

Можливості реалізації антифібротичних і протизапальних ефектів метаболічної терапії гострого алкогольного ураження печінки в умовах експерименту

Н. А. Рикало ^{A,E,F}, І. В. Романенко ^{*B,C,D}

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

алкогольні захворювання печінки, щури, експерименти над тваринами, IGF-1, TGF- β , глутаргін, корвітин, клітинний цикл.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 4(133). С. 396-401

*E-mail:

romanenkoirina2106@gmail.com

Key words:

alcoholic liver diseases, rats, metabolic therapy, animal experimentation, IGF-1, TGF- β 1, glutargin, corvitin, cell cycle.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (4), 396-401

Мета роботи – дослідити антифібротичні та протизапальні ефекти метаболічної терапії, а також механізми регенерації тканини печінки при гострому алкогольному ураженні печінки (ГАУП) у щурів в умовах експерименту.

Матеріали та методи. В експеримент залучили 66 білих нелінійних щурів-самців масою 120–130 г, яких поділили на 5 груп: 1 (контроль) – інтактні тварини, яких утримували за стандартних умов віварію (n = 10); 2 – тварини з ГАУП (n = 20); 3 – тварини з ГАУП, яким внутрішньоочеревинно (в/о) вводили корвітин (n = 12); 4 – тварини з ГАУП, яким в/о вводили глутаргін (n = 12); 5 – тварини з ГАУП (n = 12), яким в/о вводили корвітин і глутаргін. Здійснили аналіз прозапальних цитокінів і фаз клітинного циклу.

Результати. Рівень IGF-1 вірогідно вищий у 2 групі порівняно з контролем – на 24,1 %. У тварин 3 групи рівень IGF-1 знижувався на 20,2 % щодо 2 групи. Рівень IGF-1 достовірно знижувався у 5 групі тварин порівняно з 2 групою – на 9,7 %. Виявили збільшення рівня TGF- β у тварин 2 групи щодо показника контролю на 31,6 %. Рівень TGF- β знижувався в 3 групі порівняно показником 2 групи на 22,8 %. У 5 групі тварин показник на 12,0 % нижчий, ніж у 2 групі. Відсоток ядер клітин у пресинтетичній фазі в щурів 2 групи на 8,3 % вищий, ніж у контролі. У тварин 2 групи ядер клітин у фазі синтезу ДНК на 33,3 % більше, ніж в 1 групі. Показник фрагментації ДНК при ГАУП перевищує відповідний у контрольній групі на 27,5 %.

Висновки. ГАУП супроводжується зростанням в сироватці крові тварин IGF-1 і TGF- β . У разі введення корвітину щурам із ГАУП знижувався рівень IGF-1, під час застосування глутаргіну переважно зменшувався рівень TGF- β . Одночасне застосування препаратів не мало суттєвої ефективності. При ГАУП активуються процеси компенсаторної регенерації, виявлена загибель клітин внаслідок апоптозу, що підтверджується збільшенням показників фрагментації ядерної ДНК.

Possibilities for implementing of anti-fibrotic and anti-inflammatory effects of metabolic therapy in acute alcoholic disorders under experimental conditions

N. A. Rykalo, I. V. Romanenko

The aim of the work was to study antifibrotic and anti-inflammatory effects of metabolic therapy and mechanisms of regeneration in acute alcoholic liver damage (AALD) in rats under experimental conditions.

Materials and methods. The experiment involved 66 white non-linear male rats with a mass of 120–130 g, which were divided into 5 groups: 1 – intact animals (n = 10); 2 – animals with AALD (n = 20); 3 – animals (n = 12) with AALD and intraperitoneally injected with Corvitin, 4 – animals (n = 12) with AALD and injected with Glutargin, 5 – animals with AALD (n = 12) and injected with Corvitin and Glutargin. The pro-inflammatory cytokines and cell cycle phases were analyzed.

Results. The level of IGF-1 was significantly 24.1 % higher in group 2 compared to the control. In animals of group 3, the level of IGF-1 was 20.2 % decreased compared with group 2. The level of IGF-1 was significantly 9.7 % decreased in group 5 animals compared with group 2. There was a 31.6% increase in the level of TGF- β in animals of group 2 in comparison with the control ones. The level of TGF- β was 22.8 % decreased in group 3 compared with group 2. In group 5 animals, the value was 12.0 % lower than in group 2. The percentage of cell nuclei in the presynthetic phase in group 2 rats was 8.3 % higher than in controls. In animals of group 2, the number of cell nuclei in the phase of DNA synthesis were 33.3 % larger than in group 1. The rate of DNA fragmentation in AALD exceeded the corresponding value in control group by 27.5 %.

