

**А. П. Левицкий, В. Л. Васюк\*, Е. М. Левченко\*\*, С. А. Демьяненко\*\*\***

*Государственное учреждение “Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
НАМН Украины”, 65026 Одесса*

*\*Буковинский государственный медицинский университет МЗ Украины, 58002 Черновцы*

*\*\*Коммунальное учреждение “Одесская областная клиническая больница”, 65123 Одесса*

*\*\*\*Медицинская академия им. С. И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО “Крымский  
федеральный университет им. В. И. Вернадского”, 95006 Симферополь*

## **ВЛИЯНИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

Высокожировая диета в сочетании с введением линкомицина вызывает развитие стеатогепатита. Введение антидисбиотических средств (про- и пребиотиков) оказывает лечебный эффект.

**Ключевые слова:** стеатогепатит, дисбиоз, антидисбиотические средства, пробиотики, пребиотики.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) встречается у 2-4 % населения [14], что для Украины составляет 1-2 млн человек. НАСГ развивается в результате ожирения печени, определяемого в настоящее время как неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), которая встречается у 10-40 % населения [14]. НАЖБ развивается в 4 стадии: стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз. Причинами НАЖБ являются повышенное потребление жиров [21] и наличие дисбиоза [20], которые вызывают развитие инсулинорезистентности. Последний синдром лежит в основе патогенеза сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, ожирения и атеросклероза [4].

Исходя из данных о важной роли дисбиоза в патогенезе НАЖБ, нами было предложено использовать антидисбиотические средства (АДС) для профилактики стеатогепатита, в частности, такие препараты, как про- и пребиотики [9].

В последнее время было предложено использовать в качестве АДС комплексный препарат Квертулин, содержащий биофлавоноид кверцетин, пребиотик инулин и цитрат кальция [11]. Для уси-

ления иммуностимулирующих свойств к Квертулину мы добавили Имудон [16] и назвали этот препарат “Квертулидон” [12].

Целью настоящего исследования стало определение лечебной эффективности при экспериментальном стеатогепатите сочетанного применения оральных аппликаций Квертулидона и мультипробиотика “Симбитер”.

**Материал и методы исследования.** Опыты были проведены на 24 8-месячных самцах белых крыс линии Вистар массой тела ( $200 \pm 15$ ) г, подразделенных на 3 группы: 1 — контроль, 2 и 3 — экспериментальная модель стеатогепатита (ЭСГ), 3 группа получала оральные аппликации гелей “Квертулидон” и “Симбитер” по 0,3 мл на крысу ежедневно в течение 21 дня.

Экспериментальный стеатогепатит вызывали путем содержания крыс на высокожировом рационе (+25 % к стандартному комбикорму смеси пальмового масла и термообработанной соевой муки в соотношении 1:1) и воспроизведения кишечного дисбиоза (линкомицин с питьевой водой

А. П. Левицкий — зам. директора института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины по научной работе, чл.-корр. НААН Украины (flavan@mail.ru)

В. Л. Васюк — доцент каф. терапии Буковинского государственного медицинского университета, к.м.н.

Е. М. Левченко — зам. главного врача Одесской областной клинической больницы, к.м.н., доцент

С. А. Демьяненко — зав. кафедрой стоматологии и ортодонтии медицинской академии им. С. И. Георгиевского, д.м.н.

из расчета 70 мг/кг массы тела в течение первых 5 дней) [17].

Фитогель “Квертулидон” (квертулин — 3 %, “Иммудон” — 8 мг, экстракт мяты — 10 %, натрия бензоат — 2 %, ментол — 0,1 %, карбоксиметилцеллюлозы натриевая соль — 4 %, вода дистиллированная — до 100 %). РЦ У 20.4-13903778-032/8:2015 и ТУ У 20.4-13903778-032:2012, производства ООО “Биохимтех” (Одесса).

Пробиотик фитогель “Симбитер” (ацидофильный, концентрированный) производства ООО фирма “О. Д. Пролисок” с. В. Вильшанка Васильковского р-на Киевской обл.) — 10 %, экстракт мяты — 10 %, натрия бензоат — 2 %, карбоксиметилцеллюлозы натриевая соль — 4 %, вода дистиллированная — до 100 %). РЦ У 20.4-13903778-032/2:2012 и ТУ У 20.4-13903778-032:2012, производства ООО “Биохимтех”, Одесса. В состав симбиотика “Симбитер” входят также лактобациллы и лактококки  $6 \cdot 10^{10}$  КОЕ/г, бифидобактерии  $1 \cdot 10^{10}$  КОЕ/г и уксуснокислые бактерии  $1 \cdot 10^6$  КОЕ/г [1].

