

10. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow, Medicina, 2001, 328 p.
11. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg, Folio, 2008, 552 p.
12. Simbirtsev A. S. Cytokines: Classification and biological functions Cytokines and Inflammation 2004; 3 (2): 16-22.
13. Preclinical studies of drugs: Guidelines. Ed. Stefanov A.V. Kiev, Avicenna, 2002, 567 p.
14. Kamyshnikov V.S. Clinical biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2003, 345 p.
15. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S., Shprakh V.V. et al. Study of glutathione and its metabolic enzymes in old patients with chronic cerebral ischemia. *Bulletin of the Centre of Medical Ecology* 2005; 1 (39): 63-65.
16. Asatiani V.S. Enzymatic methods of analysis. Moscow, Nauka, 1969, 739 p.
17. Prokhorova M.I. Modern methods in biochemistry (carbohydrate and energy metabolism). Leningrad, Leningrad State University, 1986, 368 p.
18. Dubkina O. Oxidative stress and oxidative protein modification. *Med. khimiya* 2001; 3 (2): 43-45.
19. Belenichev I.F., Black V.I., Kolesnik Y.M. Rational neuroprotection. Donetsk, Univ. Dom Zaslavsky, 2009, 261 p.
20. Gubskiy Yu.I., Belenichev I.F., Pavlov S.V. et al. Toxic effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (review). *Sovrem. probl. toxicologii* 2005; 3: 20-26.
21. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Lysko A.I. Energotropic, antihypoxic and antioxidant effects of stroke flavonoids. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences* 2007; 2: 55-61.
22. Skvortsova V.I. Mechanisms of the damaging effect of cerebral ischemia and new therapeutic strategies. *Stroke* 2003; 9: 20-22.
23. Dhar-Mascreno M., Caceramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med* 2005; 38 (10): 1548-1554.

Надійшла 22.01.2014

УДК 517.112:612.8+615.462.03

В. В. Ткачук¹, В. І. Величко¹, О. М. Левченко², А. П. Левицький²

ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВИСОКОЖИРОВИЙ РАЦІОН

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 517.112:612.8+615.462.03

В. В. Ткачук¹, В. І. Величко¹, О. М. Левченко², А. П. Левицький²

ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КРЫС, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ ВИСОКОЖИРОВОЙ РАЦИОН

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

Целью работы было изучение влияния экспериментального дисбиоза на состояние печени и липидного обмена крыс, которые получали высокожировой рацион.

Эксперименты проводились на 18 белых крысах линии Вистар, которые были разделены на три группы: 1-я — норма, 2-я — получала 15 % подсолнечное масло — высокожировой рацион (ВЖР) дополнительно к стандартному рациону питания, 3-я группа получала ВЖР и антибиотик линкомицин в дозировке 60 мг/кг с водой в течение 5 дней.

Высокожировой рацион достоверно вызывал (почти на 31 %) увеличение содержания холестерина в сыворотке крови. У крыс, получавших ВЖР, при воспроизведении дисбиоза с помощью антибиотика линкомицина достоверно увеличивались масса, содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и печени.

Полученные результаты дают возможность предположить, что гипертриглицеридемия была обусловлена за счет дисбиоза, возможно под влиянием липополисахаридов.

При дисбиозе увеличивался уровень печеночных маркеров, что свидетельствует о нарушении состояния печени.

Ключевые слова: ожирение, дисбиоз, холестерин, триглицериды, печень.

UDC 517.112:612.8+615.462.03

V. V. Tkachuk¹, V. I. Velichko¹, O. M. Levchenko², A. P. Levitsky²

THE INFLUENCE OF DYSBIOSIS ON THE STATE OF LIVER AND LIPID METABOLISM OF THE RATS RECEIVING HIGHLY FAT DIET

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² SE "The Institute of Stomatology NAMS of Ukraine", Odessa

Recently, one of the main reasons for obesity has been regarded the role of the conditionally-pathogenic microflora, which produces intestinal endotoxin under the influence of which the lipolysis failure is observed and accumulation of triglycerides (TG) in liver develops (hepatic steatosis).

The aim of the work is the study of the influence of the experimental dysbiosis on the state of lipid metabolism in the liver of the rats, being on highly fat diet (HFD).



