

**ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ,
ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ
МОДЕЛЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ И АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЕЙ
ПЕЧЕНИ**

Оксузян А.В., Гомоюнова А.А., Максимов И.Е.

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,
г.Ижевск, ул.Коммунаров, 281.*

Резюме. В настоящем исследовании сравниваются особенности обмена сиалогликопротеинов в печени и слизистых наложениях желудка и тонкой кишки крыс в условиях экспериментальных моделей неалкогольной жировой (НАЖБП) и алкогольной болезней печени (АБП). Метаболизм сиалогликопротеинов показал преобладание их процессов анаболизма в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки при НАЖБП крыс, тогда как у алкоголизованных животных отмечались процессы катаболизма с ростом сиаловых кислот в слизи тонкой кишки.

Ключевые слова: эксперимент, крысы, сиалогликопротеины, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени.

**FEATURES OF THE EXCHANGE OF SIALOGLYCOPROTEINS IN THE TISSUES OF
THE LIVER, STOMACH AND SMALL INTESTINE IN EXPERIMENTAL NON-
ALCOHOLIC FATTY AND ALCOHOLIC LIVER DISEASES**

Oksuzyan A.V., Gomoyunova A. A., Maksimov I. E.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Izhevsk State Medical
Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation*

Abstract. This study compares the features of the exchange of sialoglycoproteins in the liver and mucous membranes of the stomach and small intestine of rats in experimental models of non-alcoholic fatty and alcoholic liver diseases. The metabolism of sialoglycoproteins showed the predominance of their processes of anabolism in the mucous membrane of the stomach and small intestine in rat NAFLD, while catabolism with an increase in sialic acids in the mucus of the small intestine was observed in alcoholized animals.

Key words: experiment, rats, sialoglycoproteins, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease.

Введение.

В настоящее время проблема алкоголизма возрастает с последующими осложнениями органов-мишеней. Употребление этилового спирта, в силу его физико-химических свойств и особенностей токсического действия, часто приводит к развитию патологических процессов в разных органах [1]. Установлено, что при различных экспериментальных моделях ожирения происходит повышение активности маркеров воспаления, уменьшение уровня гиалуроновой кислоты и других биополимеров соединительной ткани [2], а именно сиалогликопротеинов, аспекты метаболизма которых при различных патологических состояниях освещены не в полной мере.

Цель. Сравнить особенности обмена сиалогликопротеинов в печени, слизистых наложениях желудка и тонкой кишки крыс в условиях экспериментальных моделей неалкогольной жировой и алкогольной болезней печени.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 64 взрослых белых беспородных крысах-самцах массой 180-230 г.

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) у подопытных животных моделировали в течение 35 дней специальной фруктозообогащенной диетой, содержащей 20,7% белка (в виде казеина), 5% жира (сало), 60% углеводов (фруктоза), 8% клетчатки, 5% минеральной и 1% витаминной смеси [3]. Алкогольную болезнь печени формировали ежедневным внутрижелудочным введением через 3 часа после еды лабораторным крысам 40% этилового спирта в динамически возрастающих дозах через каждые 3 недели: 5 г/кг, 7 г/кг и 10 г/кг в перерасчете на чистый этанол в течение 70 суток [4]. Контролем явились 16 лабораторных животных, которые содержались на обычном рационе вивария, восьми из которых, ежедневно один раз в сутки через 3 часа после еды интрагастрально вводили 0,9% раствор натрия хлорида. В сыворотке крови определяли показатели липидного спектра, индекс атерогенности, уровень мочевого кислоты и глюкозы с помощью стандартных биохимических наборов. Обмен сиалогликопротеинов оценивали по содержанию общих сиаловых кислот и сиалидазной активности в сыворотке крови, печени, слизистых наложениях желудка и тонкой кишки экспериментальных животных на 21, 35, 60 и 90 дни. В указанные дни их декапитировали под кратковременным эфирным наркозом.

При проведении опытов соблюдали положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Полученные в ходе исследования показатели проанализированы с помощью непараметрических методов количественной оценки критерия Манна-Уитни с достоверностью $p < 0,05$, коэффициент корреляции оценивали по методике Спирмена с достоверностью $p < 0,01$.

