

Ю.В. Боднарчук

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.24-30>

УДК611.36+616-092.9+616.379-008.64

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПЕРЕБІГУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (номер державної реєстрації 0116U003598).*

Надійшла: 14.08.2018

Прийнята: 22.09.2018

© Morphologia. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 24-30.

© Ю.В. Боднарчук (ORCID 0000-0001-8031-5368), 2018

✉ [kupchak.yulya@gmail.com](mailto:kupchak.yulya@gmail.com)

**Bodnarchuk Y.V. Age features of the morpho-functional state of the liver in the distant terms of experimental diabetes mellitus.**

**ABSTRACT. Background.** Between the most frequent complications of diabetes mellitus are diabetic hepatopathies, which are accompanied by a violation of the functional activity of the liver. **Objective.** Therefore, the purpose of our study was to establish the morpho-functional changes of the liver of 24 months old rats in the distant terms of streptozotocine diabetes mellitus. **Methods.** The study was conducted on 24 male Wistar rats that had reached the age of 24 months. The animals were divided into 2 groups: experimental (15 animals) and control (9 animals). For streptozotocine diabetes mellitus modeling, animals of the experimental group were administered intraperitoneally with streptozotocin in a dose of 5 mg per 100 g of body weight. Biochemical, histological (coloring of hematoxylin-eosin, Shabadash, Sudan III) and electron-microscopic methods of research were used. The material was taken on the 42, 56 and 70 days of the streptozotocine diabetes mellitus course. **Results.** At the 42 day of streptozotocine diabetes mellitus we detect the unevenness of the coloration of the hepatocyte cytoplasm due to the presence of small vacuoles, indicating the development of vacuolic dystrophy. At the 56 day of streptozotocine diabetes mellitus, both on the optical and electron microscopic levels, we find the signs of lipid, vacuolic and balloon dystrophy. In hepatocytes there are numerous lipid drops, which may indicate the development of fatty dystrophy. At the 70 day of streptozotocine diabetes mellitus, a significant polymorphism of morphological changes in hepatocytes is observed. Some of them show the signs of vacuolation, others - balloon dystrophy. We observe that separate hepatocytes are in the state of colic necrosis, others - are in a state of apoptosis. Starting from the 42 day of streptozotocine diabetes mellitus, we observe an increased level of activity of enzymes of the cytolysis of hepatocytes, both in blood serum and in liver homogenates, in comparison with the control group of animals, and the reduction of the Ritis coefficient. **Conclusion.** Thus, in the distant terms of streptozotocine diabetes mellitus (42-70 days), we observe the morpho-functional changes in the liver, which are manifested: vacuolar and hydropic dystrophies, colic-type necrosis, apoptosis. Such structural changes in the liver lead to a violation of its function, which is confirmed by a significant increase in the level of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase and simultaneous decrease in the Ritis coefficient.

**Key words:** liver, glucose, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), streptozotocine diabetes mellitus.

### Citation:

Bodnarchuk YV. [Age features of the morpho-functional state of the liver in the distant terms of experimental diabetes mellitus]. Morphologia. 2018;12(3):24-30. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.24-30>.

### Вступ

Медико-соціальна проблема цукрового діабету (ЦД) полягає в тому, що він є одним із найпоширеніших ендокринних захворювань у світі, а його ускладнення (ангіо-, нейропатії) призводять до втрати працездатності, інвалідизації та до смертності пацієнтів [1, 2]. Кількість хворих на ЦД щороку збільшується в

геометричній прогресії, а це спонукає вчених до удосконалення існуючих та пошуку нових методів лікування та діагностики даної патології. Нерідко ЦД призводить до розвитку діабетичних гепатопатій, які супроводжуються порушенням функціональної активності печінки [2-5]. Саме тому, дослідження морфологічних та функціональних змін печінки при ЦД є

важливим для теоретичної і практичної медицини.

