

О. Я. Міщенко, Н. Ю. Духніч, К. О. Калько, А. В. Березняков

## Вплив комплексної фармацевтичної композиції на структуру тканини печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

*Ключові слова: експериментальний метаболічний синдром, стан печінки, комплексна фармацевтична композиція, золотаві хом'яки*

Розвиток порушень печінки, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та неалкогольного стеатогепатиту, тісно пов'язаний з метаболічним синдромом (МС), про що свідчить той факт, що близько 90 % пацієнтів з НАЖХП мають більше ніж одну ознаку МС, а близько 33 % мають три або більше критеріїв цього стану [1, 2].

Відповідно до останніх уявлень про патогенез неалкогольного стеатогепатиту за МС виділяють перший етап його розвитку (теорія «першого поштовху») – накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах (формування стеатозу), та відповідно другий етап (теорія «другого поштовху») – розвиток запалення, формування власне стеатогепатиту [3, 4]. Факт запалення, його інтенсивність і ступінь фіброзу тканини печінки на другому етапі захворювання більшою мірою визначають характер перебігу хвороби та її прогноз. Значну роль у патогенезі відіграє й феномен інсуліно-резистентності [4]. За цих умов відбувається зміна активності ліпопротеїнази та печінкової тригліцеридліпази, що сповільнює розпад ліпопротеїдів, насичених тригліцеридами, і призводить до гіпертригліцеридемії. Надмірне потрапляння вільних жирних кислот у печінку сприяє посиленню

синтезу тригліцеридів і утворенню ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [5]. Такі зміни в обміні ліпідів посилюють ризик виникнення серцево-судинних ускладнень і сприяють порушенню функції гепатоцитів. Крім того, внаслідок порушення потрапляння глюкози в гепатоцити та інші тканини організму відбувається активація перекисного окиснення ліпідів з утворенням активних радикалів та ендотоксинів (фактору некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкінів 6, 8), які пошкоджують мембрани гепатоцитів, активують зірчасті клітини та запускають каскад розвитку фіброзу печінки [5].

Важливим напрямом лікування МС і власне НАЖХП печінки є підвищення чутливості тканин організму до інсуліну, що дає можливість фізіологічно нормалізувати обмін речовин в організмі пацієнтів [1]. У зв'язку з цим важливими лікарськими засобами для лікування патології печінки за МС мають бути препарати, яким властива гепатопротекторна дія й здатність впливати на обмін речовин, зокрема ліпідів, а також – підвищувати чутливість гепатоцитів до інсуліну. Разом з тим, дискусійним сьогодні є питання застосування вітамінів, вітаміноподібних речовин і мікроелементів хворими на НАЖХП та інші неінфекційні захворювання печінки [6–8].

*Мета дослідження* – встановити вплив комплексної фармацевтичної композиції (Aevit premium) на струк-

туру тканини печінки за умов експериментального МС (ЕМС) в сирійських золотавих хом'яків.

**Матеріали та методи.** Вплив комплексної фармацевтичної композиції (КФК) на структуру тканини печінки хом'яків за умов ЕМС було проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, яка атестована Державним експертним центром МОЗ України. Під час експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» і вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводили відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» [9]. Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики НФаУ (протокол від 25 червня 2021 р. № 5).

ЕМС у хом'яків був індукований кафе-дієтою, яка імітувала моделі проблемного харчування сучасної людини та складалася зі смачних, промислово оброблених харчових продуктів, призначених для споживання людиною, і враховувала різноманітність, новизну та вторинні властивості їжі, такі як запах і консистенцію [10]. Згідно з даними літератури [11], найприйнятніша кафе-дієта, за допомогою якої було відтворено ЕМС у хом'яків, містила 40 % жирів. Враховуючи вищенаведене, харчова суміш кафе-дієти, яку використано в експерименті, складалась з печива «Крекер», «Пряжене молоко» (або інших видів висококалорійного печива), картопляних чіпсів – 45 %; маргарину вершкового (джерело жирів) – 40 %; гуляшу Oregano соєвого (джерело білка) – 10 %; овочів (огірків, капусти тощо) – 5 %. Приготовлену

суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % розчин фруктози. Верифікацію моделі ЕМС проводили на 49 день досліджу за зростанням маси тіла хом'яків (у 1,35 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з вихідними даними), результатами тестів чутливості клітин до дії інсуліну та тривалістю гіперглікемії (у групі тварин контрольної патології порівняно з інтактними тваринами підвищення індексу НОМА-IR в 1,4 разу та підвищення HbA1c в 1,4 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно); розвитком дисліпідемії (у групі тварин контрольної патології порівняно з інтактними тваринами в сироватці крові підвищення вмісту тригліцеридів у 2,0 разу ( $p < 0,05$ ) та зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності в 1,25 ( $p < 0,05$ )).

