

Интенсивность боли по ВАШ снизилась с  $8,60 \pm 1,12$  до  $5,50 \pm 2,34$  балла. Также снизился уровень тревоги, депрессии, степень нарушения повседневной активности, но эти показатели статистически не достоверны. При корреляционном анализе не выявлено зависимости эффективности топирамата от возраста, стажа заболевания, частоты и продолжительности приступов, интенсивности болевого синдрома. Препарат хорошо переносился пациентами, побочных эффектов, которые требовали отмены препарата, не наблюдалось.

Таким образом, топирамат в дозе 50 мг в сутки (однократно на ночь) является эффективным препаратом для превентивного лечения мигрени.

**Ключевые слова:** мигрень, превентивное лечение, топирамат.

### ТОPIRAMITE IN THE PREVENTIVE TREATMENT OF MIGRAINE

Krivchun A. M.

**Abstract.** Among the primary headaches, one of the most common is migraine. Modern principles of migraine therapy include effective relief of migraine attacks and course preventive treatment. In recent years, anticonvulsants have been used increasingly for the prevention of migraine. Proven, that successful preventive treatment of migraine decrease frequency and hardness of cephalgic paroxysms, prevent transformation of episodic headache in a chronic, prevent development structural changes in central neural system, improves quality of patient's life. Preventive therapy conducts if a frequency of migraine attacks appears more than twice a month.

The aim of the study was to study the efficacy of topiramate at a dose of 50 mg per day for the preventive treatment of migraine. 15 patients aged from 20 to 53 years was surveyed. The average of disease duration was  $19.20 \pm 9.58$  years. The duration of topiramate administration was  $6.00 \pm 0.71$  months. The frequency of attacks in general in the group after the course of treatment decreased 2.1 times: on average, to  $2.02 \pm 0.97$  times per month. The average duration of the attack was significantly reduced from  $57.7 \pm 25.73$  to  $30.30 \pm 31.82$  hours. The intensity of pain decreased from  $8.60 \pm 1.12$  to  $5.50 \pm 2.34$  points of a VAS scale. The level of anxiety, depression, the degree of disturbance of daily activity also decreased, but these figures are not statistically significant. The correlation analysis revealed no dependence of the effectiveness of topiramate on the age, experience of the disease, the frequency and duration of attacks, the intensity of the pain syndrome. The drug was well tolerated by patients, no side effects that required discontinuation of the drug were observed.

Thus, topiramate at a dose of 50 mg per day (once a night) is an effective drug for the preventive treatment of migraine.

**Key words:** migraine, preventive treatment, topiramate.

*Рецензент – проф. Дельва М. Ю.*

*Статья надійшла 09.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-151-156

УДК 616.36 – 091.8 – 092.9:613.24

*Кузнецова М. А.*

### ВЛИЯНИЕ НИЗКОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ИХ ПОТОМСТВА

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

[kusya388@gmail.com](mailto:kusya388@gmail.com)

**Вступление.** Болезни органов пищеварения, в том числе печени, занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения Украины. Часто они имеют хронически-рецидивирующее течение, поражают людей трудоспособного возраста, снижают качество жизни и наносят ощутимый социально-экономический ущерб [1]. Данные эпидемиологических исследований последних лет показали, что в мире хроническим гепатитом страдает более 5% взрослого населения [2], а частота хронического гепатита у детей остается достаточно высокой (2,9%). В Украине за последние 10 лет заболеваемость хроническим гепатитом возросла на 76,6%, циррозом печени – 75,6%, среди подростков заболеваемость гепатитом увеличилась на 68,8% [3]. Появилось мнение о связи патологии печени у взрослых людей с влиянием неблагоприятных факторов среды во внутриутробном периоде развития, что повышает риск развития метаболического синдрома у потомков в зрелом возрасте [1].

