© Некрут Д.О., Заічко Н.В., Король А.П.

УДК: 577.115.3+615.2:616-008.9-097.3:616.36-003.826:577.112.3

Некрут Д.О.[1], Заічко Н.В.[2], Король А.П.[3]

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації[1], кафедра біологічної та загальної хімії[2], кафедра гістології[3] (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ВПЛИВ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

Резюме. *Встановлено, що у щурів із моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, асоційованою із гіпергомоцистеїнемією (НАЖХП+ГГЦ), виявляється стеатоз, фіброз та запальні зміни при морфологічному дослідженні печінки. Застосування гіполіпідемічних засобів (препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот та симвастатину) забезпечувало зменшення кількості гепатоцитів із жировою дистрофією цитоплазми, некротично змінених гепатоцитів, лейкоцитарної інфільтрації у щурів з НАЖХП+ГГЦ. Більший антистеатогенний ефект виявлявся при застосуванні препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот у порівнянні з симвастатином, про що свідчить нижчий ступінь стеатозу печінки (1,20±0,20 бали проти 2,20±0,20 балів, $p<0,05$).*

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпергомоцистеїнемія, стеатоз, фіброз, морфологічні дослідження.*

Вступ

За останні двадцять років неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) посіла перше місце серед інших захворювань печінки у світі. В той час, як розповсюдженість інших захворювань печінки не змінилась або навіть зменшилась, частота НАЖХП навіть подвоїлась [5]. Зростання поширеності НАЖХП асоціюється із зростанням поширеності інсулінорезистентності, ожиріння, цукрового діабету та інших стеатогенних чинників, зокрема гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) [1, 14]. В окремих експериментальних дослідженнях засвідчено, що ГГЦ може виступати самостійним чинником, який порушує морфофункціональний стан печінки, ініціює печінковий фіброгенез, поглиблює розлади метаболізму ліпідів та вуглеводів [4, 10]. Раніше нами було показано, що введення тіолактону гомоцистеїну на тлі високожирової дієти суттєво прискорювало формування біохімічних та морфологічних ознак НАЖХП [2]. Фармакотерапія НАЖХП передбачає застосування засобів з гіполіпідемічною дією (токоферолу, статинів, фібратів, омега-3 поліненасичених жирних кислот тощо) і поки не включає засоби для корекції ГГЦ. Слід відзначити, що у окремих препаратів, зокрема симвастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот (ϖ-3 ПНЖК), в експериментальних дослідженнях описаний гіпогомоцистеї-

немічний ефект [7, 9]. Виникає питання щодо доцільності застосування вказаних гіполіпідемічних засобів для корекції морфологічних змін у печінці за умов НАЖХП, асоційованої із ГГЦ.

Мета роботи - вивчити вплив симвастатину та препарату ϖ-3 ПНЖК на морфологічні зміни тканини печінки щурів за умов експериментальної НАЖХП, асоційованої із ГГЦ.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 100 нелінійних білих щурах-самцях із початковою масою тіла 210-280 г, що випадковим чином були розподілені на 3 контрольні групи та 7 дослідних груп, по 10 тварин у кожній. Під час експериментів тварини перебували у стандартних умовах віварію, з 12-годинним світловим режимом день/ніч, при температурі 22±2°С та відносній вологості повітря 50±5%, воду і корм отримували ad libitum згідно нормативів. Всі досліди виконані у відповідності до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивами Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 "Про захист тварин від жорстокого поводження", що засвідчено комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Модель НАЖХП, асоційованої із ГГЦ створювали шляхом утримання щурів на високожировій дієті (54% ккал за рахунок жирів, 29% ккал за рахунок вуглеводів та 17% ккал за рахунок протеїнів) із додатковим введенням тіолактону гомоцистеїну у дозі 100 мг/кг маси тіла щура інтрагастрально протягом 60 діб [3]. Через 60 діб щурів 6 груп із НАЖХП+ГГЦ та контрольної групи переводили на стандартну дієту (СД), що постачала 21% ккал за рахунок жирів, 62% ккал за рахунок вуглеводів та 17% ккал за рахунок протеїнів. За цих умов тваринам 4-х груп протягом 14 та 28 діб 1 р/д інтрагастрально вводились гіполіпідемічні засоби - симвастатин (20 мг/кг маси тіла) або препарат ϖ-3 ПНЖК (150 мг/кг маси тіла). В дослідженні були застосовані фармакопейні препарати симвастатину (Вазиліп, KRKA) та ϖ-3 ПНЖК (Епадол-Нео, АТ "Київський вітамінний завод"). 1 капсула епадолу-нео містить 1000 мг етилових ефірів ϖ-3 ПНЖК: 300 мг ейкозапентаєнової кислоти, 200 мг докозагексаєнової кислоти, 498 мг інших ЖК, d-α-токоферол (вітамін Е) - 2 мг.