Conclusions. AALD was accompanied by an increase in the serum IGF-1 and TGF- β in animals. The administration of corvitin decreased the level of IGF-1 in rats with AALD, and the use of glutargin mainly decreased the level of TGF- β . Combined use of the drugs did not show significant effectiveness. Compensatory regeneration mechanisms were activated in AALD processes and apoptotic cell death was evidenced by the increased indicators of nuclear DNA fragmentation.

Одна з актуальних хвороб сучасності – алкогольна хвороба печінки. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, загальне споживання алкоголю в розрахунку на душу населення стрімко зросло протягом останнього десятиріччя [1]. Алкоголь-індукована смертність у світі посідає третє місце у структурі причин смерті від хвороб органів травлення та становить

майже 3,3 млн летальних випадків [2]. У Настановах Американської колегії гастроентерологів зазначено, що алкогольна хвороба печінки охоплює спектр гепатобіліарних захворювань від простого стеатогепатозу до цирозу печінки [3].

Здорова печінка може повністю відновити первинну масу, але деякі автори вважають, що в ракурсі медичної

термінології таке явище радше слід називати компенсаторною реакцією, яка виявляється як гіпертрофія (збільшення розмірів клітин) із наступною гіперплазією (збільшенням кількості гепатоцитів) [4]. Регенерація печінки в умовах її алкогольного ураження реалізується за механізмом поліплоїдизації ядер гепатоцитів, оскільки останні характеризуються потенційними властивостями стовбурових і прогеніторних клітин, що формують печінковий репаративний комплекс [5,6].

Тісний зв'язок алкогольної інтоксикації та маніфестації алкогольного гепатиту – патогенетично обґрунтований і добре вивчений факт [7]. Гепатотоксичність етанолу зумовлена утворенням його шкідливого метаболіту ацетальдегіду, продукту якого є потужними активаторами каскаду прозапальних цитокінів і синтезу активних форм кисню [8]. У відповідь на такі системні обмінні зрушення відбувається активація молекулярних і клітинних механізмів, що спрямовані на відновлення метаболічного гомеостазу, включаючи регенеративні та репаративні механізми. У разі надмірної активації прозапальних цитокінів, зокрема TGF- β та IGF-1, формується комплекс DISK (death-inducing signaling complex) [9] із наступним запуском каспазного механізму деградації клітинної ДНК-полімерази С, призводячи до фрагментації ДНК і загибелі клітини [10]. Ацетальдегід безпосередньо індукує систему каспаз гранзим-В-перфоринозалежним шляхом. Така активація послідовного каскаду протеолітичних реакцій призводить до розщеплення білків ядерного матриксу, дестабілізації структури хроматину, фрагментації ДНК і втрати реплікативної здатності гепатоцита. Вивчення кореляційних зв'язків цитокінового статусу скомпрометованого організму та репаративної реакції у відповідь на застосування ад'ювантних схем метаболічної терапії дасть змогу покращити прогноз і перебіг печінкової патології.

Зважаючи на мультикаузальність гепатологічної патології, підхід до її фармакотерапії має бути патогенетично обґрунтованим. Арсенал медикаментозних засобів із визнаною метаболічною дією щороку поповнюється. До визнаних у реальній терапевтичній практиці препаратів зі здатністю модулювати метаболічні процеси належать корвітин і глутаргін [11]. Однак аналіз відомостей фахової літератури свідчить, що ці препарати не вивчали в аспекті їхнього антифібротичного потенціалу в умовах алкоголь-індукованої патології печінки.

Глутаргін (L-аргінін L-глутамат) – метаболічно активний препарат, що забезпечує прицільну корекцію процесів перекисного окиснення ліпідів в організмі [12]. Корвітин реалізує сильні антиоксидантні ефекти та модулює системний запальний процес, блокуючи активність 5-ліпоксигенази.

Мета роботи

Дослідити антифібротичні та протизапальні ефекти метаболічної терапії, а також механізми регенерації тканини печінки при ГАУП у щурів в умовах експерименту.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження на тваринах здійснили, дотримуючись закону України «Про захист тварин від

жорстокого поводження» (ст. 230, 2006 р.), відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують з дослідними та іншими науковими цілями (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, схвалених на Першому національному конгресі з біоетики (20.09.2004 р., м. Київ, Україна).