В ряде экспериментальных исследований установлено, что эпигенетические изменения, вызванные неблагоприятным воздействием как экзоген-

ных, так и эндогенных факторов, могут индуцировать развитие различных заболеваний у человека [4,5,6]. Представлены научные доказательства того, что характер питания матери и определенные ингредиенты продуктов питания матери могут индуцировать эпигенетические изменения генома плода, детерминирующие развитие необратимых изменений его фенотипа [7,8,9]. Так, в работах зарубежных авторов установлено, что низкокалорийное питание матери до зачатия и во время беременности связано с нарушением метилирования импринтированного кластера IGF2/H19 [10,11]. Обнаружено, что у женщин, находящихся на белок-дефицитной диете (включая вегетарианскую), наблюдается снижение уровня витамина  $B_{12}$  и повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови [12,13,14].

Эксперименты на крысах продемонстрировали, что белок-дефицитный рацион питания способствует повышению концентрации серина, глицина, глутамина и гомоцистеина в сыворотке крови на ранних сроках беременности [15,16,17]. Установлено, что ограничение протеинов в рационе матери индуцирует синтез фактора роста фибробластов 21, кото-

рый в норме функционирует как метаболический регулятор обмена глюкозы и липидов в гепатоцитах [18]. Показано, что белок-дефицитная диета крыс во время беременности приводит к повышению артериального давления у поколения F0, развитию дисфункции эндотелия, инсулинорезистентности, а также способствует нарушению гомеостаза глюкозы в поколениях F1-3 несмотря на то, что они получали полноценный рацион питания [19]. Установлено, что ограничение калорийности рациона матерей на 40% на протяжении 28 суток способствует увеличению количества гепатоцитов и повышению ядерно-цитоплазматического индекса в печени их потомства, активируя физиологическую регенерацию паренхимы печени [20].

Особенности влияния алиментарного фактора на морфофункциональное состояние печени потомства крыс, полученного от самок, находившихся на белок-ограниченном рационе питания во время беременности, остаются недостаточно изученными.

**Целью** данного исследования является изучение морфофункционального состояния печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности низкобелковое питание с дефицитом углеводов.

**Объект и методы исследования.** Эксперименты проведены на крысах – потомках рандомбредных 13 самок популяции WAG/G Sto, 7 из которых получали во время беременности рациональное питание и составили 1-ю (контрольную) группу; 6 самок, получавших на протяжении беременности гипобелковый рацион составили 2-ю группу. Моделирование влияния алиментарного фактора на крыс осуществляли с использованием экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [21]. Потомки крыс обеих групп были выведены из эксперимента в разном возрасте: новорожденные (12 особей) – группа 2.1, 1-месячные (20 особей) – группа 2.2 и 2-х-месячные (26 особей) – группа 2.3. Из них 50% в каждом возрастном периоде составляли крысы группы контроля. Морфологическое исследование ткани печени проведено согласно общепринятым методикам [22]. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, по методу ван Гизона и по методу Маллори. Для оценки эндотелиальной дисфункции печени иммуногистохимическим методом проводили качественную реакцию определения экспрессии маркеров обмена оксида азота: эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Использовались концентрированные поликлональные кроличьи антитела (ПКАТ) фирмы Thermo scientific (Германия), Nitric Oxide Synthase

inducible (iNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:100, Nitric Oxide Synthase endothelial (eNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:50. В ткани печени изучали фракционный состав липидов (холестерина -ХС, фосфолипидов – ФЛ, триглицеридов – ТГ, незэтерифицированных жирных кислот – НЭЖК) методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol [23, с. 559-565] и содержание гликогена (ГГ) спектрофотометрическим методом по В.Г. Асатиани [23, с. 522-528]. В сыворотке крови определялся уровень аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ),  $\gamma$  – глутамилтрансферазы (ГГТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), общего белка и его фракций (альбуминов,  $\alpha_1$  –  $\alpha_2$  -,  $\beta$  -,  $\gamma$  – глобулинов), мочевины и глюкозы спектрофотометрическим методом с помощью наборов реактивов «Филисит Диагностикум» (Днепр, Украина), ХС, ТГ, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) расчётным методом [23, с. 409]. Исследования выполнены с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Выведение животных из эксперимента проводилось сразу после рождения, в 1 и 2 месяца с использованием высоких концентраций диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) с последующей декапитацией. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA – 10. Для определения достоверности отличий использовали U критерий Манна – Уитни. Отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Макроскопически, в ткани печени потомства, полученного от самок крыс, находившихся на низкокалорийном рационе питания во время беременности, существенных отличий от группы контроля не обнаружено. Однако, микроскопически в ткани печени новорождённых, 1-месячных и 2-х-месячных крысят выявлены выраженная дисконкомпакция балочно-радиарного строения, расширение синусоидов вокруг зоны порталных трактов и мелкие очаги экстрамедуллярного кровотока (группа новорождённых). Гепатоциты имели темную зернистую цитоплазму (новорождённые), а у 1-месячных и 2-х-месячных крысят – светлую пенистую. Также наблюдался неравномерный пикноз ядер гепатоцитов, что свидетельствует о высокой степени повреждения паренхимы печени во всех группах.

