

«Проблеми старіння і довголіття (Україна)», 2025, **30**, № 3. — С. 39–57.

DOI 10.71012/pro-ageing-2025-3-03

УДК 616.36:(612.67+616.379-008.64+615.9+611.36+616-006)-092

**Т. Ю. Квітницька-Рижова¹, С. П. Луговський¹, С. А. Михальський¹,
П. П. Клименко¹, С. П. Малишева¹, Г. В. Косякова²**

¹ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

²Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, м. Київ

ВІКОВІ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ

Мета: Визначити комплекс структурних та функціональних змін у печінці молодих та старих щурів з інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом 2 типу (ЦД2Т), що утримувались на тривалій (6 місяців) дієті з високим вмістом жирів (58% жиру), та подальшим лікуванням *N*-стеароїлетаноламіном (NSE).

Матеріали та методи: Модель ІР та ЦД2Т, індукованих аліментарним ожирінням, у щурів двох вікових груп була використана для дослідження патоморфозу, а також впливу віку та лікування NSE на структурну організацію печінки (за допомогою гістологічних, імуногістохімічних, електронномікроскопічних, морфометричних та біохімічних методів).

Результати: При моделюванні ІР і ЦД2Т доведено, що у старих тварин деструктивно-дистрофічні зміни в паренхімі, судинному та мікроциркуляторному руслі печінки, носили більш глибокий і виражений характер та розвивались на тлі більш високих показників апоптозу, ніж у молодих. При моделюванні ІР та ЦД2Т у старих тварин діапазон компенсаторно-адаптаційних перебудов в клітинах різного типу виявився значно меншим, ніж у молодих. Встановлено, що морфометричні показники вираженості стеатозу, разом із показником інтенсивності апоптозу, можуть бути використані як фундаментальні, найбільш значущі, об'єктивні критерії для оцінки деструктивно-дистрофічних змін печінки за умов моделювання патологічних станів, а також при розробці, порівняльному аналізі та скринінгу нових засобів фармакологічної корекції ІР і ЦД2Т з урахуванням вікового фактору. Встановлено ефективність застосування NSE для нормалізації порушеного при ІР морфо-функціонального

© Квітницька-Рижова Т. Ю., Луговський С. П., Михальський С. А., Клименко П. П., Малишева С. П., Косякова Г. В., 2025.

стану клітин печінки та її судин як молодих, так і старих щурів. Під впливом NSE відмічена стабільна тенденція до покращення структурних та ультраструктурних характеристик печінки: різке зменшення жирової дистрофії, проявів запалення та показників апоптозу, що у дорослих щурів було виражено в більшій мірі, ніж у старих.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет 2 типу, печінка, структура, апоптоз, старіння, N-стеароїлетаноламін

AGE-RELATED MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES IN RATS' LIVER IN MODELING TYPE 2 DIABETES AND ITS PHARMACOLOGICAL CORRECTION

T. Yu. Kvitnitskaya-Ryzhova¹, S. P. Lugovskoy¹, S. A. Mykhalskiy¹,
P. P. Klymenko¹, S. P. Malysheva¹, H. V. Kosiakova²

¹D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

²Palladin Institute of Biochemistry NAS of Ukraine, Kyiv

Aim: To determine the complex of structural and functional changes in the liver of young and old rats with insulin resistance (IR) and Diabetes mellitus type 2 (D2T), which were on a long-term (6 months) high-fat diet (58% fat), and subsequent treatment with N-stearoylethanolamine (NSE).

Materials and methods: The model of IR and D2T induced by alimentary obesity in rats of two age groups was used to study the effect of age and NSE treatment on the structural organization of the liver (using histological, immunohistochemical, electron microscopic, morphometric and biochemical methods).

Results. When modeling IR and D2T, it was proven that in old animals destructive-dystrophic processes in the parenchyma, vascular and microcirculatory bed of the liver were more profound and pronounced and developed against the background of higher apoptosis rates than in young animals. When modeling IR and type 2 diabetes in old animals, the range of compensatory and adaptive changes in cells of different types was significantly lower than in young ones. It was established that morphometric indicators of the severity of steatosis together with the indicator of apoptosis intensity should be used as fundamental, most significant, objective criteria for assessing destructive changes in the liver, under pathological conditions as well as in the development, comparative analysis and screening of new means of pharmacological correction of IR and D2T taking into account the age factor. The effectiveness of the use of NSE in normalizing the morpho-functional state of liver cells and its vessels during IR in both young and old rats was established. Under the influence of NSE, a stable trend towards improving structural and ultrastructural indicators of the liver was noted: an essential decrease in steatosis and manifestations of inflammation, as well as indicators of apoptosis, which was expressed to a greater extent in adult rats than in old ones.

Keywords: *experimental diabetes mellitus type 2, liver, structure, apoptosis, aging, N-Stearoylethanolamine.*

Вступ

Проблема цукрового діабету (ЦД), одного з найпоширеніших багатофакторних вік-залежних захворювань, що супроводжується численними ускладненнями, залишається вкрай актуальною. Епідеміологи ВООЗ прогнозували, що до 2025 р. кількість хворих на ЦД перевищить 400 млн., з яких 80–90 % будуть складати хворі на ЦД 2 типу (ЦД2Т). Якщо у 2010 р. [11] число хворих віком 20–79 років складає близько 6,4 %, охоплюючи 285 млн., то зараз, у 2025 році, згідно даних Всесвітньої федерації ЦД (IDF, [15]), 589 млн. хворіє на діабет, а у 2050 році кількість хворих на ЦД сягне 853 млн. набуваючи масштабів «неінфекційної епідемії XXI століття».

В Україні, як і в усьому світі, спостерігається збільшення частки людей похилого віку, тобто відбувається прогнозоване постаріння населення. Саме для цієї вікової категорії особливо характерна значна розповсюдженість ЦД, в основному 2 типу, що робить цю патологію одним із основних об'єктів геронтологічних досліджень, а інсулінорезистентність (ІР) розглядається як фактор прискореного старіння [14].

Провідну роль в контролі гомеостазу глюкози відіграє печінка, що є основним місцем її поглинання та накопичення. До того ж печінка відіграє провідну роль і в регуляції метаболізму ліпідів, підтримуючи баланс між їх циркуляцією та накопиченням. Довготривала акумуляція жиру в печінці ушкоджує мітохондрії, призводячи до мітохондріальної дисфункції.

Одним з найбільш типових ускладнень ожиріння, ІР, гіперліпідемії, ЦД2Т та метаболічного синдрому є комплекс патологічних змін печінки, який називають неалкогольною гепатопатією, неалкогольним ожирінням або жировим переродженням печінки (non-alcoholic fatty liver disease — NAFLD) [10]. Це захворювання діагностується у 50–70% пацієнтів із ЦД2Т та у 95% пацієнтів з ожирінням [13]. Навіть у пацієнтів, які не страждають на ожиріння, NAFLD була самостійним предиктором ЦД2Т, а її лікування сприяло зменшенню частоти виникнення діабету [4]. Доведено взаємозв'язок між тяжкістю ІР та розвитком важких форм NAFLD, яка є також фактором ризику та надійним предиктором розвитку ЦД2Т [10].