Результаты. Эксперимент с фруктозообогащенной диетой (НАЖБП) показал, что индекс атерогенности у опытных крыс (ИА (усл. ед.) = $(\text{ОХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$) увеличивался на протяжении всего эксперимента с максимальным значением на 60 день и достоверная убыль липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 21,35 и 90 сутки, концентрация триглицеридов при этом приближалась к контрольным значениям. Для сравнения липидного обмена у алкоголизированных крыс (АБП) продемонстрировано значительное увеличение ЛПНП и коэффициента атерогенности на 21 день соответственно на 98,3% и 58%. При этом, отмечалось статистически значимое понижение уровня триглицеридов. Полученные данные свидетельствуют о развитии признаков дислипидемии, как одного из маркеров неалкогольной жировой болезни печени, что подтверждает данные многих ученых, которые продемонстрировали в своих исследованиях аспекты развития жирового гепатоза при высокофруктозной диете [3].

Кроме этого, отмечалась гиперурикемия и гипергликемия в течение всей динамики исследования в обеих опытных группах (рис.1). Полученные данные могут свидетельствовать о метаболических нарушениях и наличии инсулинорезистентности у них, так как биохимической основой данной взаимосвязи является то, что синтез пуринов осуществляется из рибозо-5-фосфата – метаболита образующегося в процессе пентозного пути окисления глюкозы, активизируемого усилением синтеза жирных кислот[5].

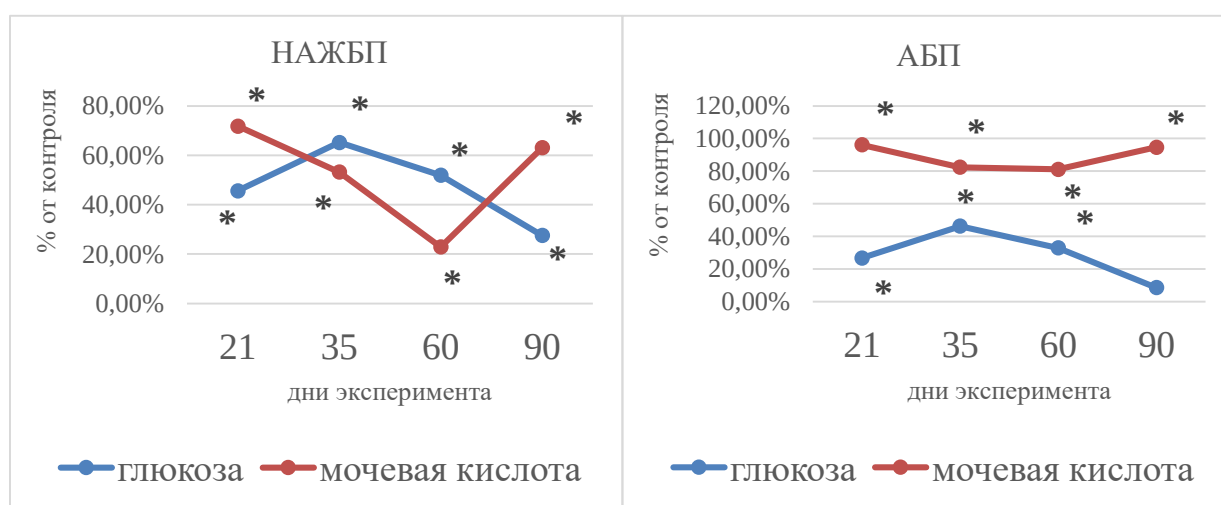


Рис.1. Динамика содержания мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови крыс при неалкогольной и алкогольной болезнях печени.

На микропрепаратах печени алкоголизированных крыс визуализируется зернистость и вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов. При этом, в динамике эксперимента возрастает количество купферовских клеток, телец Маллори. Появляются очаги некроза, которые приводят к деструктивным изменениям к 90 дню опыта (рис.2а, 2б). Аналогичные изменения при алкогольном повреждении печени прослеживаются и в работах других авторов [6].