Експериментальне дослідження здійснили на базі кафедри патологічної фізіології, у віварії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. В експеримент залучили 66 білих нелінійних статевозрілих щурів-самців масою 120–130 г (середня маса – 125 г). Тварин поділили на п'ять груп: 1 (контроль) – інтактні щури, яких утримували за стандартних умов віварію (n = 10); 2 – тварини з ГАУП (n = 20), експериментальне моделювання виконали за методикою Н. А. Рикало шляхом інтрагастрального введення 40 % етанолу в дозі 20 мл/кг протягом 7 днів за допомогою металевого зонда з оливою; 3 група – тварини з ГАУП (n = 12), яким внутрішньоочеревинно вводили водорозчинну форму препарату кверцетину – корвітин (ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ) із розрахунку 100 мг/кг; 4 – тварини з ГАУП (n = 12), яким внутрішньоочеревинно вводили L-аргініну L-глутамат (20 % розчин глутаргіну, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків) із розрахунку 40 мг/кг; 5 група – тварини з ГАУП (n = 12), яким внутрішньоочеревинно вводили корвітин із розрахунку 100 мг/кг та L-аргініну L-глутамат із розрахунку 40 мг/кг.

Після виведення тварин з експерименту під тиопенталовим наркозом (з розрахунку 25 мг/кг) брали кров для дослідження.

Рівень TGF- β та IGF-1 визначали імуноферментним методом, використовуючи комерційні набори реактивів для TGF- β «Rat TGF beta 1 Platinum ELISA» (eBioscience, Австрія) та «m/r IGF-1-ELISA (IGFBP-blocked)» (Mediagnost, ФРН) для IGF-1 згідно з інструкцією. Дослідження здійснили на базі кафедри біологічної та загальної хімії і науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Для визначення фаз клітинного циклу, фрагментації та плоідності ядерної ДНК в клітинах печінки щурів 1 і 2 груп використовували метод проточної ДНК-цитометрії. Суспензії ядер із клітин печінки щурів одержали за допомогою наборів для дослідження ядерної ДНК CyStain DNA Step 1 (Partec, ФРН) за інструкцією. Ці набори дають змогу виконувати екстракцію ядер і маркувати ядерну ДНК діамінофеніліндолом (DAPI). Для виготовлення ядерних суспензій використовували також одноразові фільтри CellTrics 50 мкм (Partec, ФРН).

Проточний аналіз виконали на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі «Partec PAS» (Partec, ФРН). Для збудження флуоресценції DAPI застосовували УФ-випромінювання.

Аналіз клітинного циклу здійснили засобами програмного забезпечення FloMax (Partec, ФРН) у повній цифровій відповідності згідно з математичною моделлю, де визначали:

1. G0G1 – відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК = 2 с);

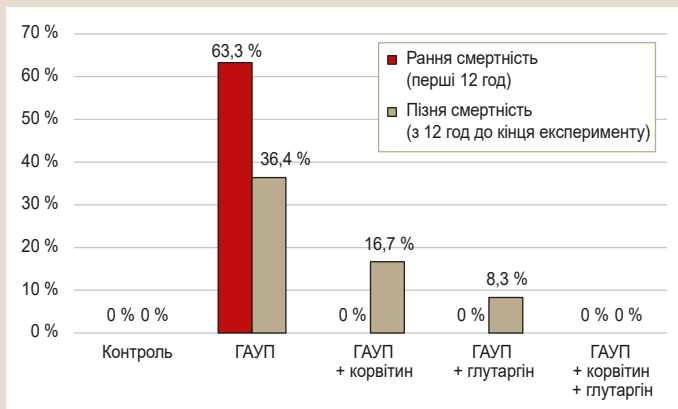
Таблиця 1. Динаміка рівнів IGF-1 і TGF- β у плазмі крові щурів в умовах ГАУП на фоні різних варіантів метаболічної терапії (M \pm m)

Групи тварин	Показник, одиниці вимірювання	
	IGF-1, нг/мл	TGF- β , нг/мл
1 група (контроль), n = 10	263,84 \pm 9,81	50,19 \pm 2,52
2 група (ГАУП), n = 20	327,43 \pm 9,99**	66,06 \pm 6,98*
3 група (ГАУП + корвітин), n = 12	261,29 \pm 24,06 [#]	59,96 \pm 4,59
4 група (ГАУП + глутаргін), n = 12	314,90 \pm 12,10*	50,94 \pm 3,25 [#]
5 група (ГАУП + глутаргін + корвітин), n = 12	295,51 \pm 8,74**	58,11 \pm 3,82

: вірогідність відмінностей порівняно з контролем (– $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$); #: достовірність відмінностей порівняно з нелікованим ГАУП (# – $p < 0,05$).