The experiments were conducted on white 18 Wistar line rats, that were divided into 3 equal groups: the 1st one was a norm, the 2nd one received 15 % of sunflower oil (HFD) additionally to the combined feed and the 3rd group got HFD and antibiotic lincomycin dosed at 60 mg/kg with water during 5 days.

HFD caused (almost by 31%) increased content of cholesterol in the blood serum.

The rats, that received the highly fat diet under the reproducing of disbiosis with antibiotic lincomycin, had increase in the fat mass, the content of TG and cholesterol in the blood serum and in the liver.

The received results give the opportunity to suppose, that the hypertriglyceridemia was caused by disbiosis under the influence of LPS.

Dysbiosis influences negatively on the state of liver (considerable growth of the level of ALT and alkaline phosphatase in blood serum).

Key words: obesity, dysbiosis, cholesterol, triglycerides, liver.

В останні десятиріччя відмічається збільшення кількості людей з надмірною масою тіла і ожирінням [1]. Згідно з даними ВООЗ, з 1980 р. кількість людей у світі, які страждають на ожиріння, подвоїлася.

Значущість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації та зниженням загальної тривалості життя у зв'язку з тим, що у таких пацієнтів підвищується ризик розвитку артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому та ін. [23]. У свою чергу, метаболічний синдром є фактором високого ризику формування неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки, неалкогольного стеатогепатиту).

Основними чинниками надмірної маси тіла й ожиріння вважають енергетичну незбалансованість харчування (збільшення вживання продуктів з високим вмістом жирів, вуглеводів) і зниження фізичної активності у зв'язку з малорухомих характером багатьох видів діяльності. Проте фактори, що призводять до ожиріння, часто встановити не вдається.

Серед багатьох чинників розвитку ожиріння останнім часом [2] розглядають участь мікрофлори кишечника, зокрема умовно-патогенної (*E. coli*, *Bacteroides*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri* та ін.), яка продукує кишковий ендотоксин (бактеріальний ліпополісахарид, ЛПС) [3].

Під впливом ЛПС спостерігається припинення ліполізу, розвивається інсулінорезис-

тентність, нагромаджуються тригліцериди (ТГ) у печінці (стеатоз печінки) [4].

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що високожировий раціон (ВЖР) призводить до збільшення концентрації ЛПС у плазмі крові внаслідок розвитку дисбіозу кишечника (за рахунок надмірного росту грамнегативної флори). Така хронічна ендотоксемія сприяє розвитку ожиріння [19].

Відомо, що нормальна мікрофлора кишечника, яка має здатність знешкоджувати велику кількість токсичних речовин, захищає печінку від їх патогенного впливу. При дисбіозі кишечника, коли кількість пробіотичної мікрофлори знижується, а число умовно-патогенної (і навіть, патогенної) значно зростає, кишкова мікрофлора стає джерелом численних отрутних речовин, які токсично впливають на печінку, а при ослабленні її антитоксичної функції — і на інші органи (мозок, нирки тощо) [24].

Порушення мікробіоценозу можливе під дією різних факторів. Доведено, що одним із найбільш вагомих факторів, який призводить до розвитку дисбіозу, є застосування антибіотиків [5], особливо таких, що пригнічують ріст пробіотичних бактерій (біфідобактерій, лактобацил) [6]. Найбільш високим ризиком розвитку дисбіотичних змін характеризуються ампіцилін, лінкоміцин, цефалоспори та ін.

Метою даної роботи стало дослідження стану печінки та ліпідного обміну щурів, які от-

римували високожировий раціон в умовах експериментального дисбіозу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано такі матеріали: антибіотик лінкоміцин виробництва ЗТ «Фармацевтична компанія “Здоров’є”» (Харків), олія соняшникова нерафінована, повнораціонний комбікорм для щурів виробництва НВА «Одеська біотехнологія».

Експерименти проведено на 18 білих щурах лінії Вістар (самці, 6 міс., масою (354±11) г), яких було поділено на три однакових групи: 1-ша отримувала стандартний раціон харчування (СРХ), 2-га — додатково до СРХ 15 % соняшникову олію, тобто ВЖР, і 3-тя — ВЖР і додатково антибіотик лінкоміцин дозою 60 мг/кг з питною водою протягом 5 днів [7].

Евтаназію тварин здійснювали на 22-й день відповідно до вимог Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей із застосуванням тіопенталового наркозу (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця [20].