Здатність печінки до зворотних змін на етапі розвитку патологічних станів створює вагомі підстави для скринінгу та оцінки ефективності засобів фармакологічної корекції ЦД2Т на ранніх стадіях його розвитку. Для цього актуальним є уніфікація способів оцінки морфо-функціональних змін печінки при експериментальних доклінічних дослідженнях.

Серед різноманітних досліджень, присвячених пошуку методів корекції ЦД, привертають увагу численні розробки в галузі терапії мінорними ліпідами, що належать до родини N-ацилетаноламінів та опосередковують

широкий спектр біологічних та патологічних процесів шляхом взаємодії з канабіноїдними та неканабіноїдними рецепторами [1, 9]. N-стеароїлетаноламін (NSE), біоактивний N-ацилетаноламін, проявляє мембраностабілізуючу, протизапальну антиоксидантну та антидисліпідемічну дію. Він здатний регулювати ліпідний обмін, покращувати дисбаланс жирних кислот та нормалізувати рівень фосфоліпідів. Такі зміни, викликані NSE, були пов'язані з нормалізацією вмісту тригліцеридів у плазмі, значним зниженням рівня інсуліну та індексу HOMA-IR у щурів за умов моделювання IP [9].

Мета дослідження — вивчити морфо-функціональні особливості, а також інтенсивність апоптозу, печінки щурів різного віку (молодих та старих) з індукованими ожирінням IP та ЦД2Т, яких утримували на тривалій (6 місяців) високожировій дієті (ВЖД — 58 % жиру), та подальшим лікуванням N-стеароїлетаноламіном (NSE), біоактивним N-ацилетаноламіном.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на самцях щурів лінії Sprague-Dawley двох вікових груп — молодих (4 місяці на початку та 10 місяців наприкінці експерименту) та старих (16 та 22 місяці відповідно). Усі експерименти проводили відповідно до чинних біоетичних норм «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006). Щурів утримували у стандартних клітках з вільним доступом до їжі та води. Індукованої ожирінням IP досягали шляхом тривалою утримання на високожировій дієті (58% жирів, 23% білків, 10% вуглеводів, протягом 6 місяців), як описано в наших попередніх роботах [6, 9]. Кількість ліпідів у раціоні збільшували шляхом додавання вісцерального свинячого жиру до гранульованого раціону, який містив високий рівень пальмітинової (24% від загальної кількості жирних кислот (ЖК)) та стеаринової (28% від загальної кількості ЖК) кислот. Співвідношення ЖК у цій високожировій дієті становило 55% насичених ЖК (НЖК) до 45% ненасичених ЖК (ННЖК). Контрольна група щурів отримувала звичайний гранульований раціон (4% жирів, 23% білків, 65% вуглеводів) зі співвідношенням НЖК/ННЖК 38%/62% відповідно.

Через шість місяців утримання на ВЖД проводили пероральний тест на толерантність до глюкози [1, 9]. Щурів кожної вікової групи з порушеною толерантністю до глюкози (рівень глюкози в крові протягом 150 хвилин після перорального введення глюкози був вищим за 5 ммоль/л) було розділено на дві групи: IP (молоді — $n = 16$; старі — $n = 12$) та IP+NSE (молоді — $n = 15$; старі — $n = 12$). Контрольних щурів додатково поділили на контрольну (молоді — $n = 4$; старі — $n = 3$) та NSE (молоді — $n = 3$; старі — $n = 3$) групи. Тварини в групах NSE та IP+NSE отримували водну суспензію NSE у дозі 50 мг/кг маси тіла, перорально, протягом 2 тижнів. Ця конкретна доза NSE

була обрана як оптимальна для отримання біологічного ефекту [1, 9]. Після завершення експериментів щурів декапітували під нембуталовим наркозом (50 мг/кг маси тіла).

Біохімічний аналіз. Рівень глюкози в крові контролювали за допомогою глюкометра Rightest GM-110 (Bionime GmbH, Швейцарія). Розвиток ІР було підтверджено на основі результатів визначення рівня інсуліну в плазмі натщесерце (виміряного за допомогою набору Rat Insulin ELISA, Thermo Fisher Scientific, США) та значення HOMA-IR (оцінка гомеостатичної моделі — інсулінорезистентність), розрахованого за формулою:

$\{\text{інсулін натщесерце (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)}\} / 22,5$.

Гістологічне дослідження. Печінку фіксували в нейтральному формаліні. Після зневоднення зразки тканин обробляли для заливання в Paraplast® (тип 6, комерційна суміш парафінів від «Richard-Allan Scientific», США). Серійні зрізи (5 мкм) виготовляли на ротаційному мікротомі HM 325 (Microm, Німеччина), а потім забарвлювали гематоксиліном та еозином, за методом MSB з азоблоксом, TUNEL-методом (на апоптоз). Отримані гістологічні препарати досліджували та фотографували при 100-, 200- та 400-кратному збільшенні за допомогою мікроскопа BX51 та програмного забезпечення DP-Soft 3.2 (Olympus, Японія).

TUNEL-методом виявляли апоптоз з використанням набору AporTag® Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, США), згідно з протоколом, що надавався до набору.

Морфометрія. У всіх досліджуваних групах експериментальних тварин (контрольна, ІР, NSE, ІР+NSE у двох вікових групах) оцінювали наступні морфометричні параметри. Апоптотичний індекс (ІА) розраховували як кількість TUNEL-позитивних (TUNEL«+») клітин на 1 мм² площі зрізу печінки. Визначали показник питомого об'єму стеатозу гепатоцитів. Проводили підрахунок частоти основних морфологічних змін, які групували за окремими ознаками, що були зведені у відповідну таблицю.

Для **електронномікроскопічного** дослідження шматочки (товщиною 0,5 мм) тканини печінки фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду на какодилатно-му буфері, протягом кількох годин при температурі 4 °С, промивали в буфері 2 години, дофіксували 2 години в 1 % розчині осмієвої кислоти, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і абсолютному ацетоні і заливали в суміш Епона-812 і аралдита. Ультратонкі зрізи (60–70 нм) виготовляли на ультратомі LKB-III (Швеція), контрастували у 2 % розчині уранілацетату, далі — цитрату свинцю і досліджували під електронним мікроскопом ПЕМ-125K («Selmi», Україна) при прискорювальній напрузі 60 кВ.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку даних морфометричного дослідження проводили за допомогою програми Statistica 13. Варіаційні ряди даних попередньо перевіряли на відповідність нормальному розподілу, використовуючи для цього аналіз частот та критерії Ліллієфорса та Шапіро-Вілка.

Отримані дані представляли у вигляді середнього значення (М) та його стандартної похибки (SE), а також мінімальних та максимальних значень, медіани (Me) та 95% довірчого інтервалу. Оцінку статистичних гіпотез під час порівняння двох незалежних груп проводили за допомогою критеріїв Манна-Вітні U та Колмогорова-Смірнова при $\alpha=0,05$.

Результати та їх обговорення.

Протягом 6 місяців експерименту щури набирали вагу поступово. На 24-му тижні середня вага тварин на ВЖД була вищою (через вісцеральний жир) порівняно з контрольними. Ожиріння було більш помітним у старих щурів порівняно з молодими, що відображає вікові відмінності в швидкості їх метаболізму.

