

А. В. Бочаров

РАЗВИТИЕ МУКОЗИТА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ КРЫС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБИОЗЕ И ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

*Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы
E-mail: flavan@mail.ru*

Summary. Bocharov A. V. **DEVELOPMENT OF MUCOSITIS IN COLON OF RATS AT INTESTINAL DYSBIOSIS AND TOXIC HEPATITIS.** – Bukovinsky State Medical University, Chernovtsy. - **The objective.** To determine the development of colitis at the combination of hepatitis and dysbiosis. **Materials and methods:** Dysbiosis in rats was caused by lincomycin (60 mg / kg in drinking water for 5 days). Toxic hepatitis was reproduced by intramuscular administrations of hydrazine hydrochloride in a dose of 100 mg / kg. In some rats hepatitis was induced on a background of dysbiosis. Dysbiosis degree was determined by the Levitsky method (as the ratio of the relative activities of urease and lysozyme). Systemic inflammation in colon mucosa was determined by the level of MDA and the activity of proteases. **Results:** Development of mucositis was established in mucosa of small and large intestines at dysbiosis and hepatitis. When combined, dysbiosis and hepatitis affected stronger. The levels of MDA and proteases in colon mucosa have increased. **Conclusion:** Hepatitis, especially on the background of the intestinal dysbiosis, causes the development of mucositis of colon. Dysbiosis plays an important role in the mucositis pathogenesis.

Key words: colitis, dysbiosis, hepatitis.

Реферат. Бочаров А. В. **РАЗВИТИЕ МУКОЗИТА В ТОЛСТОЙ КИШКЕ КРЫС ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБИОЗЕ И ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ.** При кишечном дисбиозе, токсическом гепатите и их сочетании в слизистой толстой кишки крыс увеличивается степень дисбиоза и развивается мукозит (колит).

Ключевые слова: колит, дисбиоз, гепатит.

Реферат. Бочаров А. В. **РОЗВИТОК МУКОЗИТА В ТОВСТІЙ КИШЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ КИШКОВОГО ДИСБІОЗА ТА ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТА.** При кишковому дисбіозі, токсичному гепатиті та їх комбінації в слизовій товстій кишці щурів збільшується ступінь дисбіозу і розвивається мукозит (коліт).

Ключові слова: коліт, дисбіоз, гепатит.

Введение. Воспаление слизистой оболочки (мукозит) толстой кишки при дисбактериозе наблюдали многие авторы [1, 2]. Имеются также данные о влиянии патологии печени на состояние толстой кишки [3-5]. На тесную связь дисбиоза и состояния печени указано в ряде работ, обобщенных в монографии А. П. Левицкого и др. [6].

Целью настоящего исследования стало определение развития мукозита толстой кишки (неспецифического колита) при сочетанной патологии: кишечном дисбиозе и токсическом гепатите.

Материалы и методы исследования

Исследования были проведены на 32 белых крысах линии Вистар (самцы, 1 месяц, средняя живая масса 80±5 г), распределенных в 4 равных группы: 1-ая – контроль (норма); 2-ая – экспериментальный кишечный дисбиоз; 3-я – экспериментальный токсический гепатит; 4-ая – сочетание дисбиоза и гепатита.

Экспериментальный кишечный дисбиоз воспроизводили с помощью антибиотика линкомицина [7]. Для этого крысы получали в течение 5 дней с питьевой водой линкомицин в дозе 60 мг/кг. Использовали препарат линкомицин-Дарница в ампулах, содержащих раствор линкомицина-гидрохлорида моногидрата в концентрации 300 мг/мл в пересчете на чистый линкомицин.

Экспериментальный токсический гепатит воспроизводили с помощью гидразина гидрохлорида, который вводили в/мышечно один раз в дозе 100 мг/кг за 2 дня до умерщвления [8]. При сочетанной патологии крысам с первого дня опыта в течение 5 дней давали линкомицин, а на 19-й день опыта вводили гидразин.