**Мета:** встановити морфо-функціональні зміни печінки 24-місячних щурів у віддалені терміни перебігу стрептозотоцинового ЦД (СЦД).

#### Матеріали та методи

Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Вістар, що досягли 24-міс. віку. Тварин поділено на 2 групи: дослідну (15 тварин) та контрольну (9 тварин). Для моделювання ЦД тваринам дослідної групи одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотин фірми "Sigma" (США) у дозі 5мг на 100 г маси тіла, який попередньо розводили в 0,1 М цитратному буфері (рН 4,5) [6]. Контрольній групі щурів в еквівалентній кількості внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер (рН 4,5). Декапітацію тварин проводили під тіопенталовим наркозом забираючи при цьому кров і печінку на дослідження.

Рівень глюкози визначали щоденно в краплі крові, що забирали із хвостової вени, за допомогою тест-смужок глюкометра фірми "Accu-Chek" (Німеччина). Експерименти на тваринах проведені відповідно до положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986),

Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 15 грудня 2009 року та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Використали гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином, за Шабадашем, суданом III) та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

У сироватці крові та в гомогенатах печінки визначали рівні печінкових трансаміназ: аланінамінотрансферази (АЛТ), та аспаратамінотрансферази (АСТ) застосовуючи стандартні набори для діагностики фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна). Вивчення рівня глікозильованого гемоглобіну сироватки крові проводили з використанням діагностичного набору «Accent-200 HbA<sub>1c</sub> Direct» (Польща).

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою пакету статистичного аналізу STATISTICA (StatSoft, Inc. (2011), STATISTICA (data analysis software system), version 10. www.statsoft.com.).

#### Результати дослідження та їх обговорення

Рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну в крові дослідної групи тварин, порівняно з контрольною групою, достовірно зростають на 42 - 70 доби стрептозотоцинового ЦД у 3,2-3,8 рази та в 4,3-4,7 рази відповідно (табл.1), що вказує на розвиток декомпенсованого ЦД важкого ступеня.

Таблиця 1

Показники глікемічного профілю крові щурів у віддалені терміни перебігу стрептозотоцинового ЦД

| Показники                      | Групи тварин | 42 доба     | 56 доба      | 70 доба      |
|--------------------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| Глюкоза (ммоль/л)              | Дослідна     | 17,13±0,43* | 18,14±0,47*# | 20,49±0,74*# |
|                                | Контрольна   | 5,39±0,57   | 5,39±0,58    | 5,42±0,59    |
| Глікозильований гемоглобін (%) | Дослідна     | 9,93± 0,61* | 11,01±0,63*# | 11,33±0,42*# |
|                                | Контрольна   | 2,31± 0,36  | 2,29±0,35    | 2,43±0,35    |

Примітки: 1) \* – достовірна різниця порівняно з контролем, p<0,05; 2) # – достовірна різниця порівняно з попереднім терміном експерименту, p<0,05.

Варто зазначити, що як і в інших дослідженнях, у печінковій часточці контрольної групи тварин (24-міс. щурів) диференціюються три зони: центральна, проміжна та периферична. Кількість сполучної тканини, що знаходиться навколо ворітних триад є доволі незначною. Навколо ядра та по всій цитоплазмі гепатоцитів візуалізуються чисельні гранули глікогену (рис. 1а). Ультраструктура гепатоцитів також характеризується типовою будовою. Округлі чи незначно видовжені ядра мають центральне розташування, еухроматин у них дифузно розсіяний, тоді як грудочки гетерохроматину конденсуються вздовж внутрішньої поверхні ядерної оболонки. Остання чітко структурована містить подекуди інвагінації. Мітохондрії є різні за формою та мають різної електронно-оптичної

щільності матрикс. Зустрічаються як видовжені із низькою електронно-оптичною щільністю, так і більш округлі великі за розміром електроннощільні. Окремі мітохондрії містять нечітко виражені деструктуризовані мітохондріальні кристи. Гранулярна ендоплазматична сітка (ГЕС) є добре розвиненою в гепатоцитах периферичної зони і побудована з цистерн з прикріпленими по їх зовнішній поверхні рибосомами. Агранулярна ендоплазматична сітка (АГЕС) має вигляд пухирців і є добре розвиненою в гепатоцитах центральної зони. Комплекс Гольджі (КГ) складається із диктіосом та каналців. У цитоплазмі гепатоцитів зустрічаються поодинокі вакуолі, ліпідні краплі, мієліноподібні тільця, лізосоми, автофагосоми.