Таблиця 2. Фази клітинного циклу та фрагментації ядерної ДНК клітин печінки у щурів в умовах ГАУП

Показники клітинного циклу, одиниці вимірювання	Група тварин		p
	Інтактні (n = 10)	ГАУП (n = 20)	
G0G1, %	68,32 \pm 5,08	74,45 \pm 6,84	0,465
S, %	0,89 \pm 0,20	1,34 \pm 0,19	0,009
G2M, %	30,79 \pm 4,99	27,21 \pm 6,79	0,465
SUB-G0G1, %	4,14 \pm 0,68	5,71 \pm 0,76	0,028

**Рис. 1.** Показники смертності тварин від ГАУП.

2. S – відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК >2 с та <4 с);

3. G2 + M – відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК = 4 с).

Фрагментацію ДНК (як одну з ознак апоптозу) визначали шляхом виділення SUB-G0G1 ділянки на ДНК-гістограмах – RN2 перед піком G0G1, що вказує на ядра клітин із вмістом ДНК <2 с.

Проточну ДНК-цитометрію виконали в науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Комісія з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова не виявила порушень біоетичних принципів під час здійснення досліджень.

Для формування бази даних використали редактор електронних таблиць Microsoft Excel 2010. Результати опрацювали методом варіаційної статистики, що стало підґрунтям для узагальнення даних. Для графічної ілюстрації варіацій, що дослідили, використали гістограми. Опрацювання даних під час статистичного аналізу здійснили за допомогою Microsoft Excel і пакети Statistica 6.0

(StatSoft Inc., США). Для множинних порівнянь даних із нормальним розподілом виконали параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та застосували метод Ньюмена–Кейлса, дані наведено як середнє значення (M) і похибка середнього (m). В інших випадках використовували ранговий аналіз варіацій за Крускалом–Волісом і порівняння вибірок за допомогою критерію Мана–Вітні. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

За результатами дослідження, в сироватці крові тварин зі змодельованим ГАУП (2 група) виявили вірогідне підвищення рівня IGF-1 порівняно з групою контролю на 24,1 % (від 263,84 \pm 9,81 до 327,43 \pm 9,99, $p < 0,01$). Це вірогідна ознака компенсаторної регенерації тканин печінки, що зумовлена стимулювальною дією IGF-1 на синтез фактора росту гепатоцитів.

Здійснення тваринам метаболічної корекції ГАУП спричинило вірогідне зниження рівня IGF-1 порівняно з 2 групою щурів (табл. 1). Так, лікувально-профілактичне введення корвітину достовірно знизило рівень IGF-1 на 20,2 % щодо показника нелікованих тварин 2 групи (від 327,43 \pm 9,99 до 261,29 \pm 24,06, $p < 0,05$) та наблизило їх до тварин 1 групи за рівнем IGF-1. Застосування глутаргину для корекції ГАУП не зумовило істотного зниження рівня IGF-1 порівняно з 2 групою, але цей показник на 16,2 % вищий, ніж у групі контролю (від 263,84 \pm 9,81 до 314,90 \pm 12,10, $p < 0,05$). Ефективною виявилась комбінована терапія ГАУП. Так, вірогідним є зменшення рівня прозапального IGF-1 у 5 групі щодо показника щурів із ГАУП – на 9,7 % (від 327,43 \pm 9,99 до 295,51, $p < 0,05$), і це лише на 10,7 % більше, ніж у тварин із групи контролю (від 263,84 \pm 9,81 до 295,51 \pm 8,74, $p < 0,05$).

Важливим є визначення в сироватці крові дослідних тварин рівня TGF- β , поліпептиду з групи цитокінів, що контролює клітинний ріст, проліферацію та диференціювання клітин. Виявили вірогідне підвищення рівня TGF- β у тварин з експериментально змодельованим ГАУП порівняно з групою контролю – на 31,6 % (з 50,19 \pm 2,52 до 66,06 \pm 6,98, $p < 0,05$).

Це важливий маркер апоптозу, що викликаний цитотоксичною дією етанолу. У тварин, які отримували метаболічну корекцію, вірогідне зменшення рівня профіброгенного TGF- β порівняно зі щурами 2 групи виявили тільки в 3 групі, що отримувала лікування глутаргіном, – на 22,8 % (з 66,06 \pm 6,98 до 50,94 \pm 3,25, $p < 0,05$). Це свідчить про його кращий ефект як антифібротичної терапії. Комбіноване застосування препаратів у 5 групі знизило рівень TGF- β на 12 % порівняно з нелікованими тваринами 2 групи.