У дослідженні використана КФК (Aevit premium виробництва Акціонерного товариства «Київський вітамінний завод») наступного складу: етилові ефіри Омега-3 кислот – 280 мг; вітамін Е – 65 мг; коензим Q<sub>10</sub> – 30 мг; цинк (у складі цинку оксиду) – 15 мг; вітамін А – 1765 мкг; біотин – 150 мкг; селен (у складі натрію селеніту) – 100 мг та допоміжні речовини [12].

Золотаві хом'яки були стратифіковані за віком, масою тіла (150 г  $\pm$  15 г) та рандомізовані на 5 дослідних груп по 6 тварин у кожній: I – хом'яки інтактного контролю (ІК), які споживали стандартний збалансований за білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, макро- та мікроелементами харчовий раціон; II – хом'яки контрольної патології (КП), яким відтворювали ЕМС (описано вище); III – хом'яки з ЕМС, яким вводили КФК у дозі 25,8 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), що була встановлена як умовно-ефективна на

моделі інсулінорезистентності в щурів [13, 14]; IV – хом'яки з ЕМС, яким вводили в/ш препарат порівняння вітамін Е (вітамін Е, розчин олійний 10 %, виробництва ЛЕКХІМ, Україна [15]) у дозі 100 мг/кг, що використовується в експерименті й є ефективною за ЕМС [16]; V – тварини з ЕМС, яким в/ш вводили метформін («Сіофор», таблетки 500 мг № 60, виробництва Берлін-хемі, Німеччина [17]) у дозі 60 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості з добової дози для людини [18]. Досліджувану КФК та препарати порівняння застосовували, починаючи з 5 тижня ЕМС впродовж 3 тижнів (21 день), тобто у лікувальному режимі.

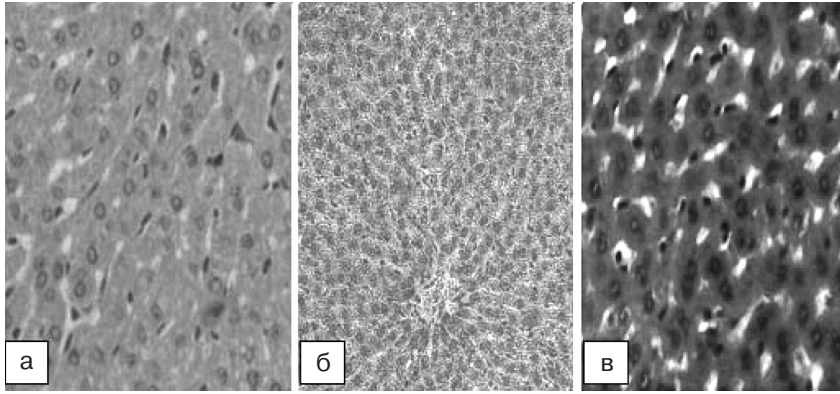
Виведення хом'яків усіх груп з експерименту та вилучення зразків печінки для подальшого світлооптичного дослідження було проведено на другий день після закінчення введення досліджуваних речовин. Отриманий тканинний матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої міцності, заливали в парафін. Парафінові блоки зі зразками печінки різали на санному мікротомі МС-2, зрізи монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином. На зрізах печінки відтворювали також ШІК-реакцію за Мак-Манусом для виявлення глікогену (контроль з амілазою слини). Для верифікації нейтральних жирів окремо зразки печінки після фіксації в формаліні різали на мікротомі, що заморожує, зрізи фарбували суданом IV [19, 20].

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum L 30 (03), фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

## Результати та їх обговорення.

Структура печінкової паренхіми в інтактних хом'яків була типовою для гризунів, складалася з часточок, межа між якими визначалася тільки за розташування тріад – порталних трактів (зон проходження гілок печінкової артерії, воротної вени та жовчної протоки). Зони тріад – вузькі, сполучна тканина навкруги них була дуже обмежена за об'ємом. Печінкові часточки склалися з добре виразних балок – тяжів гепатоцитів, що мали радіальний напрям (особливо від центральної вени). Гепатоцити в різних відділах печінкових часточок були характерної форми та розміру, цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, не містила включень, видимих при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів – нормохромні, центрально розташовані, містили 1–2 ядерця. Кількість двоядерних гепатоцитів – достатня. Синусоїдальні кровоносні капіляри (система вузьких каналів, що розташовані між печінковими балками) – помірно розширені, містили звичайну кількість лімфоїдних клітин. Клітини Купфера – без особливостей. Міжчасточкові та внутрішньочасточкові вени, центральні збиральні вени й артерії порталних трактів були без ознак повнокровності. Фарбування суданом не виявило накопичення жиру в цитоплазмі клітин; ШІК-реакція показала інтенсивну насиченість цитоплазми глікогеном (рис. 1).

