

УДК 616.36-008-092.9:613.24

М.А. Кузнецова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОГО ПИТАНИЯ САМОК КРЫС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ИХ ПОТОМСТВА

Изучено морфофункциональное состояние печени потомства крыс, рожденного от самок, получавших на протяжении беременности несбалансированное питание с избытком жиров и углеводов. Выявлено, что гиперкалорийное питание матери во время беременности не оказывает значительного влияния на морфологию печени потомства. Функциональные изменения печени потомства крыс проявляются диспротеинемией, гиперлипидемией (повышением уровней липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов) и гипергликемией. Биохимические показатели ткани печени потомства крыс свидетельствуют о нарушении секреции и обратного захвата липидов.
Ключевые слова: *печень, морфология, гомогенат, сыворотка крови, гиперкалорийное питание, беременность.*

Введение

В последнее время заболевания печени стали занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Так, по данным зарубежных авторов, от 10 до 15 % людей в промышленно развитых странах страдают заболеваниями гепатобилиарной системы [1], а неуклонно растущее количество детей с заболеваниями печени заставляет обратить внимание на факторы риска развития патологии печени и разработку мер профилактики. По статистическим данным последних лет, в странах Европейского Союза одной из наиболее часто встречающихся патологий печени в детском и подростковом возрасте является неалкогольная жировая болезнь печени [2]. В США ее распространенность у детей и подростков составила 9,6 %, при этом отмечено увеличение показателя с возрастом (от 0,7 % в возрасте от 2 до 4 лет до 17,3 % в возрастной группе от 15 до 19 лет) [2, 3]. Второе место в структуре заболеваемости детей занимают ожирение и избыточная масса тела, в странах Европейского Союза избыток массы наблюдается у 20 % детей, в том числе у трети из них – ожирение [4, 5].

В Украине средний показатель распространенности гастроэнтерологических заболеваний среди детей за период с 2005 до 2012 года стабилизировался на уровне 140–150 ‰, а показатель заболеваемости за этот же период – на уровне 50–55 ‰. Зафиксирован стремительный рост функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей начиная с раннего возраста [6]. Таким образом, приведенные статистические данные свидетельствуют об увеличении удельного веса патологии гепатобилиарной системы в структуре заболеваемости детей и обуславливают необходимость изучения механизмов повреждения печени, вызванного действием экзогенных факторов.

Среди многочисленных причин повреждения печени одно из ведущих мест занимают несбалансированное питание с избытком жиров и углеводов в рационе, стресс и низкая физическая активность. Доказано, что нутритивный статус матери во время внутриутробного и младенческого развития ее ребенка влияет на его рост и развитие путем эпигенетического программирования, что отражается на восприимчивости ребенка к факторам

© М.А. Кузнецова, 2018

среды, предопределяющей развитие хронических заболеваний [7–9]. Дети, матери которых имели избыточную массу тела или переждали во время беременности, как правило, при рождении имеют большую массу, а в последующем страдают различными метаболическими нарушениями [10]. Кроме того, установлено, что из-за ожирения и избыточного питания беременной женщины увеличиваются уровни глюкозы и инсулина у плода, вследствие чего увеличиваются синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что, в свою очередь, приводит к еще большему увеличению уровней глюкозы, инсулина и лептина, модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного и программирует рост индекса массы тела у потомства [2].

В ряде экспериментальных работ выявлены данные, указывающие на связь нарушений питания матерей во время беременности с повышенным риском развития ишемической болезни, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения у потомства в зрелом возрасте [11–15].

Особенности влияния алиментарного фактора на морфофункциональное состояние печени потомства, полученного от матерей, находившихся на гиперкалорийном рационе питания, остаются недостаточно изученными.

Целью нашего исследования является изучение морфофункционального состояния печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности несбалансированное питание с избытком жиров и углеводов.

Материал и методы

Эксперименты проведены на крысах – потомках рандомбредных 13 самок популяции WAG/G Sto. Крысята от 7 самок, получавших во время беременности рациональное питание, составили 1-ю (контрольную) группу; от 6 самок, получавших на протяжении беременности гиперкалорийный рацион, – 2-ю группу. Влияние алиментарного фактора на крыс моделировали с использованием экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [16]. Потомки крыс обеих групп были выведены из эксперимента в разном

возрасте: новорожденные (22 особи); 1-месячные (40 особей); 2-месячные (52 особи). В каждом возрастном периоде 50 % составляли крысы группы контроля. В зависимости от сроков выведения из эксперимента потомки крыс были разделены на подгруппы 1.1, 1.2, 1.3 и 2.1, 2.2, 2.3 соответственно новорожденные, 1- и 2-месячные контрольной и основной групп.