Провідна ознака регенерації тканин – фази клітинного циклу, які дослідили за допомогою проточної цитофлуориметрії. За результатами ДНК-гістограми ядерної суспензії клітин печінки (табл. 2), у щурів 2 групи з експериментально змодельованим ГАУП спостерігали збільшення відсотка ядер клітин, що знаходяться в інтервалі G₀-G₁ (пресинтетична фаза), на 8,3 % порівняно з показником групи контролю. Це може бути проявом компенсаторної готовності клітин до репарації за умов токсичної дії етанолу.

Встановили вірогідне збільшення на 33,3 % ядер клітин, що перебувають у S-фазі (фаза синтезу ДНК) у 2 групі порівняно з контролем (з $0,89 \pm 0,20$ до $1,34 \pm 0,19$, $p < 0,01$). Це свідчить про посилення синтетичних процесів в ушкоджених гепатоцитах. Натомість відсоток ядер, що перебувають у постсинтетичній і мітотичній фазах (інтервал G2M), на 11,6 % менший у групі з алкогольним ураженням, ніж у 1 групі ($30,79 \pm 4,99$ та $27,21 \pm 6,79$ відповідно, $p > 0,05$). Це може бути зумовлено гострим перебігом експерименту та недостатнім часом для завершення S-фази. Оцінюючи показники фрагментації ДНК, виявили вірогідне підвищення цього показника у тварин зі змодельованим ГАУП (2 група) порівняно з контрольною – на 27,5 % (від $4,14 \pm 0,68$ до $5,71 \pm 0,76$, $p < 0,05$).

Дослідження антифібротичних і протизапальних ефектів метаболічної терапії ГАУП у щурів в умовах експерименту показали ефективність фармакологічної корекції щодо запобігання загибелі дослідних тварин (рис. 1). Летальність щурів, що як метаболічну терапію отримували глутаргін (3 група), становила 8,3 %, а в 3 групі на фоні введення корвітину (4 група) смертність була на рівні 16,7 %. Показники ранньої летальності від ГАУП в перші 12 годин на тлі фармакокорекції в 3, 4 і 5 групах дослідження – на рівні нульових значень. У 2 групі тварин рівень ранньої смертності (перші 12 годин) становив 63,6 %, до кінця експерименту – 36,4 % від загальної кількості тварин, що загинули.

Обговорення

Формування фіброзу печінки й розвитку його кінцевої стадії (цирозу) – ключовий етіологічний патерн летальних наслідків у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки [13]. Патогенетичний механізм фіброзу спричинений індукцією ацетальдегідом механізмів проліферації, диференціації та міграції клітин із реструктуризацією строми й ангиогенезом [14].

Один із цитокінів, що модулює функціональну та мітотичну діяльність клітин, – IGF-1 [15,16]. Наші результати відрізняються від опублікованих раніше. Так, за відомостями фахової літератури, рівень IGF-1 знижується в результаті хронічного патологічного процесу в печінці. Ці дані збігаються з результатами досліджень Zhongbo Liu et al., які виявили зниження концентрації IGF-1 у пацієнтів із печінковою остеодинтрофією [17]. Дослідники спостерігали підвищення рівня IGF-1 у пацієнтів із гострим вірусним гепатитом, що, ймовірно, зумовлене зростанням кількості рецепторів до IGF-1 у тканині печінки. Подібні результати виявили і при експериментальному хронічному токсичному гепатиті, що викликаний вживанням етанолу та CCl_4 та виявлявся як підвищення рівнів IGF-1, TGF-1 у плазмі крові тварин [18]. Одночасне введення дослідним щурам корвітину та глутаргину як метаболічної корекції ГАУП спричинило незначне зменшення концентрації IGF-1 і TGF-1 у плазмі тварин з експериментальних груп. Однак така фармакотерапевтична схема не зумовила вірогідну різницю порівняно з показниками щурів, яким препарати вводили окремо.

TGF- β – основний профіброгенний цитокін і перспективна мішень у лікуванні фіброзу. TGF- β запускає

апоптоз за допомогою DAP6 білка й підвищується за умов токсичного ураження печінки [19]. Наші результати зівставні з даними метааналізу, що здійснений B. Dewidar et al. Автори підсумували останні результати досліджень ролі TGF- β як профіброгенного агента, знижуючи який можна регулювати процеси ремоделювання тканин [20].

Результати нашого дослідження вмісту ДНК у клітинах печінки інтактних тварин відповідають даним інших авторів [21]. Результати проточного аналізу тканин печінки щурів з індуктованим ГАУП показали відсоткове збільшення ядер гепатоцитів, що перебувають у фазах S і G0G1 клітинного циклу. Таку зміну мітотичного процесу можна пояснити репаративними процесами в результаті дії токсичних метаболітів етанолу [22]. Такі самі результати отримали Hend Abd-Allah et al., котрі досліджували рівень оксидативного стресу та фрагментацію ДНК [23]. Підвищений відсоток клітин, що перебувають у фазі SUB-G0G1 вказує на підвищення у тварин із ГАУП фрагментації ДНК, а це є ключовим маркером апоптозу як запрограмованого типу загибелі клітини [24].

