

УДК 517.112:612.8+615.462.03

А. П. Левицкий¹, В. И. Величко², В. В. Ткачук², Е. М. Левченко³

ВЛИЯНИЕ КВЕРТУЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С ДИСБИОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВОЙ РАЦИОН

¹ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)

²Одесский национальный медицинский университет

³КУ «Одесская областная клиническая больница»

Реферат. А. П. Левицкий, В. И. Величко, В. В. Ткачук, Е. М. Левченко. **ВЛИЯНИЕ КВЕРТУЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С ДИСБИОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ВЫСОКОЖИРОВОЙ РАЦИОН.** Сочетание дисбиоза с ВЖР увеличивает живую массу животных содержание триглицеридов (ТГ) и холестерина в печени и в сыворотке крови, а также способствует развитию воспалительно-дистрофических процессов в печени. Квертулин несколько снижает прирост живой массы и содержание ТГ в печени, достоверно снижает уровень ТГ в сыворотке крови, предупреждает развитие воспалительно-дистрофических процессов в печени.

Ключевые слова: дисбиоз, стеатоз печени, высокожировой рацион, Квертулин, холестерин.

Реферат. А. П. Левицкий, В. И. Величко, В. В. Ткачук, О. М. Левченко. **ВПЛИВ КВЕРТУЛІНУ НА ВМІСТ ЛІПІДІВ В ПЕЧІНЦІ І В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ДИСБІОЗОМ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВИСОКОЖИРОВИЙ РАЦІОН.** Сумісна дія дисбіозу і ВЖР збільшує живу масу тварин, вміст тригліцеридів (ТГ) і холестерину в печінці та в сироватці крові, а також сприяє розвитку запально-дистрофічних процесів в печінці. Квертулін дещо знижує приріст живої маси і вміст ТГ в печінці, достовірно знижує рівень ТГ в сироватці крові, попереджає розвиток запально-дистрофічних процесів в печінці.

Ключові слова: дисбіоз, стеатоз печінки, високожировий раціон, Квертулін, холестерин.

Summary. A. P. Levitsky, V. I. Velichko, V. V. Tkachuk, E. M. Levchenko. **THE INFLUENCE OF QUERTULIN ON THE CONTENTS OF LIPIDS IN LIVER AND BLOOD SERUM OF RATS WITH DYSBIOSIS, KEPT ON HIGHLY FAT DIET.** The combination of dysbiosis with HFD increases the live weight of animals, the contents of triglycerides (TG) and cholesterol in liver and blood serum, as well favors the development of inflammatory dystrophic processes in liver. Quertulin reduces the growth of live weight and the contents of TG in liver a little bit, really reduces the level of TG in blood serum, prevents the development of inflammatory dystrophic processes in liver.

Key words: dysbiosis, liver steatosis, highly fat diet, Quertulin, cholesterol.

Введение. Почти у 70 % лиц с ожирением наблюдается повышенное отложение жира (триглицеридов) в паренхиме печени, получившее название стеатоза печени [1-4]. Последний в силу разных причин приводит к развитию воспалительно-дистрофических процессов (стеатогепатит), заканчивающихся очень часто фиброзом и затем циррозом печени [5-7].

Стеатогепатит чаще всего развивается на фоне дисбиотических нарушений кишечника, при которых ведущую роль играет кишечный эндотоксин (липополисахарид, ЛПС) [8-10].

Гепатопротекторное действие при различных гепатитах оказывают биофлавоноиды и, прежде всего, кверцетин [11]. Однако ряд исследований не смогли определить влияние кверцетина на содержание триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови и в печени [12, 13].

В то же время, сочетание кверцетина, пребиотика инулина и цитрата кальция (препарат «Квертулин» [14]) снижает содержание ТГ и в сыворотке крови, и в печени крыс, получавших инъекции ЛПС [15].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния Квертулина на содержание липидов в печени и сыворотке крови крыс, у которых вызывали кишечный дисбиоз на фоне высокожирового рациона (ВЖР).

Материалы и методы исследования

В работе были использованы следующие материалы: антибиотик линкомицин в ампулах производства ЗАО «Фармацевтическая компания «Здоровье» (г. Харьков), полнорационный комбикорм для крыс производства НПА «Одесская биотехнология», масло подсолнечное нерафинированное, препарат «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология»; остальные реактивы – отечественного или импортного производства квалификации «х.ч.» или «ч.д.а.».

Эксперименты были проведены на 18 белых крысах линии Вистар (самцы, 6 месяцев, средняя масса 354 ± 11 г), которые были распределены в 3 равных группы: 1-ая – норма, 2-ая – получавшие дополнительно к корму 15 % подсолнечного масла (высокожировой рацион, ВЖР) + антибиотик линкомицин в течение 5 дней с питьевой водой в дозе 60 мг/кг [16] и 3-я – (аналогична 2-й – ВЖР+дисбиоз) получавшие с первого дня опыта с кормом препарат Квертулин в дозе 300 мг/кг.

