

Н. А. Рикало, Ю. М. Олійник

Вплив лізиноприлу та L-аргініну L-глутамату на біохімічні маркери фіброзу в організмі щурів за хронічного токсичного гепатиту

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, гідроксипролін, TGF- β , IGF-1, лізиноприл, L-аргінін L-глутамат, печінка, нирки

Хронічні токсичні гепатити є досить значущою медико-соціальною проблемою сьогодення через велику розповсюдженість і досить швидко прогресування з розвитком цирозу печінки [1, 2]. Поряд з цим токсичні ураження печінки досить часто асоціюються з ушкодженням нирок – гепаторенальний синдром, що значно ускладнює лікування та реабілітацію цих пацієнтів [3].

Важливим патогенетичним чинником ураження нирок за патології печінки є гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [4, 5]. Відомо, що використання інгібіторів РААС виявляє нефропротекторний потенціал і сповільнює прогресування токсичних гепатитів [6]. Однак залишається невирішеним питання щодо молекулярних механізмів ушкодження та регенерації тканин печінки й нирок за дії різних токсикантів (тетрахлорметану, етанолу) і на тлі корекції інгібітором АПФ лізиноприлом.

Мета дослідження – вивчити вміст гідроксипроліну в печінці й нирках, оцінити його зв'язок з сироватковим вмістом TGF- β , IGF-1 за хронічного токсичного гепатиту (індукованого тетрахлорметаном й етанолом) та корекції лізиноприлом і L-аргініном L-глутаматом (препарат порівняння).

Матеріали та методи. Досліди проведени на 48 білих нелінійних щурах-самцях віком 1,5 місяця з масою тіла 60–80 г. Усі лабораторні тварини утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова при звичайному світловому й температурному режимі. Усі етапи дослідження виконані згідно з міжнародними вимогами про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986 р.). Усі піддослідні тварини були поділені на чотири групи (по 12 щурів у кожній). Перша група – інтактні щури, які перебували в стандартних умовах віварію. У тварин другої, третьої та четвертої груп ($n = 12$) моделювали хронічний токсичний гепатит шляхом інтрагастрального введення 20 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень у комбінації з 5 % розчином етанолу протягом 8 тижнів [7]. Тваринам третьої та четвертої груп паралельно з уведенням гепатотоксинів протягом 8 тижнів проводили корекцію відповідно інгібітором АПФ лізиноприлом (Лізиноприл-Астрафарм, ТОВ «Астрафарм», Україна) – у дозі 20 мг/кг/добу, інтрагастрально, а також відомим гепатопротектором L-аргініном L-глутаматом (Глутаргін, ТОВ «Здоров'я», Україна) – у дозі 35 мг/кг/добу,

інтрагастрально. Дози, шляхи та тривалість введення вказаних речовин були запозичені з літератури при проведенні подібних досліджень і не викликали загибелі тварин [8].

Біохімічні дослідження виконані на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію від 02.03.2015 № 049/15). При проведенні досліджень користувались сироваткою крові, постядерним супернатантом гомогенатів печінки та нирок. Сироватку отримували шляхом центрифугування крові при 1500 g протягом 20 хв (18–22 °С). Печінку та нирки перфузували холодним 1,15 % розчином калію хлориду та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі 1,15 % калію хлориду (співвідношення 1:3). Постядерну фракцію отримували центрифугуванням гомогенатів упродовж 30 хв при 1500 g та + 4 °С.

У сироватці крові визначали вміст трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) та інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) імуноферментними методами з використанням відповідних наборів «Rat TGF beta 1 Platinum ELISA» (eBioscience, Австрія) та «m/g IGF-1-ELISA (IGFBP-blocked)» (Mediagnost, Німеччина) згідно з інструкцією фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. У постядерних супернатантах гомогенатів печінки та нирок визначали вміст вільного гідроксипроліну за реакцією з пара-диметиламінобензальдегідом спектрофотометричним методом [9].