Результати проведених біохімічних досліджень показали, що за умов 6-місячного утримання молодих і старих щурів на жировій дієті у них розвиваються ознаки ІР та ЦД2Т, які проявляються значимим, у порівнянні з контролем ($p<0,05$), збільшенням вмісту глюкози в крові (вище за граничну межу в 5,0 ммоль/л), а також аналогічним збільшенням вмісту в крові інсуліну. При цьому було встановлено, що навантаження щурів з ІР глюкозою («глюкозо-толерантний тест») виявило значимі відмінності показника вмісту глюкози в крові у молодих і старих щурів, що характеризувало суттєві вікові відмінності у розвитку ІР, що важливо враховувати при розробці засобів фармакологічної корекції ІР та ЦД2Т. Лікування NSE певною мірою нормалізувало ці показники — у молодих щурів більшою мірою, ніж у старих (таблиця 1).

Для об'єктивної оцінки та стандартизації **гістологічних змін**, які розвивалися в печінці молодих і старих щурів з ІР, а також при корекції NSE, використовували оригінальний морфометричний підхід. Для цього під час

Таблиця 1

Маса тіла та деякі біохімічні показники у контрольних та експериментальних щурів різного віку (М±SE)

	Молоді				Старі			
	Контроль	K+NSE	ІР	ІР+NSE	Контроль	K+NSE	ІР	ІР+NSE
Вага тіла (g)	479,0± ±24,91	506,33± ±36,29	500,0± ±11,50	509,81± ±16,74	480,20± ±19,21	489,33± ±15,40	577,0± ±38,29	611,2±2 ±9,58
Глюкоза крові (mmol/L)	3,70± ±0,19	3,73± ±0,09	5,94± ±0,24	4,93± ±0,09	4,63± ±0,32	4,90± ±0,42	5,93± ±0,19	5,39± ±0,34
Інсулін у плазмі (μIU/mL)	0,57± ±0,04	1,46± ±0,08	2,45± ±0,60	1,97± ±0,35	2,86± ±0,93	3,45± ±0,08	4,24± ±1,43	2,47± ±0,45
НОМА	0,09	0,24	0,65	0,43	0,59	0,75	1,12	0,59

світлооптичного дослідження проводили підрахунок частоти характерних, найбільш вагомих, функціонально значущих змін, які групували за окремими ознаками. Частоту виявлених у ході гістологічного дослідження морфологічних змін певної ознаки спочатку виражали у відносних одиницях (%), до загального числа виявленої ознаки в усіх полях зору, а потім — у вигляді емпіричного значення (ϕ^*), яке було використано для проведення статистичного аналізу за допомогою точного методу Фішера та перевірки статистичної гіпотези (U-критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні, таблиця 2)

У ході проведених морфометричних досліджень було встановлено, що у старих щурів групи «IP+NSE», порівняно зі щурами групи «IP» аналогічного віку, значимо, більш ніж у 2,5 рази **зменшилася частота порушень балкової будови органу** (показник **1.ЗББО**, $p_u < 0,01$; див. табл. 2). Разом з цим частота морфологічних ознак, що характеризують **порушення в системі венозного кровопостачання органу** (розширення і повнокров'я просвітів центральної вени, показник **2.РПЦВ**), так само як і частота патологічних змін, що виявляються в судинній стінці (ендотеліт центральних вен), **не змінювалися** ($p_u > 0,05$). При оцінці морфологічних змін, виявлених у портальних трактах печінки піддослідних щурів, було встановлено, що у старих щурів з IP та у щурів групи «IP+NSE» аналогічного віку частота змін, що характеризують розвиток порушень у системі ворітної вени (розширення та повнокровність просвіту судин), більш ніж у 4,1 рази перевищувала показник вікового контролю. Разом із цим значних відмінностей між групами старих щурів «IP» та «IP+NSE» не спостерігалось ($p_u > 0,05$).

У молодих щурів при корекції у них IP за допомогою NSE значно знижувалася частота тих морфологічних ознак, які характеризують **структурні порушення кровоносних судин**, що розвиваються в печінці молодих щурів з IP. Так, показано, що у молодих щурів у групі IP+NSE значимо ($p_u < 0,05$), порівняно з щурами групи IP, була зменшена частота таких змін, які виявлялися у системі центральної вени, як розширення та повнокровність їх просвітів (табл. 2). При цьому значно знижувалася частота запальних змін у стінках центральних вен, які визначали розвиток у щурів групи IP аналогічного віку **ендотеліту центральних вен** (показник **3.ЕЦВ**, $p_u < 0,01$). Такі зміни сприяли значущому ($p_u < 0,01$) **зниженню частоти порушень кровообігу** в системі синусоїдних капілярів печінки, які у щурів з IP часто виявлялися помітним розширенням і повнокровністю їх просвітів, а також формуванням кавернозно-подібних порожнин, заповнених лімфоцитами. Це, ймовірно, сприяло помітному, проте статистично не значущому ($p_u > 0,05$) зменшенню частоти порушень характерної для печінки балочної будови органу внаслідок дезорганізації та деструкції печінкових балок.

Разом із цим відмінностей між групами IP і IP+NSE за структурними проявами порушень у системі ворітної вени не виявлено. Але у групі IP+NSE частота виявлення розширених та повнокровних просвітів ворітної вени

Таблиця 2

Частота виявлення морфологічних ознак у печінці молодих і старих шурів за умов експерименту

Ознаки	Показники											
	К (м), %	К (с), %	ІР (м), %	ІР (с), %	ІР+NSE (м), %	ІР+NSE (с), %	φ*К-ІР (м)	φ*К-ІР (с)	φ*К-NSE (м)	φ*К-NSE (с)	φ*ІР-NSE (м)	φ*ІР-NSE (с)
1. ЗББО	н/в	н/в	1,050	1,857	0,707	0,723	—	—	—	—	1,210	2,766†
2. РПЦВ	н/в	н/в	2,214	2,392	1,571	2,319	—	—	—	—	1,736 [#]	0,243
3. ЕЦВ	н/в	н/в	1,369	2,618	1,671	2,606	—	—	—	—	2,831†	0,112
4. РППВВ	н/в	0,495	1,112	2,056	1,266	2,094	—	3,808†	—	4,378†	0,729	0,
5. РПСК	н/в	0,499	1,471	2,026	0,795	1,289	—	5,084†	—	2,109 [#]	2,251 [#]	2,608†
6. ЕПТ	н/в	н/в	0,644	2,026	1,230	1,772	—	—	—	—	1,582	1,905 [#]
7. ФПТ	н/в	н/в	1,082	1,497	1,230	1,056	—	—	—	—	0,661	1,207
8. ЗПТ	н/в	н/в	1,471	2,118	1,369	1,230	—	—	—	—	0,765	1,989 [#]
9. СГ	н/в	н/в	1,621	2,056	1,084	1,033	—	—	—	—	2,470†	2,470†
10. БДГ	н/в	0,482	1,157	1,503	0,747	0,981	—	4,696†	—	2,230 [#]	1,943 [#]	2,474†
11. ГДГ	н/в	0,418	0,863	1,322	0,747	0,809	—	4,158†	—	1,747 [#]	0,549	2,359†
12. ОНГ	н/в	н/в	1,213	1,414	0,679	0,750	—	—	—	—	2,456†	3,054†
13. ГТТ	н/в	н/в	1,318	1,033	1,459	1,471	—	—	—	—	0,648	2,014 [#]
14. ГП2—ЗЯГ	0,689	0,889	1,369	1,230	1,950	1,772	3,223†	1,568	5,800†	3,947†	2,672†	2,493†

Примітки: 1) м — молоді, с — старі, 2) н/в — не виявлено; 3) φ*К-ІР, φ*К-NSE — емпіричне значення частоти ознаки порівняно з контролем; 4) φ*К-NSE — емпіричне значення частоти ознаки у групі «ІР+NSE» у порівнянні з групою «ІР»; 5) # — $p_u < 0,05$; † — $p_u < 0,01$.