Умерщвление животных осуществляли на 21-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали дистальный отдел тонкой кишки (подвздошная кишка) и слепую кишку, которые отмывали от содержимого 0,9 %-ным NaCl. Соскабливали слизистые и хранили до исследования при минус 30 °С. В гомогенатах слизистой тонкой кишки определяли степень дисбиоза по Левицкому [9], рассчитывая соотношение относительных активностей уреазы и лизоцима. В гомогенате слизистой толстой кишки определяли уровень биохимических маркеров воспаления [10]: содержание МДА [11] и активность протеолитических ферментов по гидролизу казеина (ОПА) [10].

Кроме того, определяли активность уреазы (маркер микробного обсеменения) по гидролизу мочевины [12] и активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) бактериолитическим методом [13].

Статобработку полученных результатов проводили общепринятыми методами [14], принимая за достоверные различия между средними показателями значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 показана степень дисбиоза в слизистой тонкой кишки крыс после введения линкомицина (гр. 2), гидразина (гр. 3) и их сочетания (гр. 4). Видно, что при моделировании дисбиоза или гепатита степень дисбиоза возрастает в 3,5-4 раза, тогда как при их сочетании – почти в 9 раз.

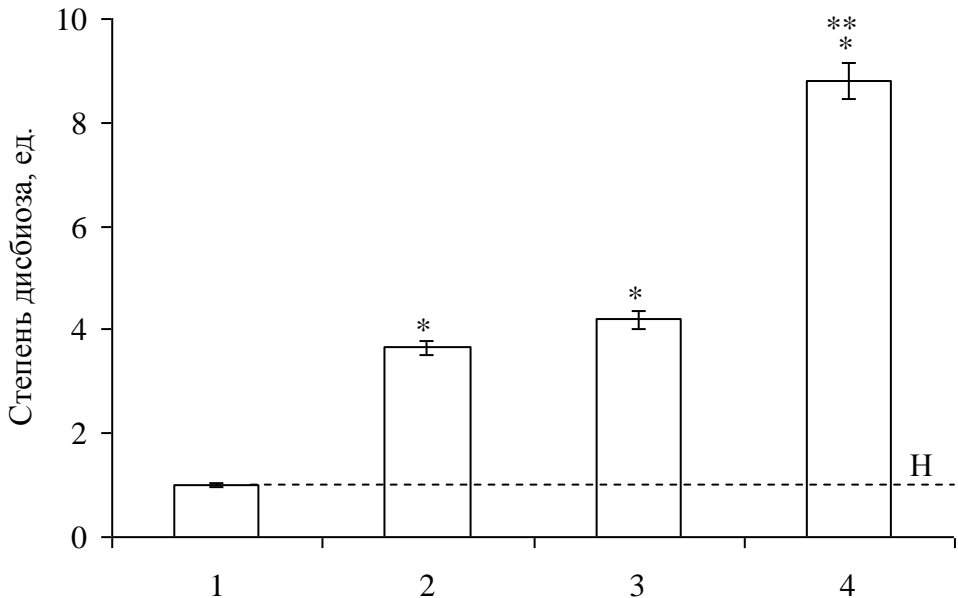


Рис. 1. Степень дисбиоза слизистой тонкой кишки крыс (1 – контроль, 2 – дисбиоз, 3 – гепатит, 4 – дисбиоз+гепатит)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1; **– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 3

Аналогичная ситуация наблюдается и в слизистой толстой кишки (рис. 2), причем сочетание дисбиоза с гепатитом увеличивает степень дисбиоза в этой ткани более, чем в 13 раз.