Умерщвление животных осуществляли на 22-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Сыворотку крови и ткань печени хранили до исследования при  $-30^\circ\text{C}$ .

В гомогенате печени (50 мг/мл 0,05 М трис-НСI буфера рН 7,5) определяли уровень маркеров воспаления [7]: содержание малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [15] и активность эластазы по гидролизу синтетического субстрата [13]. Определяли, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [10], активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [2], активность лизоцима бактериолитическим методом [6], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима — степень дисбиоза по А. П. Левицкому [8]. Кроме того, в печени определяли уровень общего холестерина (ОХ) [19] и триглицеридов (ТГ) [5].

В сыворотке крови определяли уровень печеночных маркеров: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) [3] и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [10], уровень ОХ и ТГ.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в соответствии с рекомендациями [18]. Для расчета достоверности различий использовали *t*-критерий Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** У крыс с ЭСГ в печени отмечено повышение уровня холестерина (на 25,6 %), а в сыворотке крови — достоверный рост его уровня (на 32,6 %). Применение АДС несколько снижает уровень холестерина в печени и в сыворотке крови, однако в обоих случаях

$P > 0,05$  (рис. 1). При этом достоверно на 16,3 % повышается уровень ТГ в печени и на 83,0 % в сыворотке крови (см. рис. 1). Оральные аппликации антидисбиотических средств (гели “Квертулидон” и “Симбитер”) достоверно снижают их уровень как в печени, так и в сыворотке крови.

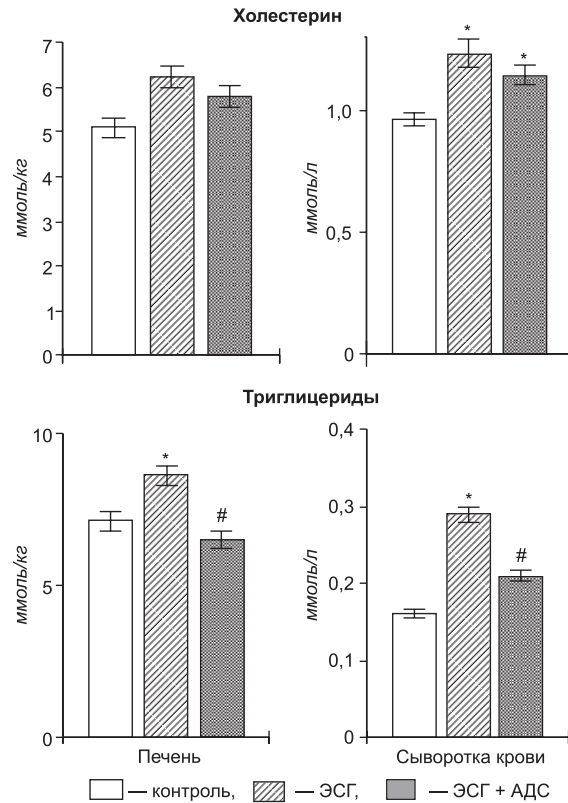


Рис. 1. Влияние АДС на уровень холестерина и триглицеридов в ткани печени и сыворотке крови у крыс с ЭСГ. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем, # —  $P < 0,05$  по сравнению с ЭСГ.

У крыс с ЭСГ достоверно возрастают маркеры воспаления — уровень МДА в печени (на 55,3 %), в сыворотке крови (на 15,2 %) и активность эластазы в печени (на 56,0 %), в сыворотке крови (на 53,1 %) (рис. 2). Применение АДС достоверно снижает уровень МДА в печени (на 59,2 %) и в сыворотке (на 9,4 %). Однако после оральных аппликаций АДС отмечена лишь тенденция к снижению активности эластазы как в печени, так и в сыворотке (см. рис. 2).

В сыворотке крови крыс с ЭСГ статистически достоверно повышается активность печеночных маркеров АЛТ и ЩФ на 41,5 % и на 73,7 %, соответственно. Оральные аппликации АДС лишь слегка снижают их уровень (рис. 3).

