогольной жировой дистрофии печени различной степени тяжести у лабораторных крыс: условно – легкая степень тяжести заболевания (неалкогольный стеатоз печени) и средняя степень тяжести заболевания (неалкогольный стеатогепатит). Поражение печени воспроизводили путем добавления фруктозы в корм (60%) – стеатогепатит, или питьевую воду (10%) — стеатоз печени. Модели характеризовались, активацией системы гемостаза подопытных животных. Степень выраженности нарушений метаболизма крыс зависела от степени тяжести моделируемого заболевания. Для анализа эндотелиальной дисфункции в экспериментальных группах определяли концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста, оксида азота II, эндотелина-1, циркулирующих эндотелиоцитов. Результаты определения уровня летальности в экспериментальных группах подтверждают обоснованность выбора и напряженность использованных моделей поражения печени. Применение Ремаксола для лечения фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени оказало выраженный терапевтический эффект, что выражалось в статистически значимом снижении показателя летальности. Проводимая 10-и дневная терапия Ремаксолом приводила к некоторой нормализации структурно-функционального состояния эндотелиоцитов подопытных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, гепатит, биомоделирование, эндотелий сосудов, гомоцистеин, крысы, Ремаксол.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN RATS, AND METHODS FOR ITS CORRECTION

© Aleksandr P. Trashkov[1,2], Tatyana V. Brus[3], Andrey G. Vasiliev[3], Margarita R. Artyomenko[1], Valeriya A. Pechatnikova[1], Mariya A. Gumennaya[2]

[1] KonstantinovB.P. Petersburg Institute of nuclear physics, National research center "Kurchatov Institute". 188300, Leningradskaya oblast', g. Gatchina, mikrorayon Orlova roshcha, d. 1.
[2] Sechenov I.M. Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry. 194223, Saint-Petersburg, Toreza Ave., 44.
3 Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2.

Contact Information: Aleksandr P. Trashkov — M. D., Ph. D. (Medicine), B. P. Konstantinov Petersburg Institute of nuclear physics, National research center "Kurchatov Institute". E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com

ABSTRACT: Analysis of structural and functional features of endothelium of blood vessels in rats with fatty degeneration of the liver of varying severity in case of correction with succinyladenosine drug Remaxol was performed in a model

of fruktoze-induced non-alcoholic fatty liver disease of varying severity in laboratory rats: semi — light severity of the disease (non-alcoholic hepatic steatosis) and average degree of severity of the disease (nonalcoholic steatohepatitis). The liver lesion were modeled by adding fructose to food (60%) resulting in steatohepatitis, or drinking water (10%) — steatosis of the liver. The models were characterized by activation of the hemostatic system of experimental animals. The severity of metabolic disturbances of the rats depended on the severity of the simulated disease. For analysis of endothelial dysfunction in experimental groups concentrations of vascular endothelial growth factor, nitric oxide II, endothelin-1, circulating endothelial cells were determined. The results characterizing the level of lethality in experimental groups confirm the adequacy of the choice of the experimental models of liver damage. Application Remaxol for the treatment of fructose-induced fatty liver distrophy produced a pronounced therapeutic effect, which was evident in a statistically significant reduction in mortality. The ongoing 10-day therapy with Remaxol caused some normalization of structural and functional state of endotheliocytes of experimental animals.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, hepatitis, biomodeling, endothelium, homocysteine, rats, Remaxol.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является преобладающей гепатопатией во всем мире и одним из компонентов метаболического синдрома, который включает в себя ожирение, низкий уровень в крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение холестерина, гипертриглицеридемию, гипергликемию, и артериальную гипертензию [8]. НАЖБП характеризуется патологическим накоплением жира в гепатоцитах >5% при исключении употребления алкоголя и вирусного гепатита [1, 2, 5].

Патогенез НАЖБП является многофакторным, но инсулинорезистентность и генетически детерминированное ожирение являются краеугольным камнем в развитии этого заболевания [7].

НАЖБП представляет собой фактор риска для развития сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от наличия других компонентов метаболического синдрома [6]. По этому в настоящее время исследование причин, приводящих к эндотелиальной патологии при НАЖБП, является чрезвычайно важным.

Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину при НАЖБП являются факторами риска для развития эндотелиальной дисфункции [3]. Также наблюдается утолщение интимы коронарных артерий, атеросклероз и низкий резерв коронарного кровотока. Уровень этих показателей напрямую зависит от тяжести гистологического повреждения печени, определенной степенью воспаления и фиброза печеночной ткани [4, 9].

Как показали исследования, оценка степени эндотелиальной дисфункции важна для пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Эндотелиальная дисфункция может быть соединительным звеном между НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией. По этой причине необходимо исследовать новые подходы к ее лечению, путем вмешательства на ранней стадии заболевания, чтобы предотвратить эндотелиальную дисфункцию.

Важным компонентом комплексной терапии гепатопатий различного генеза являются гепатопротекторы, действие которых направлено на нормализацию метаболизма, функции и цитоархитектоники печени. Одним из наиболее перспективных направлений целенаправленного гепатопротективного действия является активация внутриклеточного метаболизма метионина и/или прямая доставка в гепатоцит его активного метаболита — адеметионина.

Настоящее исследование призвано оценить специфическое фармакологическое действие гепатопротективного препарата Ремаксол на эндотелий сосудов на моделях фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 228 самцах альбиносах серых крыс Wistar (Rattusnorvegicus, JohnBerkenhout, 1769), массой тела на момент включения в исследование — 220–240 г. Животные получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Перед началом исследования, план испытаний, стандартные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу и получили одобрение Локального этического комитета.

Было сформировано 5 экспериментальных групп:

1. «**Контроль**» (n=12) — интактные крысы, у которых производили исследование параметров системы крови для расчета референсных значений («нормальные показатели»).
2. «**Стеатогепатит**» (n=48) — крысы, которые на протяжении всего эксперимента в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 21% белок, 5% животный жир, 60% фруктоза, 8% целлюлоза, 5% минеральные вещества (по ГОСТ), 1% витамины.
3. «**Стеатогепатит + Ремаксол**» (n=60) — крысы, у которых моделировалось развитие стеатогепатита и с 28 суток от начала эксперимента производили терапию препаратом «Ремаксол» на протяжении 10 суток.
4. «**Стеатоз печени**» (n=48) — крысы, у которых в качестве питьевой воды на всем протяжении эксперимента использовали 10%-ый раствор фруктозы.

5. «**Стеатоз печени + Ремаксол**» (n=60) — крысы, у которых моделировали развитие стеатоза печени и с 28 суток от начала эксперимента производили терапию препаратом «Ремаксол» на протяжении 10 суток.

Введение Ремаксола производили внутривенно, в хвостовые вены крыс при помощи шприца-инфузомата со скоростью 2 мл/мин, ежедневно, в течение 10 дней. Объем вводимого препарата составлял 14 мл/кг массы тела, что соответствуем рекомендуемым терапевтическим дозам с учетом экстраполяции на лабораторных животных.

Взятие крови для исследования системы крови производили в контрольных точках исследования путем транскутанной пункции сердца крысы в вакуумные системы Monovette (Германия) в объеме 6 мл. Взятие крови в дни введения препаратов производилось через 3-4 часа после процедуры. После процедуры взятия крови животные подвергались эвтаназии.

В группе «Контроль» взятие крови у всех животных производили в день начала эксперимента. В группах «Стетогепатит» и «Стеатоз печени» взятие крови производили на 21, 28 и 37-е сутки от начала эксперимента. В группах «Стеатогепатит + Ремаксол» и «Стеатоз печени + Ремаксол» взятие крови производили 1, 3, 5 и 10-е сутки после начала введения препарата (начиная с 28-х суток эксперимента, включительно).

Общепринятыми методами invitro определяли концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), оксида азота II (NO), эндотелина-1 (ЭТ-1) — методом иммуноферментного анализа при помощи наборов реактивов компаний Technoclone (Австрия) и Cusabio (Китай), в соответствии с инструкцией фирм-производителей.

