

КОРРЕКЦИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Ю.Р. ПОПОВА*, Е.Е. АТЛАС**

*СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

**Тульский государственный университет, медицинский институт, пр.Ленина, 92, Тула, 300012, Россия

Аннотация. В статье показаны результаты воздействия шунгита и ропрена на морфофункциональное состояние печени при неалкогольной жировой болезни печени, ожирении. У крыс использовали гиперкалорийную диету, как модель жировой дистрофии печени. Сформированы основные и контрольные группы. В основных группах на фоне гиперкалорийной диеты в корм добавляли ропрен, шунгит, и 1 группа велась на редуцированной диете. Получены достоверные результаты нарушения жирового обмена, увеличение АЛТ, АСТ, ГГТ, массы тела. Однако при добавке в корм ропрена, или шунгита, или использовании редуцированной диеты – масса тела экспериментальных животных уменьшалась, измененные биохимические показатели приходили в норму. Таким образом, показаны возможности профилактики развития неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, шунгит, ропрен.

CORRECTION OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN OBESITY

Yu.R. POPOVA*, E.E. ATLAS**

*North-West State Mechnikov Medical University, Ul. Kirochnaya, 41, St. Petersburg, 191015, Russia

**Tula State University, Medical Institute, Lenina av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. The article presents the results of schungite and roprene effects on the morphofunctional state of the liver with non-alcoholic fatty liver disease, obesity. A hypercaloric diet as a model of fatty liver disease was used in rats. The main and control groups were formed. In the main groups, against the background of a hypercaloric diet, roprene, schungite was added to the diet, and 1 group was administered on a reduced diet. In the main groups there was a hypercaloric diet with the addition of roprene and schungite; in one group there was a reduced diet. Significant results of fat metabolism disorders, increase in ALT, AST, GGTP, body weight were obtained. However, the addition of roprene and schungite to the diet, or the use of a reduced diet contributed to a decrease in the body weight of the experimental animals, to normalize of the changed biochemical parameters. Thus, the possibilities of preventing the development of non-alcoholic fatty liver disease are shown.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, schungite, roprene.

Введение. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в общемировой популяции колеблется от 6,3 до 37,3%. НАЖБП выявляется в любой возрастной группе, но при ожирении – распространенность заболевания значительно выше, чем в общей популяции, и может достигать 62-93%. У 90% пациентов с НАЖБП выявляются не менее одного компонента *метаболического синдрома* (МС), а у 30% – все его составляющие [2].

Полипренолы являются предшественниками *долихола*, участвующего в *долихофосфатном цикле* (ДФЦ), играющего важную роль в обменных процессах всех органов и тканей. В патогенезе ряда заболеваний имеется дисбаланс и дефицит гликопротеидов, вследствие нарушения процессов гликозилирования белков в ДФЦ, являющимся важным метаболическим звеном в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток. *Долихол* накапливается в тканях человека и грызунов во время старения. Улучшая энергетический обмен клетки, он оказывают антиоксидантное действие. *Долихол* вместе с витамином *Е* может поглощать образовавшиеся на мембране перекисные липиды [1, 12-14]. Соответствующий препарат был зарегистрирован Минздравом РФ в 2007 г., как высокоэффективный *гепатопротектор* для лечения хронических заболеваний печени под названием «*Ропрен*» [7].

Применение «*Ропрена*» обеспечивает гепатопротекторный эффект (нормализацию субъективных и объективных симптомов поражения печени, нормализацию показателей цитолитической ферментативной активности (снижение АЛТ и АСТ), липидного спектра крови, активацию адаптационных механизмов. Повышается активность антиоксидантной системы, более ранняя, по сравнению с «*Эссенциалефорте*». Кроме снижения АЛТ, АСТ, – нормализуется уровень *γ-глутаминтрансферазы* (ГГТ), стабилизируется содержание *щелочной фосфатазы* (ЩФ). «*Ропрен*» к 4-ой неделе лечения обеспечивает нормализацию липидного обмена. Повышается количество антиатерогенных липопротеидов и липопротеинов, достоверно уменьшается коэффициент атерогенности в 1,6 раза, нормализуется содержание глюкозы в

крови, повышается активность антиоксидантной системы, которая через 6 недель терапии увеличивается на 94%, через 8 недель – на 175%, а еще через 12 недель – составляет 155% от исходного уровня. Была доказана эффективность «Ропрена» в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. При этом выявлено снижение выраженности цитолитического синдрома, активности ферментов холестаза, оптимизирован липидный спектр сыворотки крови. При эластометрии зафиксировано достоверное снижение индекса фиброза, что свидетельствует о снижении риска развития цирроза печени. Было показано, что данный препарат способствует регрессу изменений печеночной ткани и обратному развитию стеатоза и стеатогепатита, как проявлений НАЖБП [3, 5].