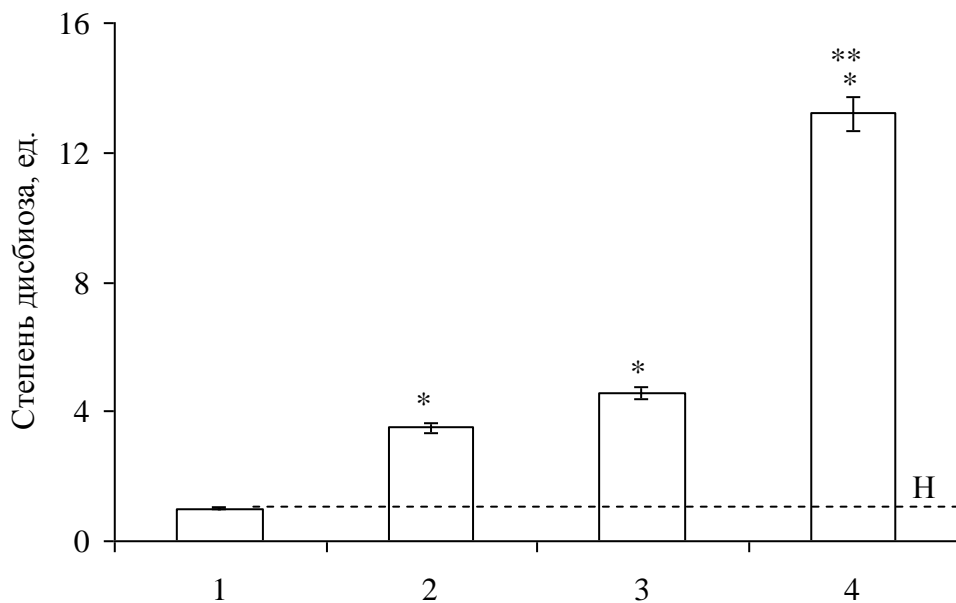


Рис. 2. Степень дисбиоза слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)

*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1; **– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 3

Увеличение степени дисбиоза в толстой кишке происходит как за счет роста активности уреазы (в среднем в 2 раза) (рис. 3), так и за счет значительного (более чем в 6 раз) снижения активности лизоцима (рис. 4).

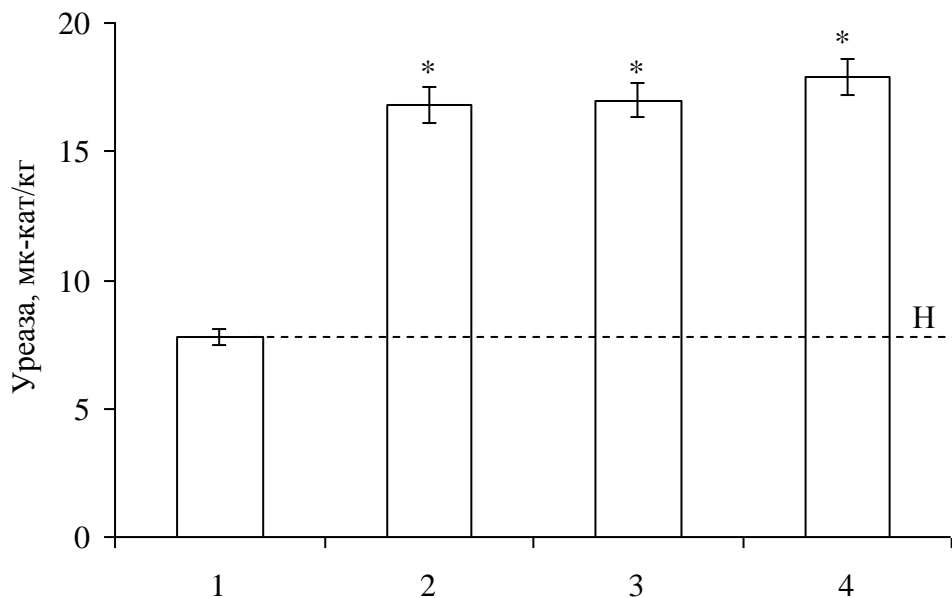


Рис. 3. Активность уреазы в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)