Определение концентрации циркулирующих эндотелиоцитов проводили по методике H. Sinzinger (1988) в модификации Т.Д. Власова (1998). Исследование производили в обогащенной тромбоцитами плазме. Для осаждения тромбоцитов применяли индуктор агрегации АДФ (НПО «Ренам», Россия) в концентрации 2,5 мкМ. 1 мл плазмы отделенной от тромбоцитов переносили в отдельную пробирку и центрифугировали 20 минут с ускорением 300 g. После этого плазму извлекали из пробирки, а к полученному осадку добавляли 0,1 мл физиологического раствора и осторожно перемешивали стеклянным капилляром. Подсчёт десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов производили методом световой микроскопии в двух сетках камеры Горяева.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета программ SPSSforWindows 13.0. Данные приведены в виде M±SE (средняя арифметическая ± ошибка средней арифметической). Проверка характера распределения данных производилась путем расчета критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение средних данных независимых выборок осуществляли при помощи t-критерия Стьюдента (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и U-критерия Манна-Уитни (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Сравнение средних данных зависимых выборок производили при помощи Однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (при нормальном характере распределения вариант в выборочной совокупности) и χ^2-критерия Фридмана (при распределении вариант в выборочной совокупности, отличном от нормального). Достоверным уровнем отличий принимали

Таблица 1

Влияние препаратов Рунихол и Ремаксол на летальность крыс с фруктозо-индуцированной жировой дистрофией печени различной степени тяжести

Группа животных	N	Период наблюдений	n, %, [95% ДИ]
Контроль	12	–	–
Стеатогепатит	48	До 28 суток	3, 6,3 [1,3 — 17,2]
		После 28 суток	11, 22,9, [12,0 — 37,3]
		Общий показатель	14, 29,2, [17,0 — 44,1]
Стеатогепатит + Ремаксол	60	После 28 суток	4, 6,7, [1,9 — 16,2]*
		Общий показатель	6, 10,0, [3,8 — 20,5]*
Стеатоз печени	48	До 28 суток	–
		После 28 суток	2, 4,2, [0,5 — 14,3]
		Общий показатель	2, 4,2, [0,5 — 14,3]
Стеатоз печени + Ремаксол	60	После 28 суток	–
		Общий показатель	–

N — общее количество животных в группе; n — количество погибших животных в группе; % — доля погибших животных в группе в процентах; 95% [ДИ] — доверительный интервал 95%; * — уровень отличий от показателей группы «Стеатогепатит» достоверен на принятом уровне значимости (p<0,05).

вероятность не менее 95% ($p<0,05$), что является стандартом в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование жировой дистрофии печени различной степени тяжести путем добавления фруктозы в корм (60%) или в питьевую воду (10%) для лабораторных крыс приводило к развитию нарушений со стороны органов гепатобилиарной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Выраженность этих нарушений зависела от методики моделирования патологического процесса и была максимальной в группах животных, получавших корм с добавлением фруктозы (условно — «стеатогепатит») и незначительной — в группах животных, получавших 10%-й раствор фруктозы в качестве питьевой воды (условно — «стеатоз печени»).

Интегральным показателем, позволяющим оценить степень тяжести патологического процесса и, как следствие, напряженность моделей, является уровень летальности крыс в обследуемых группах (табл. 1).

Результаты определения уровня летальности в экспериментальных группах, подтверждают обоснованность выбора и напряженность использованных моделей поражения печени. Анализ уровня летальности свидетельствует о прямой связи выбора модели жировой дистрофии печени в начале эксперимента с развитием дисметаболических нарушений и частотой срыва компенсаторных возможностей организма обследуемых животных.

Высокоуглеводная (60% фруктозы от общей массы корма) и насыщенная липидами диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в печени и сердечно-сосудистой системе крыс, что подтверждается 30%-й летальностью животных к моменту окончания эксперимента (37-е сутки). Точную причину смерти (острая сердечно-сосудистая недостаточность) удалось установить только у двух животных группы «Стеатогепатит» (из 14 погибших особей) с минимальными изменениями со стороны внутренних органов. Непосредственную причину гибели остальных крыс установить не удалось вследствие развития синдрома полиорганной недостаточности, глубоких нарушений всех видов метаболизма, интерстициального отека внутренних органов и развития системных отеков.

Применение Ремаксола для лечения фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени (группа «Стеатогепатит + Ремаксол») оказало выраженный терапевтический эффект, что выражалось в статистически значимом снижении показателя летальности в 2,5 раза по сравнению с группой «Стеатогепатит» (6% и 14%, соответственно; табл. 1).

«Питьевая модель» фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени (использование вместо питьевой воды 10% раствора фруктозы) приводила к медленному и умеренному развитию нарушений работы печени и других внутренних органов у подопытных крыс. Наблюдаемые случаи летальности животных (2 особи из 48 в группе «Стеатоз печени») достоверно напрямую не связаны с развитием поражения печени, объясняются индивидуальными особенностями животных и, на наш взгляд, могут быть отнесены к разряду артефактов исследования.