Издrevле шунгиты использовались не только в практике обеззараживания воды, но и в лечении различных заболеваний [9, 10]. Причины такого эффекта не были ясны, пока не была детально исследована шунгитовая порода. Оказалось, что она содержит значительное (до 30%) количество органических веществ, локализованных в нанотрубках и фуллеренах шунгитовой породы [11].

С помощью алгебраической модели конструктивной логики впервые были установлены структурные группы органических соединений, ответственных за различные типы биологической активности органической массы шунгитовой породы [8]. Наиболее полно результаты анализа её химического состава, как основы биологической активности, представлены в работах [4, 6].

Цель исследования – изучить на экспериментальной модели морфофункциональное состояние печеночной ткани у крыс с ожирением, вызванным гиперкалорийным питанием, и оценить влияние корригирующей терапии *ропреном* и *шунгитом*.

Материалы и методы исследования. У 10 крыс линии Вистар использовали стандартный рацион: 74,4 ккал (311,3 кДж в сутки) – контрольная группа. *Меню*: концентрат гранулированный – 20 г, творог обезжиренный – 2,0 г, морковь – 8,0 г, зелень пророщенного овса – 8,0. Всего – 32 кормовые ед. *Состав комбикорма*: сырой протеин – 19%, сырой жир – 5%, сырая зола – 9%, сырая клетчатка – 4%, кальций – 1.8%, фосфор – 1.1%, витамин А – не менее 5 000 Ме/кг, витамин D – не менее 500 Ме/кг, витамин E – не менее 4.8 Ме/кг.

У 15 крыс использовали *гиперкалорийную диету* (модель жировой дистрофии печени) – основная группа. Повышенная энергетическая ценность – за счёт жирового компонента. *Брикеты*: комбикорм – 100 г, сало – 70 г, подсолнечное масло – 15 г, сухое молоко – 77 г, овес – 30 г, пшено – 30 г, чистый холестерин – 13 гр. (Состав на 10 крыс).

Редуцированная диета – 100 г моркови +100 г брикета.

Ропрен 1,2 мл внутривентально 11.6 мг на кг, на подсолнечном масле – 4 мл 25% = 496 мл масла.

Эксперимент по применению *шунгита* проводился на 32 белых молодых крысах массой 180-220 г. Исследования проводились в соответствии с требованиями Европейской комиссии по защите экспериментальных животных (80/609 ЕЕС). В экспериментальной группе (22 крысы) получали порошок *шунгита*, добавляемый к корму, по 0,1-2 раза в день в течение 20 дней, в контрольной группе (10 крыс) – корм отпускался без добавок. На биохимическом анализаторе *FP-901M* проведены исследования содержания печеночных ферментов.

Результаты и их обсуждение. При переводе животных на разные режимы кормления на четвертой неделе эксперимента в контрольной группе: стандартный корм, редуцированная диета, в сочетании с введением *ропрена* и подсолнечного масла отмечалась потеря массы тела во всех группах, различия достоверны, также как и при добавлении *шунгита* в корм.

Группа, продолжающая получать гиперкалорийный рацион, увеличила ИМТ, в среднем, на 3% за неделю и на 19% от начала эксперимента, по сравнению с исходной массой тела, при этом отмечалось макроскопическое увеличение печени через 4 недели гиперкалорийной диеты (рис. 1).



Рис 1. Печень крысы до и после 4 недель гиперкалорийного рациона

При микроскопическом исследовании уже через 3 недели приема гиперкалорийного корма у крыс

отмечались характерные изменения гидропической дистрофии в гепатоцитах (рис. 1, 2, 3).

