

*Хомякова Т. И., Магомедова А. Д., Хомяков Ю. Н.*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ C57BL/6 ПРИ АНТИБИОТИК-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИСБИОЗЕ**

*Научно-исследовательский институт морфологии человека, г. Москва, Россия*

В последние десятилетия во всем мире наблюдается рост числа побочных эффектов и осложнений медикаментозной терапии, среди которых большую часть составляют лекарственные поражения печени (ЛПП) [1]. Данное заболевание может развиваться в случае приема некоторых лекарств в дозировках, значительно превышающих лечебные (парацетамол, индометацин) либо при длительном применении ряда лекарственных препаратов в терапевтических дозировках. Применение антибиотика может быть оправдано необходимостью лечения острого или хронического инфекционного заболевания. Кроме того, значительная часть населения употребляет антибиотики при любых, даже самых незначительных, проявлениях инфекционной патологии. Еще один аспект постоянного введения в организм антибиотиков — употребление сельскохозяйственных продуктов. По данным ВОЗ, объем используемых в ветеринарии антибиотиков для продуктивных животных, птицы и аквакультуры на сегодняшний день более чем в 2 раза превышает объем лекарственных средств, применяемых в медицине, что ведёт к накоплению остатков ветеринарных препаратов в продуктах животноводства и рыбоводства. Растут масштабы несанкционированного применения антибиотиков для обработки предназначенных для длительного хранения и транспортировки морепродуктов, морской рыбы, фруктов и овощей, в которых эти средства не нормируются и, соответственно, не контролируются при поступлении на потребительский рынок [2].

Микробиологическая компонента патологического патогенеза лекарственного поражения печени, как правило, не учитывается, хотя имеется ряд работ, в которых отмечается корреляционная связь между выраженностью синдрома избыточного бактериального роста и степенью портальной гипертензии, гемодинамическими нарушениями, а также инфекционными осложнениями у больных с циррозом печени [3]. Появились данные, свидетельствующие о роли бактериальной транслокации в развитии патологии печени, в результате которой в печени и внепеченочной билиарной системе могут развиваться не только цирротические изменения, но и дискинетические нарушения и воспалительные процессы внепеченочного билиарного тракта, печеночно-клеточная дисфункция; неспецифический реактивный гепатит, внутripеченочный интралобулярный холестаза, стеатогепатит, неалкогольный стеатоз [4]. Транслокация бактерий имеет место, в частности, в условиях антибиотик-индуцированного дисбиоза, который представляет собой такое состояние экосистемы, при котором наблюдается нарушение функций всех ее компонентов: макроорганизма, его резидентной микрофлоры и среды ее обитания, а также механизмов их взаимодействия. Нарушение функций эпителиального барьера толстой кишки при введении антибиотика приводит к транслокации кишечной флоры и повышению микробной нагрузки на паренхиматозные органы. У детей, страдающих синдромом избыточного бактериального роста и нарушениями интерстициальных барьеров,

наблюдается усугубление морфологических изменений структуры печени в виде проявлений дистрофии гепатоцитов и гистологической активности процесса, выраженности фибротических изменений, активизации мононуклеаров синусоидов, нарушения процессов синтеза и тока желчи. В свою очередь, нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к изменению качественного и количественного состава микробиоты кишечника и, как результат, — к нарушениям функционирования внутренних органов и развитию поливалентных клинических проявлений внутренней микробной дисгармонии [5].

По литературным данным в эксперименте у мышей реакция печени на введение антибиотиков зависит от вида применяемого антибиотика. Под влиянием тетрациклина у мышей F1 (СВА/лас х С57В1/6) наблюдаются типичные проявления острого токсического медикаментозного гепатита с выраженным фиброзом большинства портальных трактов. В дольках печени отмечалось повреждение преимущественно центролобулярных и перипортальных гепатоцитов. Выявлен жировой гепатоз различной выраженности с умеренным фиброзом большинства портальных трактов. В отличие от тетрациклина, ампициллин не вызывал значительных повреждений ткани и клеточного состава, однако, в ряде случаев обнаруживались фиброзные изменения печени мышей [6].

Целью настоящего исследования было исследование изменений морфологической структуры печени мышей С57В1/6 при дисбиозе, вызванном применением антибиотика широкого спектра действия Цефтазидим в отдаленные сроки после введения антибиотика.

Работа была выполнена на 20 мышках-самцах С57В1/6 массой тела 18–20 гг. Содержание животных и выведение их из эксперимента проводилось в соответствии с действующими нормативными документами. Мыши были разделены на контрольную и опытную группы, которые включали по 10 мышей, животные были выведены из эксперимента на 14-е сут. после инъекции антибиотика.

Препарат вводили перорально в течение трех дней в разовой дозе 0,1 мг/животное, что соответствует терапевтической дозе для человека с учетом фармакокинетики у мышей. Через три дня путем микробиологических посевов фекальной микрофлоры на селективные среды оценивали степень дисбиоза, вызванного введением антибиотика. Через две недели проводили повторный посев и выводили животных из эксперимента. Путем посева гомогената печени на богатую питательную среду оценивали бактериальную нагрузку на орган. Для гистологического исследования при выведении животных из эксперимента кусочки печени фиксировали в жидкости Буэна с дальнейшим обезвоживанием и заливкой в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5–7 мкм и окраской их гематоксилином и эозином.

Результаты микробиологических исследований показали, что после введения антибиотика в составе фекальной микрофлоры уровень лактобацилл снизился на два порядка, а уровень энтерококков снизился на 3 порядка. Через две недели после инъекции уровень энтерококков восстановился до уровня, статистически значимо не отличавшегося от контроля, в то время как уровень лактобацилл остался статистически значимо ниже контрольного. При оценке бактериальной

нагрузке органов мышей, получавших антибиотик, количество бактерий в пробе печени составило от 5 до 14 КОЕ, при этом из гомогената печени контрольных мышей на сердечно-мозговом агаре был выявлен рост 0–3 КОЕ.

При гистологическом исследовании печени контрольных мышей патологических изменений не было обнаружено, балочное и дольковое строение сохранено, в препарате отмечались единичные митозы и апоптотически гибнущие клетки. На 14 сутки после инъекции у мышей, получивших антибиотик, отмечалась выраженная мезенхимально-воспалительная реакция, значительное количество неэпителиальных клеточных элементов, которая, отражает реакцию на бактериальные антигены. На двух препаратах отмечалась зернистая дистрофия в виде множества мелких эозинофильных гранул в цитоплазме гепатоцитов, что является признаком лекарственного поражения печени.

Таким образом, при антибиотик-индуцированом микробиологически подтвержденном дисбиозе у мышей C57Bl/6 на фоне лекарственного поражения печени развивается мезенхимально-воспалительная реакция, вызванная увеличением бактериальной нагрузки на орган вследствие бактериальной транслокации из кишечника. Лекарственное поражение печени у человека при введении антибиотиков возможно также является результатом сочетанного токсического и инфекционного процессов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Andrade, R.* Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period / R. Andrade, M. Lucena, M. C. Fernandes // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129. P. 512–521.
2. Сайт Роспотребнадзора РФ <http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news>
3. *Жаркова, М. С.* Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени / М. С. Жаркова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // *РЖГГК*. 2012. № 5. С. 56–63.
4. *Plan, Y.* Leaky gut and the liver : a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis / Y. Plan // *World J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 18 (21). P. 2609–2618.
5. *Белюсова, О. Ю.* Бактериальная транслокация и заболевания печени у детей : механизмы реализации и возможности профилактики / О. Ю. Белюсова // Сайт «Здоров'я України» Педиатрия. 2015. № 2. <http://health-ua.com/category/stati/pediatrics>.
6. *Щербакова, Э. Г.* Бифилиз в комплексном лечении и профилактике дисбактериоза кишечника : пособие для врачей / Э. Г. Щербакова. М., 2000. 44 с.

*Khomyakova T. I., Magomedova A. D., Khomyakov Yu. N.*

#### **Morphological changes in the liver of C57BL/6 mice at antibiotic-induced disbiosis**

*SRI of human morphology, Moscow, Russia*

The estimation of the bacterial load and morphological changes of the liver of C57BL/6 mice after the antibiotic oral introduction was investigated. We have shown the elevation of bacterial load onto the liver at the microbiologically proved disbiosis together with the progression of the mesenchymal inflammatory response and focal granular degeneration. We hypothesize that the drug-induced liver injury is the result of joint effect of toxic and infectious action.

**Key words:** disbiosis, translocation, drug-induced liver injury, antibiotics.