Регенераторная активность печени, отражающая степень повреждения паренхиматозного компонента, оценивалась по количеству двуядерных гепатоцитов во отношению к их одноядерным формам

**Таблица 1. (табл. 1).**

**Количество двуядерных форм гепатоцитов в печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности низкобелковое питание (M±m)**

	Группа исследования			
	Контроль	Группа 2.1 n=12	Группа 2.2 n=20	Группа 2.3 n=26
Количество двуядерных гепатоцитов, %	3,01±0,11	8,36±0,01* p <sub>1,2</sub> <0,05	6,75±0,12* p<0,05	3,73±0,05*

**Примечание:** \* p<0,05 по сравнению с группой контроля.

Как видно из **таблицы 1**, наибольший процент двуядерных гепатоцитов регистрируется в печени новорождённых крыс (повышение в 2,8 раза), что свидетельствует о высокой интенсивности повреждения паренхимы печени. Затем по мере роста потомства крыс, количество двуядерных гепатоцитов у 1-месячных крыс снижается и практически нормализуется к 2-х-месячному возрасту, что является показателем

достаточной эффективности функционирования регенераторных и компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации.

Также степень повреждения паренхимы печени оценивалась при подсчете процентного соотношения элементов стромы и паренхимы печени и вычисления стромально-паренхиматозного индекса (СПИ) (табл. 2). Чем выше СПИ, тем выше паренхиматозные потери в ткани печени и это свидетельствует о снижении функциональной активности печени.

Как видно из таблицы 2, во всех группах достоверно повышается количество стромального и снижение паренхиматозного компонентов печени по сравнению с контрольной группой. Выявлено повышение СПИ в 1,2 раза во всех группах исследования по сравнению с контролем. Этот показатель не изменялся по мере роста потомства крыс, что указывает на устойчивое состояние ранее пролиферирующей стромы и определенного уровня паренхиматозных потерь.

Иммуногистохимическое исследование маркеров эндотелиальной дисфункции показало умеренно выраженное снижение уровня экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота во всех образцах печени потомства крыс, по сравнению с контролем, что свидетельствует о высокой интенсивности повреждения паренхимы печени потомства крыс, получавших низкобелковое питание во время беременности. Наблюдалось прогрессирующее снижение индуцибельной синтазы азота в эндотелиоцитах синусоидов, мышечном слое стенок сосудов, стро-ме порталных трактов и гепатоцитах у потомства крыс по мере их взросления. Это свидетельствует о более тяжелом повреждении ткани печени крыс на момент рождения и её постепенное восстановление по мере взросления.

Функциональное состояние печени потомства крыс оценивали по данным биохимического анализа компонентов сыворотки крови и гомогенатов печени, результаты которого представлены в таблицах 3-4.

Как видно из полученных нами данных, в сыворотке крови 1-месячных крысят достоверно повышалась активность ферментов АсАТ и АлАТ – на 19,93% и 16,67%, по сравнению с животными контрольной группы. В то же время активность других «органоспецифических»

Таблица 2. Стромально-паренхиматозный индекс в печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности низкобелковое питание (M±m)

	Группа исследования			
	Контроль	Группа 2.1 n=12	Группа 2.2 n=20	Группа 2.3 n=26
Строма, %	25,6±0,7	29,2±0,2*•	29,4±0,3*•	29,3±0,5*•
Паренхима, %	74,4±0,3	70,8±0,8*•	70,6±0,8*•	70,7±0,5*•
Стромально-паренхиматозный индекс (СПИ)	0,34±0,01	0,41±0,01*•	0,41±0,01*•	0,41±0,01*•

Примечание: \* p<0,05 по сравнению с контролем; • p<0,05 по сравнению с группами 2.2 и 2.3.