*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1

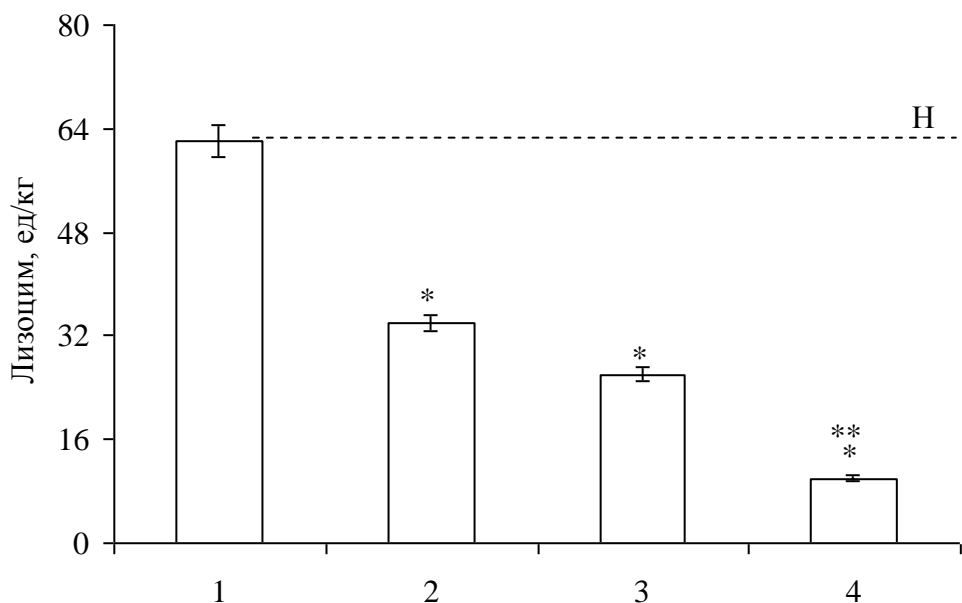


Рис. 4. Активность лизоцима в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1; **– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 3

Оба вида патогенного воздействия на организм (и дисбиоз, и гепатит) оказывают одинаковое провоспалительное действие на слизистую толстой кишки, о чем свидетельствует достоверное (и примерно одинаковое) увеличение уровня биохимических маркеров воспаления: содержание МДА (рис. 5) и ОПА (рис. 6).