Морфологічні ознаки:

- ЗББО — Зміна балочної будови органу.
- РПЦВ — Розширення та повнокровність центральних вен.
- ЕЦВ — Ендотеліт центральних вен.
- РППВВ — Розширення просвіту та повнокровність ворітної вени.
- РПСК — Розширення та повнокровність синусоїдних капілярів (кавернозно-подібні порожнини).
- ЕПТ — Ендартеріт у портальних трактах.
- ФПТ — Флебіт у портальних трактах.
- ЗПТ — Запальна інфільтрація портальних трактів.
- СГ — Стеатоз гепатоцитів.
- БДГ — Білкова дистрофія гепатоцитів.
- ГДГ — Гідропічна дистрофія гепатоцитів.
- ОНГ — Осередковий некроз гепатоцитів.
- ГТТ — Гіпертрофія гепатоцитів.
- ГП2-ЗЯГ — Гіперплазія 2- і 3-ядерних гепатоцитів.

(показник **4.РППВВ**) з наявністю в них великої кількості лейкоцитів, лімфоцитів та макрофагів була помітно меншою, ніж у щурів групи ІР.

При оцінці морфологічних змін, що характеризують порушення, які розвиваються при ІР у системі синусоїдних капілярів, було показано, що частота розширення та повнокров'я синусоїдних капілярів з формуванням кавернозно-подібних порожнин (**показник 5. РПСК**) у щурів групи «ІР» перевищувала контроль більш ніж у 4 рази ($p_u < 0,02$). У той же час частота таких морфологічних змін у щурів групи «ІР+NSE» аналогічного віку перевищувала контроль у 2,5 рази ($p_u < 0,05$), що також визначило статистично значущі відмінності між групами «ІР» та «ІР+NSE» ($p_u < 0,01$). Частота ендартеріїту в портальних трактах (**показник 6.ЕПТ**) у старих щурів групи ІР+NSE зустрічалася на 14% рідше, ніж у групі щурів з ІР ($p_u < 0,05$). При цьому на 72% рідше, ніж у групі «ІР», виявлялися запальні інфільтрати в портальних трактах ($p_u < 0,05$), у той час як частота морфологічних змін, що характеризують розвиток флєбіту в портальних трактах (**показник 7.ФПТ**), значимо не змінювалася. Крім того, у молодих щурів із групи ІР+NSE порівняно з групою ІР помітно **знижувалася частота набряку та запальної лімфолейкоцитарної інфільтрації портальних трактів** (**показник 8.ЗІПТ**).

У молодих щурів групи ІР+NSE значуще, порівняно з ІР, **знижувалась частота** виявлення в паренхімі печінки вогнищ **жирової дистрофії** гепатоцитів (**показник 9.СТ**), їхньої **білкової дистрофії** (**показник 10.БДГ**), а також частоти **некрозу** гепатоцитів (**12.ОНГ**). Разом з цим частота виявлення в паренхімі печінки цих щурів вакуольної гідропічної (**показник 11.ГДГ**) та балонної дистрофії була незначною і у групі ІР, і у ІР+NSE та значуще не змінювалася.

Частота жирової дистрофії гепатоцитів у старих щурів групи «ІР+NSE» була в 1,9 рази менша, ніж у щурів групи «ІР», так само як і частота виявлення вогнищ їхнього некрозу ($p_u < 0,01$). У ході проведеного дослідження було показано, що у старих щурів групи ІР показник частоти виявлення в печінці білкової дистрофії (**показник 10.БДГ**) в 3,1 рази перевищував його значення в контрольній групі ($p_u < 0,01$). Аналогічні зміни між цими групами було виявлено для показника частоти вакуольної дистрофії гепатоцитів (**показник 11.ГДГ**, $p_u < 0,01$). У щурів групи «ІР+NSE» показник частоти виявлення білкової дистрофії гепатоцитів був у 1,5 рази меншим, ніж у щурів групи «ІР» ($p_u < 0,05$). Аналогічний характер змін виявляв також показник частоти вакуольної дистрофії гепатоцитів ($p_u < 0,05$).

При аналізі розвитку компенсаторно-приспосувальних перебудов у печінці було виявлено, що і у групі ІР, і у групі ІР+NSE, на тлі дистрофічних і некротичних змін гепатоцитів, відзначали значне, в порівнянні з контролем, **збільшення частоти** виявлення в печінкових часточках великої кількості **2- і навіть 3-ядерних гепатоцитів** (**показник 14.ГП2-ЗЯГ**). У групі ІР+NSE частота таких змін була значно більшою, ніж у групі ІР ($p_u < 0,01$). У старих щурів

групи ІР показник частоти виявлення в печінкових часточках 2- і 3-ядерних гепатоцитів значимо не відрізнявся від контролю в той час, як у старих щурів групи ІР+NSE — в 1,9 рази ($p_u < 0,01$), що також засвідчило значущість відмінностей, між старими щурами груп ІР та ІР+NSE ($p_u < 0,01$).

В контрольних групах старих і молодих щурів тканина печінки значно відрізнялась за своєю структурною та ультраструктурною організацією. Основна сутність цих відмінностей полягала в тому, що у старих щурів виявляли комплекс змін гепатоцитів, які характеризувалися як білкова та вакуольна дистрофія. Це відповідним чином впливало на результати оцінки частоти таких змін у старих щурів групи ІР та ІР+NSE.

Одним з найбільш значущих проявів структурних змін печінки при моделюванні ЦД за допомогою ВЖД виявився **стеатоз** (показник **9.СГ**, див. табл. 2), що було особливо демонстративно у старих щурів. Необхідно відзначити, що стеатоз гепатоцитів за частотою і характером поширеності в часточках печінки з ІР значно переважав над іншими видами паренхіматозної дистрофії. Деструктивні зміни гепатоцитів проявлялись в основному у вигляді дрібно- та великокрапельної жирової дистрофії або дистрофії змішаного типу (рис. 1). При цьому деструктивні зміни гепатоцитів супроводжувались апоптозом та/або некрозом клітин. Внаслідок цього в печінкових балках або розширених і повнокровних синусоїдних капілярах виявлялися щільні, еозинофільні з базофільними фрагментами клітинних ядер апоптозні тільця. При цьому в місцях некрозу гепатоцитів, як правило, виявлялися вогнища лімфомакрофагальної інфільтрації, розміри яких визначалися об'ємом пошкодженої печінкової паренхіми (рис. 2).

Безпосередньо стеатоз гепатоцитів характеризувався накопиченням у клітинній цитоплазмі великої кількості дрібних та великих ліпідних включень (рис. 1, а). У більшості випадків у старих піддослідних щурів переважав великокрапельний стеатоз, який, головним чином, виявлявся в третій зоні печінкового ацинусу і виражався накопиченням у цитоплазмі великої кількості ліпідів у вигляді крупних одиночних крапель. При заповненні цитоплазми великими ліпідними включеннями ядро зміщувалося до клітинної оболонки, внаслідок чого виявляли так звані перснеподібні клітини (рис. 1, б). Їх кількість у часточках печінки старих щурів з ІР була значно більшою, ніж у молодих з експериментальною ІР.