Статистичну обробку проводили за допомогою MS Excel, SPSS22 for Windows. Результати наведено у вигляді $M \pm m$. Нормальність розподілу визначали за критерієм Шапіро-Уїлка. Для оцінки відмінностей показників застосовували параме-

тричний t-критерій Стьюдента (у разі нормального розподілу) або непараметричний критерій U Мана-Уїтні (у разі відхилення від нормального розподілу). Зв'язок між показниками визначали шляхом кореляційного аналізу за Пірсоном і Спірманом [10]. Для оцінки біохімічних показників застосовували метод перцентилів (визначали медіану, P_5 , P_{10} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{90} , P_{95}). Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Спершу було оцінено зміни метаболізму колагену в печінці та нирках щурів (за рівнем вільного гідроксипроліну) на тлі хронічного токсичного гепатиту та його корекції (табл. 1). Перцентильний аналіз показав, що в контрольній групі щурів медіани рівнів вільного гідроксипроліну в печінці та нирках становили відповідно 3,15 (95 % СІ 2,46–3,69) та 1,26 (95% СІ 0,90–1,65) мкмоль/г тканини, а інтерквартильний інтервал був у межах 2,86–3,40 мкмоль/г тканини (у печінці) та 1,07–1,42 мкмоль/г тканини (у нирках). Хронічний токсичний гепатит асоціювався з посиленням процесів розпаду колагену в печінці та нирках щурів, доказом чого було зростання середніх показників вмісту вільного гідроксипроліну в органах відповідно на 52,7 і 39,2 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками контрольної групи. У групі тварин «Хронічний токсичний гепатит» показники медіан рівнів вільного гідроксипроліну в печінці та нирках становили відповідно 4,76 (95 % СІ 3,95–5,35) і 1,83 (95 % СІ 1,21–2,27) мкмоль/г тканини, а інтерквартильний інтервал був у межах 4,53–5,18 мкмоль/г тканини (у печінці) та 1,36–1,99 мкмоль/г тканини (у нирках).

Медикаментозна корекція хронічного токсичного гепатиту по різному

впливала на процеси катаболізму колагену в органах щурів. У щурів, які отримували лізиноприл, відмічалось найсуттєвіше пригнічення процесів розпаду колагену в печінці та нирках. Так, у тварин групи «Хронічний токсичний гепатит + лізиноприл» середній рівень вільного гідроксипроліну в печінці та нирках був меншим відповідно на 23,2 і 24,7 % ($p < 0,01$) порівняно з нелікованими тваринами; показники медіан становили відповідно 3,76 (95 % CI 2,87–4,39) мкмоль/г тканини в печінці та 1,35 (95 % CI 0,65–1,81) мкмоль/г тканини в нирках, а інтерквартильний інтервал був у межах 3,22–3,96 мкмоль/г тканини (у печінці) та 0,97–1,69 мкмоль/г тканини (у нирках).

Введення референс-препарату за хронічного токсичного гепатиту виявляло меншу здатність коригувати процеси розпаду колагену порівняно з лізиноприлом. Виявилось, що у тварин групи «Хронічний токсичний гепатит + L-аргінін L-глутамат» за середнім показником вміст вільного гідроксипроліну в печінці та нирках був меншим відповідно на 13,3 % ($p < 0,01$) і 10,9 % ($p < 0,01$), ніж у нелікованих тварин, але вірогідно вищим порівняно з таким у тварин,

лікованих лізиноприлом. За результатами перцентильного аналізу в групі «ХТГ + L-аргінін L-глутамат» величини медіан рівня вільного гідроксипроліну в органах дорівнювали відповідно 4,19 (95 % CI 3,24–4,87) та 1,56 (95 % CI 1,10–1,98) мкмоль/г тканини, а інтерквартильний інтервал – 3,85–4,47 та 1,41–1,70 мкмоль/г тканини.