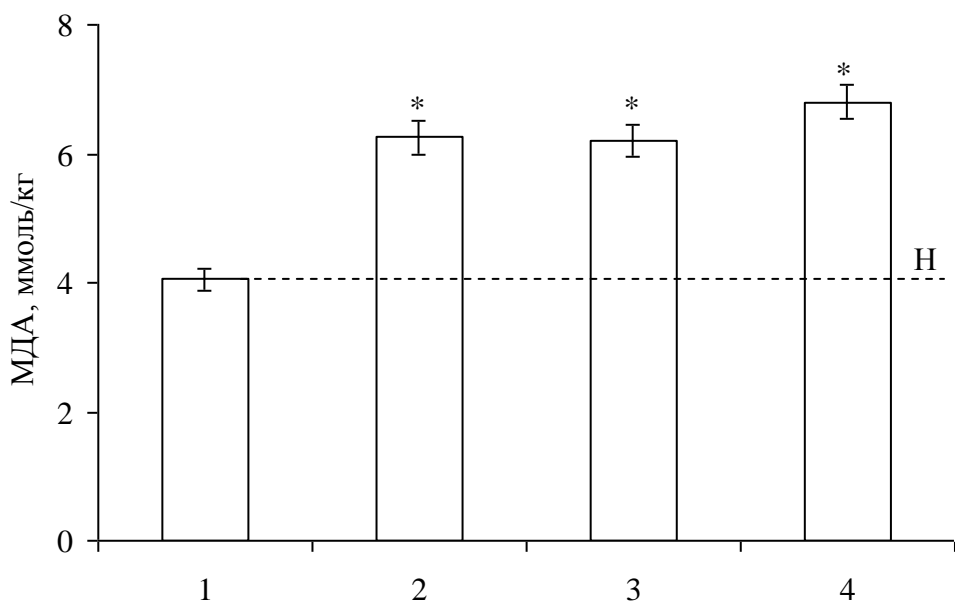


Рис. 5. Содержание МДА в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1

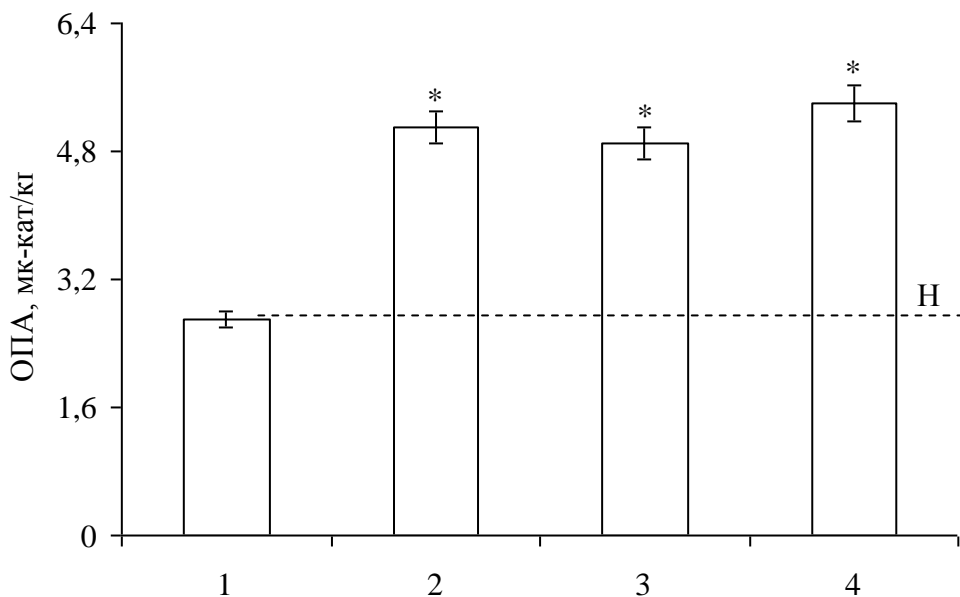


Рис. 6. Уровень ОПА в слизистой толстой кишки крыс
(1, 2, 3, 4 – см. рис. 1)
*– $p < 0,05$ в сравн. с гр. 1

Сочетание двух патогенных воздействий несколько увеличивает уровень маркеров воспаления, однако, в обоих случаях $p > 0,05$.

Таким образом, проведенные исследования показали, что слизистая толстой кишки весьма чувствительна к патогенным воздействиям, в патогенезе которых ведущую роль играет дисбиоз. Влияние патологии печени на толстую кишку также можно объяснить проявлениями дисбиоза, учитывая насколько важную роль играет печень в регуляции эндогенного микробиоценоза [6].

Полученные результаты ставят на повестку дня широкое использование антидисбиотических средств [15] для профилактики и лечения колитов.

Выводы

1. Введение антибиотика линкомицина или гепатотоксического средства гидразина вызывают развитие кишечного дисбиоза.
2. На фоне дисбиоза в слизистой толстой кишки развивается мукозит (колит).
3. Для профилактики и лечения колита целесообразно использовать антидисбиотические средства.

Литература:

1. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом / И. А. Лягина, Т. К. Корнева, О. В. Головенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – т. 18, № 2. – С. 48-54.
2. Єгорова С. Ю. Індивідуальні зміни цитокінового статусу залежно від стану мікробіоценозу товстої кишки хворих на неспецифічний виразковий коліт / С. Ю. Єгорова, К. Г. Гаркава, В. Є. Кудрявцева // Медична хімія. – 2010. – т. 12, № 1. – С. 105-108.
3. Козлова И. В. Клиническое значение функциональных и структурных изменений кишечника при хроническом холецистите / И. В. Козлова, С. В. Волков // Клиническая медицина. – 2007. – т. 85, № 10. – С. 52-55.
4. Münch A. Dihydroxy bile acids increase mucosal permeability and bacterial uptake in human colon biopsies / A. Münch, M. Ström, J. D. Söderholm // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – v. 42, № 10. – P. 1167-1174.
5. Особенности микробиоценоза толстой кишки людей с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта / Л. Н. Терновская, М. Н. Гапон, Н. С. Хиштова [и др.] //

ЖМЭИ. – 2009. – № 3. – С. 89-92.

6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.

7. Экспериментальные методы воспроизведения и определения степени дисбиоза в тканях полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.] // Вісник стоматології. – 2010. – № 2. – С. 22-23.

8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С. М. Дроговод, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун [и др.]. – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

9. Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № u 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.

10. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

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

12. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. Выпуск. – С. 49-50.

13. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

14. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

15. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4(89). – С. 89-92.