У печінці всіх хом'яків з ЕМС виявлена дифузна або великовогнищева вакуольна (переважно гідропічна та жирова) дистрофія гепатоцитів. Цитоплазма клітин містила різні за розміром оптично пусті ділянки, які дуже слабо фарбувалися еозином. Лише навколо ядер, уздовж клітинних мембран спостерігали залишки слабо еозинофільної зернистої цито-



*Рис. 1. Мікропрепарати тканини печінки інтактних сирійських хом'яків: а – нормальний стан гепатоцитів у печінкових балках (гематоксилін-еозин); б – відсутність ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів (судан IV – гематоксилін); в – насиченість цитоплазми гепатоцитів глікогеном (ШІК-реакція – гематоксилін). × 250*

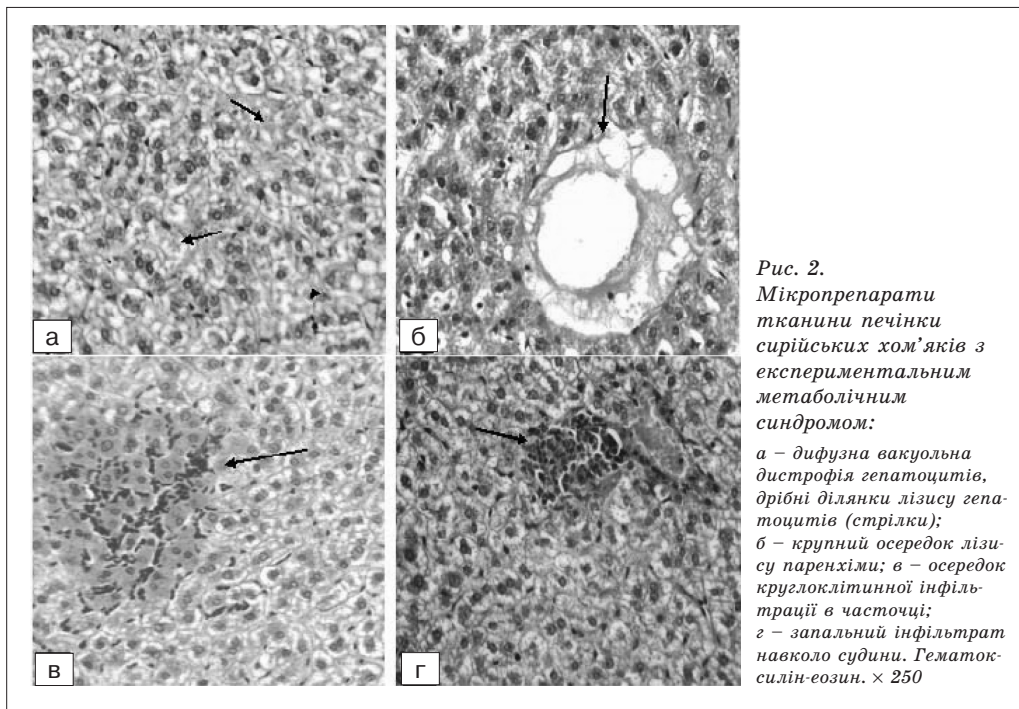
плазми. Клітинні межі – достатньо чіткі, ядра деяких клітин з ознаками каріолізу (гідропічна дистрофія). Крім того, простежено різні за розміром ділянки з лізісом цілих груп гепатоцитів. Окрім оптично пустих ділянок з нерівними межами, у цитоплазмі гепатоцитів часто були простежені дрібні, чітко окреслені, округлі вакуолі (ліпідна дистрофія). Рисунок синусоїдальних капілярів простежувався слабо, радіальна спрямованість тяжів клітин змазана. Периваскулярно, у зонах триад, іноді в глибині часточки в частини тварин виявлена запальна круглоклітинна інфільтрація (рис. 2).

При постановці ШІК-реакції знайдено значне зменшення насиченості глікогеном цитоплазми клітин або його відсутність. Фарбування суданом підтвердило наявність крапель жиру в цитоплазмі багатьох клітин. Жирові краплі мали переважно дрібний характер, рівномірно заповнювали всю цитоплазму клітин, не викликали дислокації ядер (рис. 3).

Уведення досліджуваної КФК достатньо виразно покращувало мікроскопічний стан печінкової паренхіми хом'яків. Виразність вакуольної (гідропічно-ліпідної) дис-

трофії була знижена в перипортальних і проміжних зонах часточок і відсутня в централобулярних зонах. Радіальний рисунок тяжів гепатоцитів був достатньо виразним, стан синусоїдальних капілярів нормальний. Клітинна інфільтрація в перипортальних зонах коливалася від помірної до слабкої (рис. 4). У гепатоцитах збільшена кількість глікогену, хоча певна частина клітин характеризувалася доволі низьким рівнем вуглеводу. Виразність стеатозу була знижена або ознаки його були відсутні (залежно від локалізації клітин) (рис. 5).