Отримували сироватку крові, виділяли печінку, яку зберігали при температурі -30 °С.

Стан дисбіозу визначали ферментативним методом за співвідношенням активностей уреазі (показник бактеріального обсіменіння) та лізоциму [21].

Цей метод за Левицьким [8] полягає у визначенні активнос-



ті ферментів уреазы та лізоциму і знаходженні їх співвідношення. Здійснюється взяття біологічного матеріалу (біоптату), і якщо при дослідженні співвідношення уреазы та лізоциму перевищує одиницю, то це свідчить про наявність дисбіозу, ступінь якого корелює з величиною цього співвідношення [22].

У гомогенаті печінки і в сироватці крові визначали вміст ТГ ферментативним методом [9], холестерину — ферментативним методом [10]. У сироватці крові визначали печінкові маркери: вміст білірубину [11], активність аланінтрансамінази (АЛТ) [11] і лужної фосфатази (ЛФ) [12].

Статистичну обробку результатів виконували за стандартними правилами варіаційної статистики. Відмінності між показниками вважали статистично достовірними при $p < 0,05$ [18].

Результати дослідження та їх обговорення

При визначенні ступеня дисбіозу ферментативним методом виявлено, що у тварин, які отримували ВЖР, цей ступінь дорівнював 5,0 од. порівняно з 1,0 од. у здорових щурів ($p < 0,05$). У тварин, які отримували додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин, ступінь дисбіозу значно зростав до 25,6 од. порівняно з 5,0 од. у 2-й групі ($p < 0,05$) та з 1,0 од. у здорових щурів ($p < 0,001$).

Вибір лінкоміцину як засобу для відтворення дисбіозу був зумовлений тим, що лінкоміцин пригнічує ріст пробіотичних бактерій (біфідумбактерій і лактобацил) [6], а 5-денний термін застосування цього антибіотика достатній для того, щоб призвести до розвитку дисбіозу з виникненням кишкових і позакишкових проявів.

На рис. 1 показано, що у досліджуваній групі, в якій до раціону додатково добавляли 15 % соняшникову олію і антибіотик лінкоміцин дозою 60 мг/кг з питною водою протягом

5 днів, приріст маси тіла був більшим порівняно з групою щурів, які отримували тільки ВЖР. На підставі цього можна зробити припущення, що дисбіоз, який розвинувся внаслідок прийому антибіотика, впливає на швидкість приросту маси тіла щурів, що помітно вже на 21-й день досліджування.

Тому було доречним вже на 22-й день оцінити досліджувані параметри.

У табл. 1 подано результати визначення вмісту ТГ і холестерину в сироватці крові щурів, які отримували різний раціон харчування. Так, у щурів, які отримували ВЖР рівень холестерину був на 31 % вищим — $(0,93 \pm 0,07)$ ммоль/л — порівняно зі щурами, які отримували СРХ — $(0,64 \pm 0,04)$ ммоль/л ($p < 0,001$). У тварин, які отримували додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин, рівень холестерину також був підвищеним — $(0,95 \pm 0,02)$ ммоль/л порівняно з $(0,64 \pm 0,04)$ ммоль/л у 1-й групі ($p < 0,001$), а між 2-ю та 3-ю групами тварин достовірних розбіжностей за рівнем холестерину не зафіксовано ($p > 0,5$).

Водночас спостерігалися відмінності рівнів ТГ у сироватці крові між групою тварин, які отримували ВЖР, і групою, що отримувала додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин. Так, якщо між групою щурів, які отримували ВЖР, та групою тварин, яка знаходилася на СРХ, достовірної різниці щодо рівнів ТГ зафіксовано не було — $(0,35 \pm 0,05)$ та $(0,37 \pm 0,01)$ ммоль/л відповідно ($p > 0,5$), то в групі щурів, які отримували додатково до ВЖР антибіотик лінкоміцин, відмічали збільшення рівня ТГ — $(0,45 \pm 0,01)$ ммоль/л, що перевищувало на 22 % рівень ТГ у 1-й та 2-й групах тварин — $(0,35 \pm 0,05)$ і $(0,37 \pm 0,01)$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Наші дані узгоджуються з даними літературних джерел, які вказують, що гіпертригліцеридемія виникає, головним чи-