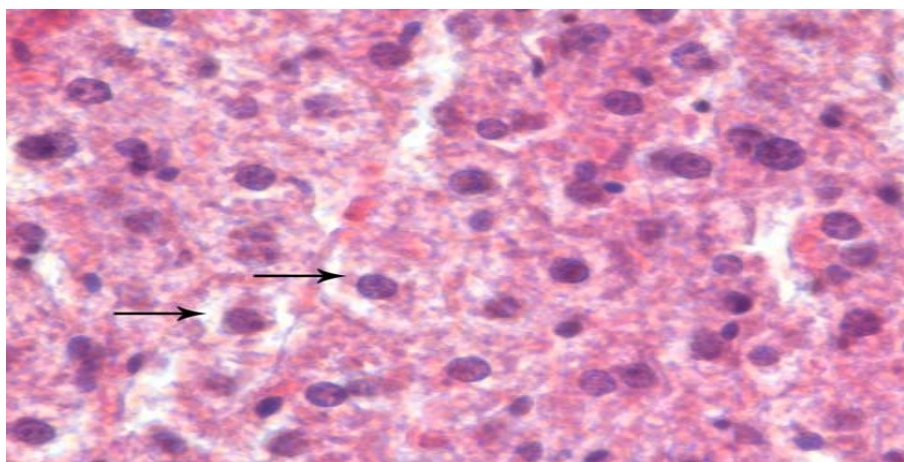


Рис. 2. Жировая диета 3 неделя. Гепатоциты в состоянии гидропической дистрофии (отмечено стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, ув.×400

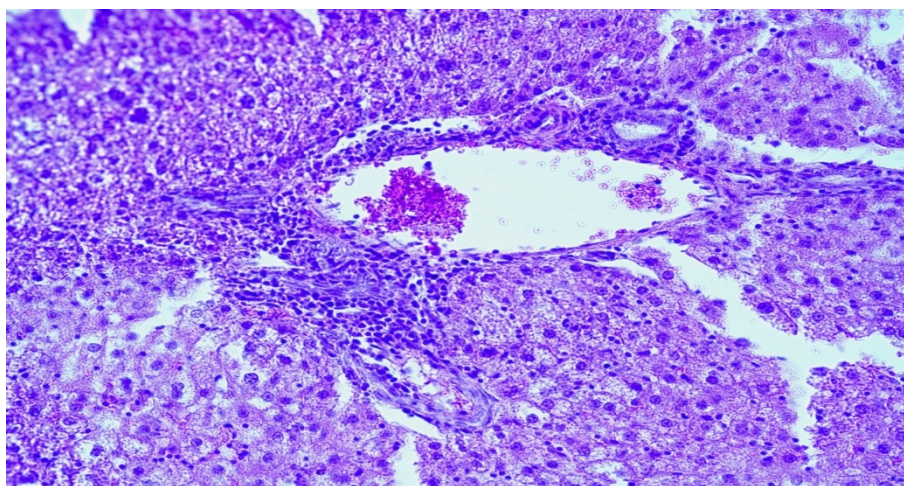


Рис. 3. Перипортальная лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200

Отмечено достоверное увеличение *аспартатаминотрансферазы* (АСТ), *аланиновой аминотрансферазы* (АЛТ), *гамма-глутаминтранспептидазы* (ГГТП) – рис. 4.

По результатам контрольного УЗИ исследования через 12 недель терапии редуцированной диетой и *ропреном* нормализовались размеры печени, у 20 % сохраняется диффузная эхогенность. По данным КТ уменьшилась гепатомегалия, произошло полное восстановление денситометрической плотности печени.

После применения *ропрена* и редуцированной диеты масса тела достоверно уменьшалась, а в контрольной группе динамики не отмечалось (рис. 5).

Графики зависимости 3х групп показателей АСТ,АЛТ,ГГТП по периодам до, через 6 и 12 недель исследования