У печінці тварин, яким вводили препарат порівняння вітамін Е, помітно меншою була виразність вакуольної (гідропічної та балонної) дистрофії, ознак лізису гепатоцитів, хоча розповсюдженість залишкових ознак дистрофії була ще помітною. Фарбування суданом також виявило виразне зменшення накопичення жиру в клітинах. Краплі ліпідів у більшості гепатоцитів були дуже дрібними, пілоподібними. Більш чітким був рисунок синусоїдальних капілярів, радіальна спрямованість тяжів клітин на більшості ділянок печінкових часточок збережена. Запальна реакція не виразна. ШІК-реакція показала, що в



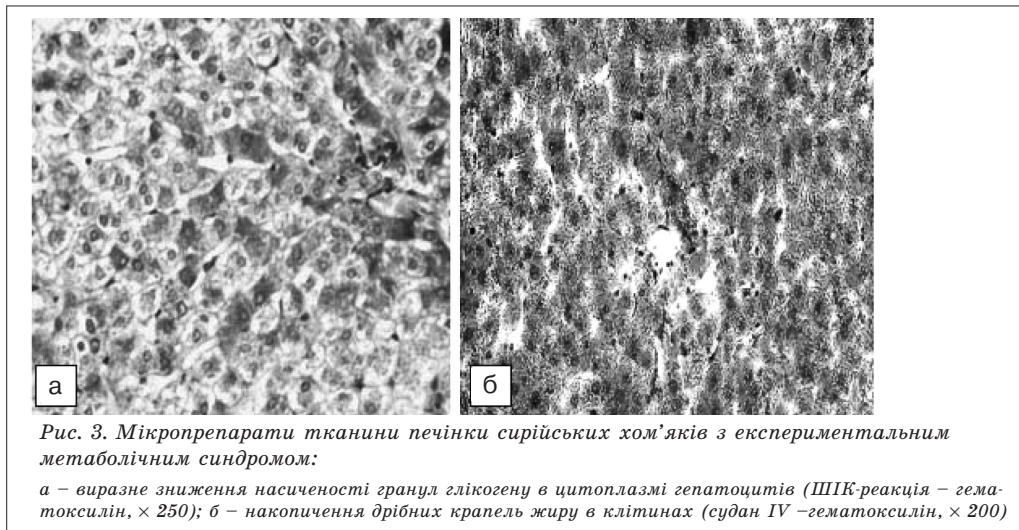
**Рис. 2.**  
Мікропрепарати  
тканини печінки  
сирійських хом'яків з  
експериментальним  
метаболічним  
синдромом:

*а* – дифузна вакуольна  
дистрофія гепатоцитів,  
дрібні ділянки лізису гепа-  
тоцитів (стрілки);  
*б* – крупний осередок лізи-  
су паренхіми; *в* – осередок  
круглоклітинної інфіль-  
трації в часточці;  
*г* – запальний інфільтрат  
навколо судини. Гематок-  
силін-еозин.  $\times 250$

цитоплазмі гепатоцитів у більшому ступені порівняно з нелікованими тваринами накопичувалися гранули глікогену (рис. 6).

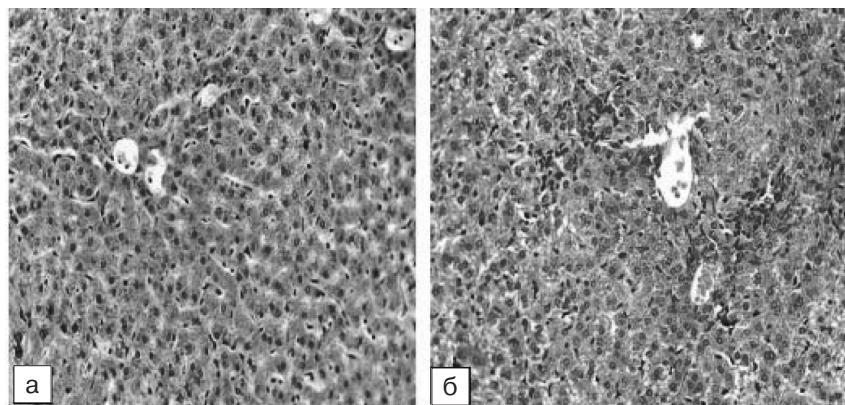
Отримані результати щодо позитивного впливу вітаміну Е на стан печінки узгоджуються з опублікованими даними щодо мінімізації ушкоджень печінки, зменшення загальної жирової маси, вмісту заочеревинного та епідермального жиру та рівня тригліцеридів крові [21].