У крыс с ЭСГ на 50 % возрастает активность уреазы, что свидетельствует об увеличении мик-

робной обсемененности (рис. 4). Активность лизоцима, напротив, снижается на 60,4 %, свидетельствуя о существенном снижении уровня неспецифического иммунитета. После оральных аппликаций АДС отмечена лишь тенденция к снижению активности уреазы и к увеличению активности лизоцима. Рассчитанная по этим показателям степень дисбиоза в печени крыс с ЭСГ увеличивается в 3,8 раза. Оральные аппликации АДС достоверно снижают степень дисбиоза, однако не возвращают его к норме.

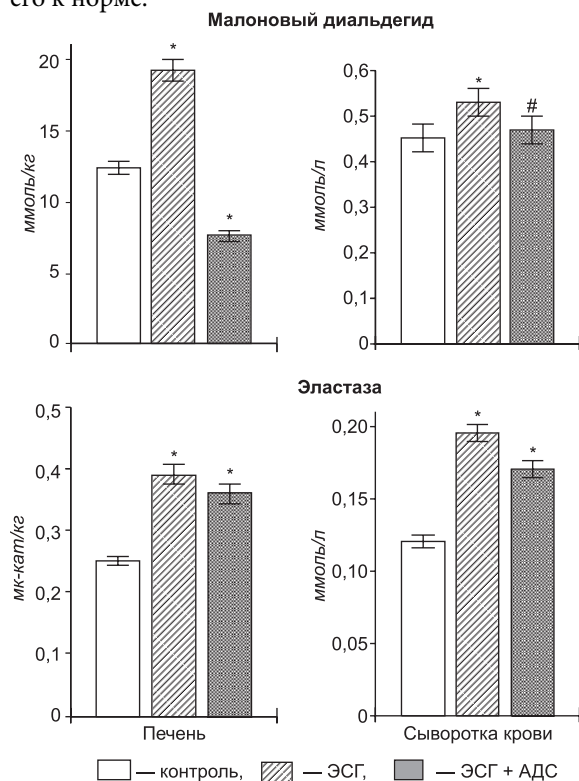


Рис. 2. Влияние АДС на уровень малонового диальдегида и активность эластазы в ткани печени и сыворотке крови у крыс с ЭСГ. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

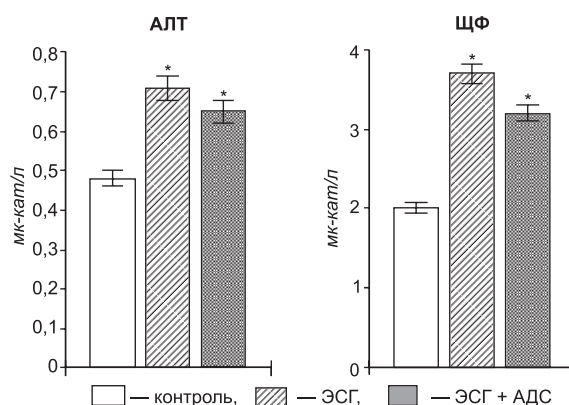


Рис. 3. Влияние АДС на активность АЛТ и ЩФ в сыворотке крови у крыс с ЭСГ. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

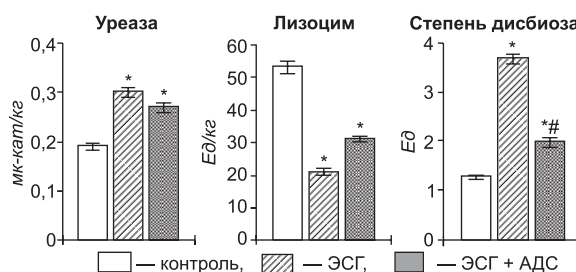


Рис. 4. Влияние АДС на активность уреазы, уровень лизоцима в сыворотке крови и степень дисбиоза у крыс с ЭСГ. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем, # —  $P < 0,05$  по сравнению с ЭСГ.

### Выводы

1. Высокожировой рацион и введение антибиотика вызывают развитие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).
2. НАСГ сопровождается развитием в печени дисбиоза.
3. Антидисбиотические средства (про- и пребиотики, иммуностимуляторы) оказывают лечебно-профилактическое действие при НАСГ.