Питанням регенерації тканини печінки в умовах патології займаються й українські науковці. Так, у дослідженнях О. А. Наконечної виявлена активна загибель гепатоцитів щурів в умовах впливу поверхнево активних речовин шляхом збільшення кількості апоптичних/некротичних гепатоцитів [25].

Висновки

1. Підвищення концентрації цитокінів IGF-1 і TGF- β спостерігали в усіх щурів з експериментально змодельованим алкогольним ураженням печінки.
2. Токсична дія етанолу спричиняє загибель клітин шляхом апоптозу, що підтверджується збільшенням у них показників фрагментації ядерної ДНК.
3. Результати дослідження свідчать, що введення корвітину щурам із ГАУП здебільшого знижувало концентрацію в плазмі IGF-1, а в групі тварин, які для корекції отримували глутаргін, спостерігали зниження рівня профіброгенного цитокіну TGF- β .
4. Одночасне введення корвітину та глутаргину дослідним тваринам із ГАУП не показало переваги щодо зниження названих показників порівняно з окремим введенням препаратів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення ролі прозапальних і профіброгенних цитокінів, а також можливості їх метаболічної корекції.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Вплив гуморальних факторів на механізми розвитку патологічних процесів у печінці, спричинених дією екзо- та ендогенних чинників, та при їх корекції», № держреєстрації 0116U007973.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.04.2022

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 03.06.2022

Відомості про авторів:

Рикало Н. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патофізіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7725-869X](https://orcid.org/0000-0001-7725-869X)

Романенко І. В., асистент каф. патофізіології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3747-8983](https://orcid.org/0000-0003-3747-8983)

Information about authors:

Rykalo N. A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia Ukraine.

Romanenko I. V., Assistant of the Department of Pathophysiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults / R. W. Carpenter, H. Treloar Padovano, N. N. Emery, R., Jr Miranda. *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236. Issue 11. P. 3111-3124. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05262-8>
- [2] Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in US adults / B. Xi et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 70. Issue 8. P. 913-922. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.054>
- [3] Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases / D. W. Crabb et al. *Hepatology*. 2020. Vol. 71. Issue 1. P. 306-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
- [4] Сучасні погляди на функціональну морфологію та репаративні властивості печінки / Г. М. Мустафіна, І. І. Старченко, В. М. Кока, С. І. Лукачина. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 2. С. 43-48. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-43-48>
- [5] Li W., Li L., Hui L. Cell Plasticity in Liver Regeneration. *Trends in cell biology*. 2020. Vol. 30. Issue 4. P. 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.007>
- [6] Gilgenkrantz H., Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *The American journal of pathology*. 2018. Vol. 188. Issue 6. P. 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.03.008>
- [7] Campollo O. Alcohol and the Liver: The Return of the Prodigal Son. *Annals of hepatology*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 6-10. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7854>
- [8] Hosseini N., Shor J., Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and alcoholism*. 2019. Vol. 54. Issue 4. P. 408-416. <https://doi.org/10.1093/alcalc/azg036>
- [9] IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease / H. Y. Ma et al. *Journal of hepatology*. 2020. Vol. 72. Issue 5. P. 946-959. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.016>
- [10] Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis / A. K. Singal, A. Louvet, V. H. Shah, P. S. Kamath. *Journal of hepatology*. 2018. Vol. 69. Issue 2. P. 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
- [11] Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice / H. Yang et al. *Phytotherapy research: PTR*. 2019. Vol. 33. Issue 12. P. 3140-3152. <https://doi.org/10.1002/ptr.6486>
- [12] Effects of quercetin and arginine on the nephrotoxicity and lipid peroxidation induced by gold nanoparticles in vivo / M. Abdelhalim, H. A. Qaid, Y. Al-Mohy, M. S. Al-Ayed. *International journal of nanomedicine*. 2018. Vol. 13. P. 7765-7770. <https://doi.org/10.2147/IJN.S183281>
- [13] Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort / T. G. Simon et al. *Gut*. 2021. Vol. 70. Issue 7. P. 1375-1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
- [14] Aldehyde Dehydrogenase, Liver Disease and Cancer / W. Wang, C. Wang, H. Xu, Y. Gao. *International journal of biological sciences*. 2020. Vol. 16. Issue 6. P. 921-934. <https://doi.org/10.7150/ijbs.42300>
- [15] Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice / J. Xu et al. *Theranostics*. 2020. Vol. 10. Issue 26. P. 12204-12222. <https://doi.org/10.7150/thno.47683>
- [16] Adamek A., Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2018. Vol. 19. Issue 5. P. 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
- [17] Reduced Serum IGF-1 Associated With Hepatic Osteodystrophy Is a Main Determinant of Low Cortical but Not Trabecular Bone Mass / Z. Liu et al. *Journal of bone and mineral research*. 2018. Vol. 33. Issue 1. P. 123-136. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3290>

