

УДК: 613.34–008.87+616.34–002.022.07:616.31

- А.П. Левицкий¹, д.биол.н., проф., чл.–корр. УААН, зам. дир. ГУ ИСАМНУ
О.А. Макаренко², к.биол.н., с.н.с., зав. лаб. биохимии
С.А. Демьяненко³, к.м.н., дир. ЧП «Квалитет»
П.И. Пустовойт², к.м.н., доц. каф. госпит. хирург., зав. гастрохирург. отд.

- ¹ГУ "Институт стоматологии АМН Украины" (ГУ ИСАМНУ)
²Одесская областная клиническая больница
³ЧП «Квалитет», г. Евпатория

ВЛИЯНИЕ ФИТОАДАПТОГЕНОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА

Известно, что на пути микробов и их токсинов, поступающих из кишечника в систему *v.portae*, стоит печень, выполняющая свою барьерную антимикробную функцию [9,

12, 15]. При нарушении печеночного барьера кишечные микробы и токсины попадают в системный кровоток и обуславливают развитие системной эндотоксинемии [13, 14]. Так-

же известно, что состояние печени и гистогематических барьеров в значительной степени зависит от присутствия в пище фитoadаптогенов – веществ растительного происхождения, обладающих способностью подавлять свободно-радикальные реакции, снижать активность фосфолипаз, протеаз и оксигеназ, оказывать мембранопротекторное и противовоспалительное действие [4]. По химической природе большинство фитoadаптогенов относится к полифенольным соединениям и, в частности, к биофлавоноидам [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фитoadаптогенов из проростков пшеницы (Биотрит) и виноградной выжимки (Экстравин) на состояние печени при воспроизведении токсического гепатита на фоне дисбиоза при сравнении с адаптогенным воздействием чистого препарата биофлавоноидов – кверцетина.

Материалы и методы исследования

В работе было использовано 40 белых крыс (самцов) линии Вистар в возрасте 1 месяц. Все крысы были разделены на 5 групп по 8 голов в каждой: I группа – контроль (интактные); II, III, IV и V группы – крысы, у которых воспроизводили дисбиоз (дисбактериоз) с помощью линкомицина [5] и токсический гепатит с помощью гидразина [10]. Крысы III группы за 12 дней до воспроизведения дисбиоза получали с пищей препарат “Биотрит” (НПА «Одесская биотехнология», ТУ У 13803778-41-96, Заключение МЗУ № 05.03.02-06/64910 от 29.12.2006 г.) в дозе 200 мг/кг ежедневно. С 13-го дня опыта животные этой группы дополнительно к биотриту получали с питьевой водой линкомицин в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней. На 21-й день эксперимента у животных воспроизводили

токсический гепатит путем однократного введения (в/м) гидразин гидрохлорида в дозе 100 мг/кг.

Аналогично поступали с крысами IV группы, которым вводили концентрат полифенольных соединений из виноградной выжимки – препарат “Экстравин” (НПА «Одесская биотехнология», ТУ У 15.8-34737476-001.2007, Заключение МЗУ № 05.03.02-06/40839 от 10.08.2007 г.) в дозе 5 мл/кг живой массы. Крысы V группы в качестве фитoadаптогена получали препарат “Кверцетин гранулы” (ЗАО НПЦ «Борщаговский химфармзавод, UA/0119/06/01) в дозе 4 мг/кг с кормом.

Умерщвление животных осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) на 23-й день опыта путем тотального кровопускания из сердца. За сутки до эвтаназии животные не получали никаких препаратов и были лишены пищи, однако имели доступ к воде.

В гомогенате печени (50 мг ткани на 1 мл 0,05М трис-HCl буфера pH 7,5) определяли: уровень маркеров воспаления по концентрации малонового диальдегида (МДА) [11] и общей протеолитической активности (ОПА) [1], степень микробной обсемененности по активности уреазы [2], состояние антиоксидантных систем по активности каталазы [3] и уровню антиоксидантно-прооксидантного индекса АПИ [6], концентрацию белка по Лоури [16].