При дослідженні стану печінки хом'яків, лікованих метформіном, було виявлено зниження виразності вакуольної (гідропічної та жирової) дистрофії централобулярно, у той час як перипортально та в проміжній зоні виразність її була доволі помітною. Саме в централобулярних зонах часточок помітно збільшено накопичення гранул глікогену в гепатоцитах, а виразність стеатозу проявлялася перипортально. Доволі часто в



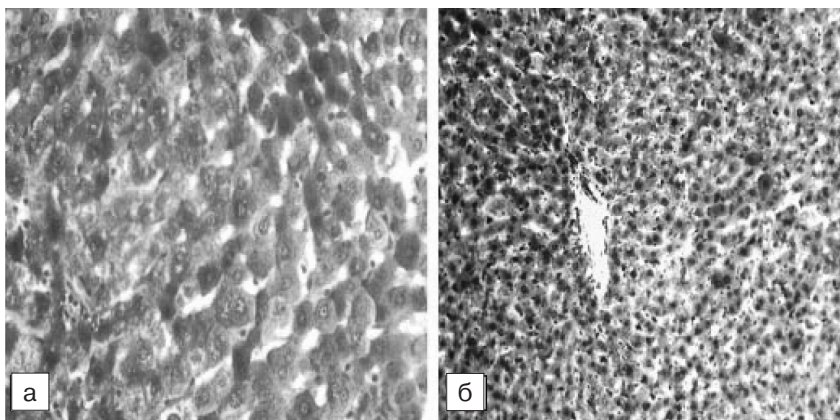
**Рис. 3.** Мікропрепарати тканини печінки сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом:

*а* – виразне зниження насиченості гранул глікогену в цитоплазмі гепатоцитів (ШІК-реакція – гематоксилін,  $\times 250$ ); *б* – накопичення дрібних крапель жиру в клітинах (судан ІV – гематоксилін,  $\times 200$ )



*Рис. 4. Мікропрепарати тканини печінки сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом і внутрішньошлунковим введенням комплексної фармацевтичної композиції (28,5 мг/кг):*

*а – зниження виразності вакуольної дистрофії в перипортальній і проміжній зонах, відсутність у центролобулярній зоні часточки; б – помірна клітинна інфільтрація перипортальних зон. Гематоксилін-еозин. × 200*

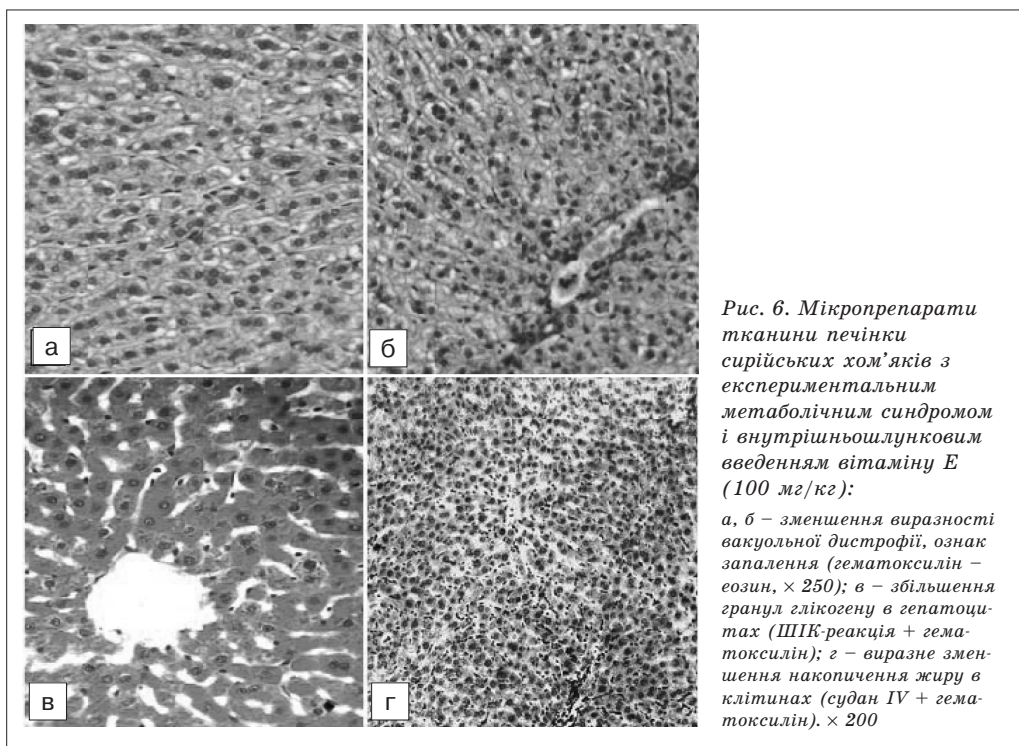


*Рис. 5. Мікропрепарати тканини печінки сирійських хом'яків з експериментальним метаболічним синдромом і внутрішньошлунковим введенням комплексної фармацевтичної композиції (28,5 мг/кг):*

*а – варіабельний рівень глікогену в гепатоцитах (ШПК-реакція + гематоксилін, × 250); б – виразне зменшення накопичення ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів (судан IV + гематоксилін, × 200)*