- [18] Concentration of IGF-1 and TGF- β in the blood plasma of rats with chronic toxic hepatitis and its correction with lisinopril / N. A. Rykalo, S. A. Semenchuk, A. O. Ivanytsya, O. Y. Mikhalivna. *Азербайджанский медицинский журнал*. 2020. No. 5. P. 89-95.
- [19] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *The Journal of experimental medicine*. 2020. Vol. 217. Issue 3. P. e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [20] TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019 / B. Dewidar, C. Meyer, S. Dooley, A. N. Meindl-Beinker. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 11. P. 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
- [21] Півторак В. І., Булько М. П., Костюк Г. Я. Особливості клітинного циклу клітин печінки після резекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 4. С. 287-290. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-287-290>
- [22] Alcohol exposure alters cell cycle and apoptotic events during early neurulation / B. Anthony et al. *Alcohol and alcoholism*. 2008. Vol. 43. Issue 3. P. 261-273. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm166>
- [23] Biological and Pharmacological Characterization of Ascorbic Acid and Nicotinamide Chitosan Nanoparticles against Insulin-Resistance-Induced Cognitive Defects: A Comparative Study / H. Abd-Allah et al. *ACS omega*. 2021. Vol. 6. Issue 5. P. 3587-3601. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c05096>
- [24] Complement C3 activation regulates the production of tRNA-derived fragments Gly-tRFs and promotes alcohol-induced liver injury and steatosis / F. Zhong et al. *Cell research*. 2019. Vol. 29. Issue 7. P. 548-561. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0175-2>
- [25] Nakonechna O. A., Babijchuk L. A., Bezrodna A. I. Disturbance of the transmembrane phosphatidylserine asymmetry in hepatocytes as an apoptosis marker under the action of xenobiotics on rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2018. Vol. 90, N 6. P. 82-88. <https://doi.org/10.15407/ubj90.06.082>

References

- [1] Carpenter, R. W., Treloar Padovano, H., Emery, N. N., & Miranda, R., Jr (2019). Rate of alcohol consumption in the daily life of adolescents and emerging adults. *Psychopharmacology*, 236(11), 3111-3124. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05262-8>
- [2] Xi, B., Veeranki, S. P., Zhao, M., Ma, C., Yan, Y., & Mi, J. (2017). Relationship of Alcohol Consumption to All-Cause, Cardiovascular, and Cancer-Related Mortality in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(8), 913-922. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.054>
- [3] Crabb, D. W., Im, G. Y., Szabo, G., Mellinger, J. L., & Lucey, M. R. (2020). Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 71(1), 306-333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>
- [4] Mustafina, H. M., Starchenko, I. I., Koka, V. M., & Lukachina, Ye. I. (2020). Modern views on the functional morphology and reparative properties of the liver. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. Vypusk 2 (156) (in Ukrainian) <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-43-48>
- [5] Li, W., Li, L., & Hui, L. (2020). Cell Plasticity in Liver Regeneration. *Trends in cell biology*, 30(4), 329-338. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.01.007>
- [6] Gilgenkrantz, H., & Collin de l'Hortet, A. (2018). Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *The American journal of pathology*, 188(6), 1316-1327. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.03.008>
- [7] Campollo, O. (2019). Alcohol and the Liver: The Return of the Prodigal Son. *Annals of hepatology*, 18(1), 6-10. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7854>
- [8] Hosseini, N., Shor, J., & Szabo, G. (2019). Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol and alcoholism*, 54(4), 408-416. <https://doi.org/10.1093/alcalc/azg036>
- [9] Ma, H. Y., Yamamoto, G., Xu, J., Liu, X., Karin, D., Kim, J. Y., Alexandrov, L. B., Koyama, Y., Nishio, T., Benner, C., Heinz, S., Rosenthal, S. B., Liang, S., Sun, M., Karin, G., Zhao, P., Brodt, P., McKillop, I. H., Quehenberger, O., Dennis, E., ... Kisseleva, T. (2020). IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*, 72(5), 946-959. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.016>
- [10] Singal, A. K., Louvet, A., Shah, V. H., & Kamath, P. S. (2018). Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *Journal of hepatology*, 69(2), 534-543. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.001>
- [11] Yang, H., Yang, T., Heng, C., Zhou, Y., Jiang, Z., Qian, X., Du, L., Mao, S., Yin, X., & Lu, Q. (2019). Quercetin improves nonalcoholic fatty liver by ameliorating inflammation, oxidative stress, and lipid metabolism in db/db mice. *Phytotherapy research: PTR*, 33(12), 3140-3152. <https://doi.org/10.1002/ptr.6486>
- [12] Abdelhalim, M., Qaid, H. A., Al-Mohy, Y., & Al-Ayed, M. S. (2018). Effects of quercetin and arginine on the nephrotoxicity and lipid peroxidation induced by gold nanoparticles in vivo. *International journal of nanomedicine*, 13, 7765-7770. <https://doi.org/10.2147/IJN.S183281>