В сыворотке крови определяли: концентрацию билирубина, активность аланинтрансаминазы (АЛТ), а также уровень маркеров воспаления – МДА и ОПА.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлены результаты определения уровня маркеров воспаления (МДА и ОПА) в печени крыс с дисбиозом и гепати-

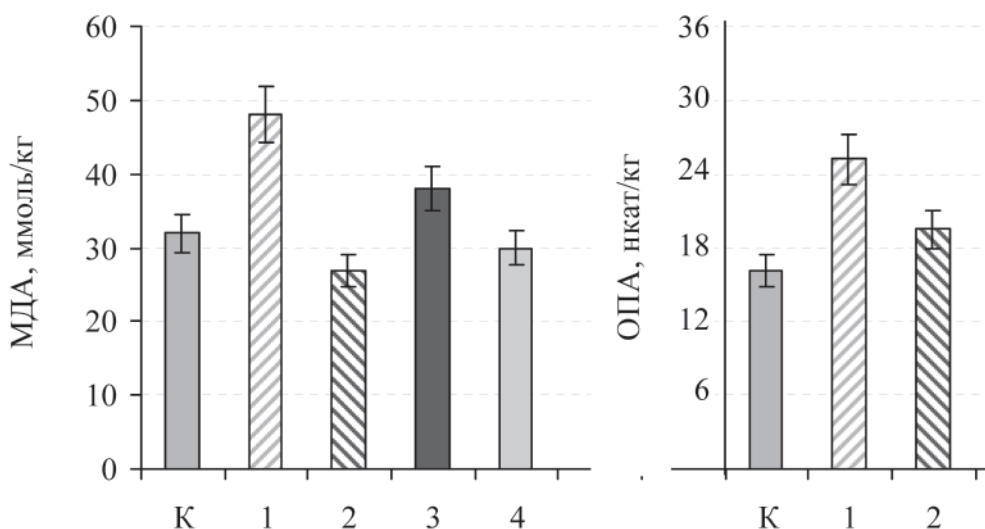


Рис. 1. Влияние фитoadаптогенов на уровень маркеров воспаления в печени крыс с гепатитом на фоне дисбиоза:
 К – контроль; 1, 2, 3 и 4 – гепатит + дисбиоз (Г+Д);
 2 – Г+Д+биотрит; 3 – Г+Д+экстравин; 4 – Г+Д+кверцетин.

том и влияние на эти показатели препаратов фитоадаптогенов. Как видно из этих данных, при патологии печени и дисбиозе достоверно увеличивается уровень маркеров воспаления. Фитоадаптогены достоверно снижают уровень

этих показателей, причем кверцетин оказывает аналогичное действие.

Подобные результаты получены и при исследовании маркеров воспаления в сыворотке (рис. 2).