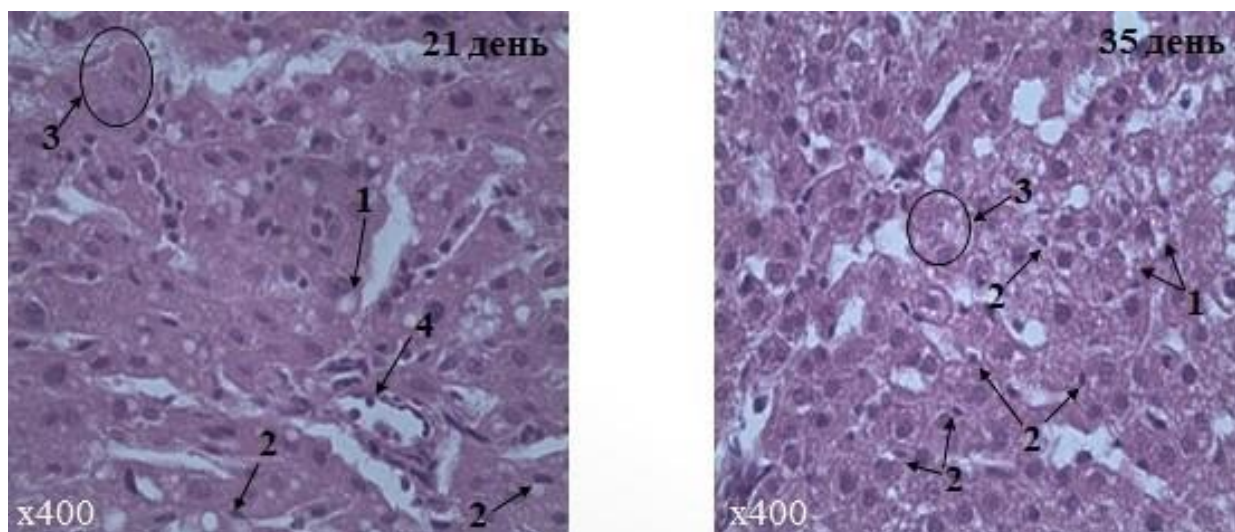


Рис.2а

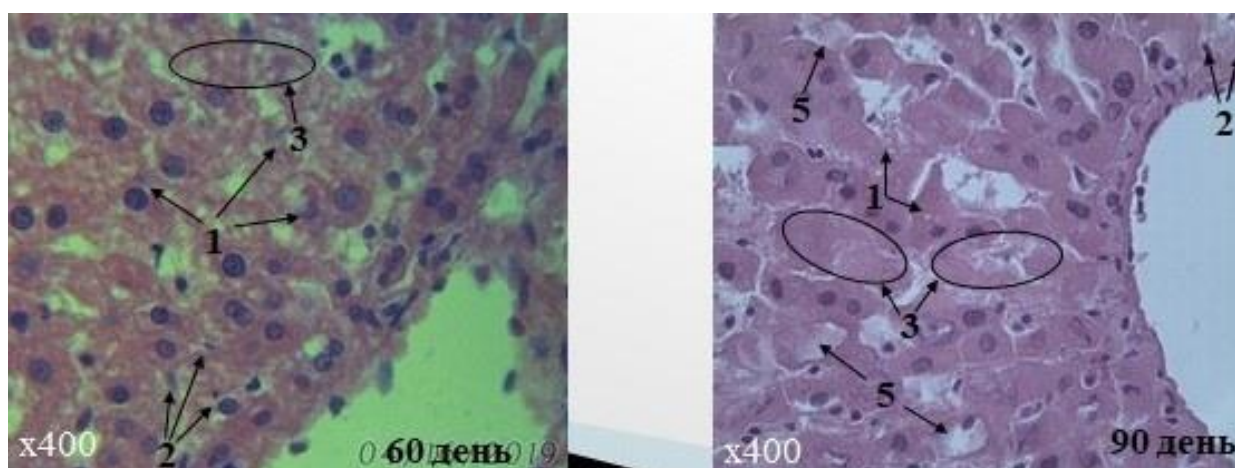


Рис.2б

Рис.2а, 2б. Алкогольная болезнь печени крыс. 1- вакуолизация, 2- клетки Купфера, 3- очаги некроза, 4- краевое стояние лейкоцитов, 5- тельца Маллори. Окраска гематоксилин-эозином.