На 42 добу СЦД на світлооптичному рівні виявляємо нерівномірність забарвлення цитоплазми гепатоцитів внаслідок чисельних дрібних вакуоль, що вказує на розвиток вакуольної дистрофії (рис. 1б). На ультраструктурному рівні спостерігаються набрякові процеси більшості гепатоцитів, що характеризуються: каріопікнозом, руйнуванням диктіосом комплексу Гольджі та цистерн ГЕС і АГЕС, наявністю дрібних вакуоль в цитоплазмі. Найбільш виражених поліморфних змін зазнають мітохондрії. Вони збільшуються в розмірах та мають просвітлений матрикс. У частини цих

органел руйнується внутрішня і зовнішня перетинки, в інших спостерігаємо деструкцію крист та мієліноподібні включення. Перинуклеарний простір розширений. На поверхнях білярного полюсу гепатоцитів спостерігаємо вкорочення та лізис мікроворсинок. Поодинокі гранули глікогену розташовуються в периферійних ділянках цитоплазми окремих гепатоцитів (рис. 1б). Звертає на себе увагу значне розширення АГЕС, в той час як цистерни ГЕС вкорочені з поодинокими прикріпленими рибосомами.

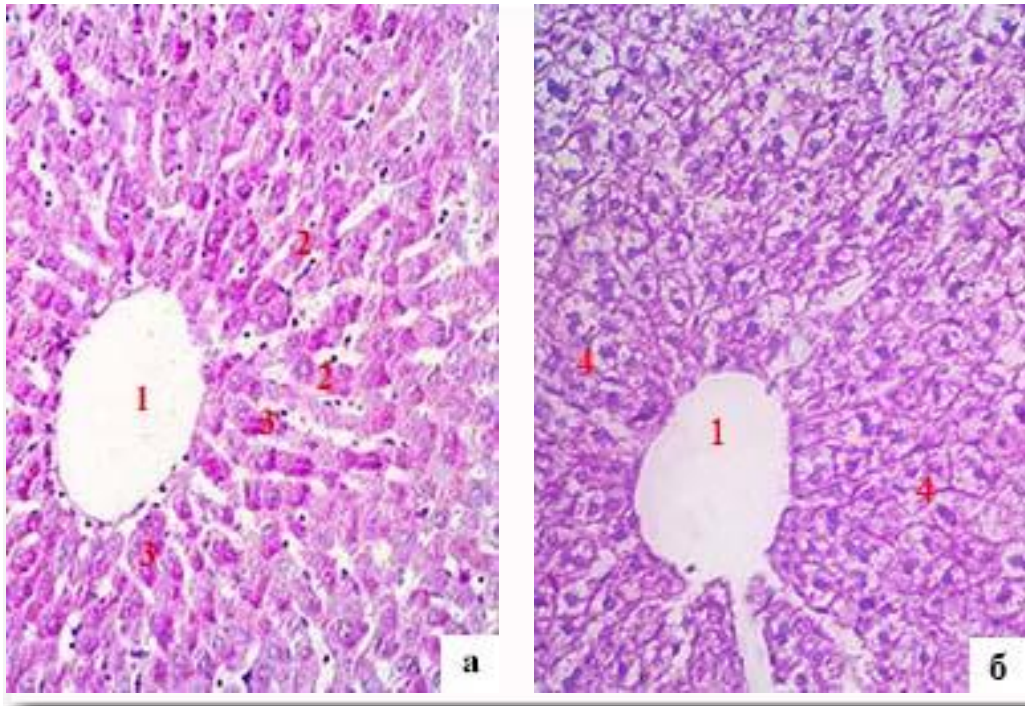


Рис. 1. Включення глікогену в гепатоцитах печінки контрольної (а) та дослідної (б) груп щурів на 42 добу експерименту. 1 – центральна вена, 2 – печінкові балки, 3 – включення глікогену у гепатоцитах, 4 – гепатоцити з ознаками вакуольної дистрофії. Забарвлення глікогену за Шабдашем.  $\times 200$ .