Приріст живої маси, г на 21 день

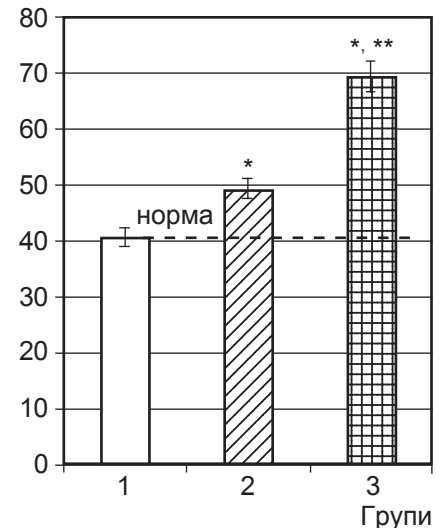


Рис. 1. Приріст живої маси щурів, які отримували різний раціон харчування: * — $p < 0,05$ щодо 1-ї групи; ** — $p < 0,05$ щодо 2-ї групи

ном, за рахунок дисбіотичного фактора, можливо, під дією ЛПС [3; 13].

У роботі Р. Д. Сопі показано, що підвищений вміст у плазмі крові ЛПС і фактора некрозу пухлин сприяє розвитку ожиріння [14]. Деякі автори вважають, що мікробна інтоксикація сприяє нагромадженню ТГ в печінці (стеатоз), який переходить у стеатогепатит [15; 16].

Дані, наведені у табл. 2, свідчать, що рівень ТГ і холестерину в печінці зростає тільки у щурів, які отримують ВЖР, і мало залежать від наявності дисбіозу.

Тим же часом дисбіоз негативно впливає на стан печінки, про що свідчить суттєве підвищення рівня у сироватці крові АЛТ і ЛФ (табл. 3), що може вказувати на гепатотоксичність дисбіотичних факторів. Рівень АЛТ у сироватці крові щурів, які отримували ВЖР, і в сироватці крові щурів, які отримували ВЖР та лінкоміцин, значно підвищувався — $(0,34 \pm 0,01)$; $(0,44 \pm 0,02)$ мк-кат/л відповідно — порівняно із групою щурів, які отримували СРХ — $(0,29 \pm 0,04)$ мк-кат/л ($p < 0,05$; $p < 0,001$ відповідно). Рівень ЛФ у сиро-



Таблиця 1

Показники тригліцеридів і холестерину в сироватці крові щурів, які отримували різний харчовий раціон, ммоль/л, М±m

Група	ТГ	Холестерин
1. СРХ	0,35±0,05	0,64±0,04
2. ВЖР	0,37±0,01 p ₁₋₂ >0,05	0,93±0,07 p ₁₋₂ <0,001
3. ВЖР + лінкоміцин	0,45±0,01 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	0,95±0,02 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05

Примітка. У табл. 1–3: в усіх групах n=6.

Таблиця 2

Показники тригліцеридів і холестерину в печінці щурів, які отримували різний харчовий раціон, ммоль/л, М±m

Група	ТГ	Холестерин
1. СРХ	6,93±0,34	5,20±0,39
2. ВЖР	9,30±0,88 p ₁₋₂ <0,001	11,11±0,66 p ₁₋₂ <0,001
3. ВЖР + лінкоміцин	9,92±0,67 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05	9,90±0,85 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05

Таблиця 3

Рівень деяких печінкових маркерів у сироватці крові щурів, які отримували різний харчовий раціон, М±m

Група	Білірубін, ммоль/л	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1. СРХ	4,01±0,59	0,29±0,04	2,13±0,09
2. ВЖР	4,20±0,36 p ₁₋₂ >0,05	0,34±0,01 p ₁₋₂ >0,05	2,76±0,21 p ₁₋₂ <0,001
3. ВЖР + лінкоміцин	4,87±0,61 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05	0,44±0,02 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	5,45±0,46 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

ватці крові щурів, які отримували ВЖР, і в сироватці крові щурів, які отримували ВЖР та лінкоміцин, також значно підвищувався порівняно із групою щурів, які отримували СРХ (p<0,001; p<0,001 відповідно). На користь цього вказують дані літератури про зв'язок кишкового дисбіозу з показниками стану печінки (стеатоз, стеатогепатит) [17, 18].

Висновки

Проведені нами дослідження показали, що надмірне споживання жирів у щурів викликає значні зміни в обміні речовин тваринного організму, які проявляють себе збільшенням маси тіла, нагромадженням ліпідів у печінці та сироватці крові, підвищенням рівня АЛТ і ЛФ.