Эвтаназию животных осуществляли на 22-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. В крови определяли содержание лейкоцитов и клеточный состав [17]. Получали сыворотку крови и часть печени, которые хранили до исследования при температуре -30°C .

В сыворотке крови и в гомогенате печени определяли содержание ТГ ферментативным методом [18], содержание холестерина ферментативным методом [19]; в сыворотке крови определяли также содержание билирубина [20], активность аланинтрансаминазы (АЛТ) [20] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [21].

Результаты и их обсуждение

На рисунке представлены результаты определения прироста живой массы крыс, которые показывают, что сочетание ВЖР с дисбиозом значительно увеличивает прирост живой массы, которая несколько снижается у крыс, получавших Квертулин.

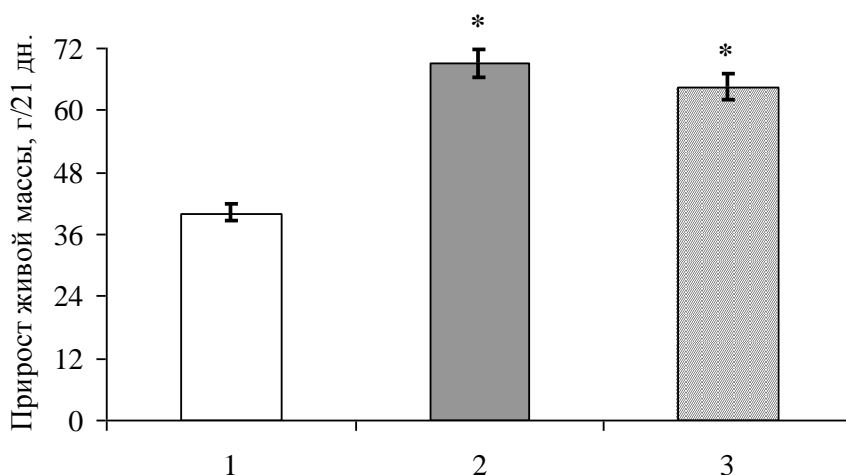


Рис. Влияние Квертулина на прирост живой массы крыс с дисбиозом, получавших ВЖР (1 – норма, 2 – ВЖР+дисбиоз; 3 – ВЖР+дисбиоз+Квертулин)

По-видимому, кратковременность эксперимента не позволила получить достоверные результаты действия Квертулина.

В таблице 1 представлены результаты определения содержания липидов в печени крыс, которые свидетельствуют о том, что сочетание ВЖР и дисбиоз не только увеличивает живую массу животных, но и значительно увеличивает содержание липидов в печени (на 30-70 %). Квертулин снижает содержание липидов в печени, однако, из-за непродолжительности эксперимента в обоих случаях $p > 0,05$.

Таблица 1
Влияние Квертулина на содержание липидов в печени крыс с дисбиозом, получавших ВЖР

№№ п/п	Группы	ТГ, ммоль/кг	Холестерин, ммоль/кг
1	Норма	6,93±0,34	5,20±0,39
2	ВЖР + дисбиоз	9,92±0,67 $p < 0,05$	9,90±0,85 $p < 0,01$
3	ВЖР + дисбиоз + Квертулин 300 мг/кг	9,23±0,39 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	8,23±0,67 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$

Дисбиоз на фоне ВЖР также увеличивает содержание липидов в сыворотке крови (на 30-50 %), а Квертулин снижает достоверно лишь содержание ТГ (табл. 2).

Таблица 2
Влияние Квертулина на содержание липидов в сыворотке крови крыс с дисбиозом, получавших ВЖР

№№ п/п	Группы	ТГ, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л
1	Норма	0,35±0,05	0,64±0,04
2	ВЖР + дисбиоз	0,46±0,01 $p < 0,05$	0,95±0,02 $p < 0,05$
3	ВЖР + дисбиоз + Квертулин	0,39±0,01 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	0,92±0,04 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$

Сочетание ВЖР с дисбиозом достоверно увеличивает в сыворотке крови активность АЛТ и ЩФ (табл. 3), что может свидетельствовать о развитии гепатита. Квертулин снижает уровень печеночных маркеров, указывающий на его гепатопротекторное действие, описанное нами ранее [14].

Таблица 3
Влияние Квертулина на уровень печеночных маркеров в сыворотке крови крыс с дисбиозом, получавших ВЖР

№№ п/п	Группы	Билирубин, ммоль/л	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1	Норма	4,01±0,59	0,29±0,04	2,13±0,09
2	ВЖР + дисбиоз	4,87±0,61 $p > 0,3$	0,44±0,02 $p < 0,01$	5,45±0,46 $p < 0,01$
3	ВЖР + дисбиоз + Квертулин	4,37±0,38 $p > 0,6$ $p_1 > 0,6$	0,36±0,01 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	4,60±0,47 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Важно также отметить, что Квертулин существенно изменяет клеточный состав крови крыс с дисбиозом, получавших ВЖР (табл. 4). Так, содержание нейтрофилов снижается, а содержание лимфоцитов возрастает. Это может свидетельствовать об

изменении состояния неспецифической и специфической иммунных систем организма в сторону усиления последней.