Щурів виводили з експерименту одномоментною декапітацією під тіопенталовим наркозом (тіопентал натрію 100 мг/кг в/оч). Гістологічне дослідження печінки щурів проводили загальновизнаними методами [6]. Після евтаназії відбирали невеликі фрагменти центральної частини правої долі печінки, фіксували 10% розчином нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів зростаючої міцності і заливали в парафінові блоки. За допомогою санного мікротома Мікромед МС-2М готували напівтонкі зрізи (5-7 Мкм), які забарвлювали гематоксилін-еозином та суданом III (для виявлення крапель жиру), вивчали за допомогою світлової мікроскопії на мікроскопі "Olimpus BX-41". Морфометричні дослідження проводили в полі зору світлового мікроскопу "Olimpus BX-41" при збільшенні в 400 разів (об'єктив х 40; окуляр х 10). У кожній групі тварин на 5 зрізах у 8 полях зору проводили підрахунок гепатоцитів з жировою дистрофією цитоплазми на 100 гепатоцитів. Ступінь стеатозу визначали за шкалою: 0 балів - відсутній (<5% гепатоцитів з включеннями жиру), 1 бал - локальний стеатоз (5-33% гепатоцитів з включеннями жиру), 2 бали - розповсюджений стеатоз (34-66% гепатоцитів з включеннями жиру), 3 бали - виражений стеатоз (>67% гепатоцитів з включеннями жиру) [11]. Порівняння отриманих цифрових значень проводили за допомогою універсальних статистичних програм MS Excel, SPSS22 for Windows, "STATISTICA 6,0" (ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Визначали середнє значення, стандартні помилки. Статистично значущими вважали відмінності при $p<0,05$. Результати наведено як M±m.

Результати. Обговорення

Виявлено, що за умов моделювання НАЖХП, асоційованої із ГГЦ, гепатоцити були в стані гідропічної та жирової дистрофії. В класичних печінкових часточках наявна гістіолімфоцитарна інфільтрація, переважно по ходу синусоїдів та навколо некротично змінених гепатоцитів. В портальних зонах сполучна тканина інфільтрована лімфоцитами, гістіоцитами, плазматичними клітинами. Портальні зони різко розширені за рахунок набряку, та лімфоїдної інфільтрації з плазматичними клітинами та невеликою кількістю еозинофілів. Гепатоцити в термінальній пластинці некротично змінені. Наявні перипортальні, східчасті некрози, прояви лобулярного гепатиту, місткові некрози. Гістіолімфоцитарні інфільтрати розташовані за межами портальних зон в перилобулярних зонах класичних печінкових часточок. Просвіти синусоїдів в класичних печінкових часточках розширені, повнокровні, в них збільшена чисельність лімфоцитів (рис. 1).