печёночных» ферментов: (СДГ и ГГТ) практически не изменялась (по сравнению с контролем). Эти данные свидетельствуют об умеренно выраженной дестабилизации мембран гепатоцитов и «утечке» фермента из цитозоля.

У 1 мес. крысят гр.2.2 обнаружена диспротеинемия, выражающаяся в снижении содержания альбуминов, повышении уровня α<sub>1</sub>- глобулина на 19,2% и α<sub>2</sub>- глобулина на 19,76%, что может быть связано с повышением содержания транспортных белков и ферментов антиоксидантной системы. Выявлено уменьшение γ-глобулинов – на 26,6%, что может свидетельствовать, о снижении продукции иммуноглобулинов. Выявленные особенности протеинограммы характерны для «печёночного» типа. Увеличение концентрации мочевины в сыворотке крови на 23,67% по сравнению с контролем свидетельствует о повышении катаболизма белков.

В липидограмме сыворотки крови 1 мес. крысят группы 2.2 выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП, на 6,17%, ЛПОНП на 35,91% и ТГ на 40,35%. Повышение ЛПОНП и ТГ, по-видимому связано с

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени крыс-потомков разного возраста (M±m)

Показатели	Группа исследования			
	Контроль	Группа 2.2 n=12	Контроль	Группа 2.3 n=26
АСТ, нмоль/с/л	28,6±0,34	34,3±0,31**	34,44±0,16	34,03±0,21
АЛТ, нмоль/с/л	30±0,44	35±0,32**	35,27±0,17	34,89±0,24
ГГТ, нмоль/с/л	127,74±2,3	119,64±0,41***	151,96±0,43	149,57±3,02
СДГ, нмоль/с/л	3,01±0,05	2,55±0,04**•	3,96±0,02	3,78±0,11
Общий белок, г/л	65,47±0,33	60,25±0,27**•	64,43±0,14	62,34±0,37**
Альбумин, %	51,33±0,29	55,18±0,24**•	53,14±0,25	52,44±0,19*
α <sub>1</sub> -глобулин, %	6,72±0,1	8,01±0,13**•	5,33±0,06	5,27±0,05
α <sub>2</sub> -глобулин, %	9,15±0,13	10,97±0,17**•	7,34±0,09	6,24±0,03**
β-глобулин, %	10,87±0,1	10,12±0,23**•	9,66±0,09	19,38±0,07*
γ-глобулин, %	21,61±0,29	15,84±0,2**•	24,44±0,27	16,75±0,09**
Холестерин, ммоль/л	3,93±0,05	3,47±0,04**•	5,12±0,02	5,75±0,06**
ЛПНП, ммоль/л	1,07±0,03	1,14±0,03•	1,41±0,02	1,54±0,03**
ЛПОНП, ммоль/л	0,27±0,006	0,37±0,007**•	0,49±0,009	0,89±0,02**
ЛПВП, ммоль/л	2,59±0,05	1,97±0,04**•	3,22±0,02	3,32±0,03**
Триглицериды, ммоль/л	0,58±0,02	0,81±0,01**•	1,09±0,02	1,98±0,05**
Кетоновые тела, ммоль/л	1,17±0,02	2,83±0,08**•	2,45±0,02	4,04±0,04**
Глюкоза, ммоль/л	4,06±0,05	3,73±0,03**	3,96±0,03	3,67±0,08**
Мочевина, ммоль/л	5,78±0,16	7,15±0,06**•	6,1±0,04	5,84±0,12

Примечание: \*\* p<0,01 по сравнению с группой контроля; \* p<0,05 по сравнению с группой контроля; • p<0,01 по сравнению с 2-х месячными крысятами основной группы.