При дрібнокрапельному стеатозі в цитоплазмі гепатоцитів виявляли велику кількість дрібних ліпідних крапель. У цьому випадку клітинне ядро завжди розташовувалося у центрі клітини. Було також зазначено, що у старих щурів стеатоз змішаного типу зустрічався значно частіше, ніж у молодих щурів з ІР. Такий змішаний вид стеатозу гепатоцитів слід класифікувати як дрібнокрапельний, оскільки він вважається прогностично більш несприятливим.

Разом з жировою дистрофією в периферичних відділах печінкових часточок у старих щурів з ІР також виявляли гепатоцити у стані гідропічної

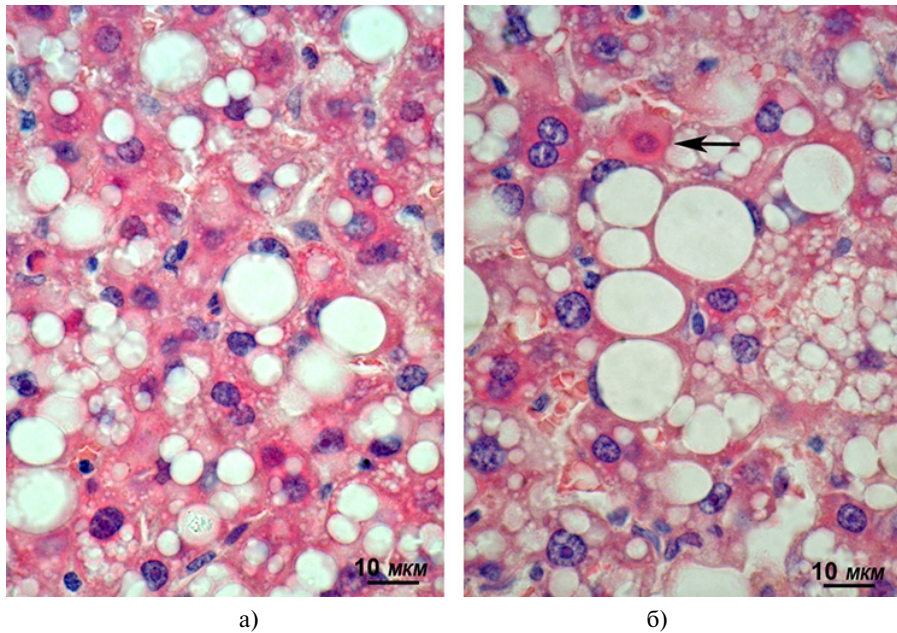


Рис. 1. Жирова та білкова дистрофія гепатоцитів печінки старих щурів при ІР: а) — змішана жирова дистрофія гепатоцитів з переважанням великокрапельної; б) — білкова, за типом гіаліновокрапельна дистрофія гепатоцитів (←) на тлі їх великокрапельної жирової дистрофії, що супроводжується формуванням «персневидних клітин». Гематоксилін та еозин

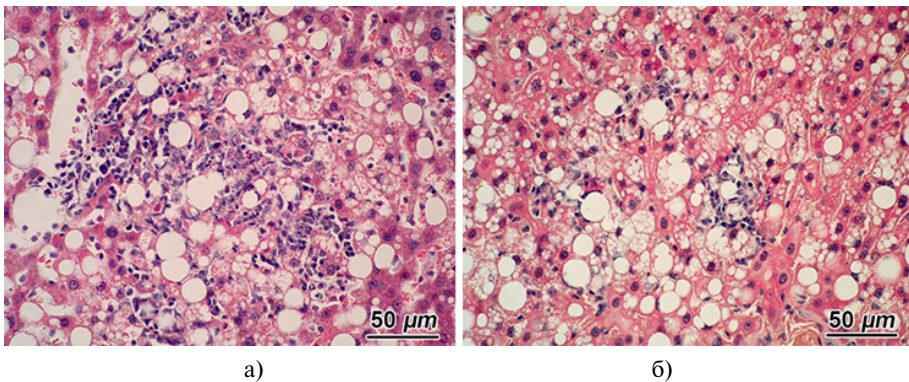


Рис. 2. Морфологічні зміни печінки старих щурів при ІР: а) — вогнище некрозу гепатоцитів і запальна лейкоцитарно-лімфо-макрофагальна інфільтрація; б) — змішаний мікро і макровезикулярний стеатоз гепатоцитів разом із балонною дистрофією цитоплазми гепатоцитів. Гематоксилін-еозин

та балонної дистрофії. При гідропічній дистрофії гепатоцити були помітно збільшені у розмірах, а в їх цитоплазмі виявлялися світлі вакуолі, заповнені рідиною. Ядра слабо фарбувалися і мали ознаки каріолізу. Такий вид дистрофії можна розглядати як прояв колікваційного некрозу, що розвивається внаслідок порушення внутрішньоклітинного метаболізму, у тому числі водно-електролітного обміну (втрата калію та затримка натрію в цитоплазмі).

Серед інших видів ушкодження часто виявлялися білкова зерниста та гіаліновокрапельна дистрофія гепатоцитів. У першому випадку у збільшених в обсязі гепатоцитах виявляли багато ацидофільних білкових гранул, у той час, як у другому випадку — багато великих гіаліноподібних білкових включень, які, зливаючись, заповнювали всю цитоплазму клітин (рис. 1, б). Слід зазначити, що білкова дистрофія гепатоцитів у старих щурів розвивалася на тлі жирової та балонної дистрофії, що підкреслювало їх роль у формуванні всього спектра патологічних змін, що розвиваються у печінці при ІР.

При аналізі змін морфометричного показника питомого об'єму стеатозу гепатоцитів щурів різного віку при моделюванні ІР та її корекції NSE було встановлено, що у молодих щурів значимі відмінності порівняно з контролем спостерігались в групі ІР ($p=0,0004$) та в групі ІР+NSE ($p=0,035$). Аналогічні значимі відмінності розвитку стеатозу гепатоцитів спостерігали між групами щурів ІР та NSE ($p=0,002$; рис. 3, а). Показник питомого об'єму стеатозу значно зростає при моделюванні ІР і суттєво знижувався при застосуванні NSE.