Далі оцінено зміни сигнальних систем, асоційованих з TGF- β та IGF-1, за хронічного токсичного гепатиту та його корекції (табл. 2). Встановлено, що в групі контролю величини медіан рівнів TGF- β та IGF-1 у сироватці крові становили відповідно 56,7 (95 % CI 43,6–64,8) та 344 (95 % CI 284–372) нг/мл, а інтерквартильні інтервали складали 49,6–60,7 та 311–364 нг/мл. Моделювання хронічного токсичного гепатиту супроводжувалось вірогідним зростанням середнього рівня TGF- β та IGF-1 відповідно на 13,5 і 13,7 % ($p < 0,001$) щодо показників контрольної групи тварин. За результатами перцентильного аналізу в групі тварин «Хронічний токсичний гепатит» величини медіан вмісту TGF- β та IGF-1 у сироватці крові становили відповідно 63,2 (95 % CI 48,0–77,8) та 380 (95 % CI 337–430) нг/мл, а інтерквартильні інтервали складали відповідно 57,4–67,8 і 361–408 нг/мл.

Таблиця 1

Вміст вільного гідроксипроліну в печінці та нирках щурів за хронічного токсичного гепатиту, впливу лізиноприлу та L-аргініну L-глутамату ($M \pm m, n = 12$)

№ групи	Експериментальна група	Вільний гідроксипролін, мкмоль/г тканини	
		печінка	нирки
1	Контрольна група	3,11 \pm 0,12	1,25 \pm 0,08
2	Хронічний токсичний гепатит	4,75 \pm 0,14*	1,74 \pm 0,11*
3	Хронічний токсичний гепатит + лізиноприл	3,65 \pm 0,15 ^{#, *}	1,31 \pm 0,12 [#]
4	Хронічний токсичний гепатит + L-аргінін L-глутамат	4,12 \pm 0,16 ^{#, *, &}	1,55 \pm 0,09*

Примітка. Тут і в табл. 2: *достовірність відмінностей щодо групи 1 ($p < 0,001$); [#]достовірність відмінностей щодо групи 2 ($p < 0,01$); [&]достовірність відмінностей щодо групи 3 ($p < 0,05$).

Сироваткові рівні TGF- β та IGF-1 за хронічного токсичного гепатиту, впливу лізиноприлу та L-аргініну L-глутамату (M \pm m, n = 12)

№ групи	Експериментальна група	TGF- β , нг/мл	IGF-1, нг/мл
1	Контрольна група	55,30 \pm 2,28	336,0 \pm 9,43
2	Хронічний токсичний гепатит	62,80 \pm 2,87*	382,0 \pm 9,86*
3	Хронічний токсичний гепатит + лізиноприл	28,80 \pm 3,39 ^{#, *}	336,0 \pm 9,24 [#]
4	Хронічний токсичний гепатит + L-аргінін L-глутамат	39,70 \pm 3,98 ^{#, *, &}	318,0 \pm 10,1 [#]

Застосована терапія з різним ступенем ефективності сприяла корекції сироваткових рівнів досліджуваних цитокінів за хронічного токсичного гепатиту. За умов використання лізиноприлу середні показники вмісту TGF- β та IGF-1 у сироватці крові були відповідно на 54,1 і 12,1% меншими ($p < 0,01$) порівняно з групою нелікованих тварин. У той самий час L-аргінін L-глутамат значно поступався лізиноприлу за здатністю коригувати рівень TGF- β і співставлявся за ефективністю корекції

рівня IGF-1. У групі «Хронічний токсичний гепатит + L-аргінін L-глутамат» середні показники вмісту TGF- β та IGF-1 у сироватці крові були відповідно на 36,8 і 16,8 % меншими ($p < 0,01$) порівняно з групою нелікованих тварин.