При гістологічному дослідженні структури печінки щурів, яких утримували на стандартній дієті упродовж 14 та 28 діб, встановлено, що патологічні зміни строми та паренхіми печінки подібні до таких у щурів із НАЖХП, асоційованою із ГГЦ. Зокрема, в класичних печінкових часточках виявляли гепатоцити в стані жирової дистрофії, наявна балонна дегенерація гепатоцитів, їх некроз, а також гістіолімфоцитарна інфільтрація в вогнищах некрозу та навколо них. Кровоносні судини в портальних зонах, центральні вени та синусоїди в класичних печінкових часточках повнокровні. Перисинусоїдні простори розширені, в них збільшена чисельність зірча-

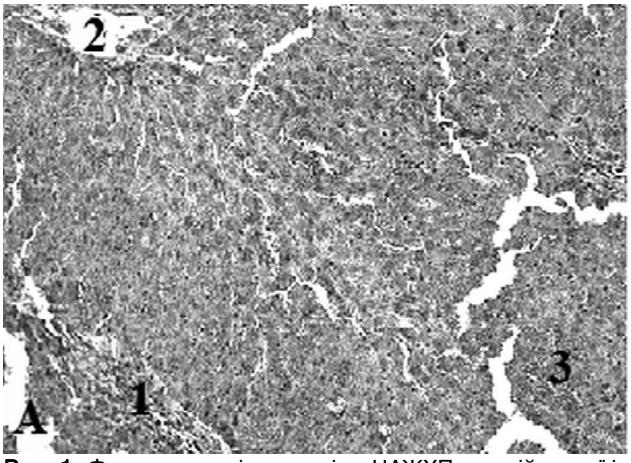


Рис. 1. Фрагмент печінки щурів з НАЖХП, асоційованої із ГГЦ. Судан - III. Об'єктив х40. Окуляр х10. 1 - лейкоцитарна інфільтрація портальної зони; 2 - центральна вена; 3 - жирова дистрофія цитоплазми гепатоцитів.

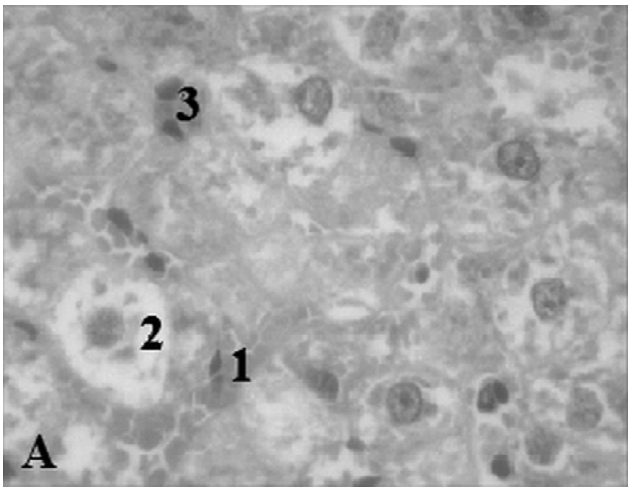


Рис. 2. Структура печінки у щурів із НАЖХП+ГГЦ+СД. Гематоксилін-еозин. Об'єктив х40. Окуляр х10. 1 - повнокровні просвіти синусоїдів; 2 - балонна дистрофія цитопазми гепатоцитів; 3 - зірчасті макрофагоцити.

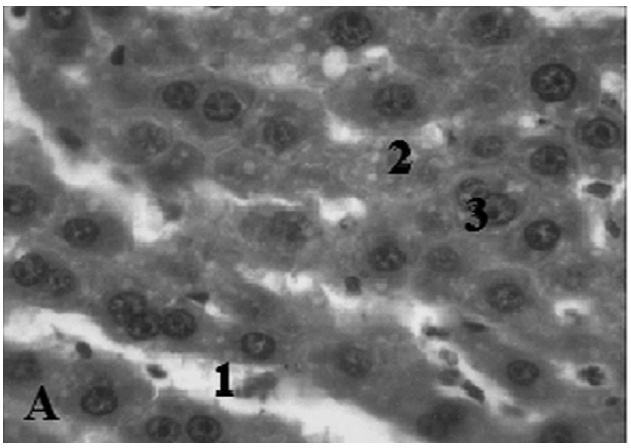


Рис. 3. Структура печінки у щурів з НАЖХП+ГГЦ+СД+-симвастатин. Гематоксилін-еозин. Об'єктив х40. Окуляр х10. 1 - розширені просвіти синусоїдів; 2 - жирова дистрофія гепатоцитів; 3 - двоядерні гепатоцити.