**Содержание липидов и гликогена в гомогенате печени потомства крыс (M±m)**

Показатели	Группа исследования					
	Контроль	Группа 2.1 n=12	Контроль	Группа 2.2 n=20	Контроль	Группа 2.3 n=26
ХС, мг/г	0,21±0,007	0,17±0,002** p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	0,26±0,02	0,43±0,01** p <sub>2</sub> <0,01	0,51±0,008	0,55±0,01**
Фосфолипиды, мг/г	18,84±0,3	17,62±1,49* p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,05	17,36±0,8	12,38±0,24* p <sub>2</sub> <0,05	14,86±0,15	13±0,18*
Триглицериды, мг/г	3,67±0,13	2,2±0,08** p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	4,87±0,3	5,68±0,08** p <sub>2</sub> <0,01	7,64±0,1	9,22±0,19**
НЭЖК, мг/г	7,65±0,25	6,84±0,08** p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	5,7±0,19	6,01±0,04** p <sub>2</sub> <0,01	3,83±0,08	4,17±0,09**
Гликоген, мг/г	14,5±0,23	9,47±0,09** p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	19,62±1,08	13,61±0,12** p <sub>2</sub> <0,01	15,77±0,14	14,91±0,17**

**Примечание:** \*\* p<0,01 по сравнению с группой контроля; \* p<0,05 по сравнению с группой контроля.

повышением потребности тканей в ТГ. Выявлено умеренное снижение уровня общего ХС, ЛПВП – на 11,58% и 24,09% соответственно по сравнению с контролем, что может быть связано со снижением их синтеза в печени.

Также в сыворотке крови установлено понижение уровня глюкозы на 8,05% по сравнению с контролем, вместе с повышением уровня кетоновых тел (повышены на 141,54%), что свидетельствует об относительном дефиците глюкозы и активации использования липидов с энергетическими целями.

В сыворотке крови 2-х месячных крыс (гр.2.3) выявлены более выраженные изменения липидного обмена, по сравнению с одмесячными крысятами всех групп. Активность АсАТ, АлАТ и других органоспецифических ферментов печени (СДГ и ГГТ) практически не отличалась от показателей в контроле.

В протеинограмме 2-х месячных крыс (гр. 2.3) при содержании общего белка и α<sub>1</sub>- и β-глобулина практически не отличавшихся от уровня в контроле, несколько снижено содержание альбумина и α<sub>2</sub>- и γ-глобулинов на 15,02% и 31,45%, это может свидетельствовать о некоторой нормализации (по сравнению с одмесячными крысами) функции печени, а также нарушении состояния иммунной системы.

Липидный спектр сыворотки крови 2-х месячных крыс (гр. 2.3) существенно отличался от такового в других группах; обнаружено повышение ЛПОНП на 81,95%, ХС на 12,84% и ТГ на 81,93%, а также незначительное увеличение ЛПНП на 8,99% и ЛПВП на 3,06%, что может свидетельствовать о гиперлипидемии, связанной с повышенной секрецией печенью транспортных форм липидов или снижением их обратного захвата.

Выявлено достоверное понижение уровня глюкозы на 7,42% одновременно с повышением уровня КТ на 65,02%, что свидетельствует о нарушении гомеостаза глюкозы, в организме, сохраняющемся до второго месяца эксперимента.

В связи с тем, что крысята получали стандартный рацион вивария, характер данных изменений в сыворотке крови (протеинограмме и липидограмме) может быть связан с процессами эпигенетического программирования метаболических нарушений у

потомства, чьи матери получали несбалансированный рацион питания с дефицитом белков во время беременности.

Объяснением механизмов обнаруженных нарушений липидного обмена являются изменения фракций липидов в гомогенате печени (см. табл. 4): новорождённых, 1-но и 2-х месячных крыс. У новорождённых (гр. 2.1), выявлено достоверное снижение уровня всех фракций липидов (ХС на 18,62%, ФЛ на 8,9%, ТГ на 40,37%

и НЭЖК на 10,66%), а также гликогена печени – на 34,69%. Эти изменения свидетельствуют о тяжелом повреждении печени новорождённого потомства, вызванного алиментарным дефицитом белка, а также холина и метионина в рационе матерей во время беременности.