У старих щурів так само, як у молодих, за цим показником було виявлено значимі відмінності між групою контрольних щурів і тварин групи ІР ($p=0,0012$; рис. 3, б). Разом із цим старі щури групи NSE значимо відрізнялися від аналогічних за віком щурів групи ІР ($p=0,0008$; рис. 3, б). Показник

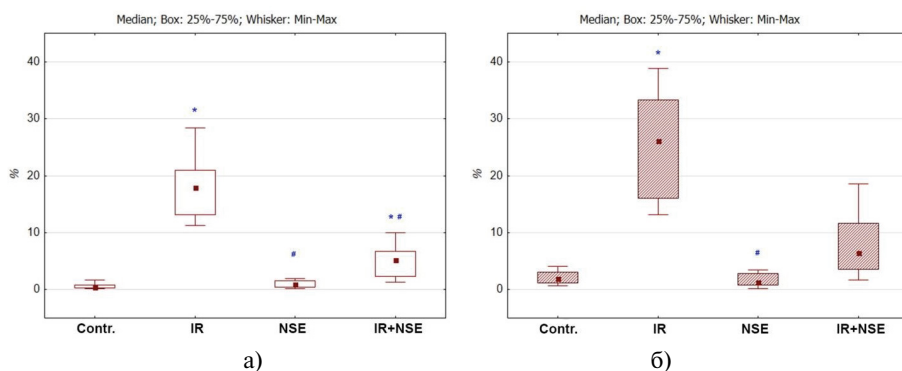


Рис. 3. Зміни морфометричного показника питомого об'єму стеатозу гепатоцитів в печінці молодих (а) і старих (б) щурів різних експериментальних груп ($p < 0,05$ — у порівнянні : * — з контролем; # — із групою ІР; † — із групою NSE)

питомого об'єму стеатозу значно збільшувався (більшою мірою, ніж у молодих) при ІР, а при введенні NSE наближався до контрольних величин.

Апоптоз. Разом із дистрофічними та некротичними змінами гепатоцитів при моделюванні ІР в печінці молодих і старих щурів часто спостерігали апоптоз — запрограмовану загибель клітин, що характеризується стереотипними морфологічними проявами: зменшенням об'єму клітини та ущільненням її цитоплазми; конденсацією хроматину, що починається на ядерній мембрані (маргіналізація), а потім охоплює все ядро (пікноз; рис. 4, а); фрагментацією ядра (каріорексис); мінімальними змінами органел і блебінгом (особливий процес по типу вакуолізації), що завершується утворенням кількох окремих тілець, які на початкових етапах свого утворення можуть зберігати цілісність плазматичної мембрани (апоптотичні тільца; рис. 4, б).

При застосуванні методу *TUNEL*, що дозволяє визначати фрагментацію ДНК (мічення її вільних кінців), було встановлено, що кількість клітин, які зазнали апоптотичних змін (рис. 5), значимо відрізнявся у молодих і старих щурів не тільки в групі контрольних щурів, але й також при ІР та її корекції NSE (рис. 6, а, б).

Кількість *TUNEL*«+» клітин в групах ІР+NSE на одиницю тестової площі коливалась: у молодих — в межах мінімальних і максимальних значень від

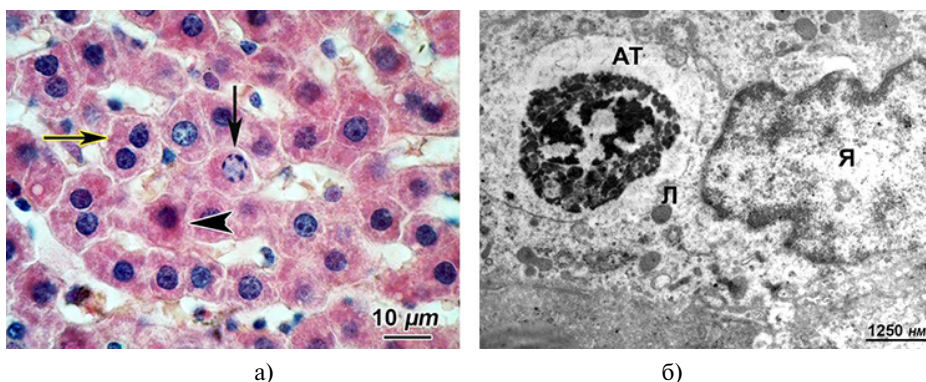


Рис. 4. Морфологічна характеристика апоптозу гепатоцитів в печінці молодих щурів при моделюванні ІР: а) — маргіналізація хроматину на ядерній мембрані гепатоцита (↓), ущільнення цитоплазми і пікноз ядра (◄), двоядерний гепатоцит (→); б) — апоптотичне тільце (АТ) із залишками ущільнених цитоплазматичних органел і фрагментами конденсованого ядерного хроматину, що розташовується поруч із зірчастим макрофагоцитом, цитоплазма якого містить лізосоми (Л; Я — ядро зірчастого макрофагоцита). а. — Гематоксилін і еозин. б. — ТЕМ

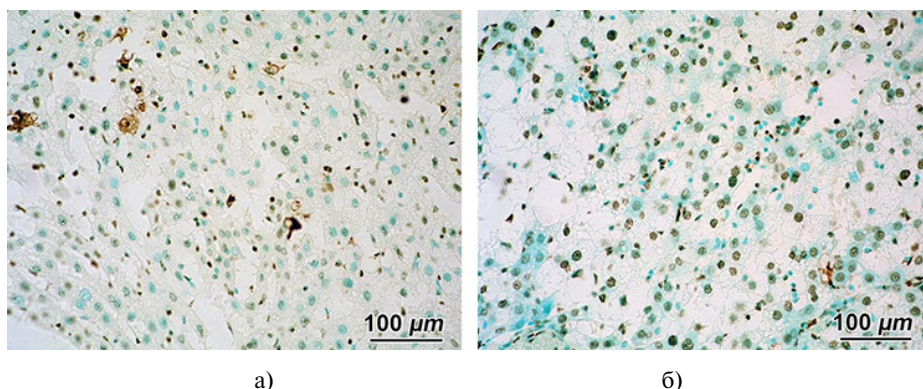


Рис. 5. Апоптоз гепатоцитів (за TUNEL-методом) в печінці молодих (а) і старих щурів при моделюванні ІР: а) — поодинокі TUNEL«+» гепатоцити на тлі помітно вираженого стеатозу гепатоцитів і розширених синусоїдних капілярів; б) — велика кількість TUNEL«+» позитивних гепатоцитів на тлі вираженого стеатозу гепатоцитів

35,87 до 92,16, [Ме (25%; 75%)] — [80,00 (75,84; 85,05)], а у старих — в межах від 20,80 до 94,03, [Ме (25%; 75%)] — [56,09 (45,20; 74,20)], і відмінності є значущими ($p=0,0005$). Крім того, за кількістю TUNEL«+» клітин молоді щури групи ІР значимо відрізнялися від контролю ($p=0,0006$) так само, як щури групи NSE ($p=0,0021$) та групи ІР+NSE ($p=0,0006$; рис. 6, а). Разом із цим, молоді щури групи NSE за змінами показника, що характеризує інтенсивність апоптозу клітин в печінці, значимо відрізнялися від аналогічних за віком щурів групи ІР ($p=0,0006$), а щури групи ІР+NSE — від щурів групи NSE ($p=0,0001$; рис. 6). В цій віковій групі кількість TUNEL«+» клітин

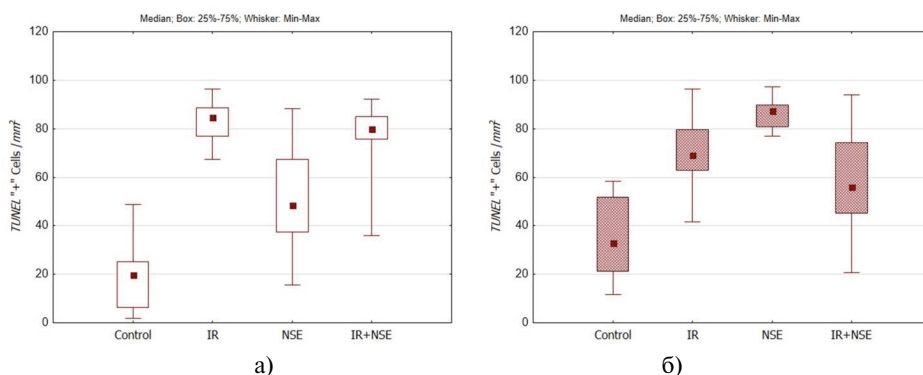


Рис. 6. Кількісні зміни TUNEL«+» клітин в печінці молодих (а) і старих (б) щурів різних експериментальних груп ($p<0,05$ — у порівнянні: * — з контролем; # — із групою ІР; † — із групою NSE).