стих макрофагоцитів в порівнянні з такими у інтактних щурів. Лейкоцитарна інфільтрація сполучної тканини в портальних зонах та строми в класичних печінкових часточках менш виражена, ніж у щурів з НАЖХП, асоційованої із ГГЦ (рис. 2). Отже, утримання тварин на стандартній дієті упродовж 14 та 28 діб не забезпечувало регресу морфологічних змін в печінці щурів з НАЖХП, асоційованою з ГГЦ, що свідчить про необхідність фармакологічного корекції останніх.

У щурів з НАЖХП, асоційованої із ГГЦ, яких лікували симвастатином протягом 14 діб, помічено часткове покращення структурної організації печінки. При цьому, більшість гепатоцитів мала однорідну структуру. Однак, в центролобулярній зоні класичних печінкових часточок виявили гепатоцити з явищами гідропічної дистрофії цитоплазми, а в проміжній зоні класичних печінкових часточок гепатоцити з крупно- та мілкокрапельною жировою дистрофією цитоплазми. Центральні вени помірно повнокровні. Просвіти синусоїдів незначно розширені. У щурів, яким вводили симвастатин 28 діб, виявлено, що загальна структура печінки збережена, зміни в кровоносних судинах портальних зон та некробіотичні зміни в гепатоцитах, стінках центральних вен та синусоїдів були менше виражені, ніж у щурів, яким застосовували симвастатин протягом 14 діб. Центральні вени помірно повнокровні, просвіти синусоїдів незначно розширені. В перилобулярній зоні класичних печінкових часточок менше гепатоцитів з мілко- та крупнокрапельною жировою дистрофією цитоплазми. 28-добове застосування симвастатину призвело до більш суттєвого зменшення лейкоцитарної інфільтрації сполучної тканини в портальних зонах, ніж при терміні 14 діб (рис. 3).

При проведенні корекції НАЖХП, асоційованої із ГГЦ, препаратом ϖ-3 ПНЖК протягом 14 діб, виявили неоднорідні гепатоцити були по формі та розмірам. Цитоплазма гепатоцитів дрібнозерниста, однорідно забарвлена. Ядра гепатоцитів нормохромні з добре вираженими ядерцями. Часто виявляли 2-х ядерні гепатоцити. Центральні вени звичайного кровонаповнення, їх просвіти не розширені, стінки цілісні. Просвіти синусоїдів однорідні, не розширені. Ендотеліоцити в їх стінках звичайної будови. Перисинусоїдні простори не розширені, встановлена незначна лейкоцитарна інфільтрація. Гепатоцити з вакуолярною дистрофію цитоплазми, як правило розташовані в перилобулярній зоні класичних печінкових часточок. Частка гепатоцитів на зрізах печінки в класичних печінкових часточках з мілкокрапельною жировою дистрофією цитоплазми була суттєво меншою у порівнянні з щурами з НАЖХП, аосційованої із ГГЦ. Частка некротично змінених гепатоцитів також менше виражена.

Патологічні зміни структури печінки у щурів з НАЖХП+ГГЦ, яким вводили препарат ϖ-3 ПНЖК протягом 28 діб, були менше виражені, ніж у щурів попередньої групи. Класичні печінкові часточки за структу-

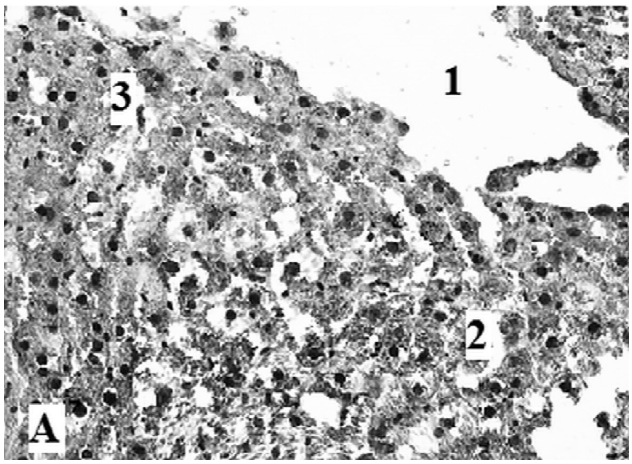


Рис. 4. Структура печінки у щурів із НАЖХП+ГГЦ+СД, яким вводили препарат ϖ-3 ПНЖК. Судан III. Об'єктив х20. Окуляр х10. 1 - центральна вена; 2 - синусоїди; 3 - мілкокрапельна жирова дистрофія цитоплазми гепатоцитів.