У 1-но и 2-х месячных крысят (гр. 2.2 и 2.3), выявлена сходная динамика изменений: повышение ХС (на 66,15% и 8,04% соответственно), ТГ (на 16,53% и 20,72%, p<0,01) и НЭЖК – на 5,51% и 9,08% по сравнению с контролем, что при выявленном повышении уровня ЛПОНП в сыворотке крови, может указывать на активацию процессов синтеза, секреции и депонирования триглицеридов, что приводит к нарушению утилизации гликогена наиболее выраженному у 1-месячных крыс. Понижение концентрации ФЛ выявлено во всех группах более выражено у 1-мес. крыс (снижены на 28,67%) и 2-х месячных (снижены на 12,48%), это связано со снижением ЛПВП в сыворотке крови и указывает на снижение их синтеза. Обнаруженные изменения в липидном спектре сыворотки крови можно считать фактором риска развития различных метаболических нарушений, в частности атеросклероза и жирового гепатоза.

Таким образом, проведенные нами исследования указывают на возможность эпигенетического программирования метаболических расстройств у потомства, полученного от самок крыс, находившихся во время беременности на низкокалорийном рационе питания с дефицитом белка, проявляющихся развитием дислипидемии (с повышением уровня ТГ, ЛПОНП, ЛПНП), гипогликемии и повышением уровня КТ.

В гомогенате печени крыс выявлены повышение уровня ХС, ТГ и НЭЖК, что является результатом нарушения жирового обмена печени, что, в свою очередь, может привести к развитию жирового гепатоза и цирроза печени, а также повышает риск развития атеросклероза в будущем.

#### Выводы

1. Низкобелковое питание с дефицитом углеводов самок крыс во время беременности оказывает значительное влияние на морфологию печени их потомства, которое в большей степени выражено

у новорождених і 1 місячних крыс. Морфологічно виявлялись виражена дисконкомплексія балочно-радіарного строєння печини і підвищення СПІ за рахунок підвищення стромального і зниження паренхіматозного компонентів печини.

2. Исследование маркеров эндотелиальной дисфункции выявило выраженное снижение уровня экспрессии eNOS у новорожденных и 1-месячных крыс и относительную нормализацию этого показателя к 2-х месячному возрасту.

3. В сыворотке крови потомства крыс выявлены диспротеинемия, гиперлипидемия (повышение уровней ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ), гипогликемия и повышение уровня КТ.

4. Биохимическое исследование гомогената печени выявило признаки нарушения секреции и обратного захвата липидов, проявлявшихся повышением количества ХЛ, накоплением ТГ и НЭЖК и снижением уровня ФЛ, что является фактором риска развития жирового гепатоза и цирроза печени.

**Перспективы дальнейших исследований.** Результаты исследования свидетельствуют о перспективности научных разработок в этом направлении, поскольку на данный момент остаются неизученными вопросы дальнейшей динамики морфофункциональных изменений как печени так и других органов у потомства крыс, которые находились в условиях низкобелковой и низкоуглеводной диеты на протяжении беременности, значимости этих изменений для становления репродуктивной функции у животных и здоровья их потомства, реальной угрозы формирования стойких нарушений обмена веществ и хронических заболеваний печени в зрелом возрасте у животных. Решение этих вопросов на уровне эксперимента имеет важное значение для углубления знаний патогенеза повреждения печени при нарушении питания у взрослых и детей, то есть и усовершенствование методов профилактики и лечения у них заболеваний печени.