різко зростала при моделюванні ІР і проявляла тенденцію до зниження при корекції за допомогою NSE.

У старих щурів також встановлено значущу, порівняно з контролем, відмінність у змінах показника інтенсивності апоптозу в печінці тварин групи ІР ($p=0,005$), групи NSE ($p=0,003$) та групи ІР+NSE ($p=0,003$; рис. 6, б). При цьому старі щури групи NSE значимо відрізнялися за інтенсивністю апоптозу клітин в печінці від групи тварин ІР ($p=0,002$) та групи тварин ІР+NSE ($p=0,0002$; рис. 6, б). Разом із цим старі щури групи ІР+NSE за цим показником значимо відрізнялися від аналогічних за віком тварин групи ІР ($p=0,041$; рис. 6, б). У старих тварин також спостерігався значний ріст кількості TUNEL«+» клітин при моделюванні ІР та його зниження при застосуванні NSE.

Обговорення

Наведені результати добре узгоджуються з нашими попередніми дослідженнями морфо-функціональних змін в усіх вивчених органах, які найбільшою мірою потерпають від діабетичної дисфункції, при моделюванні ІР та ЦД2Т, спричинених аліментарним ожирінням, як у молодих, так і у старих тварин (на тлі виявлених змін біохімічних показників вмісту глюкози та інсуліну в крові, що підтверджують правомірність експериментальної моделі). Відмічено широкий спектр структурних та ультраструктурних змін, пов'язаних із деструктивно-дистрофічними та запальними процесами, мітохондріальною дисфункцією і клітинною загибеллю (некротичною чи апоптотичною) основних функціональних елементів органів та їх гемокapілярів, що відображають патоморфоз цих захворювань, а також розвиток певних компенсаторних та адаптаційних перебудов (на клітинному та міжклітинному рівнях) [6, 8].

До основних механізмів, залучених у розвиток діабетичних ушкоджень печінки, відносяться ІР, оксидативний стрес, мітохондріальна дисфункція, пригнічення активності антиоксидантів, стрес ендо-плазматичного ретикулуму, спричинена гіперліпідемією та гіперглікемією індукція прозапальних цитокінів, а також дисфункція мікроциркуляторного русла, що сприяє гіпоксії [12].

Як показали наші дослідження, одним з найбільш яскравих та розповсюджених проявів деструктивно-дистрофічних змін печінки при моделюванні ІР виявився стеатоз гепатоцитів (дрібно-, великокрапельний та змішаний), що набуває свого найбільшого розвитку у старих тварин. Фактори, що детермінують прогресування стеатозу та його трансформацію у більш серйозні ушкодження, такі як стеатогепатит або фіброз, достатньо різноманітні. Очевидно, оксидативний стрес відіграє ключову роль пускового механізму, який також включає пероксидацію скупчення ліпідів в гепатоцитах, уражених стеатозом.

Від взаємовідносин між гепатоцитами, навантаженими ліпідами, купферовськими клітинами, запальними клітинами та пери-синусоїдальними клітинами Іто залежить подальший розвиток фіброзу та цирозу печінки. Викид ліпідів з пошкоджених гепатоцитів може також призвести до механічної та/або запальної (cell-mediated) оклюзії печінкових венул, що веде до пошкодження паренхіми печінки або фіброзу, а також до клітинної загибелі шляхом некрозу чи апоптозу.

Існує велика кількість інформації щодо розвитку NAFLD при ЦД2Т, тоді як аналогічні аспекти при ЦД1Т вивчені меншою мірою. При вивченні експериментальних моделей останнього виникає певна невизначеність, чи є ушкодження печінки результатом ЦД чи токсичних ефектів препаратів, що його викликають (СТЦ чи алоксану) [2]. В наших попередніх роботах, пов'язаних із моделюванням СТЦ-залежного ЦД1Т, ми також відзначали прояви жирової дистрофії печінки піддослідних тварин. Втім її об'єм та вираженість були суттєво меншими, ніж при моделюванні ЦД2Т, індукованого аліментарним ожирінням [7]. Це дозволяє вважати, що розвиток стеатозу є найбільш характерною (маркерною) ознакою саме ІР та ЦД2Т.

Гістологічна оцінка відіграє важливу роль при діагностиці NAFLD. Особливого прогностичного значення набуває встановлення відмінностей (розмежувань) між звичайним стеатозом і стеатогепатитом [3]. Гістологічні зміни можуть бути оборотними, особливо на ранніх стадіях захворювання. Однак при прогресуючому фіброзі та розвитку цирозу можливість потенційної оборотності практично зникає.

Результати проведеного нами гістологічного дослідження печінки у молодих та старих шурів дозволили виявити окремі групи морфологічних змін органу, які можуть бути використані для оцінки морфо-функціональних відмінностей у прояві експериментальної ІР у шурів різного віку та при подальшій фармакологічній корекції. За даними нашого дослідження було виділено такі групи морфологічних змін:

1. Порушення балкової будови печінки в основних його проявах (невеликі ділянки печінкової часточки, великі ділянки печінкової часточки, дисконкомплексация печінкових балок за рахунок вогнищ некрозу гепатоцитів та лімфолейкоцитарно-макрофагальної інфільтрації);

2. Стеатоз гепатоцитів у вигляді дрібнокрапельної, великокрапельної та змішаної жирової дистрофії;

3. Білкова дистрофія гепатоцитів, у вигляді зернистої та гіаліновокрапельної дистрофії;

4. Гідроїчна, балонна дистрофія гепатоцитів;

5. Некроз гепатоцитів (коагуляційний та колікваційний) з осередками лімфолейкоцитарної та макрофагальної інфільтрації;

6. Апоптоз гепатоцитів;

7. Структурні зміни кровоносних судин: розширення та повнокровність центральних вен; тромбоз та жирова емболія дрібних гілок центральної та/або печінкової вени; ендотеліт центральної вени; розширення та повнокровність синусоїдних капілярів, що супроводжується формуванням кавернозно-подібних порожнин, заповнених еритроцитами, лейкоцитами, лімфоцитами та макрофагами, а також дистрофічно та некротично зміненими клітинами та їх фрагментами; розширення та повнокровність ворітної вени з наявністю у просвітах формених елементів крові де переважають лейкоцити та лімфоцити; флебіт та ендартеріїт у портальних трактах;

8. Зміни портальних трактів у вигляді осередкового набряку та запальної інфільтрації сполучної тканини, що формує печінкову строму;

9. Гіперплазія жовчних каналців з різко розширеними та запустілими просвітами;

10. Гіпертрофія та гіперплазія зірчастих макрофагоцитів (клітин Купфера) та ріт-клітин;

11. Гіпертрофія гепатоцитів, збільшення кількості 2- та 3-ядерних гепатоцитів, а також кількості фігур мітозу.