### Список использованной литературы

1. Воронкова А. В., Смаглюк Л. В., Левицкий А. П. Лечебно-профилактическое действие симбиотика «Симбистер» при экспериментальном стоматите // Украинський стоматологічний альманах. — 2013. — № 1. — С. 5-7.
2. Гаврикова Л. М., Сегень И. Т. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. — 1996. — Спец. выпуск. — С. 49-50.
3. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике // [3-е изд.]. — Одесса: Экология, 2005. — 616 с.
4. Егорова Е. Г. Инсулинорезистентность — основа метаболического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 8-13.
5. Інструкція до набору реактивів для визначення тригліцеридів у сироватці і плазмі крові ензиматичним колориметричним методом / ТУ У 24.4-24607793-020-2003.
6. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. — Одесса: КП ОГТ, 2005. — 74 с.
7. Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. и др. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. — Одесса: КП ОГТ, 2010. — 16 с.

8. *Левицкий А. П., Деньга О. В., Селиванська І. О. та ін.* Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин. Патент на корисну модель № 43140. МПК 2009 G01N 33/48. № 2 008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.
9. *Левицкий А. П., Левченко Е. М., Васюк В. Л.* Гепатопротекторное действие антидисбиотических препаратов при экспериментальном метаболическом синдроме // Журн. НАМН Украины. — 2014. — 20, № 4. — С. 478-482.
10. *Левицкий А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. и др.* Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации. — К.: ГФЦ, 2005. — 50 с.
11. *Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. и др.* Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор. — Одесса: КП ОГТ, 2012. — 20 с.
12. *Левицкий А. П., Селиванская И. А., Иванов В. С. и др.* Лечебное действие препарата “Квертулин” на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии // Бюллетень XIV чтений им. В. В. Подвысоцкого. — Одесса: Феникс, 2015. — С. 113-114.
13. *Левицкий А. П., Стефанов А. В.* Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации. — К.: ГФЦ, 2002. — 15 с.
14. *Мехтиев С. Н., Гринкевич В. Б., Кравчук Ю. А. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2008. — № 2. — С. 29-37.
15. *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.
16. *Сысоев Н. П., Каладзе Н. Н.* Оценка эффективности местной иммунокорректирующей терапии препаратом имудон в комплексном лечении заболеваний пародонта у детей с ревматоидным артритом // Современная стоматология. — 2004. — № 1. — С. 60-62.
17. *Ткачук В. В., Величко В. І., Левченко О. М. та ін.* Вплив дисбіозу на стан печінки та ліпідного обміну шурів, які отримували високожировий раціон // Одеський мед. журн. — 2014. — № 2(142). — С. 27-31.
18. *Трухачева Н. В.* Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 379 с.
19. *Холестерин.* Ферментативный-фотометрический метод с холестерин-оксидазой (пероксидазой) / РТ МД11-15796482-001. — 2003.
20. *Cani P. D., Biliboni R., Knauf C. et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // Diabetes. — 2008. — 57, № 6. — P. 1470-1481.
21. *Uetake Y., Ikeda H., Irie R. et al.* High-salt in addition to high-fat diet may enhance inflammation and fibrosis in liver steatosis induced by oxidative stress and dyslipidemia in mice // Lipids in Health and Disease. — 2015. — 14, № 6. — P. 1-8.

Получено 10.01.2016

## ВПЛИВ АНТИДИСБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

А. П. Левицький, В. Л. Васюк\*, О. М. Левченко\*\*, С. О. Дем'яненко\*\*\*

Державна установа “Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України”, 65026 Одеса

\*Буковинський державний медичний університет, 58002, Чернівці

\*\*Коммунальна установа “Одеська обласна клінічна лікарня”, 65123 Одеса

\*\*\*Медична академія (структурний підрозділ) ФДАОЗ ВО “Кримський федеральний університет ім. В. І. Вернадського”, 95006 Сімферополь

Високожирова дієта у сполученні з введенням лінкоміцину викликає розвиток стеатогепатиту. Введення антидисбіотичних засобів (про- і пребіотиків) здійснює лікувальний ефект.

## INFLUENCE OF ANTIDYSBIOTIC DRUGS ON THE LIVER OF RATS WITH EXPERIMENTAL NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS

A. P. Levitsky, V. L. Vasjuk\*, E. M. Levchenko\*\*, S. A. Dem'janenko\*\*\*

State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery NAMS of Ukraine”, 65026 Odessa

\*Municipal Institution “Odessa Regional Hospital”, 65123 Odessa

\*\*Bukovinian State University, 58002 Chernivtsi

\*\*\*The Medical Academy in Vernadsky Crimea Federal University, 95006 Simferopol

High-fat diets combined with the introduction of lincomycin causes the development of steatohepatitis. Introduction antidysbiotic drugs (pro- and prebiotics) has a therapeutic effect.