### Література

1. Belousov YuV. Epidemiologiya i faktory riska razvitiya zabolevanij pishchevaritel'noj sistemy u detej. Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer: dytiacha gastroenterologiya. 2012;48-51. [in Russian].
2. Sazonova E. Bolezni pecheni v praktike klinicista. Provisor. 2007;5:12-5. [in Russian].
3. Abaturov AE, Morozov MS. Vliyaniye ehkzogennykh faktorov na genomnyy imprinting. Zdorov'e rebenka. 2016;5(73):170-2. [in Russian].
4. Fall CH. Fetal programming and the risk of noncommunicable disease. Indian J. Pediatr. 2013;80 Suppl. 1:13-20.
5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N. Engl. J. Med. 2008;359(1):61-73.
6. Sliker RC, Roost MS, van Iperen L. DNA methylation landscapes of human fetal development. PLoS Genet. 2015;11(10):E10055-83. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005583
7. Lecoutre S, Breton C. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. Front Physiol. 2015;6:158. DOI: 10.3389/fphys.2015.2015.00158
8. Thornburg KL, Shannon J, Thuillier P, Turker MS. In utero life and epigenetic predisposition for disease. Adv. Genet. 2010;71:57-78.
9. Hernandez-Valero MA, Rother J, Gorlov I, Frazier M, Gorlova O. Interplay between polymorphisms and methylation in the H19/IGF2 gene region may contribute to obesity in mexican-american children. J. Dev. Orig. Health Dis. 2013;4(6):499-506.
10. Williams-Wyss O, Zhang S, Mac Laughlin SM. Embryo number and periconceptional undernutrition in the sheep have differential effects on adrenal epigenotype, growth and development. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014;307(2):141-50.
11. Choi SH, Choi-Kwon S, Kim MS, Kim JS. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke. Nutr. Res. Pract. 2015;9(5):503-10.
12. Ingenbleek Y, Hardillier E, Jung L. Subclinical protein malnutrition is a determinant of hyperhomocysteinemia. Nutrition. 2002;18(1):40-6.
13. Ingenbleek Y, Mc Cully KS. Vegetarianism produces subclinical malnutrition, hyperhomocysteinemia and atherogenesis. Nutrition. 2012;28(2):148-53.
14. Kalhan SC, Marczewski SE. Methionine, homocysteine, one carbon metabolism and fetal growth. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2012;13(2):109-19.
15. Lee HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. Nutrients. 2015;7(11):9492-507.
16. Parimi PS, Cripe-Mamie C, Kalhan SC. Metabolic responses to protein restriction during pregnancy in rat and translation initiation factors in the mother and fetus. Pediatr. Res. 2004;56(3):423-31.
17. Morrison CD, Laeger T. Protein-dependent regulation of feeding and metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(5):256-62.
18. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. J. Nutr. 2005;135:1382-6.
19. Zabuga OG, Ahaladze NG, Vajserman AM. Metabolicheskoe programmirovaniye: teoreticheskie koncepcii i ehksperimental'nye dokazatel'stva. Uspekhi gerontologii. 2013;26(2):212-23. [in Russian].
20. Berezovskyi VYa, Yanko RV, Litovka IH. Vplyv alimentarnoi deprivatsii na fiziologichnu reheneratsiiu parenkhimy pechinky molodykh i doroslykh shchuriv. Fiziol. zhurn. 2008;54(6):66-71. [in Ukrainian].
21. Nikolaieva OV, Kovaltsova MV, Yevtushenko TH, vynakhidnyky; Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, patentovlasnyk. Sposib modeliuвання alimentarnoi nedostatnosti. Patent Ukrainy № 81453. 2013 Cher 25. [in Ukrainian].
22. Avtandilov GG. Medicinskaya morfometriya. M.: Medicina; 1990. 384 s. [in Russian].
23. Kamyshnikov VS. Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Moskva: «Medipress – inform»; 2016. 736 s. [in Russian].

### ВПЛИВ НИЗЬКОБІЛКОВОГО РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ ВАГІТНИХ ЩУРІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЇХ ПОТОМСТВА

Кузнецова М. О.

**Резюме.** Вивчено морфофункціональний стан печінки потомства щурів, народженого від самок, що отримували під час вагітності низькокалорійне харчування з дефіцитом протеїнів. Виявлено, що низькокалорійне харчування матерів під час вагітності здійснює значний вплив на морфологію печінки потомства у вигляді дисконкомплексії балочно-радіарної будови, підвищення СПІ за рахунок підвищення стромального та зниження паренхіматозного компонентів печінки, а також зниження рівня експресії ендотеліальної синтази.