Таблица 4

Влияние Квертулина на содержание лейкоцитов и клеточный состав крови крыс с дисбиозом, получавших ВЖР

№№ п/п	Группы	Норма	ВЖР+дисбиоз	ВЖР+дисбиоз + Квертулин
1	Лейкоциты	12,2±1,9	11,7±0,6 p>0,05	11,6±0,6 p>0,5 p ₁ >0,9
2	Состав клеточный, %			
	– нейтрофилы палочкоядерные	1,86±0,40	1,67±0,33 p>0,05	1,00±0,26 p>0,05 p ₁ >0,05
	– палочки сегментоядерные	30,1±3,1	28,5±5,0 p>0,05	21,5±3,0 p<0,05 p ₁ >0,05
	– моноциты	10,30±0,97	8,17±1,10 p>0,05	9,67±0,92 p>0,5 p ₁ >0,3
	– лимфоциты	49,2±2,7	57,7±4,3 p>0,05	64,6±2,9 p<0,01 p ₁ >0,05
	– эозинофилы	8,16±0,90	4,00±0,51 p<0,01	3,33±0,84 p<0,01 p ₁ >0,3

Для окончательного суждения об эффективности лечебно-профилактического действия Квертулина при развитии стеатогепатита необходимы дополнительные эксперименты, предусматривающие более продолжительные сроки наблюдений.

Выводы

1. Дисбиоз в сочетании с ВЖР увеличивает прирост живой массы крыс и содержания липидов в печени (стеатоз) и в сыворотке (гиперлипемия).
2. Квертулин несколько снижает прирост живой массы, достоверно снижает содержание ТГ в сыворотке, проявляет тенденцию к снижению уровня ТГ в печени.
3. Квертулин оказывает гепатопротекторное и иммуномодулирующее действие.

Литература:

1. Browning J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / J.D. Browning, J.D. Horton // J. Clin. Invest. – 2004. – v. 114, № 1. – P. 147-152.
2. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non-alcoholic fatty liver disease / K.L. Donnelly, C.J. Smith, S.J. Ichwarzenberg [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – v. 115, P. 1139-1142.
3. Северов М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени / М.В. Северов // Клин. фармакология и терапия. – 2008. – т. 17, № 1. – С. 11-15.
4. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – № 1. – С. 55-64.
5. Van der Kleij D. Control of inflammatory diseases by pathogens: lipids and the immune system / D. Van der Kleij, M. Yazdanbakhsh // Eur. J. Immunol. – 2003. – v. 33. – P. 2953-2963.
6. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003. – v.112. – P. 1796-1808.
7. Day C.P. From fat to inflammation / C.P. Day // Gastroenterology. – 2006. – v. 130. – P. 207-210.

8. Portolés M.T. The induction of lipid peroxidation by E. coli lipopolysaccharide in rat hepatocytes as an important factor in the etiology of endotoxic liver damage / M.T. Portolés, M.J. Ainaga, R. Pagani // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1993. – v. 1158, № 3. – P. 287-292.

9. Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення / В.В. Амброскіна, Т.А. Крячок, О.П. Ларіонов [та ін.] // *Фізіол. журн.* – 2008. – т. 54, № 3. – С. 36-46.

10. О патогенетической взаимосвязи патоморфологических нарушений и активации процессов липопероксидации при эндотоксикозе / Т.А. Афанасьева, Н.П. Чеснокова, Г.Н. Маслякова [и др.] // *Патол. физиол. и экспер. терапия.* – 2009. – № 1. – С. 25-28.

11. Левицкий А.П. Сравнительное действие кверцетина, инулина и квертулина на состояние печени крыс после оральной аппликации липополисахарида / А.П. Левицкий, Е.М. Левченко, О.А. Макаренко // *Вісник морської медицини.* – 2013. – № 2 (59). – С. 34-38.

12. Nakamura Y. Effects of quercetin and rutin on serum and hepatic lipid concentrations, fecal steroid excretion and serum antioxidant / Y. Nakamura, S. Ishimitsu, Y. Tonogai // *J. Health. Sci.* – 2000. – 46, № 4. – P. 229-240.

13. Боріков О.Ю. Протективний ефект кверцетину щодо розвитку метаболічного синдрому, індукованого високожировою дієтою у оварієктомованих щурів / О.Ю. Боріков // *Проблеми ендокринної патології.* – 2010. – № 4. – С. 85-93.

14. Квертулин (вітамін Р, пребіотик, гепатопротектор) / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

15. 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 медицины.* – 2013. – № 1 (31). – С. 139-143.

16. Патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицкий А. П., Селіванська І. О., Цісельський Ю.В. [та ін.]. – № u200711609; заявл. 22.10.2007; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

17. Базарнова М.А. Клиническое исследование крови / М.А. Базарнова, Т.Л. Сакун // В кн.: *Руководство по клинической лабораторной диагностике (часть 2).* – К.: Вища школа, 1982. – С. 35-52.

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

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

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

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

Работа поступила в редакцию 22.11.2013 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования