

**Воронов П.П., Самойлик А.А., Лукивская О.Я., Белановская Е.Б.,  
Нарута Е.Е., Кирко С.Н., Буко В.У.  
КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ  
СТЕАТОГЕПАТИТЕ У КРЫС**

**ГУ «НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», г. Гродно, Беларусь**

*Актуальность.* Патогенез алкогольной болезни печени (АБП) многофакторный и включает в себя прямое токсическое действие этанола и продуктов его метаболизма, каскад цитокин-индуцированного повреждения печеночной ткани, обусловленный активацией клеток Купфера кишечными эндотоксинами и активацией звездчатых клеток. Активация звездчатых клеток является основным патогенетическим звеном фиброгенеза. Многие аспекты патогенеза и лечения АБП остаются неизученными. Диапазон применения гепатопротекторов четко не определен, результаты их эффективности при различных формах поражения печени противоречивы. В настоящее время изучается возможность терапевтического воздействия на звенья фиброгенеза с использованием комбинации гепатопротекторов для выявления их синергических эффектов, обнаружения новых свойств и применения в качестве терапии сопровождения, способной привести к улучшению качества жизни и переносимости базовой терапии.

*Цель.* Исследование влияния  $\omega$ -3 ПНЖК, УДХК и их комбинации на развитие алкогольного стеатогепатита (АСГ) у крыс, индуцированного высокожировой этанолсодержащей диетой (ЭСД), для чего использовалась базовая безэтанольная диета по Либеру-Де Карли (ЛДК).

*Результаты.* Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар с массой тела 180–200 г., которые были разделены на группы: 1-я – контроль вивария; 2-я – диета по ЛДК, 2 мес.; 3-я – ЭСД, 2 мес.; 4-я – ЭСД+ $\omega$ -3 ПНЖК (300 мг/кг), 2 мес.; 5-я – ЭСД+УДХК (40 мг/кг), 2 мес.; 6-я – ЭСД+УДХК (40 мг/кг)+ $\omega$ -3 ПНЖК (300 мг/кг), 2 мес. По окончании эксперимента животных декапитировали и в качестве объекта исследования использовали ткань печени и сыворотку крови.

Результаты морфометрии на печеночных срезах показали, что у животных, получавших ЭСД, относительная площадь суданофильной окраски (ОПС) печени увеличивалась более чем в 4 раза (см. табл.). Введение  $\omega$ -3 ПНЖК, УДХК и их комбинации достоверно уменьшало ОПС, указывая на снижение аккумуляции липидов в печени. В группе опытных животных, получавших  $\omega$ -3 ПНЖК, снижалось содержание триглицеридов в сыворотке крови, а комбинированное введение УДХК и  $\omega$ -3 ПНЖК достоверно снизило их содержание в печени. Также  $\omega$ -3 ПНЖК и комбинация УДХК+ $\omega$ -3 ПНЖК снижали активность АлАТ. Учитывая положительную динамику уровня триглицеридов в тестируемых образцах, морфометрические данные, снижение активности АлАТ, можно утверждать, что исследуемые препараты и их комбинация препятствуют развитию алкогольного стеатоза печени.

У животных контрольной группы сравнения, получавших ЭСД, в сыворотке крови достоверно повышалось содержание провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-6, как ответ неспецифических гуморальных факторов иммунной системы на стеатогенез в печеночной ткани. В это же время, у крыс, получавших ЭСД, уровень TNF- $\alpha$  в лимфоцитах печени был увеличен более чем в 3 раза по сравнению с интактной группой, а комбинация препаратов  $\omega$ -3 ПНЖК + УДХК достоверно снижала этот показатель. УДХК,  $\omega$ -3 ПНЖК и их комбинация достоверно снижали количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Полученные результаты показывают иммуномодулирующие свойства препаратов  $\omega$ -3 ПНЖК и УДХК и их комбинации. В контрольной группе крыс, потреблявших ЭСД, по сравнению с животными, получавшими ЛДК, отмечалось достоверное повышение в сыворотке крови концентрации общего белка и  $\gamma$ -глобулиновой фракции, а также выявлена статистически значимая гиперальбуминемия в группах крыс, потреблявших жидкую диету с содержанием и без этанола по сравнению с интактной группой. Введение  $\omega$ -3 ПНЖК, УДХК и их

комбинации приводило к нормализации уровня альбуминов на фоне достоверного снижения общего белка и, как показатель затухания активности иммунологического процесса, уменьшению  $\gamma$ -глобулиновой фракции в сыворотке крови.