В сироватці крові потомства щурів виявлені диспротеїнемія, гіперліпідемія (підвищення рівнів ХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ТГ), гіпоглікемія та підвищення рівня КТ. Біохімічне дослідження гомогенату печінки потомства виявило ознаки порушення секреції та зворотного захоплення ліпідів, які проявлялися збільшенням кількості ХЛ, накопиченням ТГ і НЕЖК, а також зниженням рівня ФЛ, що є фактором ризику розвитку жирового гепатозу і цирозу печінки.

**Ключові слова:** печінка, морфологія, гомогенат, сироватка крові, гіпопротеїнове харчування, вагітність.

### ВЛИЯНИЕ НИЗКОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ИХ ПОТОМСТВА

**Кузнецова М. А.**

**Резюме.** Изучено морфофункциональное состояние печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности низкокалорийное питание с дефицитом белков. Выявлено, что низкокалорийное питание самок крыс во время беременности оказывает значительное влияние на морфологию печени их потомства в виде выраженной дискомплексации балочно-радиарного строения, повышения СПИ за счет повышения стромального и снижения паренхиматозного компонентов печени и снижения уровня экспрессии эндотелиальной синтазы.

В сыворотке крови потомства крыс выявлены диспротеинемия, гиперлипидемия (повышение уровней ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ), гипогликемия и повышение уровня КТ. Биохимическое исследование гомогената печени выявило признаки нарушения секреции и обратного захвата липидов, проявившихся повышением количества ХЛ, накоплением ТГ и НЭЖК и снижением уровня ФЛ, что является фактором риска развития жирового гепатоза и цирроза печени.

**Ключевые слова:** печень, морфология, гомогенат, сыворотка крови, гипобелковое питание, беременность.

### INFLUENCE OF LOW-PROTEIN DIET IN PREGNANT RATS ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN THEIR OFFSPRING

**Kuznetsova M. O.**

**Abstract.** Hepatic disorders rank among leading diseases in the structure of morbidity and mortality of population in Ukraine. One of the main factors of liver damage is improper nutrition regimen with protein and carbohydrate deficiency. Data of scientific studies of hyponutrition's influence on morphofunctional state of the liver in rats' offspring are rather insufficient and often contradictory.

The aim of the work was to study morphofunctional state of the liver in rats' offspring born of females on low-protein diet with carbohydrate deficiency during their pregnancy.

Morphofunctional state of the liver in rats' offspring born of females on low-protein diet with carbohydrate deficiency during their pregnancy has been studied. In order to determine morphofunctional state of the liver, a complex of morphometrical and immune histochemical examinations of liver tissues, as well as biochemical studies of blood serum and liver homogenate have been carried out.

It is determined that low-calorie diet in rats during pregnancy has a significant influence on liver morphology in their offspring in the form of marked discomplexation of radial lobular structure, increased splenoportal index due to increased stromal and decreased parenchymal liver components, as well as decreased expression of endothelial synthase. Dysproteinemia, hyperlipidemia (increased levels of cholesterol, LDL, VLDL, and TG), hypoglycemia and increased calcitonin were determined in rat offspring serum. A biochemical study of liver homogenate determined signs of disturbed secretion and lipid reuptake manifested as increased cholesterol, accumulation of TG and unesterified fatty acids, as well as decreased level of phospholipids, which is a risk factor for development of liver steatosis and liver cirrhosis.

**Key words:** liver, morphology, homogenate, blood serum, low-protein diet, pregnancy.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 24.09.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-156-161

УДК 621.43:612.616.2:613.646

**Ломейко О. О.**

### КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ПРИ ЧОЛОВІЧОМУ БЕЗПЛІДДІ В УМОВАХ ШКІДЛИВИХ ПРОФЕСІЙНИХ ЧИННИКІВ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

[elena.bogomaz1009@gmail.com](mailto:elena.bogomaz1009@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету НДР та № її держреєстрації, від якої іде стаття: «Нейро-імуно-ендокринна регуляція репродуктивного здоров'я сім'ї в залежності

від ступеню фертильності в умовах крупного промислового центру» (№ держреєстрації 0114U001395).

**Вступ.** Чоловіче безпліддя в 50,0% випадків є причиною інфертильності в шлюбі і на даний момент є великою медичною та соціальною проблемою [1]. Нажаль, в даний час можливості терапії чоловічого безпліддя, обумовленого патологічними змінами