

Levitsky A. P., Tkachuk V. V., Velichko V. I., Vasyuk V. L. Профилактика ожирения и неалкогольного стеатогепатита у крыс антидисбиотическим средством = Prevention and treatment effect of antidysbiotic formulation on obesity and nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(4):281-286. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.50200> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3471>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 20.03.2016. Revised 17.04.2016. Accepted: 17.04.2016.

УДК 517.112:612.8+615.462

ПРОФИЛАКТИКА ОЖИРЕНИЯ И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У КРЫС АНТИДИСБИОТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ

А. П. Левицкий¹, В. В. Ткачук², В. И. Величко², В. Л. Васюк³

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

e-mail: flavan@mail.ru

²Одесский национальный медицинский университет (Украина)

³Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы, Украина)

Резюме

Сочетание высокожирового рациона и кишечного дисбиоза вызывает у крыс развитие ожирения и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Введение антидисбиотического средства «Квертулин» (кверцетин + инулин + цитрат кальция) предотвращает развитие ожирения и НАСГ.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольный стеатогепатит, липиды, высокожировое питание, дисбиоз, антидисбиотическое средство.

PREVENTION AND TREATMENT EFFECT OF ANTIDYSBIOTIC FORMULATION ON OBESITY AND NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS IN RATS

A. P. Levitsky¹, V. V. Tkachuk², V. I. Velichko², V. L. Vasyuk³

¹SE«The Institute of Stomatology of the National academie of medical science of Ukraine»

(Odessa, Ukraine) e-mail: flavan@mail.ru

²Odessa National Medical University (Ukraine)

³Bukovina State Medical University (Chernovtsy, Ukraine)

Abstract

Aim: To determine of prevention and treatment effect of antidysbiotic formulation on obesity and NASH in rats.

Methods: The experimental obesity and NASH were induced by feeding rats with a high fat diet (HFD) (fodder, plus 15 % sunflower oil – 40 days) and driaking water with lincomycin at a dose of 60 mg/kg day for 5 days. The duration of experiment was 41 days. One group of rats received HFD and lincomycin, received antidysbiotic formulation Quertulin (quercetine + inuline + Ca-citrate) in dose 300 mg/kg 40 days. Determined morphometric parameters like body mass, body mass index, content of triglyceride (TG) and cholesterine (Ch) of liver and serum cjntent of bilirubine and activity of ALT and in serum, alkaline phosphatase (AP).

Results: At obesity and NASH body mass, body mass index, content of TR, Ch, in liver and serum were increased; in serum content to bilirubine and activity to ALT and AP were increased. Taking quertulin normalized morphometric and biochemic indexis in liver and serum.

Conclusion: Antidysbiotic formulation quertulin made of prevention and treatment effect on obesity and NASH.

Key words: obesity, nonalcoholic steatohepatitis, lipids, high fat nutrition, dysbiosis, antidysbiotic formulation.

Введение

В ряде работ показано, что в развитии ожирения и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) существенную роль играют, по крайней мере, два основных фактора: высокое содержание в рационе жира (высокожировой рацион, ВЖР) и наличие кишечного дисбиоза [1-4]. Установлено также, что антидисбиотические средства, к которым относятся про- и пребиотики, иммуностимуляторы, селективные антимикробные средства [5], обладают способностью предупреждать развитие как ожирения, так и НАЖБП [6, 7].

Целью настоящего исследования стало определение лечебно-профилактического действия при экспериментальном ожирении и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) нового комплексного антидисбиотического средства квертулин, содержащего биофлавоноид кверцетин, пребиотик инулин и цитрат кальция [8]. Состав такой композиции обусловлен тем, что кверцетин обладает гепатопротекторными свойствами [9], инулин – один из наиболее эффективных пребиотиков [10], а цитрат оказывает биоэнергетическое действие [11].

Материалы и методы исследования

В работе были использованы масло подсолнечное рафинированное, антибиотик линкомицин, угнетающий рост пробиотических бактерий [12] и антидисбиотическое средство «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология» (Украина).