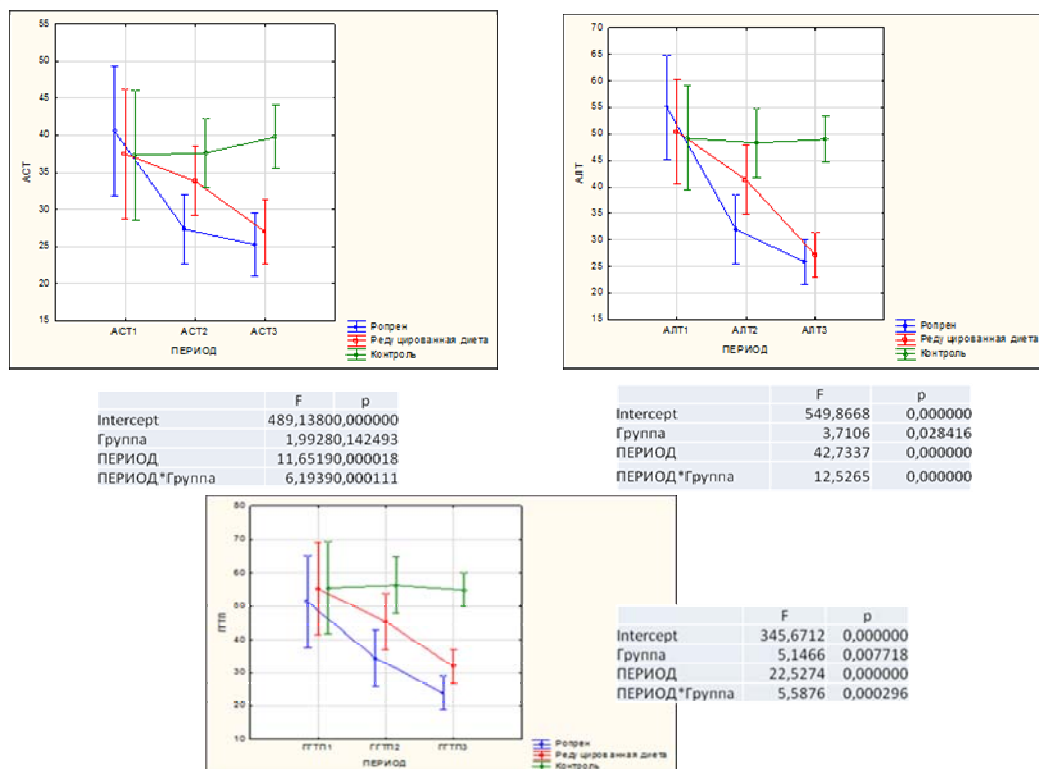


Рис. 4. Динамика АЛТ, АСТ, ГГТП при исследовании

Динамика ИМТ кг/м² до, через 2, 6, 12 недель

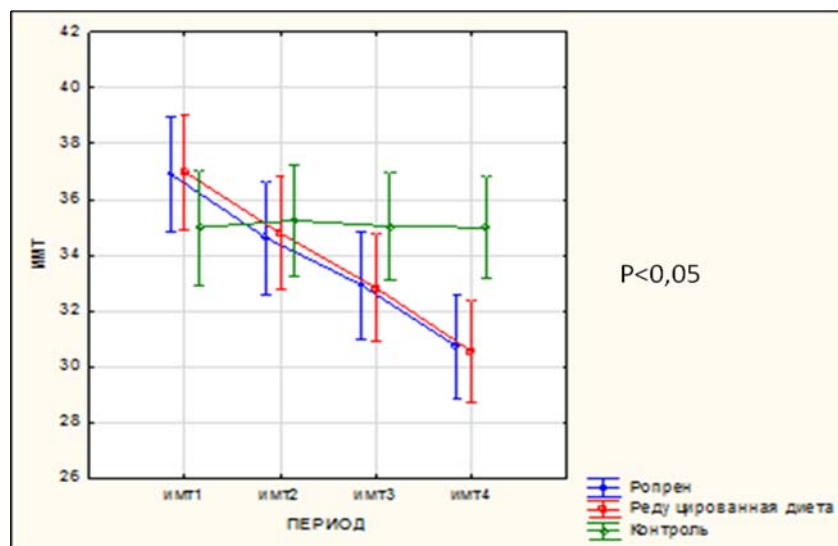


Рис. 5. Изменение массы тела в контрольной и опытной группе после применения ропрена и редуцированной диеты

Группа крыс, продолжающая получать гиперкалорийный рацион в сочетании с добавкой порошка *шунгита*, даже внешне визуально изменилась: крысы, наряду с потерей массы тела, стали более активными, шерсть их приобрела выраженный блеск, увеличилось число спариваний особей.

Изменилось содержание АЛТ, АСТ, ГГТП, как проявление положительного влияния *шунгита* на

функцию печени (табл.).

Таблица

Изменения печеночных ферментов в группе, получавшей в виде добавки порошок *шунгита* ($n=22$, $M\pm m$)

Ферменты	До лечения	Через 3 недели	Через 6 недель
АЛТ	56,2±33,7	31,2±12,4	23,5±3,21
АСТ	43,3±32,4	26,2±8,3	23,1±2,7
ГГТП	52,6±33,9	35,6±21,7	22,7±5,7

Таким образом, применение *шунгита* при добавлении к пище способствует нормализации функции печени и препятствует ожирению, аналогично результатам использования *ропрена*.