На 56 добу СЦД як на світлооптичному так і на електронно-мікроскопічному рівнях виявляємо ознаки ліпідної, вакуольної та балонної дистрофій. У гепатоцитах виявляються чисельні ліпідні краплі (рис. 2а), що може вказувати на розвиток жирової дистрофії. Звертає на себе увагу значна наповненість більшості гепатоцитів дрібними вакуолями (рис. 2б). Окремі з них зливаються між собою та утворюють балони (рис. 2б). Деформоване ядро змінює своє розташування (переважно на периферії) внаслідок значного нагромадження вакуолей та ліпідних крапель, що заповнюють більшу частину цитоплазми гепатоцита. Спостерігається значне розширення цистерн ГЕС та АГЕС. Мітохондрії мають просвітлений матрикс і дезорганізовані та частково зруйновані кристи.

На 70 добу СЦД спостерігається значний поліморфізм морфологічних змін в гепатоцитах (рис. 3). В одних із них виявляються ознаки вакуольної, в інших – балонної дистрофії. Окремі гепатоцити знаходяться в стані колікваційного некрозу, який характеризується: повним руйнуванням мембранних органел, каріопікнозом, каріолізисом, просвітленням цитоплазми. Біля таких клітин виявляються сегментоядерні нейтрофіли (рис. 3а), що може вказувати на асептичне запалення печінки. Окремі гепатоцити перебувають в стані апоптозу (рис. 3б), оскільки в них виявляються апоптозні тільця. Відростки гепатоцита укорочені та лізовані, як на апікальному, так і на протилежному полюсах клітини. В більшості гепатоцитів відзначається значне накопичення лізосом, ліпідних крапель та автофагосом. Як і в

попередніх термінах експерименту гранули глікогену в цитоплазмі не виявляються.

Такі зміни морфології гепатоцитів

супроводжуються порушенням їхньої функції, що підтверджується біохімічними змінами.