рою подібні до таких у щурів групи контролю. Виявлена періваскулярна лейкоцитарна інфільтрація сполучної тканини в портальних зонах. Центральні вени звичайного кровонаповнення, їх просвіти не розширені, стінки цілісні. Гепатоцити звичайної форми. Цитоплазма гепатоцитів дрібнозерниста, її забарвлення однорідне. Ядра гепатоцитів нормохромні з добре вираженими ядерцями, часто виявляли 2-х ядерні гепатоцити. Як і у щурів попередньої групи, були наявні дистрофічні зміни в цитоплазмі гепатоцитів, розташованих в центральних зонах класичних печінкових часточок, однак такі вогнища включали поодинокі клітини і виявлялись не у всіх полях зору. Жирова дистрофія цитоплазми гепатоцитів також була менш виражена в порівнянні з такою у щурів, яким застосовували препарат ϖ-3 ПНЖК протягом 14 діб. Просвіти синусоїдів помірно повнокровні, однорідні не розширені. Ендотеліоцити в стінках синусоїдів однорідні по структурі та утворювали суцільний пласт. Наявна гіпертрофія та гіперплазія зірчастих макрофагоцитів. Площа некрозу гепатоцитів також була меншою, ніж така у щурів попередньої групи (рис. 4).

Докази негативного впливу ГГЦ на розвиток НАЖХП та відмінності антистеатозного ефекту гіполіпідемічних засобів були підсумовані при морфометричному аналізі структури печінки (рис. 5). У щурів із НАЖХП, асоційованою із ГГЦ ступінь стеатозу відповідав в середньому 2,80±0,20 балам. Щурі, яких утримували на стандартній дієті упродовж 28 діб характеризувалися середнім ступенем стеатозу 2,60±0,24. Ступінь стеатозу при застосуванні симвастатину протягом 28 діб відповідав у середньому 2,20±0,20 балам. Застосування препарату ϖ-3 ПНЖК більш ефективно покращувало морфологічний стан печінки порівняно із симвастатином. Так, у щурів, які отримували препарат ϖ-3 ПНЖК протягом 28 діб, морфологічна стадія стеатозу відповідала у середньому 1,20±0,20 бала.

Таким чином, результати гістологічних дослідження засвідчили, що 28-добове застосування препарату ϖ-3 ПНЖК у дозі 150 мг/кг маси сприяло відновленню морфологічної структури печінки, зменшенню кількості некротично змінених гепатоцитів та гепатоцитів із жировою дистрофією цитоплазми у щурів з НАЖХП, асоційованої із ГГЦ. В той час, як 28-добове застосування симвастатину у дозі 20 мг/кг за антистеатогенний ефектом при гістологічному дослідженні суттєво поступалось препарату ϖ-3 ПНЖК.

Отримані нами дані узгоджуються із результатами інших досліджень. Так, 20-тижневе застосування ϖ-3 ПНЖК зменшило гістологічні прояви стеатозу, знизило лейкоцитарну інфільтрацію печінки та забезпечило відсутність некротично змінених гепатоцитів у щурів з НАЖХП, індукованою 8-тижневою високожировою дієтою [8]. Разом із тим існують дані, що симвастатин призводить до незначного зменшення проявів стеатозу, фіброзу, а також вогнищ запалення в печінці при НАЖХП у мишей [12]. В нещодавно проведеному клінічному дослідженні було продемонстровано, що у пацієнтів із НАЖХП, що приймали статини, при проведенні біопсії прояви стеатозу та фіброзу печінки не відрізнялись від пацієнтів, які статини не приймали [13].