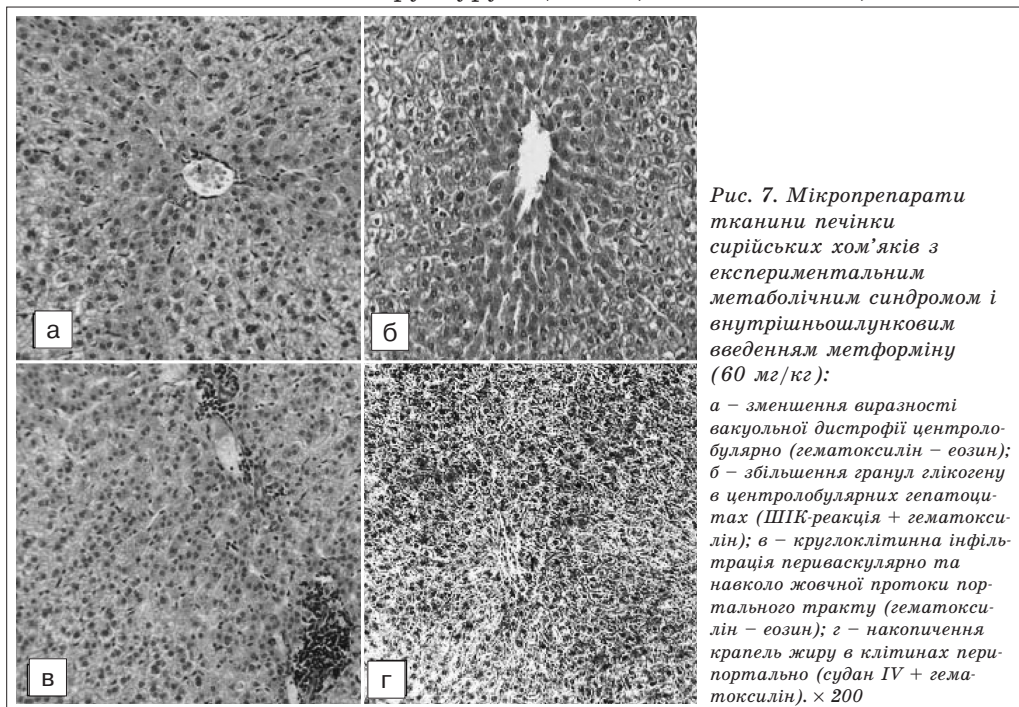
зонах портальних трактів, переважно навколо жовчних протоків, виявляли круглоклітинну інфільтрацію з проникненням у глиб паренхіми (рис. 7). Позитивний вплив метформіну на стан печінки за МС ймовірно пов'язаний з його здатністю знижувати інсулінорезистентність гепатоцитів. Показано, що цільовою тканиною для дії метформіну є печінка, де розподіл метформіну залежить від полегшеного транспорту поліспецифічними трансмембранними переносниками

органічних катіонів. Встановлено, що метформін може транспортуватися в гепатоцити навіть під час стеатогепатиту або НАЖХП [22]. На моделі фіброзу печінки в мишей встановлено гальмівний вплив метформіну на розвиток фіброзу [23]. Однак у багатьох клінічних дослідженнях показано, що на тлі застосування метформіну відбувалося покращання рівня печінкових ферментів, тоді як вплив на гістоструктуру печінки був менш переконливим [24, 25].



Таким чином, у тканині печінки сирійських хом'яків з ЕМС спостерігали ознаки стеатогепатиту, тоді як під дією КФК прояви останнього зменшувались. Встановлений позитивний вплив КФК на структуру

тканини печінки хом'яків за умов ЕМС ймовірно зумовлений фармакологічними властивостями складових КФК: етиловими ефірами омега-3 кислот, вітаміном Е, коензимом  $Q_{10}$ , цинком, вітаміном А, біотином,



селеном. Так, зокрема встановлена здатність етилових ефірів омега-3 кислот включатися в модуляцію ліпідного обміну, регуляцію адипокінів (адипонектину та лептину), полегшувати перебіг запалення жирової тканини та сприяти адипогенезу зі змінами епігенетичних механізмів [26–28]. Вітамін Е пригнічує активність ферменту, який бере участь у синтезі холестерину [16]. Коензим Q10, цинк, вітамін А, біотин і селен здатні впливати на регуляцію ліпідного обміну за рахунок реалізації прямої та непрямой антиоксидантної дії, здатності пригнічувати субхронічний запальний процес в організмі [29–33].

За виразністю коригуючого впливу на стан печінки хом'яків за умов ЕМС КФК не поступається препаратам порівняння.

Отримані результати свідчать про гепатопротекторні властивості КФК за ЕМС.