- [13] Simon, T. G., Roelstraete, B., Khalili, H., Hagström, H., & Ludvigsson, J. F. (2021). Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*, 70(7), 1375-1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
- [14] Wang, W., Wang, C., Xu, H., & Gao, Y. (2020). Aldehyde Dehydrogenase, Liver Disease and Cancer. *International journal of biological sciences*, 16(6), 921-934. <https://doi.org/10.7150/ijbs.42300>
- [15] Xu, J., Wang, X., Chen, J., Chen, S., Li, Z., Liu, H., Bai, Y., & Zhi, F. (2020). Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice. *Theranostics*, 10(26), 12204-12222. <https://doi.org/10.7150/thno.47683>
- [16] Adamek, A., & Kasprzak, A. (2018). Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
- [17] Liu, Z., Han, T., Werner, H., Rosen, C. J., Schaffler, M. B., & Yankar, S. (2018). Reduced serum IGF-1 associated with hepatic osteodystrophy is a main determinant of low cortical but not trabecular bone mass. *Journal of bone and mineral research*, 33(1), 123-136. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3290>
- [18] Rykalo, N. A., Semenchuk, S. A., Ivanytsia, A. O., & Mikhailivna, O. Y. (2020). Concentration of IGF-1 and TGF- β in the blood plasma of rats with chronic toxic hepatitis and its correction with lisinopril. *Azerbaijanskiy meditsinskiy zhurnal*, (5), 89-95. <https://doi.org/10.34921/amj.2020.4.013>
- [19] Frangogiannis N. (2020). Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *The Journal of experimental medicine*, 217(3), e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [20] Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., & Meindl-Beinker, A. N. (2019). TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*, 8(11), 1419. <https://doi.org/10.3390/cells8111419>
- [21] Pivtorak, V. I., Bulko, M. P., & Kostyuk, G. Ya. (2018). Osoblyvosti klitynnoho tsyklu klityn pechynki pislia rezektsii [Features of the cell cycle of liver cells after partial hepatectomy]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (4), 287-290. [in Ukrainian]. <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-287-290>
- [22] Anthony, B., Zhou, F. C., Ogawa, T., Goodlett, C. R., & Ruiz, J. (2008). Alcohol exposure alters cell cycle and apoptotic events during early neurulation. *Alcohol and alcoholism*, 43(3), 261-273. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agm166>
- [23] Abd-Allah, H., Nasr, M., Ahmed-Farid, O., El-Marasy, S. A., Ba-keer, R. M., & Ahmed, R. F. (2021). Biological and Pharmacological Characterization of Ascorbic Acid and Nicotinamide Chitosan Nanoparticles against Insulin-Resistance-Induced Cognitive Defects: A Comparative Study. *ACS omega*, 6(5), 3587-3601. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.0c05096>
- [24] Zhong, F., Hu, Z., Jiang, K., Lei, B., Wu, Z., Yuan, G., Luo, H., Dong, C., Tang, B., Zheng, C., Yang, S., Zeng, Y., Guo, Z., Yu, S., Su, H., Zhang, G., Qiu, X., Tomlinson, S., & He, S. (2019). Complement C3 activation regulates the production of tRNA-derived fragments Gly-tRFs and promotes alcohol-induced liver injury and steatosis. *Cell research*, 29(7), 548-561. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0175-2>
- [25] Nakonechna, O. A., Babichuk, L. A., & Bezrodna, A. I. (2018). Disturbance of the transmembrane phosphatidylserine asymmetry in hepatocytes as an apoptosis marker under the action of xenobiotics on rats. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 90(6), 82-88. <https://doi.org/10.15407/ubj90.06.082>