Морфологическое исследование ткани печени проведено согласно общепринятым методикам [17]. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по методу ван Гизона и по методу Маллори. Для оценки эндотелиальной дисфункции печени иммуногистохимическим методом выявляли экспрессию маркеров обмена оксида азота: эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) синтазы оксида азота. Использовали концентрированные поликлональные кроличьи антитела фирмы Thermo scientific (Германия), Nitric Oxide Synthase inducible (iNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:100, Nitric Oxide Synthase endothelial (eNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:50. В ткани печени изучали фракционный состав липидов: холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) – методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol и содержание гликогена спектрофотометрическим методом по В.Г. Асатиани [18]. В сыворотке крови определяли уровень аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), общего белка и его фракций (альбуминов, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулинов), мочевины и глюкозы спектрофотометрическим методом с помощью наборов реактивов «Филисит Диагностикум» (Днепр, Украина), холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (РФ), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) расчетным методом [18].

Исследования выполнены с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Из эксперимента животных выводили сразу после рождения, в 1 и 2 месяца с исполь-

зованием высоких концентраций диоксида углерода (CO₂) с последующей декапитацией. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA-10. Для определения достоверности отличий использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Макроскопически существенных различий ткани печени у потомства, полученного от самок крыс, находившихся на высококалорийном рационе питания во время беременности, и контрольной группы не установлено. Однако микроскопически в ткани печени новорожденных, 1-месячных и 2-месячных крысят от самок, получавших гиперкалорийный рацион, выявлены незначительные отличия от показателя контроля в виде умеренной дисконформации балочно-радиарного строения. В подгруппе новорожденных синусоиды расширены, преимущественно вокруг зоны портальных трактов мелкие очаги экстрамедуллярного кроветворения. Гепатоциты новорожденных имеют светлую зернистую цитоплазму, а у 1- и 2-месячных крысят цитоплазма пеннистая. Кроме того, наблюдается неравномерный пикноз ядер, что свидетельствует об умеренном повреждении паренхимы печени во всех подгруппах.

Регенераторную активность печени, отражающую степень повреждения паренхиматозного компонента, оценивали по количеству двуядерных гепатоцитов по отношению к их одноядерным формам. Данный показатель у крысят различных групп составил $3,01 \pm 0,11$ в контроле, $3,41 \pm 0,03$ ($p < 0,05$ при сравнении с контролем) в подгруппе 2.1, $3,27 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) в подгруппе 2.2 и $3,22 \pm 0,03$ в подгруппе 2.3.

Из полученных данных видно, что у новорожденных и 1-месячных крыс отмечается достоверное относительно небольшое увеличение количества двуядерных форм гепато-

цитов по сравнению с контролем, что указывает на отсутствие выраженного влияния избытка жиров и углеводов в рационе матери на морфологию печени их плодов. Вероятнее всего, печень матери берет на себя основную метаболическую нагрузку и орган плода страдает в наименьшей степени.

Кроме того, степень повреждения паренхимы печени оценивали путем подсчета процентного соотношения элементов стромы и паренхимы печени и вычисления стромально-паренхиматозного индекса (табл. 1). Чем выше стромально-паренхиматозный индекс, тем выше паренхиматозные потери в ткани печени, что, в свою очередь, свидетельствует о снижении функциональной активности печени.

Как видно из данных табл. 1, показатели элементов стромы и паренхимы, а также стромально-паренхиматозный индекс были такими же, как и в контрольной группе. Данный факт подтверждает сделанное ранее заключение о том, что паренхима печени потомства крыс, рожденных от самок, получавших на протяжении беременности высококалорийное питание (с избытком жиров и углеводов), практически не страдает.