Розвиток експериментального дисбіозу з використанням лінкоміцину у щурів, які знаходилися на високожировому раціоні погіршував стан їх ліпідного обміну, про що свідчить достовірне збільшення рівня

тригліцеридів сироватки крові порівняно з групою, яка отримувала стандартний раціон харчування, та групою, яка отримувала високожировий раціон без антибіотика (p<0,05; p<0,05 відповідно).

Наявність дисбіозу посилює негативний вплив на печінку, про що свідчить підвищення рівня печінкових маркерів, збільшення вмісту тригліцеридів у сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Величко В. І. Розвиток порушення місцевого неспецифічного імунітету у дітей з надмірною масою тіла і ожирінням / В. І. Величко // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 3 (131). – С. 61–64.
2. Intake of sweet foods and counts of cariogenic microorganisms in relation to body mass index and psychometric variables in women / B. Barkeeling, Y. Linne, A. K. Lindroos [et al.] // Int. J. Obesity. – 2002. – Vol. 26, N 9. – P. 1239–1244.
3. Левицкий А. П. Влияние квертулина на содержание липидов в печени и в сыворотке крови крыс с эндотоксинемией / А. П. Левицкий, А. И. Гоженко, Е. М. Левченко // Актуальные проблемы транспортной ме-

дицины. – 2013. – № 1 (31). – С. 139–143.

4. Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення / В. В. Амброскіна, Т. А. Крячок, О. П. Ларіонов [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 36–46.

5. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.

6. Новик Г. И. Продукция гидролаз и антибиотикорезистентность молочнокислых и бифидобактерий / Г. И. Новик, Н. И. Астапович, Н. Е. Рябая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 184–192.

7. Декл. патент на корисну модель 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицкий, І. О. Селіванська, Ю. В. Цісельський [та ін.]. – № u 200711609; заявл. 22.10.2007; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

8. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / сост.: А. П. Левицкий, О. А. Макаренко [и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 23 с.

9. Інструкція до набору реактивів для визначення тригліцеридів у сироватці і плазмі крові ензиматичним колориметричним методом / ТУ У 24.4-24607793-020-2003.

10. Холестерин. Ферментативно-фотометрический метод с холестерин-оксидазой (пероксидазой) / РТ МД11-15796482-001:2003.

11. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – 3-е изд. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

12. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / сост. А. П. Левицкий, О. А. Макаренко [и др.]. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

13. О патогенетической взаимосвязи патоморфологических нарушений и активации процессов липопероксидации при эндотоксикозе / Г. А. Афанасьева, Н. П. Чеснокова, Г. Н. Маслякова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 1. – С. 25–28.

14. Cani P. D. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M.-A. Iglesias [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 1761–1772.

15. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук [и др.]



// PMA. – 2011. – Т. 19, № 5. – С. 299–304.

16. Богомолов П. О. Многофакторный генез жировой болезни печени / П. О. Богомолов, А. О. Буверов // Гепатологический форум. – 2006. – № 3. – С. 4–10.

17. *Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability* / P. D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 1091-1103.

18. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Е. Григорьев. – СПб. : ВМедА, 2002. – 266с.

19. *Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes* / S. J. Creely, P. G. McTernan, C. M. Kusminski [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007, Mar. – Vol. 292 (3). – P. 740–747.

20. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe – 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

21. *Сравнительная лечебная эффективность оральных аппликаций мукозальных гелей с про- и пребиотиками у крыс с экспериментальным дисбиозом* / А. П. Левицкий, И. А. Селиванская, А. В. Воронкова [и др.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2013. – № 4 (34). – С. 118–123.

22. Декл. патент на корисну модель 43140. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А. П. Левицький, О. В. Деняга, І. О. Селіванська [та ін.] – № у 200815092 ; заявл. 26.12.2008 ; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

23. *Кляритская И. Л. Ожирение* / И. Л. Кляритская, Е. В. Максимова // *Крымский терапевтический журнал*. – 2009. – № 2. – С. 9–18.

24. *Левицький А. П. Антимікробна функція печінки* / А. П. Левицький, А. П. Дем'яненко, Ю. В. Цисельський. – Одеса : КП ОГТ – 2011. – 141 с.