Висновки

При моделюванні ІР і ЦД2Т шляхом тривалого утримання експериментальних щурів двох вікових груп на високожировій дієті (разом із змінами біохімічних показників вмісту глюкози та інсуліну в крові), виявлено широкий спектр морфо-функціональних змін печінки, характерних для цієї патології. У старих тварин деструктивно-дистрофічні процеси в клітинах, в першу чергу розвиток стеатозу, носили більш глибокий і виражений характер та розвивались на тлі більш високих показників апоптозу, ніж у молодих. При моделюванні ІР та ЦД2Т у старих тварин діапазон компенсаторно-адаптаційних перебудов в клітинах різного типу виявився значно меншим, ніж у молодих.

Результати проведеного гістологічного дослідження печінки із застосуванням морфометричних підходів дозволили встановити окремі групи морфологічних змін органу, які можуть бути використані для об'єктивної оцінки та стандартизації морфо-функціональних відмінностей в проявах експериментальної ІР та ЦД2Т у щурів різного віку та при пошуку нових підходів до їх корекції.

Морфометричні показники вираженості стеатозу, разом із показником інтенсивності апоптозу, можуть бути використані як фундаментальні, найбільш значущі та об'єктивні критерії для оцінки деструктивних змін печінки при розробці, порівняльному аналізі та скринінгу нових засобів фармакологічної корекції ІР і ЦД2Т з урахуванням вікового фактору.

Встановлено ефективність застосування NSE при ІР щодо нормалізації порушеного при ІР морфо-функціонального стану клітин печінки та її

судин як молодих, так і старих щурів. Під впливом NSE відмічена стабільна тенденція до покращення структурних та ультраструктурних характеристик печінки: різке зменшення стеатозу та проявів запалення, а також показників апоптозу, що у дорослих щурів було виражено в більшій мірі, ніж у старих.

Список використаних джерел:

1. Berdyshev AG, Kosiakova G.V, Onopchenko A.V. et al. N-Stearoylethanolamine suppresses the pro-inflammatory cytokines production by inhibition of NF-kB translocation. Prostaglandins & Other Lipid Mediat. 2015;121:91–96. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.001
2. Bilal HM, Riaz F, Munir K, Saqib A, Sarwar MR. Histological changes in the liver of diabetic rats: A review of pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes mellitus. Cogent medicine. 2016;3(1):1275415. DOI: 10.1080/2331205X.2016.1275415
3. Brunt EM. Histological Assessment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults and Children. Clinic. Liver Disease. 2012;1(4):108–11.
4. Cazzo E, Jimenez LS, Gallo FF, Pareja JC, Chaim EA. Influence of type 2 diabetes mellitus on liver histology among morbidly obese individuals. A cross-sectional study. Sao Paulo Med. J. 2016;134(1):79–83. DOI: 10.1590/1516-3180.2015.01652409
5. International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org>
6. Kvitnitskaya-Ryzhova TY, Kosiakova HV, Lugovskoy SP, Mykhalskiy SA, Klymenko PP, Malysheva SP, et al. Age-related morpho-functional changes in rats' pancreas under high-fat diet-induced insulin resistance and its pharmacological treatment. Wiad Lek. 2021;74(2):241–246. DOI: 10.36740/WLek202102112
7. Kvitnitskaya-Ryzhova TY, Lugovskoy SP, Klymenko PP, Mykhalskiy SA, Khablak GV, Toporova OK. The effects of gene therapy with PEI-pDNA complex containing human preproinsulin gene on structural and ultrastructural characteristics of several organs in mice of different ages at experimental diabetes mellitus. Cell and Organ Transplantation. 2018;6(1):48–56. DOI: 10.22494/COT.V6I1.81
8. Kvitnitskaya-Ryzhova TY, Lugovskiy SP, Klymenko PP, Mykhalskiy SA, Malysheva SP, Tkachenko OS, et al. The Influence Of Age Factor On Changes In Morphometric Indices Of Rat Pancreas In Modeling Of Insulin Resistance And Its Correction With N-Stearoylethanolamine. World of Medicine and Biology. 2022;2(80):204–209. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-204-209
9. Onopchenko OV, Kosiakova GV, Oz M, Klimashevsky VM, Gula NM. N-stearoylethanolamine restores pancreas lipid composition in obesity-induced insulin resistant rats. Lipids. 2015 Jan;50(1):13–21. DOI: 10.1007/s11745-014-3960-1
10. Sarwar R, Pierce N, Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. 2018;11:533–542. DOI: 10.2147/DMSO.S146339
11. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;87(1):4–14. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
12. Wan Y, Garner J, Wu N, et al. Role of stem cells during diabetic liver injury. J. Cell. Mol. Med. 2016;20(2):195–203. DOI: 10.1111/jcmm.12723
13. Xia Y, Li Q, Zhong W, Dong J, Wang Z, Wang C. L-carnitine ameliorated fatty liver in high-calorie diet/STZ-induced type 2 diabetic mice by improving mitochondrial function. Diabetology & Metabolic syndrome. 2011;3:31. DOI: 10.1186/1758-5996-3-31

14. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Іщук ВО, та ін. Інсулінорезистентність як фактор прискореного старіння. Пробл. старіння та довголіття. 2012;21(3):357–367.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ:

Тетяна Юріївна Квітницька-Рижова — доктор біологічних наук, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114; email: morphology@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0002-8746-5024

Сергій Павлович Луговський — доктор медичних наук, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114; email: lugsp61@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3948-7026

Сергій Анатолійович Михальський — кандидат біологічних наук, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114; email: sam@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0002-7232-4608

Павло Павлович Клименко — кандидат біологічних наук, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», вулиця Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114; email: morphology@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0001-9905-1956

Світлана Петрівна Малишева — кандидат біологічних наук, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вулиця Вишгородська, 67, Київ, Україна, 04114; email: morphology@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0001-9440-6359

Галина Василівна Косякова — кандидат біологічних наук, Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, Київ, Україна, 01054; email: kosiakova@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-1214-2044

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tetiana Yu. Kvitnytska-Ryzhova — Doctor of Sci (Biology), D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: morphology@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0002-8746-5024

Serhii P. Lugovskoy — Doctor of Sci (Med), D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: lugsp61@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3948-7026

Serhii A. Mykhalskiy — PhD (Biology), D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: sam@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0002-7232-4608

Pavlo P. Klymenko — PhD (Biology), D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: morphology@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0001-9905-1956

Svitlana P. Malysheva — PhD (Biology), D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 67, Vyshhorodska st., Kyiv, Ukraine, 04114; email: morphology@geront.kiev.ua; ORCID: 0000-0001-9440-6359

Halyna V. Kosiakova — PhD (Biology), Palladin Institute of Biochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, 9, Leontovycha st., Kyiv, Ukraine, 01054; email: kosiakova@hotmail.com; ORCID: 0000-0002-1214-2044

Як цитувати:

Квітницька-Рижова ТЮ, Луговський СП, Михальський С А, Клименко ПП, Малишева СП, Косякова ГВ. Вікові морфо-функціональні зміни печінки при моделюванні цукрового діабету 2 типу та його фармакологічної корекції. Проблеми старіння і довголіття. 2025;30(3):39–57
DOI: 10.71012/pro-ageing-2025-3-03