При иммуногистохимическом исследовании маркеров эндотелиальной дисфункции установлено минимальное снижение уровня экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота во всех образцах печени потомства крыс основной группы по сравнению с контролем, что свидетельствует о высоких компенсаторных возможностях организма матери, получавшей высококалорийное питание во время беременности, и отсутствии выраженного органического повреждения печени крысят в разных возрастных группах.

Функциональное состояние печени потомства крыс оценивали по данным биохимического анализа компонентов сыворотки крови и гомогенатов печени, результаты которого представлены в табл. 2, 3.

Таблица 1. Структурные элементы печени потомков самок крыс, получавших на протяжении беременности высококалорийное питание ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Подгруппа 2.1 (n=11)	Подгруппа 2.2 (n=20)	Подгруппа 2.3 (n=26)
Строма, %	$25,6 \pm 0,7$	$25,9 \pm 0,3$	$25,2 \pm 0,2$	$25,5 \pm 0,6$
Паренхима, %	$74,4 \pm 0,3$	$74,1 \pm 0,7$	$74,8 \pm 0,8$	$74,5 \pm 0,4$
Стромально-паренхиматозный индекс	$0,34 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,01$

Таблиця 2. Біохімічні показателі сировотки крові, характеризуючі функціональне состояние печені крыс-потомків різного віку ($M \pm m$)

Показатель	1-місячні крысы		2-місячні крысы	
	контроль (n=20)	підгрупа 2.2 (n=20)	контроль (n=26)	підгрупа 2.3 (n=26)
ГГТ, нмоль/с·л	127,74±2,30	125,20±0,83 [@]	151,96±0,43	196,27±0,65 [#]
СДГ, нмоль/с·л	3,01±0,05	5,11±0,05 ^{#@}	3,96±0,02	6,38±0,04 [#]
Общий белок, г/л	65,47±0,33	68,51±0,33 ^{#@}	64,43±0,14	64,37±0,11
Альбумин, %	51,33±0,29	51,50±0,17	53,14±0,25	51,71±0,19
α ₁ -глобулін, %	6,72±0,10	5,69±0,10 ^{#@}	5,33±0,06	5,32±0,06
α ₂ -глобулін, %	9,15±0,13	7,17±0,10 [#]	7,34±0,09	6,87±0,10 [#]
β-глобулін, %	10,87±0,10	13,46±0,17 [#]	9,66±0,09	13,52±0,31 [#]
γ-глобулін, %	21,61±0,29	22,15±0,28	24,44±0,27	22,54±0,42 [*]
Холестерин, ммоль/л	3,93±0,05	3,53±0,04 ^{#@}	5,12±0,02	4,95±0,09
ЛПНП, ммоль/л	1,07±0,03	1,89±0,03 [#]	1,41±0,02	2,11±0,08 [#]
ЛПОНП, ммоль/л	0,270±0,006	0,220±0,004 ^{#@}	0,490±0,009	0,65±0,01 [#]
ЛПВП, ммоль/л	2,59±0,05	1,42±0,03 ^{#@}	3,22±0,02	2,18±0,15 [#]
Триглицериды, ммоль/л	0,58±0,02	0,49±0,01 ^{#@}	1,09±0,02	1,45±0,02 [#]
Индекс атерогенности	0,52±0,02	1,51±0,04 [#]	0,590±0,009	1,42±0,11 [#]
Кетоновые тела, ммоль/л	1,17±0,02	1,08±0,02 ^{#@}	2,45±0,02	1,96±0,07 [#]
Глюкоза, ммоль/л	4,06±0,05	4,96±0,07 [#]	3,96±0,03	4,84±0,09 [#]
Мочевина, ммоль/л	5,78±0,16	6,00±0,04	6,10±0,04	6,80±0,28

Примечание. Различия достоверны при сравнении показателя с контролем: [#] p<0,01; ^{*} p<0,05; с данными 2-місячних крысят основної групи: [@] p<0,01.

Таблиця 3. Содержание липидов и гликогена в гомогенате печени потомства крыс, мг/г ($M \pm m$)

Показатель	Новорожденные		1-місячні крысы		2-місячні крысы	
	контроль (n=11)	підгрупа 2.1 (n=11)	контроль (n=20)	підгрупа 2.2 (n=20)	контроль (n=26)	підгрупа 2.3 (n=26)
Холестерин	0,210±0,007	0,240±0,009 [*] p _{1,2} <0,01	0,26±0,02	0,300±0,009 [*] p ₂ <0,01	0,510±0,008	0,54±0,01
Фосфолипиды	18,84±0,31	17,23±0,12 [#] p ₁ , p ₂ <0,01	17,36±0,77	17,55±0,13 [*] p ₂ <0,01	14,86±0,15	10,54±0,12 [#]
Триглицериды	3,67±0,13	3,76±0,14 p ₁ , p ₂ <0,01	4,87±0,30	5,10±0,08 [*] p ₂ <0,01	7,64±0,10	8,03±0,04 [#]
НЭЖК	7,65±0,25	6,93±0,12 [*] p ₁ , p ₂ <0,01	5,70±0,19	7,74±0,08 [#] p ₂ <0,01	3,83±0,08	5,76±0,07 [#]
Гликоген	14,50±0,23	14,93±0,11 p ₁ , p ₂ <0,01	19,62±1,08	19,84±0,13 [*] p ₂ <0,01	15,77±0,14	14,87±0,13 [#]

Примечание. Различия достоверны при сравнении показателя с контролем: [#] p<0,01; ^{*} p<0,05; p₁ – достоверность при сравнении с показателем подгруппы 2.2, p₂ – с показателем подгруппы 2.3.

Как видно из полученных нами данных, в сыворотке крови 1-місячних крысят достоверно повышалась активность органоспецифического «печеночного» фермента – СДГ (на 69,84 %) по сравнению с таковой у животных контрольной группы. В то же время активность другого органоспецифического фермента – ГГТ – практически не отличалась от

показателя у крыс контрольной группы. Эти данные свидетельствуют об умеренно выраженной дестабилизации мембран гепатоцитов.

У 1-місячних крысят подгруппы 2.2 выявлена диспротеинемия, выражающаяся в повышении уровня β-глобулинов на 23,86 % относительно контроля, а также в снижении

уровня α_1 -глобулина на 15,25 % и α_2 -глобулина – на 21,74 % относительно контроля, что, может быть, связано со снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и дефицитом транспортных белков. Учитывая тот факт, что практически все белки крови синтезируются в печени, можно предположить, что выявленные изменения связаны с особенностями функционального состояния печени.

В липидограмме сыворотки крови 1-месячных крысят подгруппы 2.2 выявлено достоверное повышение уровня ЛПНП на 76,49 %, небольшое снижение уровней общего холестерина, ЛПОНП, ЛПВП и триглицеридов (на 10,39; 17,73; 45,21 и 14,79 % соответственно) относительно контроля. По-видимому, снижение уровня общего холестерина связано с уменьшением уровней ЛПВП и ЛПОНП. Холестерин необходим для обновления клеточных мембран, синтеза стероидных гормонов и кальцитриола, а снижение его уровня может привести к нарушениям протекания этих процессов. Кроме того, в сыворотке крови установлено повышение уровня глюкозы на 22,05 % относительно контроля без повышения уровня кетоновых тел (снижены на 8,01 %), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе.

В сыворотке крови 2-месячных крыс подгруппы 2.3 выявлены более выраженные, чем у 1-месячных крысят, изменения показателей метаболизма. Установлено повышение активности СДГ на 61,02 % и ГГТ – на 29,26 % ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о дестабилизации мембран гепатоцитов и «утечке» фермента из цитозоля, более выраженной у 2-месячных крыс.

В протеинограмме 2-месячных крыс на фоне уровней общего белка и альбумина, не отличавшихся от таковых в контроле, снижается содержание α_2 -глобулинов на 6,37 %, γ -глобулина – на 7,76 % и повышается уровень β -глобулинов на 40 %, что, может быть, связано с более выраженными, чем у 1-месячных крысят, нарушениями функции печени, а также с изменением состояния иммунной системы.

Липидный спектр сыворотки крови 2-месячных крыс подгруппы 2.3 существенно отличался от такового в других подгруппах. Так, у них выявлено повышение уровня ЛПНП на 49,9 % относительно контроля,

ЛПОНП и триглицеридов – на 32,57 и 32,66 % соответственно, а также достоверное снижение уровней холестерина и ЛПВП на 3,16 и 32,29 % соответственно, что свидетельствует о дислипидемии, связанной с нарушением активности липопротеинлипазы.

Выявлено достоверное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови на 22,1 % без повышения содержания кетоновых тел (их уровень снижен на 21,06 %), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе и развитии инсулинорезистентности (без кетогенеза) на момент эксперимента.

Так как крысята получали стандартный рацион вивария, данные изменения в сыворотке крови (протеинограмме и липидограмме) могут быть связаны с процессами эпигенетического программирования метаболических нарушений у потомства, чьи матери получали несбалансированный рацион питания с избытком жиров и углеводов во время беременности.

Объяснением механизмов обнаруженных нарушений липидного обмена являются установленные изменения фракций липидов в гомогенате печени новорожденных, 1- и 2-месячных крыс (табл. 3). У новорожденных подгруппы 2.1 выявлено достоверное повышение уровней холестерина и триглицеридов на 14,3 и 2,45 % соответственно относительно контроля, а также снижение уровней фосфолипидов и НЭЖК на 8,55 и 9,4 % ($p < 0,01$), что, может быть, связано с повышенной секрецией ЛПОНП. Снижение концентрации НЭЖК, вероятно, связано с повышенной их утилизацией из-за активации синтеза триглицеридов и холестерина. Снижение уровня фосфолипидов, вероятно, связано с дефицитом ненасыщенных жирных кислот или метионина либо с повышенной их секрецией в составе ЛПВП. У 1- и 2-месячных крысят подгрупп 2.2 и 2.3 выявлена сходная динамика показателей: повышение уровней холестерина на 16,8 и 5,39 % соответственно, триглицеридов – на 4,2 и 5,1 % ($p < 0,01$) и НЭЖК – на 35,75 и 50,88 % относительно контроля. Данный факт при выявленном повышении уровня ЛПОНП в сыворотке крови свидетельствует об активации процессов синтеза, секреции и депонирования триглицеридов, что может привести к нарушению утилизации гликогена, наиболее выраженному у 2-месячных крыс. Снижение кон-

центрации фосфолипидов на 29,25 % выявлено у 2-месячных крыс (у 1-месячных крыс отмечено лишь незначительное ее повышение), что при снижении уровня ЛПВП в сыворотке крови может свидетельствовать о снижении синтеза фосфолипидов. Обнаруженные изменения в липидном спектре сыворотки крови можно считать фактором риска развития различных метаболических нарушений и жирового гепатоза.

Таким образом, результаты исследования указывают на возможность эпигенетического программирования метаболических расстройств у потомства, полученного от крыс – матерей, находившихся во время беременности на высококалорийном рационе питания с избытком жиров и углеводов. Данные расстройства проявляются развитием дислипидемии (с повышением уровня триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП), повышением уровня глюкозы, что можно расценивать как риск развития СД 2-го типа.

В гомогенате печени крыс выявлено повышение уровня холестерина, триглицеридов и НЭЖК, что может привести к повышенному накоплению липидов в печени. Это частично подтверждается результатами морфологического исследования (умеренной дискомплексацией балочно-радиарного строения, неравномерным пикнозом ядер) и риском развития органической патологии печени.

Выводы

1. Гиперкалорийное питание матери во время беременности не оказывает значи-

тельного влияния на морфологию печени, проявляющуюся умеренной дискомплексацией балочно-радиарного строения, повышенной регенераторной активностью органа при отсутствии изменений стромально-паренхиматозного индекса в ткани печени, которые при неблагоприятных воздействиях в дальнейшем могут стать причиной развития органической патологии.

2. Показатели маркеров эндотелиальной дисфункции указывают на минимальное снижение уровня экспрессии эндотелиальной синтазы и свидетельствуют об отсутствии выраженного органического повреждения печени крысят в разных возрастных группах.

3. Функциональные изменения печени, выявленные у потомства крыс, получавших гиперкалорийный рацион, проявлялись диспротеинемией, гиперлипидемией (повышен уровень липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови) и повышением уровня глюкозы. Характер изменений свидетельствует о возможном риске развития инсулинорезистентности (сахарного диабета 2-го типа).

4. Биохимические показатели в ткани печени свидетельствуют о нарушении секреции и обратного захвата липидов, проявляющемся повышением уровня общего холестерина, накоплением триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот и снижением уровня фосфолипидов, что может привести к жировому гепатозу и другой органической патологии в будущем.

Список литературы

1. Дудук Н. И. Холестаз беременных и его последствия для матери и потомства / Н. И. Дудук, С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 1. – С. 3–6.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени – компонент метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте / Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, Е. В. Бузницкая [и др.] // Современная педиатрия. – 2014. – № 2 (58). – С. 107–110.
3. Мищенко Т. В. Ожирение – новая неинфекционная «эпидемия» / Т. В. Мищенко, Л. А. Звенигородская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 11. – С. 9–14.
4. Петеркова В. А. Ожирение в детском возрасте / В. А. Петеркова, О. В. Ремизов // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 17–23.
5. Романцова Т. И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т. И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 5–19.
6. Антипкин Ю. Г. Педиатрия в Украине – стратегические направления сегодня и завтра / Ю. Г. Антипкин // Здоров'я України. – 2014. – № 1–2. – С. 326–327.
7. Martin-Gronert M. S. Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity / M. S. Martin-Gronert // J. Nutr. – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 662–666.

8. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models / Y. Seki, L. Williams, P. M. Vuguin, M. J. Charron // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153, № 3. – P. 1031–1038.
9. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight obesity: a systematic review and meta-analysis / Z. Yu, S. Han, J. Zhu [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – e61627.
10. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus / M. M. Hedderston, M. A. Williams, V. L. Holt [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 409. – e1–e7.
11. Значение ожирения в фетальном программировании хронических заболеваний / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова, С. И. Магаев, В. А. Полякова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 2. – Режим доступа к журн. : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?Id=26282>.
12. Ковтун О. П. Эпигенетические механизмы внутриутробного программирования заболеваний детей и взрослых / О. П. Ковтун, П. Б. Цивьян // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2009. – № 2. – С. 72–76.
13. Lecoutre S. Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring / S. Lecoutre, C. Breton // *Front. Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – Article 158.
14. Lee H. S. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood / H. S. Lee // *Nutrients*. – 2015. – № 7 (11). – P. 9492–9507.
15. Masuyama H. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression / H. Masuyama, Y. Hiramatsu // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153 (6). – P. 2823–2830.
16. Пат. на корисну модель 80979 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання надмірної ваги / Ніколаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u42013 01221 ; заявл. 01.02.13 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.
17. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
18. Камышников В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников. – М. : Медипресс-информ, 2016. – 736 с.

References

1. Duduk N.I., Zimatkin S.M. (2011). Holestaz beremennykh i yeho posledstviia dlia materi i potomstva [Cholestasis of pregnant women and its consequences for mother and offspring]. *Zhurnal HrHMu – Journal of Grodno State Medical University*, № 1, pp. 3–6 [in Russian].
2. Parkhomenko L.K., Strashok L.A., Buznitskaia Ye.V., Isakova M.Yu., Zavelia Ye.M., Yeshchenko A.V. (2014). Nealkoholnaia zhirovaia bolezn pecheni – komponent metabolicheskoho sindroma v detskom i podrostkovom vozraste [Non-alcoholic fatty liver disease is a component of the metabolic syndrome in childhood and adolescence]. *Sovremennaia pediatriia – Modern Pediatrics*, № 2 (58), pp. 107–110 [in Russian].
3. Mishchenkova T.V., Zvenihorodskaia L.A. (2011). Ozhireniie – novaia neinfektsionnaia «epidemiia» [Obesity is a new non-infectious «epidemic»]. *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologia – Experimental and Clinical Gastroenterology*, № 11, pp. 9–14 [in Russian].
4. Peterkova V.A., Remizov O.V. (2004). Ozhireniie v detskom vozraste [Obesity in childhood]. *Ozhireniie i metabolism – Obesity and Metabolism*, № 1, pp. 17–23 [in Russian].
5. Romantsova T.I. (2011). Epidemiia ozhireniia: ochevidnyie i veroiatnyie prichiny [Epidemic of obesity: obvious and probable causes]. *Ozhireniie i metabolism – Obesity and Metabolism*, № 1, pp. 5–19 [in Russian].
6. Antipkin Yu.H. (2014). Pediatriia v Ukraine – stratehicheskiie napravleniia sehodnia i zavtra [Pediatrics in Ukraine – strategic directions today and tomorrow]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine*, № 1–2, pp. 326–327 [in Russian].