При применении препарата «Ремаксол» на фоне стеатоза печени летальности животных не отмечено (табл. 1).

Патогенез жировой дистрофии печени включает в себя развитие дисфункции эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов. Проводимая 10-дневная терапия Ремаксолом приводила к некоторой нормализации структурно-функционального состояния эндотелиоцитов подопытных животных (табл. 2).

Содержание в крови крыс группы «Стеатогепатит» циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭЦ) достоверно в 2,2 раза увеличивается на протяжении периода исследований ($\chi^2(3)=18,840$, $p<0,001$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: $z = –2,397$, $p=0,017$), что является фактическим отражением усиления процессов апоптоза эндотелиоцитов сосудистой стенки (табл. 2).

Применение Ремаксола, напротив, вызвало умеренное ингибирование апоптоза эндотелиоцитов. Уже на 5-е сутки с момента начала лечения (32-е сутки эксперимента), количество ЦЭЦ в крови крыс группы «Стеатогепатит + Ремаксол» статистически значимо не отличалось от показателей группы «Контроль» ($p=0,055$). К окончанию терапии Ремаксолом (37-е сутки исследования) наблюдалось дальнейшее снижение количества ЦЭЦ в подопытных животных до 68,2±7,10 кл/мл, что достоверно, в среднем на 28,1 кл/мл меньше, чем в группе «Стеатогепатит» ($p=0,010$) и не имеет отличий от контрольных значений.

Развитие жировой дистрофии печени легкой степени тяжести (группа «Стеатоз печени») не приводит к значительному увеличению интенсивности апоптозаэндотелиоцитов, что подтверждается отсутствием статистически значимого увеличения содержания эндотелиоцитов в единице объема крови у экспериментальных животных в течение всего периода наблюдений ($p>0,05$, табл. 2). Исследуемые препараты не индуцировали апоптоз в эндотелии сосудов — уровень ЦЭЦ в крови крыс группы «Стеатоз печени + Ремаксол» в течение всего эксперимента не отличался от показателей групп «Контроль» и «Стеатоз печени» ($p>0,05$, табл. 2).

При оценке функциональной активности эндотелия кровеносных сосудов на фоне развития жировой дистрофии печени различной степени тяжести выявлена тенденция к активации его вазоконстрикторного и протромбогенного потенциалов и снижения цитокиновой стимуляции пролиферации эндотелиоцитов (табл. 2).

Во всех обследованных группах статистически значимых отличий в динамике содержания VEGF и NO — основных эффекторов пролиферации эндотелиоцитов, лабильности эндотелиального слоя, вазодилатации, пристеночной реологии крови и активации механизмов транскапиллярного обмена Старлинга не установлено, несмотря на выраженную тенденцию к снижению этих показателей (табл. 2). На наш

Таблица 2

Влияние Ремаксола на структурно-функциональные особенности эндотелия кровеносных сосудов у крыс с фруктозоиндуцированной жировой дистрофией печени различной степени тяжести (M±SE)

Группы	Период наблюдений	n	Исследуемые показатели				
			VEGF, пг/мл	NO, мкмоль/л	ЦЭЦ, п/мл	ЭТ-1, фмоль/л	Нсу, ммоль/мл
Контроль	0	12	50,4±18,24	75,1±18,40	43,4±2,35	1,6±0,08	3,4±0,16
Стеато-гепатит	21	12	39,5±13,91	60,5±10,46	48,1±2,22	2,2±0,18[1]	3,8±0,16
	28	10	18,4±7,20	34,0±7,23	72,6±7,04[1]	3,1±0,40[1]	4,9±0,18[1]
	37	12	15,0±6,39	38,8±8,94	96,3±6,79[1]	4,5±0,40[1]	4,8±0,27[1]
Стеато-гепатит + Ремаксол	1*	14	18,2±6,13	39,1±9,20	73,1±6,69[1]	3,0±0,14[1]	4,4±0,25
	3*	13	17,0±8,23	36,4±7,55	77,1±8,15[1]	3,5±0,44[1]	4,4±0,25
	5*	13	19,5±4,20	40,2±7,37	70,8±11,01	3.8±0,36[1]	4,1±0,07
	10*	14	18,9±7,04	39,9±6,92	68,2±7,10[2]	3,8±0,21[1]	4,0±0,11
Стеатоз печени	21	15	45,8±11,00	59,1±11,06	47,8±5,60	2,0±0,06	3,8±0,03
	28	15	35,9±9,91	62,0±9,38	49,9±3,17	1,9±0,10	3,9±0,10
	37	16	33,2±11,26	50,1±9,25	59,6±4,85	2,5±0,13[1]	4,1±0,23
Стеатоз печени + Ремаксол	1*	15	35,3±8,29	53,0±10,83	46,0±4,88	2,0±0,04	3,8±0,15
	3*	15	32,1±9,42	50,0±8,26	51,1±7,35	2,3±0,09[1]	3,4±0,12
	5*	15	35,2±10,27	52,8±8,70	49,7±4,84	2,2±0,10[1]	3,3±0,07
	10*	15	37,4±10,10	54,5±9,03	46,5±3,97	1,8±0,08	3,5±0,03