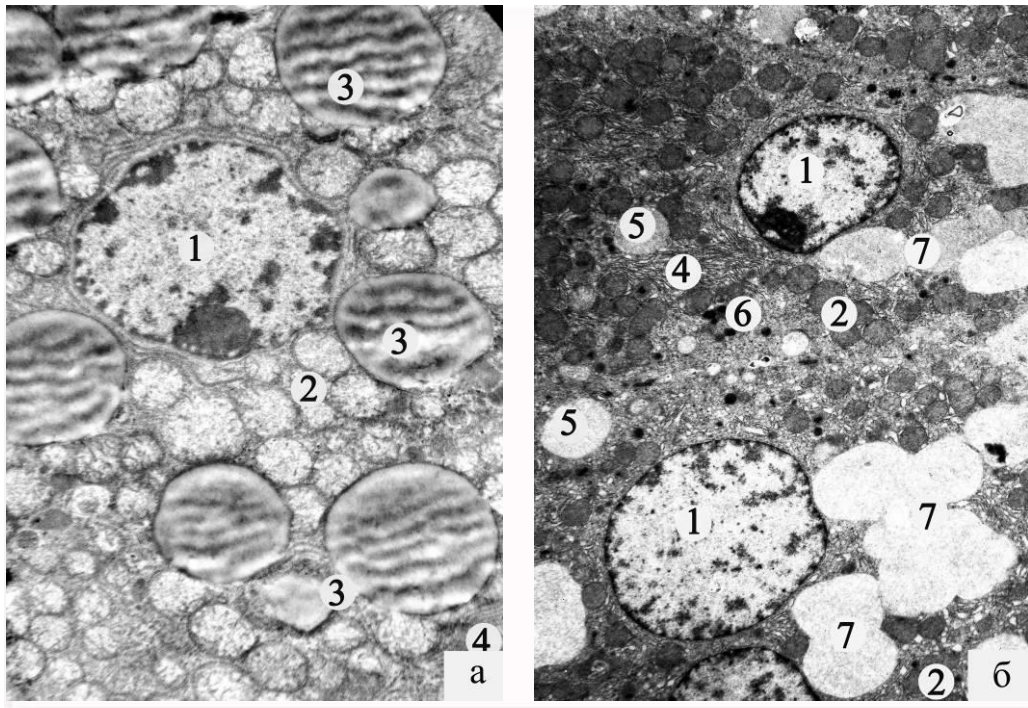


Рис. 2. Жирова (а) та вакуольна (б) дистрофії гепатоцитів щурів на 56 добу СЦД. 1 – ядро гепатоцита із інвагінаціями та розширеним перинуклеарним простором, 2 – мітохондрія, 3 – ліпідна крапля, 4 – ГЕС, 5 – вакуоля, 6 – автофагосома, 7 – вакуолі, що зливаються у балон. Електронні мікрофотографії: а)  $\times 4800$  б)  $\times 3200$ .

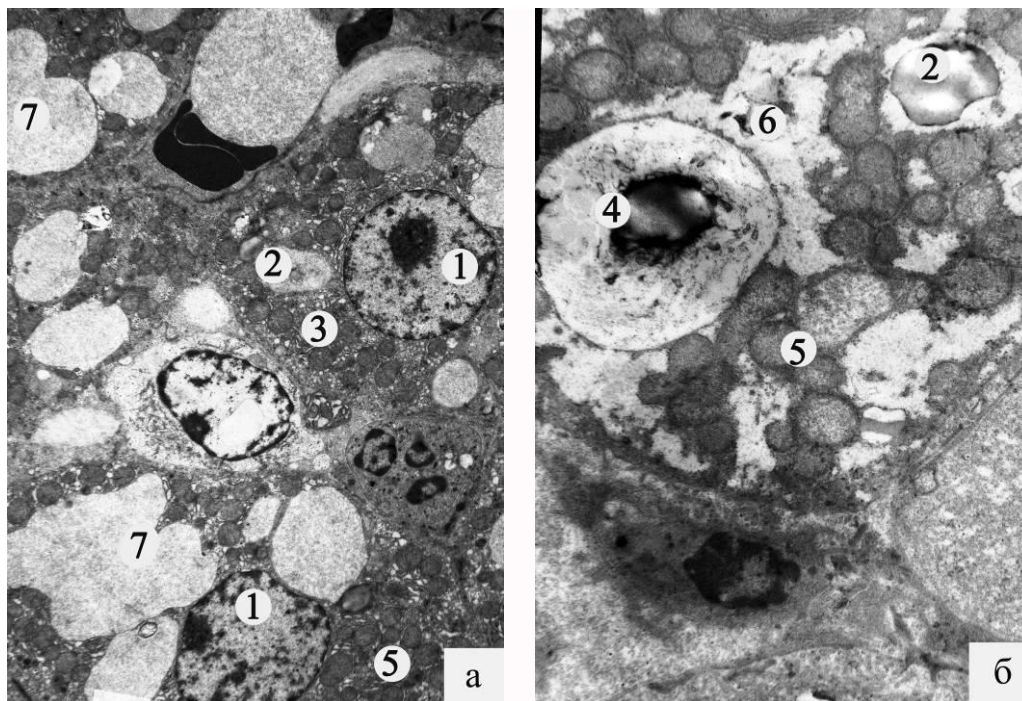


Рис. 3. Вакуольна, балонна дистрофії, коліквацийний некроз (а) та апоптоз (б) гепатоцитів щурів на 70 добу СЦД. 1 – ядро гепатоцита, 2 – ліпідна крапля, 3 – розширені цистерни агранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – апоптозне тільце, 5 – мітохондрії, 6 – вакуоля, 7 – балон. Електронні мікрофотографії: а)  $\times 2400$  б)  $\times 4800$ .