Опыты были проведены на 18 белых крысах линии Вистар (самцы, 8 месяцев, живая маса 230-235 г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – норма, получала стандартный комбикорм для лабораторных животных (содержание жира 7,2 %); 2-ая и 3-я группа получали ВЖР (за счет ввода в состав комбикорма 15 % подсолнечного масла) и у них вызывали кишечный дисбиоз путем ввода в состав питьевой воды линкомицина из расчета 60 мг/кг живого веса [13]. Воду с линкомицином крысы получали с первого дня опыта в течение 5 дней. Крысам 3-й группы давали per os порошок препарата «Квертулин» в дозе 300

мг/кг в течение 40 дней. Эвтаназию животных осуществляли на 41-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В сыворотке крови и в гомогенате печени определяли содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) ферментативными методами [14], содержание билирубина [15], активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) [15] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [15].

Морфометрические показатели (живая масса, длина тела) определяли в первый день опыта и на 41-й день. По этим показателям рассчитывали прирост живой массы, а также индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ} = P/l^2_{\text{см}}, \text{ где } P - \text{ живая масса в граммах, а } l - \text{ длина тела в см.}$$

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты определения морфометрических показателей, а также уровень ТГ в сыворотке крови. Из этих данных видно, что у крыс, получавших ВЖР на фоне кишечного дисбиоза, достоверно увеличиваются прирост живой массы и показатель ИМТ, свидетельствующие о развитии ожирения. У крыс, получавших квертулин, живая масса увеличилась незначительно, а ИМТ мало отличался от показателя нормы. При этом у крыс с ожирением в 2 раза возросло содержание ТГ в сыворотке крови, которое достоверно (почти до нормы) снижалось у крыс, получавших квертулин.

Таблица 1

Влияние квертулина на развитие ожирения у крыс, получавших высокожировой рацион (ВЖР) на фоне кишечного дисбиоза в течение 40 дней ($M \pm m$, $n=6$ во всех группах)

Показатели	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 3
	Норма	ВЖР+дисбиоз	ВЖР+дисбиоз +квертулин
Масса тела, г	294,3±12,0	348,6±11,6 $p < 0,05$	301,4±8,5 $p > 0,6; p_1 < 0,05$
Прирост живой массы, г за 40 дней	63,9±3,3	115,1±4,2 $p < 0,01$	70,1±3,4 $p > 0,1; p_1 < 0,01$
Длина тела, см	19,6±0,4	19,2±0,3 $p > 0,3$	19,6±0,4 $p = 1; p_1 > 0,3$
ИМТ, г/см ²	0,76±0,03	0,95±0,06 $p < 0,05$	0,78±0,05 $p > 0,3; p_1 < 0,05$
Содержание ТГ в сыворотке, ммоль/л	0,32±0,03	0,69±0,04 $p < 0,001$	0,40±0,03 $p > 0,05; p_1 < 0,001$

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p_1 – в сравнении с гр. 2.

В таблице 2 представлены данные, свидетельствующие о развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у крыс, получавших ВЖР на фоне кишечного дисбиоза. В печени наблюдалось двукратное увеличение содержания ТГ и ОХ, свидетельствующее о стеатозе, а в сыворотке крови в 2,3-3 раза возрос уровень «печеночных» маркеров – содержание

билирубина и активность АЛТ и ЩФ, свидетельствующие о развитии гепатита, а именно, стеатогепатита. Применение квертулина достоверно снижало в печени содержание липидов, а в сыворотке – уровень «печеночных» маркеров, хотя и не возвращало их к норме.

Таблица 2

Влияние квертулина на состояние печени у крыс, получавших ВЖР на фоне кишечного дисбиоза в течение 40 дней ($M \pm m$, $n=6$ во всех группах)

Показатели	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 3
	Норма	ВЖР+дисбиоз	ВЖР+дисбиоз +квертулин
Содержание ТГ в печени, ммоль/кг	6,10±0,25	12,96±0,54 $p < 0,001$	8,71±0,42 $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$
Содержание холестерина в печени, ммоль/кг	5,05±0,30	10,03±0,84 $p < 0,01$	7,92±0,58 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
Содержание билирубина в сыворотке, ммоль/л	3,15±0,39	6,99±0,60 $p < 0,01$	4,55±0,41 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$
Активность АЛТ в сыворотке, мк-кат/л	0,23±0,03	0,54±0,05 $p < 0,001$	0,31±0,03 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$
Активность ЩФ в сыворотке, мк-кат/л	2,24±0,08	7,11±0,17 $p < 0,001$	3,52±0,12 $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$

Примечания: см. табл. 1.

Таким образом, антидисбиотическое средство квертулин способно предупредить развитие ожирения и в существенной степени снизить проявления стеатогепатита при высокожировом питании на фоне кишечного дисбиоза. Это дает основания рекомендовать прием квертулина для профилактики как ожирения, так и НАСГ.