Таблица – Показатели морфометрических и биохимических исследований

Показатель \ Группы	Контроль вивария	ЛДК, 2 мес.	ЭСД, 2 мес.	ЭСД + $\omega$ -3 ПНЖК, 2 мес.	ЭСД+ УДХК, 2 мес.	ЭСД + $\omega$ - 3ПНЖК+ УДХК, 2 мес.
ОПС, %	2,2±0,2	2,4±0,4	17,7±1,2 <sub>ab</sub>	10,3±1,2 <sub>abc</sub>	12,9±1,5 <sub>abc</sub>	13,9±0,9 <sub>abc</sub>
АсАТ, МЕ/л	74,2±3,8	124,1±5,9 <sup>a</sup>	165,9±6,9 <sup>ab</sup>	146,9±6,6 <sup>ab</sup>	150,3±8,0 <sup>ab</sup>	152,7±5,2 <sup>ab</sup>
АлАТ, МЕ/л	48,6±3,3	80,0±5,5 <sup>a</sup>	130,0±5,8 <sup>ab</sup>	104,8±5,0 <sup>abc</sup>	119,9±4,0 <sup>ab</sup>	105,6±4,6 <sup>abc</sup>
ТГ сыв.кр., моль/мл	1,6±0,1	2,0±0,1 <sup>a</sup>	3,5±0,2 <sup>ab</sup>	3,0±0,1 <sup>abc</sup>	3,1±0,2 <sup>ab</sup>	3,1±0,1 <sup>ab</sup>
ТГ печ., мг/100 г	1243±27	2065±44 <sup>a</sup>	3057±211 <sup>ab</sup>	2526±77 <sup>ab</sup>	2629±45 <sup>ab</sup>	2525±51 <sup>abc</sup>
TNF- $\alpha$ , сыв.кр., пг/мл	4,3± 0,3	6,1±0,3 <sup>a</sup>	8,9± 1,2 <sup>a</sup>	6,5± 0,3 <sup>a</sup>	7,6± 0,6 <sup>a</sup>	7,2± 0,5 <sup>a</sup>
IL-6, сыв.кр., пг/мл	219,9± 5,1	279,3±27,6 <sup>a</sup>	270,2± 11,6 <sup>a</sup>	226,5± 9,4	241,1± 18,8	243,4± 20,2
TNF- $\alpha$ , лимфоциты печени, пг/мг белка	3,4± 0,4	5,3±0,8 <sup>a</sup>	10,8± 0,9 <sup>a</sup>	11,8± 1,0 <sup>ab</sup>	7,5± 1,1 <sup>a</sup>	7,2± 0,5 <sup>abc</sup>
СН50, гем.е.	54,3±4,0	22,6±9,2 <sup>a</sup>	51,8±7,9 <sup>b</sup>	40,1±8,1	38,7±7,3	37,6±7,2
ЦИК, у.е.	14,6±1,2	17,3±3,0	20,7±2,7	6,1±0,9 <sup>c</sup>	7,1±1,3 <sup>c</sup>	5,9±1,1 <sup>c</sup>
Общий белок, г/л	63,7± 0,9	61,1± 1,2	63,9± 0,5 <sub>b</sub>	59,7± 1,1 <sub>ac</sub>	60,0± 1,1 <sub>ac</sub>	58,2± 2,5 <sub>c</sub>
Альбумины, г/л	30,4± 0,5	33,1± 0,9 <sub>a</sub>	34,2± 0,7 <sub>a</sub>	29,4± 0,8 <sub>bc</sub>	30,3± 0,7 <sub>c</sub>	30,5± 1,3 <sub>c</sub>
$\gamma$ -глобулины, г/л	12,5± 0,3	10,7± 0,6 <sub>a</sub>	12,1± 0,3 <sub>b</sub>	9,9± 0,4 <sub>ac</sub>	10,3± 0,3 <sub>ac</sub>	10,4± 0,5 <sub>ac</sub>

Примечания: <sup>a</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем вивария; <sup>b</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с ЛДК (2 мес.); <sup>c</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с группой ЭСД (2 месяца).

**Заключение.** Тестируемые препараты  $\omega$ -3 ПНЖК, УДХК и их комбинация, обладая определенной широтой терапевтического воздействия, оказывают противовоспалительный эффект в печеночной ткани и препятствуют развитию алкогольного стеатоза. Комбинированное назначение  $\omega$ -3 ПНЖК и УДХК наиболее эффективно, в отличие от использования препаратов в отдельности. Выявленные новые иммуномодулирующие и гепатопротективные свойства данных препаратов могут быть предложены для внедрения в клинику как перспективные средства в лечении и профилактике алкогольной патологии печени.

**Voronov P. P., Samoilik A. A., Lukivskaya O.Y., Belanovskaya E. B.,  
Naruta E.E., Kirko S. N., Buko V. U.**

### **CORRECTION OF METABOLIC DISTURBANCES IN RATS WITH ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS**

**Institute of Pharmacology and Biochemistry, Grodno, Belarus**

The effect of  $\omega$ -3 PUFA, UDCA, and their combinations on the development of alcoholic steatohepatitis in rats fed on a high-fat diet and consumed ethanol over a long period of time has been studied. It has been showed that  $\omega$ -3 PUFA, UDCA, and their combinations possess immunomodulatory and hepatoprotective properties, reducing inflammation in the liver and the development of steatosis.