* — сутки от начала терапии (начиная с 28-ого дня эксперимента); [1] — отличия от группы «Контроль» достоверны на принятом уровне значимости ($p<0,05$); [2] — отличия от группы «Стеатогепатит» достоверны на принятом уровне значимости ($p<0,05$).

взгляд, отсутствие достоверных отличий между средними величинами может являться как следствием высокой компенсаторной эндотелиопротективной активности организма крыс, так и следствием высокой вариативности изучаемых показателей (в группе «Контроль»: VEGF — min = 2,91 пг/мл, max = 772,61 пг/мл; NO — min = 14,5 мкмоль/л, max = = 891,0 мкмоль/л).

Анализ результатов исследования концентрации в крови животных группы «Стеатогепатит» эндотелина-1 — основного эндогенного вазоконстриктора эндотелиального происхождения, обеспечивающего вазоспазм на уровне микроциркуляторного русла и вносящего значительный вклад в увеличение ОПСС и угнетающего процессы пристеночного фибринолиза, установил быстрое, достоверное, прогрессирующее увеличение этого гормона ($\chi^2(3)=19,121$, $p<0,001$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = –2,293$, $p=0,028$).

Применение Ремаксола не оказало влияния на интенсивность синтеза и секреции эндотелина-1 у крыс группы «Стеатогепатит + Ремаксол». На всем протяжении исследования концентрация ЭТ-1 в экспериментальной группе статистически значимо не отличалась от показателей нелеченных животных ($p>0,05$, табл. 2).

У крыс группы «Стеатоз печени» также отмечалось нарастание концентрации ЭТ-1 по мере развития заболевания ($\chi^2(3) = 9,731$, $p=0,035$, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 21-е сутки: $z = –2,668$, $p=0,014$). При этом значительные отличия были выявлены при терапии жировой дистрофии печени исследуемыми препаратами.

Применение Ремаксола способствовало уменьшению эндотелинемии — на 37-е сутки концентрация ЭТ-1 в крови крыс группы «Стеатоз печени + Ремаксол» статистически значимо не отличалась от показателей группы «Контроль» ($p>0,05$). Отсутствие достоверных отличий по всем исследуемым параметрам, отражающим состояние эндотелия сосудистого русла, на момент окончания лечебного курса Ремаксолом доказывает его умеренный эндотелиопротективный эффект на модели жировой дистрофии печени легкой степени тяжести.

Активация механизмов клеточной смерти происходит параллельно с ростом уровня гомоцистеина — эндотелиотроп-

ного токсического соединения, в крови подопытных животных (табл. 2), что может выступать в качестве объяснения наблюдаемых нарушений. Однако статистически значимых корреляционных связей между концентрацией Нсу и количеством десквамированных эндотелиоцитов в крови крыс не было выявлено (r = 0,420, p=0,513).

Анализ результатов динамики гимоцистеина — основного промежуточного продукта метаболизма метионина, у крыс со стеатогепатитом выявил достоверное нарастание этого показателя в ходе проведения эксперимента ($\chi^2(3)$ = 16,273, p=0,001, контрольная точка выявления статистически значимого уровня отличий средних величин с группой «Контроль» — 28-е сутки: z = –2,803, p=0,005).