References

1. Lyagina I. A., Korneva T. K., Golovenko O. V. [et al.]. Characteristics of intestinal microflora in patients with ulcerative colitis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 18(2): 48-54.

2. Egorova S. Yu., Garkava K. G., Kudryavtseva V. E. Individual changes of the cytokine status depending on microbiota of colon in patients with ulcerative colitis. *Medichna khimiya*. 2010; 12(1): 105-108.

3. Kozlova I. V., Volkov S. V. Clinical significance of functional and structural changes of intestine in chronic cholecystitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2007; 85(10): 52-55.

4. Münch A., Ström M., Söderholm J. D. Dihydroxy bile acids increase mucosal permeability and bacterial uptake in human colon biopsies. *Scand. J. Gastroenterol*. 2007; 42(10): 1167-1174.

5. Ternovskaya L. N., Gapon M. N., Khishtova N. S. [et al.]. Features of microbiota of colon in people with dysfunctional disorders of biliary tract. *ZhMEI*. 2009; 3: 89-92.

6. Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. Antimikrobnaya funktsiya pecheni [The antimicrobial function of liver]. *Odessa, KP OGT, 2011:141*.

7. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [et al.]. The experimental methods of restoration and estimation of the degree of dysbiosis in oral tissues. *Visnyk stomatologii*. 2010; 2: 22-23.

8. Drogovod S. M., Sal'nikova S. I., Skakun N. P. [et al.]. Metodicheskie rekomendatsii po eksperimental'nomu izucheniyu zhelchegonnoy, kholespazmoliticheskoy, kholelitiiaznoy i gepatoprotekturnoy aktivnosti novykh lekarstvennykh sredstv [Guidelines for the experimental study of the choleric, spasmolytic, cholelithiastic and hepatoprotective activity of new drugs]. *Kiev, FKMZ Ukrainy, 1994: 46*.

9. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. *Bul. № 15*.

10. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
11. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.
12. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue : 49-50.
13. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
14. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v medicobiologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.
15. Levitsky A. P. The application of antidysbiotic preparations in stomatology. Visnyk stomatologii. 2014; 4(89): 89-92.

Работа поступила в редакцию 09.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 612.397.23+577.16+613.2

А. П. Левицкий, И. В. Ходаков

ВЛИЯНИЕ КОКОСОВОГО МАСЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ БЕЗЖИРОВОЙ РАЦИОН

ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)
65026, г. Одесса, ул. Ришельевская, 11. E-mail: flavan@mail.ru

Summary. Levitsky A. P., Khodakov I. V. **INFLUENCE OF COCONUT OIL ON THE CONTENT OF ESSENTIAL FATTY ACIDS IN RATS FED WITH A FAT-FREE DIET.** The objective: To determine the effect of coconut oil on the content of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in rats fed with a fat-free diet (FFD). Materials and Methods: FFD was prepared according to Eggumu [1977]. Coconut oil was introduced into FFD in an amount of 5% (instead of 5% starch). Rats were fed for 21 days. Fatty acids content was determined in the liver, serum and visceral adipose tissue by gas chromatography (GC). Results: The presence of all 5 essential fatty acids: C_{18:2}, C_{18:3}, C_{20:4}, C_{20:5} and C_{22:6} was found in the liver and in the blood serum of FFD treated rats. Intake of coconut oil reduced the content of PUFA in the liver by 2 - 5 times and it influenced less on their content in the blood serum and visceral fat. Conclusion: Coconut oil reduced the PUFA content in the liver of rats, possibly due to the inhibition of endogenous biosynthesis.

Key words: fat-free diet, coconut oil, fatty acids, the liver, the visceral fat.

Реферат. Левицкий А. П., Ходаков И. В. **ВЛИЯНИЕ КОКОСОВОГО МАСЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ БЕЗЖИРОВОЙ РАЦИОН.** У крыс на безжировом рационе в печени, в сыворотке крови определяются все незаменимые жирные кислоты, что свидетельствует об их эндогенном биосинтезе. Ввод кокосового масла снижает содержание этих кислот в печени, по-видимому, за счет торможения их биосинтеза.