Кореляційний аналіз (табл. 3) показав, що в групі контролю відсутні достовірні кореляції між рівнями TGF- β та IGF-1 у сироватці крові й вмістом вільного гідроксипроліну в печінці та нирках. У той самий час за умов хронічного токсичного гепатиту

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції між рівнями TGF- β і IGF-1 та вмістом вільного гідроксипроліну в печінці й нирках щурів за хронічного токсичного гепатиту та впливу лізиноприлу

Показник	Експериментальна група	Контрольна група	Хронічний токсичний гепатит	Хронічний токсичний гепатит + лізиноприл
<i>TGF-β</i>				
Вільний гідроксипролін печінки		0,52	0,82*	0,78*
Вільний гідроксипролін нирок		0,45	0,78*	0,70*
<i>IGF-1</i>				
Вільний гідроксипролін печінки		0,44	0,74*	0,66*
Вільний гідроксипролін нирок		0,40	0,62*	0,58*

Примітка. *Коефіцієнти кореляції $|r| \geq 0,55$ є достовірними ($p < 0,05$).

між цими показниками виникають прямі достовірні асоціативні зв'язки. Отримані дані засвідчують важливу роль TGF- β -опосередкованого сигнального шляху, супряженого з TGF- β та IGF-1, у механізмах індукції фіброгенезу в печінці й нирках за умов хронічного токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном та етанолом. Поряд з цим достовірний кореляційний зв'язок між вказаними параметрами виявлявся в групі тварин з хронічним токсичним гепатитом, які отримували лікування лізіноприлом, що може свідчити про причетність сигнального шляху, опосередкованого цитокином TGF- β , до механізмів антифіброгенної дії досліджуваного інгібітора АПФ.

Проведені дослідження засвідчили, що введення тетрахлорметану та етанолу викликають порушення метаболізму колагену та розвиток фіброзу печінки й нирок. За цих умов важлива роль у механізмах ініціації фіброгенезу належить сигнальним шляхам, які опосередковуються через цитокіни TGF- β та IGF-1.

Інгібітор АПФ лізіноприл за хронічного токсичного гепатиту виявляє антифіброгенний потенціал у печінці та нирках, який значно превалює над таким у L-аргініну L-глутамату. Поряд з цим у літературі наявні докази щодо здатності інгібіторів АПФ виявляти антифіброгенну дію за різних хронічних захворювань печінки та нирок [11, 12].

Виникає питання щодо механізмів антифіброгенної дії лізіноприлу. Нами встановлено, що зменшення розвитку фіброзу в печінці та нирках на тлі введення лізіноприлу асоціюється з його впливом на систему профіброгенних медіаторів TGF- β та IGF-1. У літературі існують дані, що антифіброгенний потенціал інгібіторів АПФ супряжений з їхньою

здатністю інгібувати продукцію ангіотензину II, який через AT1 рецептори стимулює проліферацію клітин Ito та посилює секрецію колагену зірчастими клітинами [11, 13]. Таким чином, отримані нами дані розширюють сучасні уявлення про молекулярні механізми антифіброгенної дії лізіноприлу та патогенетично обґрунтовують можливість його застосування з метою профілактики фіброзу печінки та нирок за хронічного токсичного гепатиту.

Висновки

Введення тетрахлорметану й етанолу викликає порушення обміну колагену та розвиток фіброзу печінки й нирок, про що доказово свідчить вірогідне зростання вмісту вільного гідроксипроліну відповідно на 52,7 і 39,2 % ($p < 0,05$) у печінці та нирках щурів порівняно з показниками контрольної групи. Реєструється також вірогідне збільшення вмісту TGF- β та IGF-1 у сироватці крові відповідно на 13,5 і 13,7 % порівняно з контролем. За цих умов рівні TGF- β та IGF-1 у сироватці крові корелюють з маркерами фіброзу – вмістом вільного гідроксипроліну в печінці та нирках ($r = 0,62-0,82$, $p < 0,05$).

Застосування лізіноприлу за хронічного токсичного гепатиту виявляє антифіброгенну дію в печінці та нирках (вміст вільного гідроксипроліну в печінці та нирках на 23,2 і 24,7 % менший порівняно з нелікованими тваринами, $p < 0,05$), яка перевищує таку в препараті порівняння L-аргініну L-глутамату.