На фоне применения метионин-содержащего препарата Ремаксол в крови крыс со стеатогепатитом наблюдалось медленное снижение концентрации гомоцистеина и на всем протяжении курса лечения его уровень достоверно не превышал нормальные значения (p>0,05).

Нарастание уровня гомоцистеина показано и при биохимическом анализе крови животных группы «Стеатоз печени». Однако оно носило медленный, умеренный и недостоверный характер ($\chi^2(3)$ = 6,100, p=0,109).

Применение исследуемого препарата на этой модели поражения печени полностью нивелировало наблюдаемую тенденцию к гипергомоцистеинемии (табл. 2). На всем протяжении эксперимента уровень гомоцистеина в крови животных группы «Стеатоз печени + Ремаксол» статистически значимо не отличался от контрольных значений и был ниже, по сравнению с группой нелеченных крыс (p>0,05).

ВЫВОДЫ

Высокоуглеводная (60% фруктозы от общей массы корма — группа «Стеатогепатит») и насыщенная липидами диета приводит к быстрому развитию патологических процессов в печени и сердечно-сосудистой системе крыс, что подтверждается 30%-й летальностью животных к моменту окончания эксперимента (37 сутки). Применение Ремаксола оказало выраженный терапевтический эффект, что выражалось в статистически значимом снижении показателя летальности в 2,5 раза по сравнению с группой «Стеатогепатит».

Единичные случаи гибели экспериментальных животных, зафиксированные при использовании «питьевой» модели фруктозоиндуцированной жировой дистрофии печени (использование вместо питьевой воды 10%-ого раствора фруктозы), на наш взгляд, непосредственно не связаны с поражением органа-мишени, вызваны индивидуальной реактивностью погибших крыс и являются артефактами исследования. При применении препарата «Ремаксол» на фоне стеатоза печени летальности животных не отмечено.

Был выявлен эндотелиопротективный эффект Ремаксола на фоне проводимой 10-дневной терапии, который выражался в нормализации структурно-функционального состояния эндотелиоцитов подопытных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие (под редакцией профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева). СПб.: 2014.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Беляева И.В., Васильев А.Г., Утехин В.И. Общая патофизиология. СПб., 2001.
3. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. Circulation 2002; 105: 576–582.
4. Breaa, Puzoj. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Int J Cardiol 2013; 167: 1109–1117.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charltonm, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2005–2023.
6. Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C.The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelialdysfunction.Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Nov; 20(22): 4731–4741.
7. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 2003; 24: 278–301.
8. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37: 917–923.
9. Ozturkk, Uyguna, Gulerak, Demirci H, Ozdemir C, Cakirm, Sakinys, Turkert, Sari S, Demirbas S, KarslioLuy, Saglamm. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. Atherosclerosis 2015; 240: 380–386.
10. Rubinshteinr, Kuvinjt, Sofflerm, Lennonrj, Lavi S, Nelsonre, Pumpergm, Lermanlo, Lermana. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. Eur Heart J 2010; 31: 1142–1148.

REFERENCES

1. Vasilyev A.G., Hajcev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii [Pathophysiology]. Uchebnoe posobie (pod redakciej professorov A.G. Vasil'eva i N.V. Hajceva). SPb.: 2014. (In Russian).
2. Zaychik A.Sh., Churilov L.P., Belyaeva I.V., Vasil'ev A.G., Utekhin V.I. Obshchaya patofiziologiya. [General pathophysiology]. SPb., 2001.
3. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. Circulation 2002; 105: 576–582.
4. Breaa, Puzoj. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. Int J Cardiol 2013; 167: 1109–1117.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charltonm, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012; 55: 2005–2023.

6. Federico A, Dallio M, Masarone M, Persico M, Loguercio C.The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelialdysfunction.Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Nov; 20(22): 4731–4741.
7. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. Endocr Rev 2003; 24: 278–301.
8. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37: 917–923.
9. Ozturkk, Uyguna, Gulerak, Demirci H, Ozdemir C, Cakirm, Sakinys, Turkert, Sari S, Demirbas S, KarslioLuy, Saglamm. Non-alcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. Atherosclerosis 2015; 240: 380–386.
10. Rubinshteinr, Kuvinjt, Sofflerm, Lennonrj, Lavi S, Nelsonre, Pumpergm, Lermanlo, Lermana. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. Eur Heart J2010; 31: 1142–1148.