Литература

1. Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Д. Фадеенко, Т. А. Соломенцева, К. А. Сытник [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2 (82). – С. 22-27.
2. Комшилова К. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 2(43). – С. 35-39.
3. Mechanismus underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice / F. Bäckhed, J. K. Manchester, C. F. Semenkovich [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2007. – v. 104, № 3. – P. 979-984.

4. Ткачук В. В. Состояние печени и липидного обмена при экспериментальном кишечном дисбиозе у крыс / В. В. Ткачук // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 3, т. 2 (41-II). – С. 109-113.
5. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 80-88.
6. Terminalia paniculata bark extract attenuates nonalcoholic fatty liver via down regulation of fatty acid synthase in high fat diet-fed obese rats / M. Ramgopal, B. S. Kruthika, D. Surekha [et al.] // Lipid Health Dis. – 2014. – v. 13, № 58. – P. 1-16.
7. Проблема дисбиоза и роль биофлавоноидов в патогенезе неинфекционных заболеваний / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. И. Аншукова [и др.] // В кн.: Бюллетень XIII чтений им. В. В. Подвысоцкого, 19-20 июня 2014 г. – Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2014. – С. 152-153.
8. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
9. Andersen O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications / O. M. Andersen, K. R. Markham. – Taylor and Francis CRC Press, 2005. – 1256 p.
10. Roberfroid M. B. Dietary fructans / M. B. Roberfroid, N. Delzenne // Annual Review of Nutrition. – 1998. – v. 18. – P. 117-143.
11. Григорян Р. Д. Энергетическая теория адаптации и патофизиология системных болезней / Р. Д. Григорян, Е. Г. Лябах // Патологія. – 2008. – т. 5, № 2. – С. 87.
12. 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.
13. Патент на корисну модель 31012 Україна, МПК (2006) А61Р 31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А.П., Селіванська І.О., Цісельський Ю. В. [та ін.]. – опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.
14. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н. У. Теца. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 128, 459-460.
15. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.М. Горячковский – [3-е изд.]. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

References

1. Fadeenko G. D., Solomentseva T. A., Sytnik K. A. [et al.]. Visceral obesity is predictor of atherogenesis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Suchasna gastroenterologiya. 2015; 2(82): 22-27.

2. Komshilova K. A., Troshina E. A. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: metabolic risks and their correction. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015; 2(43): 35-39.
3. Bäckhed F., Manchester J. K., Semenkovich C. F. [et al.]. Mechanismus underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2007; 104(3): 979-984.
4. Tkachuk V. V. State of the liver and lipid metabolism of intestinal dysbiosis in experimental rats. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2015; 2(41-II)(3): 109-113.
5. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. *Visnyk stomatologii*. 2014; 4(89): 80-88.
6. Ramgopal M., Kruthika B. S., Surekha D. [et al.]. *Terminalia paniculata* bark extract attenuates nonalcoholic fatty liver via down regulation of fatty acid synthase in high fat diet-fed obese rats. *Lipid Health Dis*. 2014; 13(58): 1-16.
7. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Anshukova O. I. [et al.]. The problem of dysbiosis and role of bioflavonoide in patogeneze of non-infectionic diseasis. V kn.: *Byulleten' XIII chteniy im. V. V. Podvysotskogo, 19-20 iyunya 2014*. Odessa, UkrNII meditsiny transporta 2014: 152-153.
8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor ["Querthulin", Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012:20.
9. Andersen O. M., Markham K. R. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. Tayler and Francis CRC Press, 2005: 1256.
10. Roberfroid M. B., Delzenne N. Dietary fructans. *Annual Review of Nutrition*. 1998; 18: 117-143.
11. Grigoryan R. D., Lyabakh E. G. The energetic theory of adaption and patophysiology of systemic diseasis. *Patologiya*. 2008; 5(2): 87.
12. 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.
13. Levitsky A. P., Selivanskaya I. A., Tsiselskiy Yu. V. [et al.]. The method of simulation of dysbiosis (dysbacteriosis). Patent of Ukraine 31012. IPC (2006) A61P 31/00. Publ.: 25.03.2008. Bul. № 6.
14. *Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov* [The encyclopedia of clinical laboratoric tests]. Red. N. U. Tica. Moskva: Labinform, 1997: 128, 459-460.
15. Goryachkovskiy A. M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.