## Висновки

1. У хом'яків з ЕМС гістологічно встановлено ознаки стеатогепатиту: дифузна вакуольна (переважно гідропічна та жирова) дистрофія, запальна круглоклітинна інфільтрація, накопичення дрібних крапель жиру та значне зменшення насиченості гепатоцитів глікогеном.
2. Досліджувана КФК сприяла покращанню стану печінкової паренхіми хом'яків з ЕМС, зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопичення ліпідів і збільшенню глікогену.
3. Встановлено, що за виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана КФК не поступалася препаратам порівняння – вітамін Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

1. Godoy-Matos A. F., Silva Júnior W. S., Valerio C. M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020. V. 12. P. 60.
2. The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in United States population. R. Jinjuvadia, F. Antaki, P. Lohia, S. Liangpunsakul. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017. V. 51. P. 160–166.
3. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatziz E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016. V. 65. P. 1038–1048.
4. Взаємозв'язок інсулінорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу. Н. В. Скрипник, Т. В. Романів, Т. І. Власюк та ін. *Терапевтика.* 2021. № 2 (1). С. 45–51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>.
5. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. F. Bril, D. Barb, P. Portillo-Sanchez et al. *Hepatology.* 2017. V. 65 (4). P. 1132–1144.
6. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. G. Bjelakovic, D. Nikolova, M. Bjelakovic, C. Gluud. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. V. 3 (11). <https://doi.org/10.1002/14651858>.
7. Micronutrients in liver disease: roles, risk factors for deficiency and recommendations for supplementation. M. Kozeniecki, R. Ludke, J. Kerner, B. Patterson. *Nutr. Clin. Pract.* 2020. V. 35. P. 50–62.
8. Disturbed vitamin A metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). A. Saeed, R. P. F. Dul-laart, T. C. M. A. Schreuder et al. *Nutrients.* 2017. V. 29, 10 (1). P. 29.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.
10. Lanza J. F., Snoeren E. M. S. The cafeteria diet: a standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. V. 122. С. 92–119.
11. A hamster model of diet-induced obesity for preclinical evaluation of anti-obesity, anti-diabetic and lipid modulating agents. L. S. Dalbøge, P. J. Pedersen, G. Hansen et al. *PLoS One.* 2015. V. 12, 10 (8). P. e0135634.
12. Аевіт преміум (Aevit premium): інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/info/350158/aevit-premium/>.



13. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 3. P. 1705–1716.
14. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. N. Yu. Dukhnich, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 2. P. 1192–1202.
15. Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е); інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/dec/271688/>.
16. Effects of liraglutide and vitamin e in fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Geddawy, M. Hussian, M. Y. Kamel et al. *Pharmacology*. 2017. V. 99 (1–2). P. 48–56. <https://doi.org/10.1159/000449429>.
17. Сіофор: інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=38861>.
18. Рыболовлев Ю. Р., Сидляров Д. П., Афонин Н. И. Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам их биологической активности. Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм: тез. докл. науч. конф. Москва, 16–18 декабря 1981 г. М., 1981. С. 9–10.
19. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники. М. : Медицина, 1969. 424 с.
20. Лирс Э. Гистохимия. М. : Иностран. Литература, 1962. 967 с.
21. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies. S. K. Wong, K. Y. Chin, F. H. Suhaimi et al. *Front. Pharmacol.* 2017. V. 5 (8). P. 444.
22. Hepatic exposure of metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease. E. I. O. Sundelin, L. C. Gormsen, S. Heebøll et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019. V. 85 (8). P. 1761–1770.
23. Metformin mitigates carbon tetrachloride-induced TGF-beta1/Smad3 signaling and liver fibrosis in mice. K. Fan, K. Wu, L. Lin et al. *Biomed. Pharmacother.* 2017. V. 90. P. 421–426.
24. Efficacy and safety of anti hyperglycaemic drugs in patients with non alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials. A. Mantovani, C. D. Byrne, E. Sciorletti et al. *Diabetes Metab.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007>.
25. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalised treatment based on pathogenic targets. Z. M. Younossi, M. J. Reyes, A. Mishra et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. V. 39 (1). P. 3–14.
26. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. K. Albracht-Schulte, N. S. Kalupahana, L. Ramalingam et al. *J. Nutr. Biochem.* 2018. V. 58. P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012>.
27. Kawada T. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome. *Clin. Nutr.* 2020. V. 39 (7). P. 2319.
28. Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. E. Tortosa-Caparrós, D. Navas-Carrillo, F. Marín, E. Orenes-Piñero. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. V. No. 2. P. 3421–3429.
29. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem. V. I. Zozina, S. Covantev, O. A. Goroshko et al. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018. V. 14 (3). P. 164–174.
30. Effects of curcumin and/or coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on metabolic control in subjects with metabolic syndrome: a randomized clinical trial. A. A. Sangouni, M. Taghdir, J. Mirahmadi et al. *Nutr. J.* 2022. V. 3. P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00816-7>.
31. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. X. Miao, W. Sun, Y. Fu et al. *Front. Med.* 2013. V. 7 (1). P. 31–52.
32. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Aguilera-Mendez, M. G. Hernández-Equihua, A. C. Rueda-Rocha et al. *Nutr. Res.* 2018. V. 57. P. 86–96.
33. Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats. C. Zou, Q. Qiu, H. Chen et al. *Hum. Exp. Toxicol.* 2016. V. 35. P. 114–123.