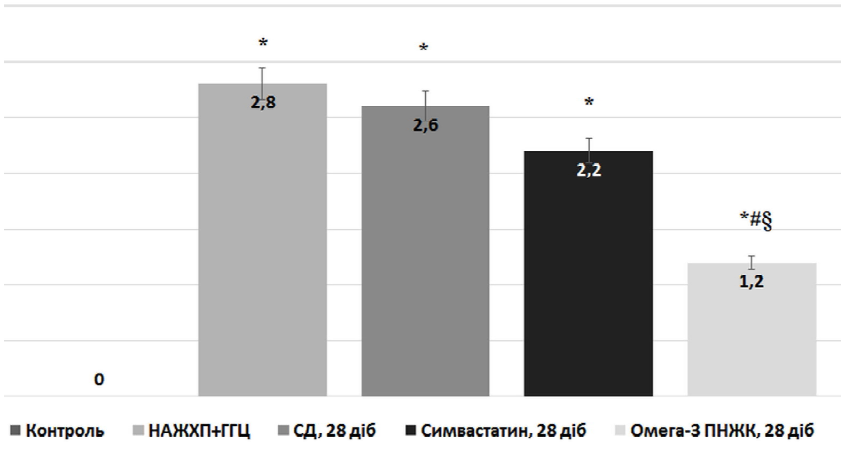


Рис. 5. Ступінь стеатозу печінки щурів із НАЖХП, асоційованої із ГГЦ, та за її корекції (* - p<0,05 відносно "Контроль"; # - p<0,05 відносно "НАЖХП+ГГЦ"; § - p<0,05 відносно "СД"); M±m.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У щурів з НАЖХП, асоційованою з ГГЦ, реєструвались виражені морфологічні зміни печінки (гістіолейкоцитарна інфільтрація портальних зон, періваскулярна та інтралобулярна лімфоцитарна інфільтрація, гіперплазія зірчастих клітин, некроз та жирова дистрофія гепатоцитів, фіброз в портальних зонах та навколо центральних вен).

2. Застосування препарату ϖ-3 ПНЖК (150 мг/кг) на 28 добу викликало зменшення гістологічних ознак жирової дистрофії та некрозапальних змін в печінці, в той час як застосування симвастатину (20 мг/кг) справляло незначний антистеатозний ефект.

Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення в клінічних умовах ефективності препарату ϖ-3 ПНЖК у пацієнтів із НАЖХП, асоційованої із ГГЦ.