Починаючи із 42 доби СЦД відзначаємо підвищення рівня активності ферментів цитолізу гепатоцитів, як у сироватці крові так і у гомогенатах печінки, порівняно з контрольною групою тварин (табл. 2), які поступово зростають до 70 доби. Коефіцієнту Рітиса (співвідношення АСТ до АЛТ сироватки крові) на 42, 56, та 70 доби СЦД є достовірно нижчим за контрольні показники (табл. 2).

Такі зміни біохімічних показників сироватки крові вказують на ураження гепатоцитів та порушення їхньої функції [4, 7, 8]. Зниження

коефіцієнту Рітиса, доводить переважаюче збільшення АЛТ над АСТ із 42 доби та може вказувати на поглиблення ураження гепатоцитів, адже саме вихід печінкових трансаміназ у кров із цитоплазми гепатоцитів є ознакою їхніх деструктивних змін внаслідок дистрофій чи некрозу. Переважання рівня АЛТ над АСТ, як у сироватці крові так і у гомогенатах, вказує на домінуюче порушення функції печінки над іншими органами, адже саме АЛТ є печінковоспецифічним ферментом [4, 5].

Таблиця 2

Рівень печінкових трансаміназ при стрептозотоциновому цукровому діабеті

| Термін проведення експерименту |          | АЛТ,<br>мкмоль/год*л |             | АСТ,<br>мкмоль/год*л |             | Коефіцієнт Рітиса |
|--------------------------------|----------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|-------------------|
|                                |          | сироватка крові      | гомогенат   | сироватка крові      | гомогенат   |                   |
| 42 доба                        | Дослід   | 1,35±0,05*           | 2,28±0,14*  | 1,24±0,05*           | 2,09±0,2*   | 0,92±0,01*        |
|                                | Контроль | 0,29±0,02            | 1,43±0,15   | 0,34±0,02            | 1,53±0,1    | 1,19±0,03         |
| 56 доба                        | Дослід   | 1,86±0,28*#          | 2,79±0,15*# | 1,67±0,17*#          | 2,48±0,1*#  | 0,91±0,05*        |
|                                | Контроль | 0,28±0,02            | 1,45±0,14   | 0,34±0,03            | 1,52±0,09   | 1,21±0,02         |
| 70 доба                        | Дослід   | 1,98±0,2*            | 3,79±0,25*# | 1,82±0,13*           | 3,88±0,25*# | 0,91±0,05*        |
|                                | Контроль | 0,28±0,01            | 1,46±0,16   | 0,34±0,02            | 1,53±0,12   | 1,21±0,03         |

Примітки: 1) \* – достовірна різниця порівнянно з контролем,  $p < 0,05$ ; 2) # – достовірна різниця порівняно з попереднім терміном експерименту,  $p < 0,05$ .

Аналізуючи дані дослідження можна стверджувати, що у віддалені терміни перебігу СЦД значно підвищується рівень глюкози та глікованого гемоглобіну в сироватці крові, що поглиблює зміни структурних компонентів печінки та призводить до порушення її функції.

#### Підсумок

У віддалені терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету (42-70 доби) на тлі високих рівнів глюкози та глікованого гемоглобіну спостерігаються виражені морфо-функціональні зміни печінки,

які проявляються: вакуольною із переходом у балонну, гідропічною та ліпідною дистрофіями, колікваційним некрозом, апоптозом. Такі структурні зміни печінки призводять до порушення її функції, що підтверджується значним зростанням рівня АЛТ та АСТ та одночасним зниженням коефіцієнту Рітиса.