**О. Я. Міщенко, Н. Ю. Духніч, К. О. Калько, А. В. Березняков**

### **Вплив комплексної фармацевтичної композиції на структуру тканини печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому**

Питання застосування вітамінів, вітаміноподібних речовин і мікроелементів хворими з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та іншими неінфекційними захворюваннями печінки є дискусійним.

*Мета дослідження* – встановити вплив комплексної фармацевтичної композиції (Aevit premium) на структуру тканини печінки за умов експериментального метаболічного синдрому (ЕМС) в сирійських золотавих хом'яків.

---

---

Метаболічний синдром у сирійських золотавих хом'яків спричиняли кафе-дієтою, складовими якої були суміш з промислово-оброблених харчових продуктів з вмістом жирів не менше 40 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % розчин фруктози. Досліджувану комплексну фармацевтичну композицію (КФК) Aevit premium (25,8 мг/кг) та препарати порівняння метформін (60,0 мг/кг) і вітамін Е (100 мг/кг) застосовували, починаючи з 5 тижня ЕМС упродовж 3 тижнів (21 день), тобто у лікувальному режимі.

Тривале перебування сирійських хом'яків на дієті викликало в тканині печінки ознаки стеатогепатиту: дифузну вакуольну (переважно гідропічну та жирову) дистрофію, запальну круглоклітинну інфільтрацію, накопичення дрібних крапель жиру та значне зменшення насиченості гепатоцитів глікогеном. Під дією КФК спостерігалось зменшення проявів стеатогепатиту в хом'яків з ЕМС. Встановлений позитивний вплив КФК на структуру тканини печінки хом'яків за умов ЕМС ймовірно зумовлений фармакологічними властивостями складових КФК: етиловими ефірами Омега-3 кислот, вітаміном Е, коензимом Q<sub>10</sub>, цинком, вітаміном А, біотином, селеном. За виразністю коригуючого впливу на стан печінки хом'яків в умовах ЕМС КФК не поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

Отримані результати свідчать про гепатопротекторні властивості КФК за ЕМС.

*Ключові слова:* експериментальний метаболічний синдром, стан печінки, комплексна фармацевтична композиція, золотаві хом'яки

**O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko, A. V. Berezniakov**  
**Influence of complex pharmaceutical composition on the liver tissue structure of hamsters under experimental metabolic syndrome**

The question of vitamins, vitamin-like substances and micronutrients use in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and other non-infectious liver diseases is debatable.

*The aim of the study* – to establish the effect of complex pharmaceutical composition (CPhC) Aevit premium on the structure of liver tissue under conditions of experimental metabolic syndrome in Syrian golden hamsters.

Experimental metabolic syndrome (EMS) in Syrian golden hamsters was caused by a cafe diet, the components of which were a mixture of industrially processed food products with no less than 40 % fat. The prepared mixture was given to animals in excess for 7 weeks (49 days). Drinking water was replaced with 10 % fructose. The investigated CPhC (25.8 mg/kg) and comparative drugs: metformin (60.0 mg/kg) and vitamin E (100 mg/kg) were used starting from the 5<sup>th</sup> week of EMS simulation for 3 weeks (21 days) in the treatment mode.

Long-term use of a cafe diet caused signs of steatohepatitis in the liver tissue of Syrian hamsters: diffuse vacuolar (mainly hydropic and fatty) dystrophy, inflammatory round cell infiltration, accumulation of small fat droplets and a significant decrease of hepatocytes saturation with glycogen. Under the influence of CPhC a decrease in the manifestations of steatohepatitis in hamsters with MS model was observed. The established positive effect of CPhC on the structure of the liver tissue of hamsters under metabolic syndrome conditions is probably due to the pharmacological properties of the components of CPhC: ethyl esters of Omega-3 acids, vitamin E, coenzyme Q<sub>10</sub>, zinc, vitamin A, biotin, selenium. In terms of the corrective effect expressiveness on the condition of the liver of hamsters with EMS, CPhC is not inferior to the comparable drugs: vitamin E and metformin.

The results obtained indicate the hepatoprotective properties of CPhC in experimental metabolic syndrome.

*Key words:* experimental metabolic syndrome, liver condition, complex pharmaceutical composition, golden hamsters

---

Надійшла: 14 квітня 2023 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2023 р.

**Контактна особа:** Міщенко Оксана Яківна, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 96 50 20 971.  
Електронна пошта: oksanamishch2021@gmail.com