7. Martin-Gronert M.S. (2010). Mechanisms linking suboptimal early nutrition and increased risk of type 2 diabetes and obesity. *J. Nutr.*, vol. 140, № 3, pp. 662–666.

8. Seki Y., Williams L., Vuguin P.M., Charron M.J. (2012). Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*, vol. 153, № 3, pp. 1031–1038.

9. Yu Z., Han S., Zhu J., Sun X., Ji C., Guo X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, vol. 8, № 4, e61627.

10. Hedderston M.M., Williams M.A., Holt V.L., Weiss N.S., Ferrara A. (2008). Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 198, № 4, pp. 409, e1–e7.

11. Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Mataiev S.I., Poliakova V.A. (2017). Znacheniiie ozhireniia v fetalnom prohrammirovanii hronicheskikh zabolevanii [The importance of obesity in the fetal programming of chronic diseases]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia – Modern Problems of Science and Education*, № 2. Retrieved from URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26282> [in Russian].

12. Kovtun O.P., Civian P.B. (2009). Epigeneticheskie mekhanizmy vnutritrobnogo prohrammirovaniia zabolevanii detei i vzroslykh [Epigenetic mechanisms of intrauterine disease in children and adults]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, № 2, pp. 72–76 [in Russian].

13. Lecoutre S., Breton C. (2015). Maternal nutritional manipulations program adipose tissue dysfunction in offspring. *Front. Physiol.*, vol. 6, article 158.

14. Lee H.S. (2015). Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients*, № 7 (11), pp. 9492–9507.

15. Masuyama H., Hiramatsu Y. (2012). Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*, vol. 153 (6), pp. 2823–2830.

16. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskyyi natsionalnyi medychnyi universytet. (2013). Patent na korysnu model 80979 Ukraina, MPK G09B 23/28 (2006.01). Sposib modeliuvannia nadmirnoi vahy [Patent for cinnamon model 80979 Ukraine, MPK G09B 23/28 (2006.01). The method of overweight modeling]. № u2013 01221, stated 01.02.13, published by 10.06.13, newsletter № 11 [in Ukrainian].

17. Avtandilov H.H. (1990). *Meditinskaiia morfometriia [Medical morphometry]*. Moscow: Meditsina, 384 p. [in Russian].

18. Kamysnikov V.S. (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy [Methods of clinical laboratory research]*. Moscow: Medipress-inform, 736 p. [in Russian].

М.О. Кузнецова

ВПЛИВ ВИСОКОКАЛОРИЙНОГО ХАРЧУВАННЯ САМИЦЬ ЩУРІВ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЇХНЬОГО ПОТОМСТВА

Визначено морфофункціональний стан печінки потомства, народженого від щурів, що отримували гіперкалорійний раціон харчування з надлишком жирів і вуглеводів під час вагітності. Виявлено, що висококалорійне харчування самиці під час вагітності не призводить до значних морфологічних змін у печінці потомства. Функціональні зміни у печінці потомства щурів проявляються диспротеїнемією, гіперліпідемією (збільшенням рівнів ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та тригліцеридів) та гіперглікемією. Біохімічні показники в гомогенаті тканини печінки потомства щурів свідчать про порушення секреції та зворотнього захоплення ліпідів.

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

М.О. Kuznetsova

THE IMPACT OF HYPERCALORIC NUTRITION OF FEMALE RATS DURING PREGNANCY ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN THEIR OFFSPRING

The study involved the assessment of morphofunctional state of the liver of the offspring of rats, born from females, receiving an unbalanced diet with an excess of fats and carbohydrates during pregnancy.

It was discovered, that the mother's hypercaloric nutrition during pregnancy did not have a significant effect on the morphology of the liver in the offspring. Functional changes in the liver of the offspring were manifested by disproteinemia, hyperlipidemia (increased low density, very low density lipoproteines, triglycerides levels) and hyperglycemia. Biochemical indices of liver tissue in the offspring indicated an impairment of secretion and re-uptake of lipids.

Keywords: *liver, morphology, homogenate, blood serum, hypercaloric nutrition, pregnancy.*

Надійшла 13.03.18

Відомості про автора

Кузнецова Мілена Олександрівна – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4, ХНМУ.

Тел.: +38(099)416-31-51.

E-mail: kusya388@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-3170-1649.