На гистологических срезах препаратов печени экспериментальных крыс, в условиях модели неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) выявляются следующие признаки: зернистость цитоплазмы, «гликогенные» ядра отдельных гепатоцитов, с развитием жировой дистрофии и выраженной инфильтрацией стромы органа в течение всей динамики опыта (рис.4а, 4б), доказанные многими авторами, свидетельствующие развитие жировой дистрофии, воспалительной инфильтрации и фиброза печени [7,8].

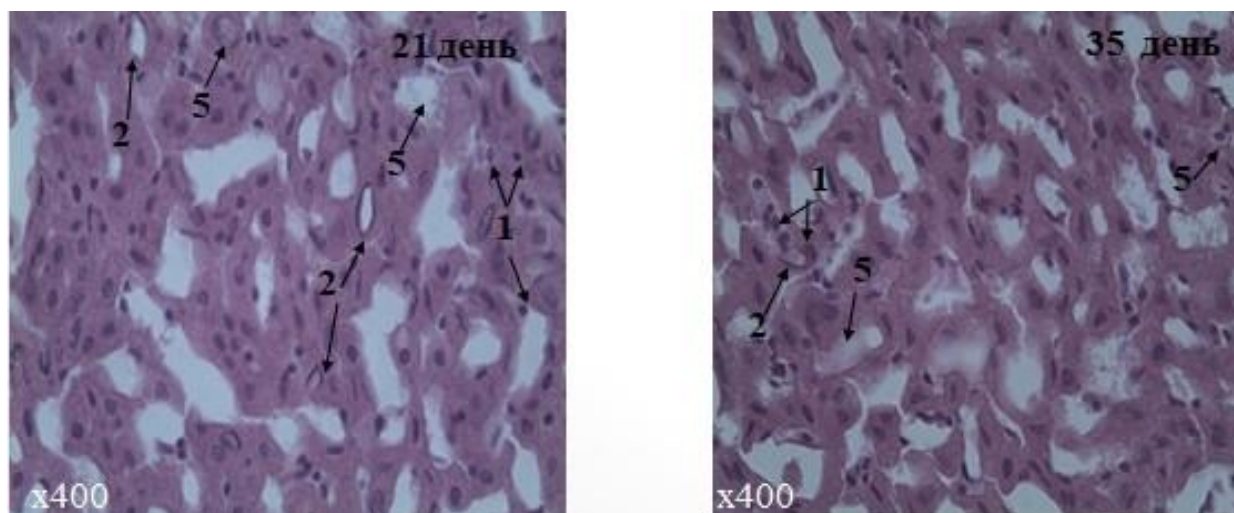


Рис.3а

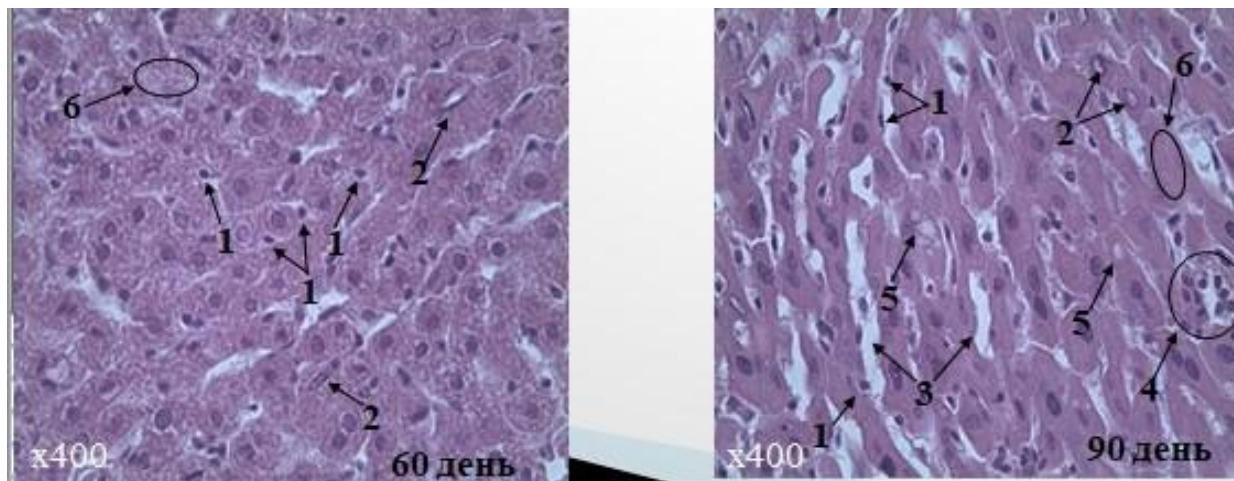


Рис.3б

Рис.3а, 3б. Неалкогольная жировая болезнь печени крыс. 1- клетки Купфера, 2- «гликогенные» ядра гепатоцитов, 3- расширенные синусоиды, 4- инфильтрация в строму, 5- жировые включения, 6- очаг некроза. Окраска гематоксилин-эозином.