Закключение. Стимуляция ожирения у экспериментальных животных способствует увеличению их массы тела, морфологическим изменениям в печени и нарушению функциональных показателей (АСТ, АЛТ, ГГТП). Включение в корм *ропрена* и *шунгита*, а также дача редуцированной диеты – способствовало улучшению морфофункциональных показателей ожирения и нормализацию массы тела животных. Необходимо дальнейшее сравнительное изучение. Но использование *ропрена* в настоящее время является более целесообразным, так как препарат уже выпускается, а утверждение *шунгита*, как лекарственного вещества, требует еще некоторого времени.

Литература

1. Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипенолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. № 11(4). С. 44–53.
2. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Айламазян Э. К., Власов Н.Н., Гриневич В.Б., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошинина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В., Алешина Е.И., Гурова М.М., Горячева Л.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, 2-я версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 2 (138). С. 22–37.
3. Лаптева Е.Н., Атлас Е.Е., Попова Ю.Р. Применение гепатопротектора «Ропрен» у больных с ожирением. Материалы 11-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии «Санкт-Петербург – Гастросессия – 2014» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2014. № 3-4. С. 6.
4. Платонов В.В., Прокопченков Д.В., Проскуряков В.А., Честнова Т.В., Швыкин А.Ю. Химический состав продуктов окислительной деструкции органической массы шунгитовой породы загогинского месторождения Карельского Заонежья // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 4. С. 135–136.
5. Попова Ю.Р., Лаптева Е.Н. Атлас Е.Е. Опыт применения растительного гепатопротектора «Ропрен» в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с ожирением // Успехи современной науки и образования. 2016. № 9 (3). С. 134–139.
6. Прокопченков Д.В. Системный анализ химического состава шунгитовой породы, как основы ее биологической активности: автореф. дис... к.б.н. Тула: ТулГУ, 2008. 26 с.
7. Рошин В.И., Султанов В.С. Патент № 2252026 С1 РФ. «Средство для стимуляции процессов естественной регенерации. От 29.10.2003, опубл. БИ №14, 2005.
8. Серегина Н.В., Честнова Т.В., Прокопченков Д.В., Хромушин В.А. Обзор аналитических работ по физико-химической биологии шунгитовой породы // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №4. С. 171–173.
9. Хадарцев А.А., Туктамышев И.И., Туктамышев И.Ш. Шунгиты в медицинских технологиях // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т.9, № 2. С. 83–84.
10. Хромушин В.А., Бучель В.Ф., Жеребцова В.А., Честнова Т.В. Особенности использования алгебраических моделей конструктивной логики в биофизике и биологии // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №4. С. 174–175.
11. Хромушин В.А., Честнова Т.В., Платонов В.В., Хадарцев А.А., Киреев С.С. Шунгиты, как природная нанотехнология (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5039.pdf> (дата обращения: 22.12.2014), DOI: 10.12737/7346.

12. Dini B., Dolfi C., Santucci V., Cavallini G., Donati A., Gori Z., Maccheroni M., Bergamini E. Dipartimento di Patologia sperimentale, University of Pisa, Biotechnologie mediche, Infettivologia e Epidemiologia, Via Roma 55, 56126 // Pisa, Italy. 2001. № 37(1). P. 99–105.
13. Sindelar P., Valtersson C. A dolicholacyltransferase present in rat and human postheparin plasma. *Biochem // Cell Biol.* 1992. № 70. P. 470–474.
14. Trentalancia A. Dolichols and proliferating systems // *Acta Biochim. Pol.* 1994. № 41. P. 339–344.