Список літератури

1. Звягинцева Т.Д. Неалкогольный стеатогепатит и методы патогенетической коррекции /Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко //Міжнародний медичний журнал. - 2014. - Т.20, №2(78). - С.29-32.
2. Некрут Д. О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів / Д.О. Некрут //Вісник морфології. - 2016. - Т.22, №1. - С.40-45.
3. Пат. України на корисну модель №109085 UA МПК (2016) G09B 23/28 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01) Експериментальна модель неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів /Некрут Д.О., Яковлева О.О., Луцюк М.Б., Заічко Н.В., Остренюк Р.С.; заявн. та патентовл. Некрут Д.О. - № u2016 01482; заявл. 18.02.16; опубл. 10.08.16; Бюл. №15.
4. Пентюк Н.О. Морфологічні аспекти впливу гіпергомоцистеїнемії на печінковий фіброгенез у щурів /Н.О. Пентюк, А.П. Король //Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2009. - №13(2). - С.460-465.
5. Практические рекомендации Всемирной Гастроентерологической Организации "Неалкогольная жировая болезнь печени и Неалкогольный стеатогепатит" [Електронний ресурс] /D. LaBrecque D. [та ін.] //World Gastroenterology Organisation. - 2012. - Режим доступу до ресурсу: http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafld-nash.
6. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника /Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перова - М.: Медицина, 1996. - 543с.
7. Dierkes J. Effect of lipid-lowering and antihypertensive drugs on plasma homocysteine levels /J. Dierkes, C. Luley, S. Westphal //Vasc Health Risk Manag. - 2007. - Vol.3, №1. - P.99-108.
8. Ding W.J. Regulation of adipokines by polyunsaturated fatty acids in a rat model of non-alcoholic steatohepatitis / W.J.Ding, Y.Wang, J.G. Fan //Arch Iran Med.- 2014. - Vol.17, №8. - P.563-568.
9. Effect of Simvastatin on Plasma Homocysteine Levels and Its Modification by MTHFR C677T Polymorphism in Chinese Patients with Primary Hyperlipidemia [Електронний ресурс] /Jiang S., Chen Q., Venners S. A. [et al.] //Cardiovascular Therapeutics. - 2013. - Режим доступу до ресурсу: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1755-5922.12002/pdf.
10. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [Електронний ресурс] /de Carvalho S.C., Muniz M.T., Siqueira M.D. [et al.] //Nutr J. - 2013. - Режим доступу до ресурсу: https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-12-37.
11. Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats /M. Mashmoul, A. Azlan, N. Mohtarrudin [et al.] //BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016;16:401. doi:10.1186/s12906-016-1381-9.
12. Statins Increase Mitochondrial and Peroxisomal Fatty Acid Oxidation in the Liver and Prevent Non-Alcoholic Steatohepatitis in Mice /Park H.S., Jang J.E., Ko M.S. [et al.] //Diabetes Metab J. - 2016. - Vol.40, №5. - P.376-385.
13. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease [Електронний ресурс] /F. Nascimbeni, J.Aron-Wisnewsky, R. Pais [та ін.] // BMJ Open Gastroenterol. - 2016. - Режим доступу до ресурсу: http://bmjopengastro.bmj.com/doi/10.1136/bmjgast-2015-000075.
14. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association /N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] //Am. J. Gastroenterol. - 2012. - Vol.107, №6. - P.811-826.

Некрут Д.А., Заичко Н.В., Король А.П.

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Резюме. *Установлено, что у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с гипергомоцистеинемией (НАЖХП+ГГЦ), при морфологическом исследовании печени обнаруживаются стеатоз, фиброз и воспалительные изменения. Применение гиполипидемических средств (препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и симвастатина) обеспечивало уменьшение количества гепатоцитов с жировой дистрофией цитоплазмы, некротически измененных гепатоцитов, лейкоцитарной инфильтрации у крыс с НАЖХП+ГГЦ. Больший антистеатогенный эффект проявлялся при применении препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, нежели при применении симвастатина, о чем свидетельствует сниженная степень стеатоза печени (1,20±0,20 балла против 2,20±0,20 баллов, p<0,05).*

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, гипергомоцистеинемия, стеатоз, фиброз, морфологические исследования.*

Nekrut D.A., Zaichko N.V., Korol A.P.

INFLUENCE OF HYPOLIPIDEMIC AGENTS ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF THE RATS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Summary. *Morphological study of liver of rats with a model of non-alcoholic fatty liver disease associated with hyperhomocysteinemia (NAFLD+HHC), reveals steatosis, fibrosis and inflammatory changes. The use of lipid-lowering agents (PUFA ϖ-3 and Simvastatin) provided a reduction in the number of hepatocytes with fatty degeneration of the cytoplasm, necrotic hepatocytes, and leukocyte infiltration in rats with NAFLD+HHC. The greater anti-steatogenic effect was manifested with the use of PUFA ϖ-3 than with*

Simvastatin, as evidenced by a reduced degree of steatosis of the liver (1.20±0.20 points against 2.20±0.20 points, p<0.05).
Key words: *Nonalcoholic fatty liver disease, hyperhomocysteinemia, steatosis, fibrosis, morphological studies.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 18.12.2016 р.

Некрут Дар`я Олександрівна - аспірант кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(068)2105931; ilchdaria@gmail.com
Заїчко Наталя Валентинівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)570859; biochem@vnmu.edu.ua
Король Анатолій Петрович - к.мед.н., доцент кафедри гістології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)2499649; annatoliy-korol@mail.ru