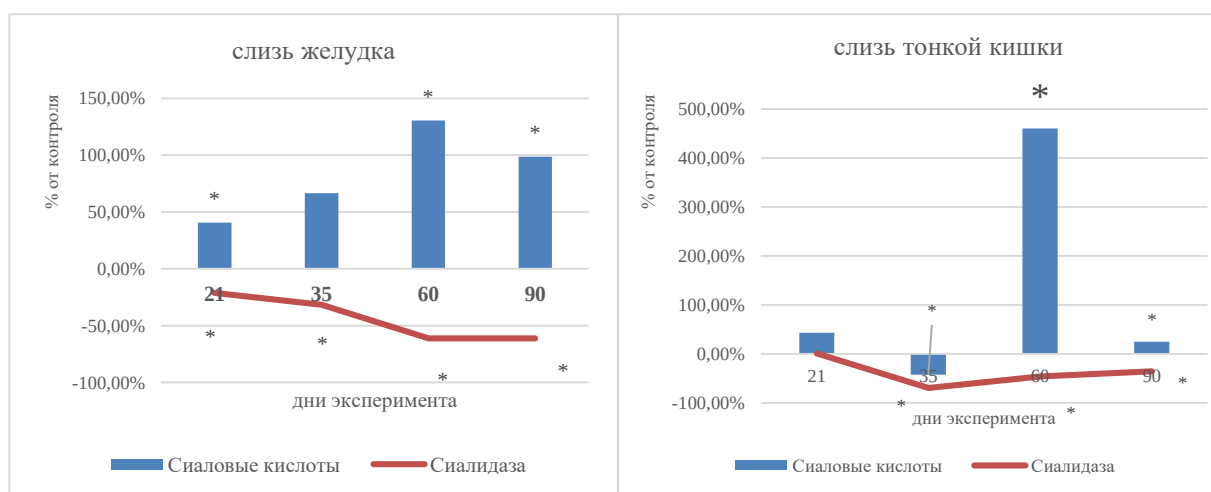
Количество общих сиаловых кислот в сыворотке крови крыс при модели НАЖБП, статистически значимо повышалось, а активность сиалидазных ферментов существенно

возрастала, в особенности на 21, 35 и 60 дни, соответственно на 76,4, 117,6 и 53%, по сравнению с уровнем сиаловых кислот контрольных животных.

В гомогенате печени метаболизм сиалогликопротеинов изменялся фазно: выраженный рост на 21 день, а затем снижение на 35 день, повышение на 60 и вновь уменьшение на 90 сутки. При этом, сиалидаза понижалась на протяжении всего опыта с максимумом на 35 и 90 дни, соответственно на 60% и 51,1%.