REFERENCES

1. Velichko V.I. The development of the disorders in local nonspecific immunity in children with excessive weight and obesity. *Odeskiy medychnyy zhurnal* 2012; 3 (131): 61-64.

2. Barkeling B., Linne Y., Lindroos A. K. et al. Intake of sweet foods and counts of cariogenic microorganisms in relation to body mass index and psychometric variables in women. *Int. J. Obesity* 2002; 26 (9): 1239-1244.

3. Levitskiy A.P., Gozhenko A.I., Levchenko E.M. The influence of Quer-

tulin upon the content of lipids in liver and blood serum of rats with endotoxemia. *Aktualnye problemy transportnoy meditsiny* 2013; 1 (31): 139-143.

4. Ambroskina V.V., Kryachok T.A., Larionov O.P. et al. The presence and the characteristics of interrelation of disorders in metabolism of blood lipids and system inflammation. *Fiziol. zhurnal* 2008; 54 (3): 36-46.

5. Levitskiy A.P., Volyanskiy Yu.L., Skidan K.V. Prebiotiki i problema disbakterioza [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008, 100 p.

6. Novik G.I., Astapovich N.I., Ryabaya N.E. The production of hydrolases and antibiotic resistance of lactobacilli and bifidobacilli. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya* 2007; 43 (2): 184-192.

7. Levitskiy A.P., Selivanskaya I.A., Tsiselskiy Yu.V., Pochtar V.N., Rossachanova L.N., Gulavskiy V.T. The method of simulation of dysbiosis (dysbacteriosis). Patent of Ukraine 31012. IPC (2006) A61P 31/00. Application number u 200711609. Date of filing: 22.10.2007. Publ.: 25.03.2008. Bul. N 6.

8. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. et al. Fermentative method of determination of oral disbiosis for scrining of pro- and prebiotics: method. Recommendations. GFTs, 2007, 23 p.

9. The instruction to the set of reagents for the determination of triglycerides in blood serum and plasma with enzymatic colorimetric method / TU U 24.4–24607793-020–2003.

10. Cholesterol. Enzymatic-photometric method with cholesterol-oxidase (peroxidase) / RT MD11–15796482-001: 2003.

11. Goryachkovskiy A.M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005, 616 p.

12. Levitskiy A.P., Makarenko O.A., Denga O.V., Sukmanskii O.I., Podorozhnaya R.P., Rossachanova L.N., Khodakov I.V., Zelenina Yu.V. Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005, 50 p.

13. Afanasyeva G.A., Chesnokova N.P., Maslyakova G.N. et al. About pathogenetic interrelation of pathomorphological disorders and activation of the processes of lipoperoxidation at endotoxemia. *Patol. fiziol. i eksper. terapiya* 2009; 1: 25-28.

14. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.-A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.

15. Grinevich V.B., Sas E.I., Cravchuc Yu.A. et al. New approaches to the medical treatment of chronic system inflammation and syndrome of insulin-resistance at patients by the unalcoholic fatty disease of liver. *RMA* 2011; 19 (5): 299-304.

16. Bogomolov P.O., Bueverov A.O. Multifactor genesis of fatty disease of liver. *Gepatologicheskii forum* 2006; 3: 4-10.

17. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091-1103.

18. Yunkero V.I., Grigorev S.E. Mathematical and statistical data of medical researches processing. SPb., VMedA, 2002, 266 p.

19. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007 Mar; 292 (3): 740-747.

20. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe. 18.03.1986. Strasbourg, 1986, 52 p.

21. Levitskiy I.P., Selivanskaya I.A., Voronkova A.V. et al. Comparative medical efficiency of oral appliques of mucosal gels with pro- and prebiotics at rats with experimental disbiosis. *Actual problems of transport medicine* 2013; 4 (34): 118-123.

22. Levitskiy A.P., Denga O.V., Selivanska I.O. et al. Declaration patent on the useful model 43140. Method of evaluation of the disbiosis level (disbacteriosis) of the organs and tissues. – N u 200815092; yayavl. 26.12.2008; opubl. 10.08.2009. Byul. N 15.

23. Klyaritskaya I.L., Maksimova Ye.V. Obesity. *Krymskiy terapevtichnyy zhurnal* 2009; 2: 9-18.

24. Levitskiy A.P., Demyanenko S.A., Tsyselskiy Yu.V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.

Надійшла 20.12.2013