Антифіброгенна дія лізіноприлу асоціювалась з достовірним зниженням сироваткових рівнів TGF- β та IGF-1 відповідно на 54,1 і 12,1 % ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами.

1. Шипулин В. П., Чернявский В. В. Патогенез и лечение стеатогепатита алкогольного и неалкогольного генеза. *Новости медицины и фармации*. 2012. № 1. С. 42–44.
2. Clemens M. M., McGill M. R., Apte U. Mechanisms and biomarkers of liver regeneration after drug-induced liver injury. *Adv. Pharmacol.* 2019. V. 85. P. 241–262. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.03.001>.
3. Hepatorenal syndrome. N. Shah, R. G. Silva, A. Kowalski et al. *Dis. Mon.* 2016. V. 62 (10). P. 364–375. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.009>.
4. AlQudah M., Hale T. M., Czubryt M. P. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. *Matrix Biology*. 2020. V. 91. P. 92–108. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.005>.
5. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. K. Y. Shim, Y. W. Eom, M. Y. Kim et al. *Korean J. Intern. Med.* 2018. V. 33 (3). P. 453–461. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.317>.
6. Renal effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with liver cirrhosis: a nationwide cohort study. W. F. Hsu, S. H. Yu, J. T. Lin et al. *Gastroenterology research and practice*. 2019. V. 2019. P. 1743290. <https://doi.org/10.1155/2019/1743290>.
7. Патент України 43704, МПК (2009) G09B 23/00. Спосіб моделювання хронічного токсичного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів. Рикало Н. А., Незгода, І. І., Пауцкіс В. А. Київ, 2009.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації): за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
9. Siddiqi N. J., Alhomida A. S. Investigation into the distribution of total, free, peptide-bound, protein-bound, soluble- and insoluble-collagen hydroxyproline in various bovine tissues. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2003. V. 2 (36). P. 154–158.
10. Біостатистика: підручник; за заг. ред. Т. С. Грузевої. Т. С. Грузева, В. М. Лехан, В. А. Огнев та ін. Вінниця : Нова Книга, 2020.
11. Update on new aspects of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension: implications for novel therapeutic options. I. G. Rajapaksha, L. S. Gunarathne, P. W. Angus, C. B. Herath. *J. Clin. Med.* 2021. V. 10 (4). <https://doi.org/10.3390/jcm10040702>.
12. Vanhove T., Goldschmeding R., Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation*. 2017. V. 101 (4). P. 713–726. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001608>.
13. Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? *Гастроентерологія*. 2013. № 2. С. 97–106. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2013_2_19.

Н. А. Рикало, Ю. М. Олійник

Вплив лізиноприлу та L-аргініну L-глутамату на біохімічні маркери фіброзу в організмі щурів за хронічного токсичного гепатиту

Мета дослідження – вивчити вміст гідроксипроліну в печінці й нирках, оцінити його зв'язок з сироватковим вмістом TGF- β та IGF-1 за хронічного токсичного гепатиту (індукованого тетрахлорметаном й етанолом) та корекції лізиноприлом і L-аргініном L-глутаматом (препарат порівняння).

Дослідження виконані на 48 білих нелінійних щурах-саміцях віком 1,5 місяця з масою тіла 60–80 г. Тварини були поділені на чотири групи: 1 група – інтактні щури; 2 група – тварини з хронічним токсичним гепатитом, який моделювали шляхом інтрагастрального введення 20 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень у комбінації з 5 % розчином етанолу протягом 8 тижнів; 3 група – тварини з хронічним токсичним гепатитом, які протягом 8 тижнів отримували лікування лізиноприлом (20 мг/кг/добу, інтрагастрально); 4 група – тварини з хронічним токсичним гепатитом, які отримували лікування препаратом порівняння L-аргініном L-глутаматом (35 мг/кг/добу, інтрагастрально). У сироватці крові визначали вміст трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) та інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) імуноферментними методами. У постядерних супернатантах гомогенатів печінки та нирок визначали вміст вільного гідроксипроліну за реакцією з пара-диметиламінобензальдегідом.