Изменения в обмене сиалогликопротеинов слизистого секрета желудка характеризовались достоверным ростом сиаловых кислот в динамике всего эксперимента. Однако, активность ферментов, разрушающих сиалогликопротеины, снижалась на протяжении всей высокофруктозной диеты (рис.4).

Показатели в обмене сиалогликопротеинов мукозного слоя тонкой кишки визуализировали: сначала снижение на 35 день, а затем выраженный рост на 459,8% на 60 день и вновь уменьшение к концу опыта (рис.4).

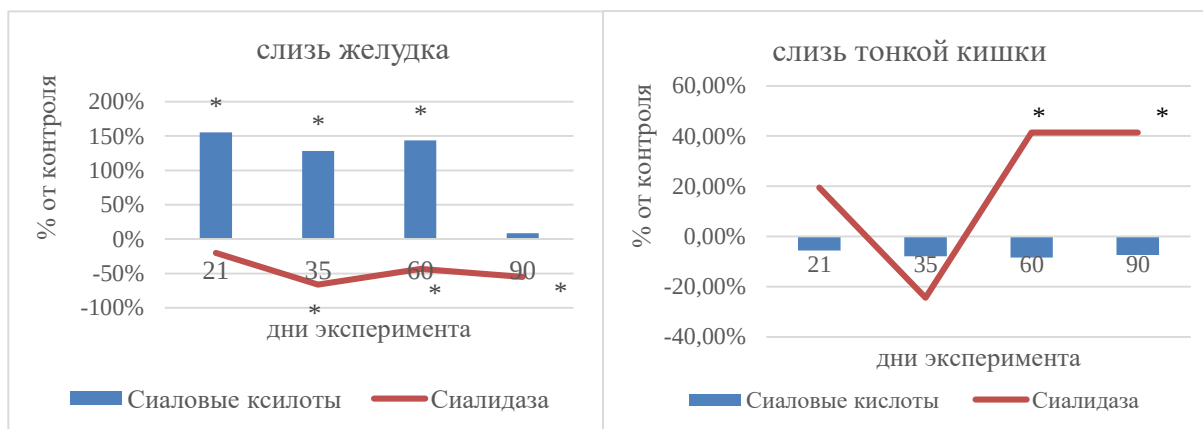


* $p < 0,05$

Рис.4. Динамика изменения содержания сиаловых кислот и сиалидазной активности в слизи желудка и тонкой кишки крыс при неалкогольной жировой болезни печени.

При моделировании алкогольной болезни печени в сыворотке крови отмечались процессы десиаляции гликопротеинов, что доказывает высокая активность фермента и повышение уровня сиаловых кислот с максимумом на 90 день наблюдения. При этом в печени содержание сиаловых кислот уменьшалось в течение всей динамики наблюдения со статистически значимым уровнем на 60 сутки на 41,3%. Показатель сиалидазной активности приближался к контролю. В этой же точке наблюдения в слизистой оболочке желудка содержание сиаловых кислот максимально возрастало, но с низкой активностью

фермента (рис.5). Тогда как в слизи тонкой кишки, наоборот, количество сиаловых кислот не изменялось, а сиалидазная активность достоверно возросла (рис.5).



* $p < 0,05$

Рис.5. Динамика изменения содержания сиаловых кислот и сиалидазной активности в слизи желудка и тонкой кишки крыс при алкогольной болезни печени.

В условиях экспериментальных моделей неалкогольной жировой и алкогольной болезней печени наблюдается корреляция с процессами синтеза сиалогликопротеинов в тканях желудка и тонкой кишки с выраженностью цитолиза гепатоцитов и дислипидемией, что подтверждает раннее исследования, в которых показан однонаправленный рост количества общих сиаловых кислот и фукозы в тканях печени и слизистых наложениях желудка, что может быть связано с изменениями различного характера в их метаболизме [2].