#### Перспективи подальших досліджень

Результати наших досліджень можна використати як теоретичне підґрунтя для удосконалення існуючих та розробки нових методів лікування діабетичних гепатопатій.

#### Список використаної літератури References

1. Leon ChY, Roberts CK, Crespi CM, et al. Elevated liver enzymes in individuals with diagnosed diabetes in the US. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):333-9.
2. Godam ET, Samaila MO, Ibegbu AO, et al. Histological and Biochemical Effects of Azadirachta indica and Melatonin in Streptozotocin-induced Diabetic Wistar rats. *Annals of Experimental Biology*. 2014;2(2):9-22.

3. Khavrona OP, Fartushok NV, Fedevych YM, et al. [Changes in redox processes and fatty acid composition of lipids in the liver of rats under the conditions of streptozotocin-induced diabetes mellitus]. *Physiological journal*. 2010;56(6):55-61. Ukrainian.
4. Hyder MA, Hasan M, Mohieldein AH. Comparative Levels of ALT, AST, ALP and GGT in Liver associated Diseases. *European Journal of Experimental Biology*. 2013;3(2):280-4.

5. Peres GB, Juliano MA, Aguiar JA, et al. Streptozotocin-induced diabetes mellitus affects lysosomal enzymes in rat liver. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014;47(6):452-60.

6. Levytskyi VA, Zhurakivska OY, Miskiv VA, Zaiats LM, Petriv RB, Yakymiv YM, Kishchuk BM, Hnatiuk RZ, inventors. Technique to induce diabetes mellitus type I in animals of varied age. Ukraine patent UA 62966. 2011 Sep 20. Ukrainian.

7. Cherniak YA, Avad AR, Vynohradov AA. [The effects of experimental diabetes mellitus on the activity of aminotransferases in blood serum]. *Bulle-*

*tin of Luhansk National University named after Taras Shevchenko*. 2013;278(19,1):134-9. Russian.

8. Kulitska MI. [Functional state of the liver in rats under experimental hepatotoxic syndrome]. *Medical and clinical chemistry*. 2015;17(4):74-7. Ukrainian.

9. Botros M, Sikaris KE. The de Ritis ration: The test of time. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2013;34(3):117-30.

10. Salih ND, Muslih RK, Hamoodi SR. Histological Liver Changes in Streptozotocin-induced Diabetic Mice. *International Medical Journal Malaysia*. 2009;8:10-6.

### **Боднарчук Ю.В. Вікові особливості морфо-функціонального стану печінки у віддалені терміни перебігу експериментального цукрового діабету.**

**РЕФЕРАТ.** Частим ускладненням цукрового діабету є діабетичні гепатопатії, які супроводжуються порушенням функціональної активності печінки. Тому метою нашого дослідження було встановити морфо-функціональні зміни печінки 24-міс. щурів у віддалені терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Вістар, що досягли 24-міс. віку. Тварин поділено на 2 групи: дослідну (15 тварин) та контрольну (9 тварин). Для моделювання стрептозотоцинового цукрового діабету тваринам дослідної групи одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотоксин у дозі 5 мг на 100 г маси тіла. Використали біохімічний, гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином, за Шабадашем, суданом III) та електронно-мікроскопічний методи дослідження. Забирали матеріал на 42, 56, 70 доби перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету. На 42 добу стрептозотоцинового цукрового діабету виявляємо нерівномірність забарвлення цитоплазми гепатоцитів внаслідок чисельних дрібних вакуоль, що вказує на розвиток вакуольної дистрофії. На 56 добу стрептозотоцинового цукрового діабету як на світлооптичному, так і на електронно-мікроскопічному рівнях виявляємо ознаки ліпідної, вакуольної та балонної дистрофії. У гепатоцитах виявляються чисельні ліпідні краплі, що може вказувати на розвиток жирової дистрофії. На 70 добу стрептозотоцинового цукрового діабету спостерігається значний поліморфізм морфологічних змін гепатоцитів. В одних із них виявляються ознаки вакуольної, в інших – балонної дистрофій. Окремі гепатоцити знаходяться в стані коліквацийного некрозу, інші - перебувають в стані апоптозу. Починаючи із 42 доби стрептозотоцинового діабету відзначаємо підвищення рівня активності ферментів цитолізу гепатоцитів, як у сироватці крові, так і у гомогенатах печінки, порівняно з контрольною групою тварин і зниження коефіцієнту Рітиса. Таким чином, у віддалені терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету (42-70 доби) спостерігаються виражені морфо-функціональні зміни печінки, які проявляються: вакуольною і гідропічною дистрофіями, коліквацийним некрозом та апоптозом. Такі структурні зміни печінки призводять до порушення її функції, що підтверджується значним зростанням рівня аланінамінотрансфераза та аспаргатамінотрансфераза та одночасним зниженням коефіцієнту Рітиса.