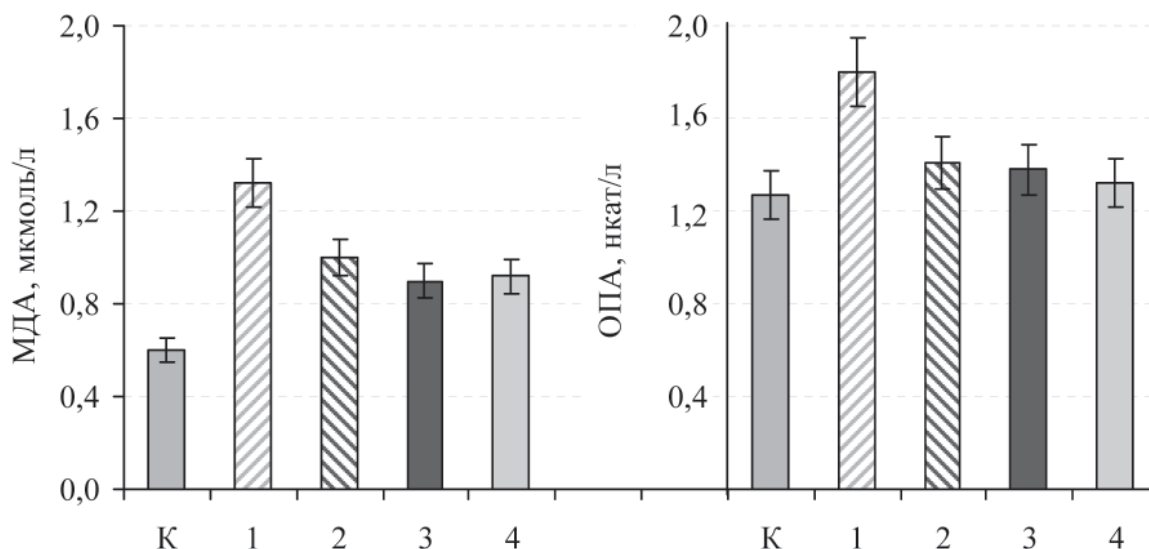


Рис. 2. Влияние фитоадаптогенов на уровень маркеров воспаления в сыворотке крови крыс с гепатитом на фоне дисбиоза: К – контроль; 1, 2, 3 и 4 – гепатит+дисбиоз (Г+Д); 2 – Г+Д+биотрит; 3 – Г+Д+экстракт; 4 – Г+Д+кверцетин.

“Печеночные” показатели в сыворотке крови (билирубин и АЛТ) свидетельствуют о наличии цитолиза и холестаза при моделировании системной патологии печени и физиологической микробной системы (рис. 3). Препараты фитоадаптогенов и кверцетин снижают эти показатели практически до нормы.

На рис. 4 показана активность уреазы в печени. Этот фермент, как известно, имеет исключительно микробное происхождение и

его активность увеличивается при моделировании патологии, что свидетельствует об увеличении микробного обсеменения ткани печени, которое снижается при введении фитоадаптогенов. Правда, из-за большого разброса данных эти результаты статистически недостоверны.

В таблице представлены результаты определения активности каталазы, концентрации белка и антиоксидантно-прооксидантного ин-

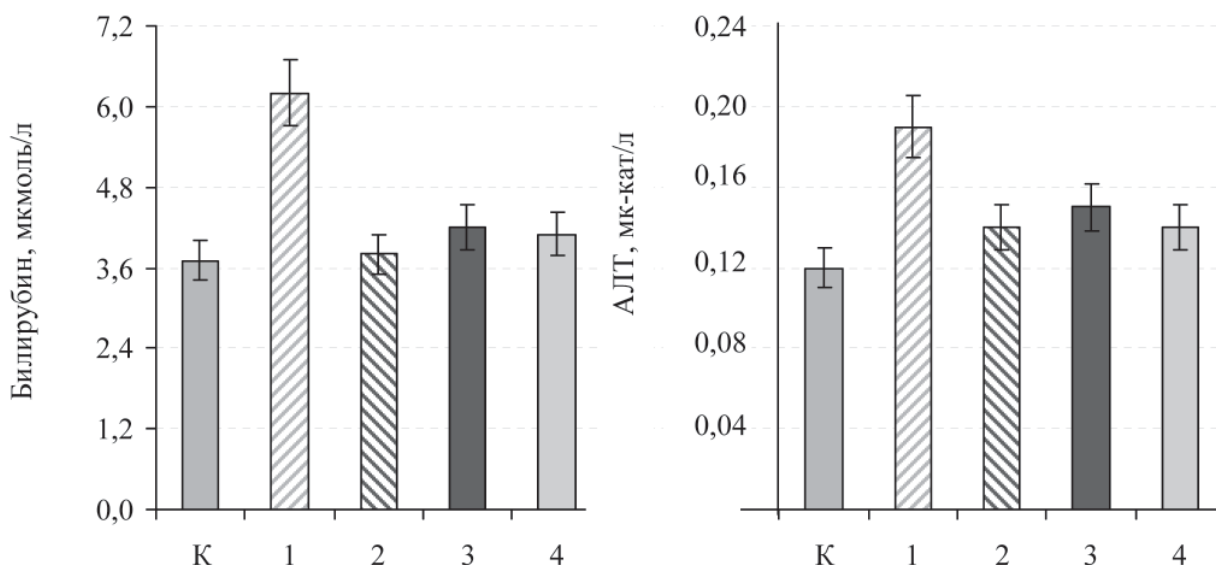


Рис. 3. Влияние фитоадаптогенов на уровень “печеночных” показателей в сыворотке крови крыс с гепатитом на фоне дисбиоза: К – контроль; 1, 2, 3 и 4 – гепатит+дисбиоз (Г+Д); 2 – Г+Д+биотрит; 3 – Г+Д+экстракт; 4 – Г+Д+кверцетин.