Выводы. Таким образом, диета с высоким содержанием фруктозы у грызунов индуцирует развитие симптомов метаболического синдрома, включающего резистентность к инсулину, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемию, а также выявленный стеатоз печени. При этом, модель алкогольной болезни печени гистологически характеризовалась накоплением продуктов жирового обмена в паренхиме печени, а биохимические изменения подтверждают развитие стеатогепатита. Изменения в метаболизме сиалогликопротеинов у алкоголизованных крыс отмечали преобладание процессов десалирования в слизи тонкой кишки, тогда как при неалкогольной жировой болезни печени, наблюдался наоборот компенсаторный анаболизм как в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки.

Литература

1. Кварацхелия А.Г., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Показатель белкового обмена в кортикостероцитах надпочечных желез крыс при алкоголизации // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 7. С. 62-66.
2. Оксужян А.В., Лошкарев Е.А., Казымова Ш.А., Пименова К.В. Содержание сиаловых кислот и фукозы в тканях желудка и печени крыс, находящихся в условиях гиперкалорийной жировой диеты // Инновационная наука. 2019, №3. С.164-168.
3. Zvi Ackerman, MorOron-Herman, Maria Grozovski, Talma Rosenthal, Orit Pappo, Gabriela Link, Ben-ami Sel. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction // Hypertension. 2005; 45:1012–1018. DOI:10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67
4. Петров А.Н., Шевчук М.К., Георгианова Е.Г., Сивак К.В., Стосман К.И. Разработка экспериментальных моделей алкогольного гепатита различной степени тяжести / Российский биомедицинский журнал. 2015. Т.16, № 1. С. 187-202.
5. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? // Российский кардиологический журнал 2001. №1(27). С.29-34.
6. Василевская А. С., Бутов М. А., Узбекова Д. Г., Мнихович М. В., Никифоров А. А. Гепатопротекторы в устранении алкогольных повреждений печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 12. С.79-83.
7. П.В. Селивёрстов. Неалкогольная жировая болезнь печени: От теории к практике // Архивъ внутренней медицины 2015. № 1(21). С.19-26.
8. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // Ожирение и метаболизм 2015. 12(2): С.35-39. DOI: 10.14341/OMET2015235-39

References

1. Kvaratskheliya A.G., Alekseeva N.T., Nikityuk D.B., Chava S.V. The indicator of protein metabolism in rat adrenal gland corticosterocytes during alcoholization // International Journal of Applied and Basic Research. 2014. № 7. –P. 62-66. [In Russian].

2. Oksuzyan A.V., Loshkarev E.A., Kazymova Sh.A., Pimenova K.V. The content of sialic acids and fucose in the tissues of the stomach and liver of rats under conditions of a hypercaloric fat diet // *Innovatsionnaya nauka*. 2019, №3. P.164-168. [In Russian].
3. Zvi Ackerman, MorOron-Herman, Maria Grozovski, Talma Rosenthal, Orit Pappo, Gabriela Link, Ben-ami Sel. Fructose-induced fatty liver disease: hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. // *Hypertension*. 2005; 45:1012–1018. DOI:10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67
4. Petrov A.N., Shevchuk M.K., Georgianova E.G., Sivak K.V., Stosman K.I. Development of experimental models of alcoholic hepatitis of varying severity // *Russian Biomedical Journal*. 2015. Vol.16, № 1. P. 187-202. [In Russian].
5. Dzhanashiya P.Kh., Didenko V.A. Is hyperuricemia a component of metabolic syndrome? // *Russian Journal of Cardiology*. 2001. №1(27) P.29-34. [In Russian].
6. Vasilevskaya A. S., Butov M. A., Uzbekova D. G., Mnikhovich M. V., Nikiforov A. A. Hepatoprotectors in eliminating alcoholic liver damage // *Experimental and clinical gastroenterology*. 2013. №12 P.79-83. [In Russian].
7. P.V. Seliverstov. Non-alcoholic fatty liver disease: From theory to practice // *Archive of Internal Medicine*. 2015. № 1(21). P.19-26. [In Russian].
8. Komshilova K.A., Troshina E.A. Obesity and non-alcoholic fatty disease liver: metabolic risks and their correction // *Obesity and metabolism*. 2015. 12(2): C.35-39. DOI: 10.14341/OMET2015235-39 [In Russian].