Хронічний токсичний гепатит супроводжувався порушеннями обміну колагену та розвитком фіброзу печінки й нирок, про що свідчило зростання вмісту вільного гідроксипроліну відповідно на 52,7 і 39,2 % ($p < 0,05$) у печінці та нирках щурів порівняно з показниками контрольної групи. Реєструвалось також вірогідне збільшення вмісту TGF- β та IGF-1 у сироватці крові відповідно на 13,5 і 13,7 % порівняно з контролем. За цих умов рівні TGF- β та IGF-1 у сироватці крові корелювали з вмістом вільного гідроксипроліну в печінці та нирках ($r = 0,62$ – $0,82$, $p < 0,05$). Застосування лізиноприлу за хронічного токсичного гепатиту виявляло антифіброгенну дію в печінці та нирках (вміст вільного гідроксипроліну в печінці та нирках на 23,2 і 24,7 % менший порівняно з нелікованими тваринами, $p < 0,05$), яка перевищувала таку в препараті порівняння L-аргініну L-глутамату. Антифіброгенна дія лізиноприлу асоціювалась з достовірним зниженням сироваткових рівнів TGF- β та IGF-1 відповідно на 54,1 і 12,1 % ($p < 0,05$) порівняно з нелікованими тваринами ($r = 0,58$ – $0,78$, $p < 0,05$).

Отримані дані дозволяють рекомендувати застосування лізиноприлу з метою профілактики фіброзу печінки та нирок за хронічного токсичного гепатиту.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, гідроксипролін, TGF- β , IGF-1, лізиноприл, L-аргінин L-глутамат, печінка, нирки

Н. А. Рыкало, Ю. М. Олейник

Влияние лизиноприла и L-аргинина L-глутамата на биохимические маркеры фиброза в организме крыс при хроническом токсическом гепатите

Цель исследования – изучить содержание гидроксипролина в печени и почках и оценить его связь с сывороточным уровнем TGF- β и IGF-1 при хроническом токсическом гепатите (индуцированном тетрахло-рметаном и этанолом) и коррекции лизиноприлом и L-аргинином L-глутаматом (препарат сравнения).

Исследования выполнены на 48 белых нелинейных крысах-самках в возрасте 1,5 месяца с массой тела 60–80 г. Животные были поделены на четыре группы: 1 группа – интактные крысы; 2 группа – животные с хроническим токсическим гепатитом, который моделировали путем интрагастрального введения 20 % масляного раствора тетрахло-рметана в дозе 0,1 мл/100 г массы дважды в неделю в комбинации с 5 % раствором этанола в течение 8 недель; 3 группа – животные с хроническим токсическим гепатитом, которые в течение 8 недель получали лечение лизиноприлом (20 мг/кг/сут, интрагастрально); 4 группа – животные с хроническим токсическим гепатитом, получавшие лечение препаратом сравнения L-аргинином L-глутаматом (35 мг/кг/сут, интрагастрально). В сыворотке крови определяли содержание трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) иммуноферментными методами. В постядерных супернатантах гомогенатов печени и почек определяли содержание свободного гидроксипролина по реакции с пара-диметиламинобензальдегидом.

Хронический токсический гепатит сопровождался нарушениями обмена коллагена и развитием фиброза печени и почек, о чем свидетельствовало повышение содержания свободного гидроксипролина соответственно на 52,7 и 39,2 % ($p < 0,05$) в печени и почках крыс по сравнению с показателями контрольной группы. Наряду с этим регистрировалось достоверное повышение содержания TGF- β и IGF-1 в сыворотке крови соответственно на 13,5 и 13,7 % по сравнению с контролем. В этих условиях уровни TGF- β и IGF-1 в сыворотке крови коррелировали с содержанием свободного гидроксипролина в печени и почках ($r = 0,62–0,82$, $p < 0,05$). Применение лизиноприла при хроническом токсическом гепатите оказывало антифиброгенное действие в печени и почках (содержание свободного гидроксипролина в печени и почках на 23,2 и 24,7 % меньше по сравнению с нелеченными животными, $p < 0,05$), которое превышало такое у препарата сравнения L-аргинина L-глутамата. Антифиброгенное действие лизиноприла ассоциировалось с достоверным снижением сывороточных уровней TGF- β и IGF-1 соответственно на 54,1 и 12,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с нелеченными животными ($r = 0,58–0,78$, $p < 0,05$).