**Ключові слова:** печінка, глюкоза, аспаргатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), стрептозотоциновий цукровий діабет.

### **Боднарчук Ю. В. Возрастные особенности морфо-функционального состояния печени в отдаленные сроки течения экспериментального сахарного диабета.**

**РЕФЕРАТ.** Частым осложнением сахарного диабета является диабетические гепатопатии, сопровождающиеся нарушением функциональной активности печени. Поэтому целью нашего исследования было установить морфо-функциональные изменения печени 24-мес. крыс в отдаленные сроки течения стрептозотоцинового сахарного диабета. Исследование проведено на 24 крысах-самцах линии Вистар, достигших 24-мес. возраста. Животных разделяли на 2 группы: опытную (15 животных) и контрольную (9 животных). Для моделирования стрептозотоцинового сахарного диабета животным опытной группы однократно внутрибрюшинно вводили стрептозотоксин в дозе 5 мг на 100 г массы тела. Использовали биохимический, гистологический (окраска гематоксилин-еозинном, по Шабадашу, суданом III) и электронно-микроскопический методы исследования. Забирали материал на 42, 56, 70 сутки течения стрептозотоцинового сахарного диабета. На 42 сутки стрептозотоцинового сахарного диабета обнаруживали неравномерность окраски цитоплазмы гепатоцитов вследствие многочисленных мелких вакуолей, что указывает на развитие вакуольной дистрофии. На 56 сутки стрептозотоцинового сахарного диабета как на светооптическом так и на элект-ронно-микроскопическом уровнях наблюдали признаки липидной, ваку-

ольной и баллонной дистрофий. В гепатоцитах обнаруживали многочисленные липидные капли, что может указывать на развитие жировой дистрофии. На 70 сутки стрептозотоцинового сахарного диабета наблюдается значительный полиморфизм морфологических изменений в гепатоцитах. В некоторых обнаруживаются признаки вакуольной, в других - баллонной дистрофии. Отдельные гепатоциты находятся в состоянии колликвационного некроза, другие - в состоянии апоптоза. Начиная с 42 суток стрептозотоцинового диабета отмечаем повышение уровня активности ферментов цитолиза гепатоцитов, как в сыворотке крови, так и в гомогенатах печени, а также снижение коэффициента Ритиса. по сравнению с контрольной группой животных. Таким образом, в отдаленные сроки течения стрептозотоцинового сахарного диабета (42-70 суток) наблюдаются выраженные морфо-функциональные изменения печени, которые проявляются: вакуольной и гидропической дистрофией, колликвационным некрозом, апоптозом. Такие структурные изменения печени приводят к нарушению ее функции, что подтверждается значительным ростом уровня аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза и одновременным снижением коэффициента Ритиса.

**Ключевые слова:** печень, глюкоза, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), стрептозотоцинового сахарным диабетом.