References

1. Bakunina NS, Glushakov RI, Tapil'skaja NI, Shabanov PD. Farmakologija poliprenolov kak adaptogenov, snizhajushih intensivnost' processov glikirovaniya [Pharmacology of polyprenols as adaptogens reducing the intensity of glycation processes]. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* 2013;11(4):44–53. Russian.
2. Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova EV, Zvenigorodskaja LA, Konev JV, Seliverstov PV, Sitkin SI, Tkachenko EI, Avalueva EB, Ajlamazjan JK, Vlasov NN, Grinevich VB, Kornienko EA, Novikova VP, Horoshina LP, Zhestkova NV, Oreshko LS, Dudanova OP, Dobrica VP, Tur'eva LV, Tirikova OV, Kozlova NM, Eliseev SM, Gumerov RR, Vencak EV, Aleshina EI, Gurova MM, Gorjacheva LG. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie [Non-alcoholic fatty liver disease: a clinic, diagnosis, treatment]. *Rekomendacii dlja terapevtov, 2-jaja versija. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2017;2 (138):22–37. Russian.
3. Lapteva EN, Atlas EE, Popova JR. Primenenie gepatoprotektora «Ropren» u bol'nyh s ozhireniem [The use of the hepatoprotector "Ropren" in patients with obesity]. *Materialy 11-j Severo-Zapadnoj nauchnoj gastrojenterologicheskoj sessii «Sankt-Peterburg – Gastrosessija – 2014».* Gastrojenterologija Sankt-Peterburga. 2014;3–4:6. Russian.
4. Platonov VV, Prokopchenkov DV, Proskurjakov VA, Chestnova TV, Shvykin AJu. Himicheskij sostav produktov oksislitel'noj destrukcii organicheskoj massy shungitovoj porody zazhoginskogo mestorozhdenija Karel'skogo Zaonezh'ja [The chemical composition of the products of oxidative degradation of the organic mass of the shungite rock of the Zazhoginsky deposit of the Karelian Zaonezhje]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2006;13(4):135–6. Russian.
5. Popova JR, Lapteva EN Atlas EE. Opyt primeneniya rastitel'nogo gepatoprotektora «Ropren» v terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni (NAZhBP) u bol'nyh s ozhireniem [Experience in the use of the plant hepatoprotector "Ropren" in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease (NAZHBP) in patients with obesity]. *Uspehi sovremennoj nauki i obrazovanija.* 2016;9 (3):134–9. Russian.
6. Prokopchenkov DV. Sistemnyj analiz himicheskogo sostava shungitovoj porody, kak osnovy ee biologicheskogo aktivnosti [System analysis of the chemical composition of shungite rocks, as the basis of its biological activity] [dissertation]. Tula (Tula region): TulGU; 2008. Russian.
7. Roshhin VI, Sultanov VS. Patent № 2252026 S1 Russian Federation. Sredstvo dlja stimuljacii processov estestvennoj regeneracii [A means for stimulating the processes of natural regeneration]. *Ot 29.10.2003, opubl. BI №14, 2005.* Russian.
8. Seregina NV, Chestnova TV, Prokopchenkov DV, Hromushin VA. Obzor analiticheskikh rabot po fiziko-himicheskoi biologii shungitovoj porody [Review of analytical work on the physicochemical biology of the shungite]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2008;4:171–3. Russian.
9. Hadarcev AA, Tuktamyshev II, Tuktamyshev ISh. Shungity v medicinskih tehnologijah [Shungite in medical technology]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2002;9(2):83–4. Russian.
10. Hromushin VA, Buchel' VF, Zherebcova VA, Chestnova TV. Osobennosti ispol'zovanija algebraicheskikh modelej konstruktivnoj logiki v biofizike i biologii [Features of the use of algebraic models of constructive logic in biophysics and biology]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2008;4:174–5. Russian.
11. Hromushin VA, Chestnova TV, Platonov VV, Hadarcev AA, Kireev SS. Shungity, kak prirodnaia nanotekhnologija (obzor literatury) [Shungites, like natural nanotechnology (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* 2014 [cited 2014 Dec 22];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5039.pdf>. DOI: 10.12737/7346.
12. Dini B, Dolfi C, Santucci V, Cavallini G, Donati A, Gori Z, Maccheroni M, Bergamini E. Dipartimento di Patologia sperimentale, University of Pisa, Biotechnologie mediche, Infettivologia e Epidemiologia, Via Roma 55, 56126. Pisa, Italy. 2001;37(1):99–105.
13. Sindelar P, Valtersson C. A dolicholacyltransferase present in rat and human postheparin plasma. *Biochem. Cell Biol.* 1992;70:470–4.
14. Trentalancia A. Dolichols and proliferating systems. *Acta Biochim. Pol.* 1994;41:339–44.

Библиографическая ссылка:

Попова Ю.Р., Атлас Е.Е. Коррекция морфофункционального состояния печени при ожирении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-18. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-18.pdf> (дата обращения: 09.06.2017). DOI: 10.12737/article_593f9b997238e9.07094355.