Полученные данные позволяют рекомендовать применение лизиноприла для профилактики фиброза печени и почек при хроническом токсическом гепатите.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, гидроксипролин, TGF- β , IGF-1, лизиноприл, L-аргинин L-глутамат, печень, почки

N. A. Rykalo, Yu. M. Oliynyk

Effect of lisinopril and L-arginine L-glutamate on biochemical markers of fibrosis in rats with chronic toxic hepatitis

The purpose of the work is to investigate the levels of hydroxyproline in the liver and kidneys and to evaluate their relationship with the serum content of TGF- β and IGF-1 in chronic toxic hepatitis (induced by tetrachloromethane and ethanol) and correction with lisinopril and L-arginine L-glutamate (comparison drug).

The investigation were performed on 48 white non-linear female rats aged 1,5 months with a body weight of 60–80 g. The animals were divided into four groups: group 1 – intact rats; group 2 – animals with chronic toxic hepatitis, which was modeled by intragastric administration of a 20 % oil solution of tetrachloromethane at a dose of 0,1 ml/100 g of weight twice a week in combination with a 5 % ethanol solution for 8 weeks; group 3 – animals with chronic toxic hepatitis, which were treated with lisinopril (20 mg/kg/day, intragastric) for 8 weeks; group 4 – animals with chronic toxic hepatitis, which received treatment with the comparison drug L-arginine L-glutamate (35 mg/kg/day, intragastric). The content of transforming growth factor beta (TGF- β) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) was determined in blood serum by immunoenzymatic methods. The content of free hydroxyproline in postnuclear supernatants of liver and kidney homogenates was determined by reaction with para-dimethylaminobenzaldehyde.

Chronic toxic hepatitis was accompanied by collagen metabolism disorders and the development of liver and kidney fibrosis, which was evidenced by an increase in the content of free hydroxyproline by 52,7 and 39,2 % ($p < 0,05$) respectively in the liver and kidneys of rats compared to the indicators of the control group. At the same time, a probable increase in content of TGF- β and IGF-1 in blood serum was recorded by 13,5 and 13,7 %, respectively, compared to the control. Under these conditions, the levels of TGF- β and IGF-1 in blood serum were correlated with the content of free hydroxyproline in the liver and kidneys ($r = 0,62–0,82$, $p < 0,05$).

The use of lisinopril in chronic toxic hepatitis showed antifibrogenic effect in the liver and kidneys (the content of free hydroxyproline in the liver and kidneys was 23,2 and 24,7 % lower, compared to untreated animals, $p < 0,05$), which exceeded that in the drug L-arginine L-glutamate comparison. The antifibrogenic effect of lisinopril was associated with a significant decrease in serum levels of TGF- β and IGF-1 by 54,1 and 12,1 %, ($p < 0,05$) respectively, compared to untreated animals ($r = 0,58-0,78$, $p < 0,05$).

The data obtained allow to recommend the use of lisinopril for prevention fibrosis of the liver and kidneys in chronic toxic hepatitis.

Key words: chronic toxic hepatitis, hydroxyproline, TGF- β , IGF-1, lisinopril, L-arginine L-glutamate, liver, kidneys

ORCID ID співавторів:

Рикало Н. А. ORCID ID 0000-0002-0166-9676.

Надійшла: 22 квітня 2022 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2022 р.

Контактна особа: Олійник Юлія Михайлівна, асистент, кафедра патологічної фізіології, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, Вінниця, 21018. Тел.: + 38 0 67 307 71 34. Електронна пошта: julia.bereg89@gmail.com