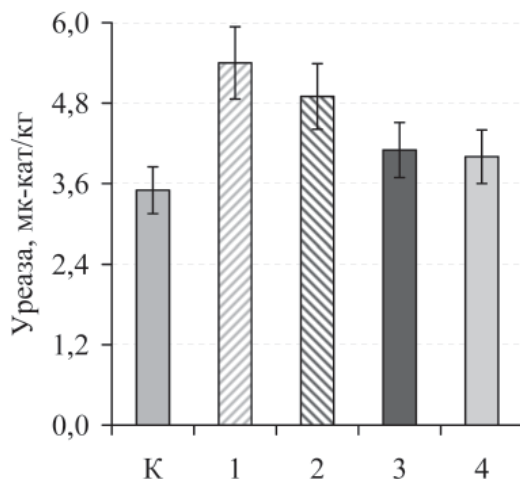


Рис. 4. Влияние фитоадаптогенов на активность уреазы в печени крыс с гепатитом на фоне дисбиоза: К – контроль; 1, 2, 3 и 4 – гепатит+дисбиоз (Г+Д); 2 – Г+Д+биотрит; 3 – Г+Д+экстравин; 4 – Г+Д+кверцетин.

Таблица

Влияние фитоадаптогенов на содержание белка, активность каталазы и индекс АПИ в печени крыс с гепатитом на фоне дисбиоза

№ п/п	Группы	Белок г/кг	Активность каталазы, мкат/кг	АПИ, ед.
1	Контроль (интактные)	123,5±8,3	5,98±0,23	1,87±0,15
2	Дисбиоз+гепатит	108,7±10,9 p>0,1	4,17±0,18 p<0,001	0,87±0,09 p<0,001
3	Дисбиоз+гепатит+биотрит	134,5±9,5 p>0,3 p ₁ >0,05	5,62±0,22 p>0,1 p ₁ <0,001	2,08±0,17 p>0,3 p ₁ <0,001
4	Дисбиоз+гепатит+экстравин	120,9±13,1 p>0,8 p ₁ >0,3	6,01±0,31 p>0,8 p ₁ <0,001	1,57±0,12 p>0,1 p ₁ <0,001
5	Дисбиоз+гепатит+кверцетин	120,7±11,0 p>0,8 p ₁ >0,3	5,44±0,24 p>0,05 p ₁ <0,001	1,81±0,15 p>0,5 p ₁ <0,001

p – показатель достоверности различий с группой № 1;
p₁ – показатель достоверности различий с группой № 2

декса АПИ в ткани печени крыс. Из этих данных видно, что при гепатите на фоне дисбиоза достоверно снижается уровень антиоксидантной защиты, а фитоадаптогены возвращают его к норме. Концентрация белка в печени также снижается при патологии, однако остается на уровне нормы у крыс, получавших фитоадаптогены.

Таким образом, сочетанная патология (дисбиоз + гепатит) характеризуется развитием воспалительно-дистрофических процессов в печени и во всем организме. Фитоадаптогены из проростков пшеницы и из выжимок винограда в значительной степени предотвращают развитие патологических процессов в организме и в печени, что дает основание рекомендовать их исследование в качестве лечебно-профилактических средств в клинике.

Выводы

1. Сочетанная патология печени и дисбиоз вызывают воспалительно-дистрофические процессы не только в печени, но и во всем организме.

2. Препараты фитоадаптогенов из проростков пшеницы (Биотрит) и виноградной выжимки (Экстравин) предотвращают развитие патологических процессов в организме и в том числе ткани печени.

3. По-видимому, лечебно-профилактическое действие изученных препаратов фито-

адаптогенов обусловлено присутствием в их составе биофлавоноидов.

Література

1. Барабаш Р.Д., Левицкий А.П. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе // БЭБИМ. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

2. Гаврикова Л.М., Сегень И.Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматол. — 1996. — Спец. вып. — С. 49-50.

3. Гирин С.В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / Лаб. диагн. — 1999. — № 4. — С. 45-46.

4. Косенко К.Н., Деньга О.В., Левицкий А.П., Воскресенский О.Н. Растительные адаптогены в профилактике и лечении стоматологических заболеваний // Вісник стоматол. — 2004. — № 1. — С. 108-115.

5. Пат. № 31012 Україна, А61Р31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А.П., Селиванська І.О., Цісельський Ю.В. та ін. — 2008. — Бюл. № 6.

6. Левицький А.П., Почтар В.М., Макаренко О.А., Гридіна Л.І. Антиоксидантно-прооксидантний індекс сироватки крові щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами // Одеський мед. журн. — 2006. — № 6. — С. 22-25.

7. Левицкий А. Функциональная классификация адаптогенов // Вісник фармакол. та фармац. — 2007. — № 2. — С. 32-36.

8. Левицкий А.П., Волянський Ю.Л., Скидан К.В. Пребиотики и проблема дисбактериоза. — Харьков: ЭДЭНА, 2008. — 100 с.

9. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в

хирургии. Современный взгляд на проблему // Хирург. — 2006. — № 10. — С. 13-18.

10. Пустовойт П.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях желчевыводящих путей: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1983. — 210 с.

11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

12. Черкасов В.А., Зубарева Н.А., Горовиц Э.С. Микробиологические аспекты хирургической патологии билиарной системы // Вест. хирур. им. Грекова. — 2003. — Т. 162, № 2. — С. 109-113.

13. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспалении // Казанский медицинский журнал. — 1988. — Т. 69, № 5. — С. 353-358.

14. Яковлев М.Ю. “Эндотоксиновая агрессия” как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи соврем. биол. — 2003. — Т. 123, № 1. — С. 31-40.

15. Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequence in patients with cirrhosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005/ — Vol. 17, № 1. — P. 27-31.

16. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.Y., Randall R.J. Protein measurement with Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265 275.

17. Xu C.P., Liu J., Liu J.-C., Han D.-W., Zhang Y., Zhao Y.-C. Dynamic changes and mechanism of intestinal endotoxemia in partially hepatectomized rats // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, № 26. — P. 3592-3597.

Надійшла до редакції 25.06.2009

УДК: 613.34-008.87+616.34-002.022.07:616.31

А.П. Левицький, О.А. Макаренко, С.О. Дем'яненко, П.І. Пустовойт

ВПЛИВ ФІТОАДАПТОГЕНІВ НА СТАН ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТУ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ

Ключові слова: дисбіоз, гепатит, фітоадаптогени, кверцетин.

Моделювали у щурів дисбіоз за допомогою лінкоміцину та гепатит шляхом введення гідразину. Встановили за допомогою маркерів запалення (концентрація малонового діальдегіду і загальна протеолітична активність, рівень білірубину і АЛТ в сироватці крові), наявність запального процесу в печінці. Профілактичне введення фітоадаптогенів з паростків пшениці (Біотрит) або з виноградних вичавок (Екстравін) попереджає розвиток гепатиту. Аналогічну дію справляє і препарат кверцетину.

A.P. Levitskij, O.A. Makarenko, S.A. Dem'achenko, P.I. Pustovoit

THE INFLUENCE OF PHYTOADAPTOGENES ON LIVER IN THE EXPERIMENTAL HEPATITIS AND DISBIOSIS

Key words: disbiosis, hepatitis, phytoadaptogenes, kvertsitin.

The experimental hepatitis (caused by hydrazin) and disbiosis (caused by lincomycin) in rats were studied. The process in the liver was confirmed by the presence of markers of inflammation. The prophylactic usage of phytoadaptogenes from wheat germ (Biotrit) or grape (Extravin) prevented the development of hepatitis. Kvertsitin had the same action.

□