УДК: 616.316:616.36-002-092.9

БОЛЬШИЕ СЛЮННЫЕ ЖЕЛЁЗЫ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА




Ризаев Жасур Алимджанович[1], Гулзода Фотима Махмадшох[2]
1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;
2 - Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан, г. Душанбе

ДИСБИОЗ ФОНИДА ТАЖРИБАВИЙ ТОКСИК ГЕПАТИТ ВА АЛКОГОЛСИЗ СТЕАТОГЕПАТИТДА КАТТА СЎЛАК БЕЗЛАРИ - НИШОН АЪЗО СИФАТИДА

Ризаев Жасур Алимджанович[1], Гулзода Фотима Маҳмадшоҳ[2]
1 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.;
2 - Абу Али ибн Сино номидаги Тожикистон давлат тиббиёт университети, Тожикистон Республикаси, Душанбе ш.

MAJOR SALIVARY GLANDS AS A TARGET ORGAN IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH DYSBIOSIS

Rizaev Jasur Alimdjanovich[1], Gulzoda Fotima Mahmadshoh[2]
1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;
2 - Avicenna Tajik State Medical University, Republic of Tajikistan, Dushanbe

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. *Мақсад: тажрибада токсик гепатит ва алкоголсиз стеатогепатитда дисбиоз фонида катта сўлак безлари (қулоқ олди ва жағ ости) ҳолатини ўрганиш. Материал ва усуллар: Вистар зотли оқ каламушларда икки серияли тажриба ўтказилди: 1-серия (12 бош) - гидразин сульфат билан ўткир токсик гепатит ва линкомицин билан дисбиоз; 2-серия (10 бош) - ёғли рацион ва линкомицин фонида тажрибавий алкоголсиз стеатогепатит (ТАСГ). Қон зардобида жигар маркёрлари, без гомогенатларида МДА, эластаза, уреаза, каталаза, API, лизоцим фаоллиги ва дисбиоз даражаси аниқланди. Натижалар: токсик гепатитда билирубин 1,4 баравар, АлАТ 1,9 баравар, ишқорий фосфатаза 4,1 баравар ошди; қулоқ олди безларида МДА 36% га, эластаза 1,9 баравар кўтарилди, API 31% га камайди. ТАСГда уреаза фаоллиги қулоқ олди безларида 2,7 баравар, жағ ости безларида 2,0 баравар ортди, жағ ости безларида лизоцим фаоллиги 7,7 баравар камайди, дисбиоз даражаси эса 21,4 баравар ошди. Хулоса: катта сўлак безлари гепатобилиар патологияда нишон аъзо ҳисобланади ва лизоцим манбаи бўлиб хизмат қилади; бу гепато-орал синдромнинг патогенетик асосини тасдиқлайди.*

Калит сўзлар: *токсик гепатит; алкоголсиз стеатогепатит; дисбиоз; сўлак безлари; лизоцим; оксидловчи стресс; гепато-орал ўқ.*

Abstract. *Aim: to study the state of the major salivary glands (parotid and submandibular) in experimental toxic hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis against a background of dysbiosis. Materials and methods: two experimental series were performed on Wistar rats: series 1 (12 animals) - acute toxic hepatitis induced by hydrazine sulfate with lincomycin-induced dysbiosis; series 2 (10 animals) - experimental non-alcoholic steatohepatitis (ENASH) on a high-fat diet with lincomycin. Serum liver markers and, in gland homogenates, MDA, elastase, urease, catalase, API, lysozyme activity and the degree of dysbiosis were determined. Results: in toxic hepatitis bilirubin rose 1.4-fold, ALT 1.9-fold and alkaline phosphatase 4.1-fold; in the parotid glands MDA increased by 36%, elastase 1.9-fold and API fell by 31%. In ENASH, urease activity increased 2.7-fold in the parotid and 2.0-fold in the submandibular glands, submandibular lysozyme activity fell 7.7-fold and the degree of dysbiosis rose 21.4-fold. Conclusion: the major salivary glands are a target organ in hepatobiliary pathology and a source of lysozyme, which supports the pathogenetic basis of the hepato-oral syndrome.*

Keywords: *toxic hepatitis; non-alcoholic steatohepatitis; dysbiosis; salivary glands; lysozyme; oxidative stress; hepato-oral axis.*

Актуальность. Нарушение антимикробной функции печени, эндотоксинемия и дисбиоз лежат в основе концепции оро-кишечно-печёночной оси, согласно которой полость рта, кишечник и печень связаны двусторонними взаимодействиями [1, 2, 6]. Бактерии и их токсины попадают в кровоток при жевании, чистке зубов и пародонтологических процедурах, с проглоченной слюной достигают кишечника и вызывают дисбиоз и нарушение кишечного барьера [9, 12]. У пациентов с циррозом большинство видов, обогащающих кишечную микробиоту, имеют оральное происхождение [10]. В эксперименте инфекция Porphyromonas gingivalis усугубляла стеатогепатит и фиброз, а пероральное введение этого микроорганизма вызывало кишечный дисбиоз и распространение бактерий в печень [7, 8]. Роль кишечной микробиоты и эндотоксинемии в патогенезе заболеваний печени подробно описана [3, 11, 13, 14].

Эта схема описана преимущественно в одном направлении - от полости рта к печени. Обратное звено исследовано меньше: остаётся неясным, в какой мере сама печёночная патология меняет работу органов, формирующих местную защиту полости рта. Между тем слюнные железы не только отражают состояние организма, но и являются источником антимикробных факторов: лизоцим слюны разрушает пептидогликан клеточной стенки бактерий, а в слюне больных циррозом его уровень снижен [9, 12]. Если при заболевании печени продукция лизоцима падает, оральный дисбиоз усиливается, и круг замыкается.

Почему околоушная и подчелюстная железы различаются. Большие слюнные железы неоднородны по строению и секрету. Околоушная железа серозная, её секрет богат α-амилазой и беден муцинами; подчелюстная - смешанная, с высоким содержанием муцинов и антимикробных белков, в том числе лизоцима. Различие биохимического профиля позволяет ожидать и различной реакции на системное повреждение, поэтому обе железы исследовали раздельно, а не как единый пул ткани.

Выбор маркёров. Использованный набор показателей охватывает три стороны процесса. Малоновый диальдегид (МДА) - конечный продукт перекисного окисления липидов, прямой индикатор окислительного стресса; каталаза отражает антиоксидантный резерв ткани, а их соотношение в виде антиоксидантно-прооксидантного индекса (API) показывает, сохраняется ли равновесие между повреждением и защитой. Эластаза - фермент нейтрофильных гранулоцитов, её активность в гомогенате ткани служит показателем лейкоцитарной инфильтрации и воспаления. Уреаза в тканях млекопитающих не синтезируется, поэтому её активность пропорциональна микробной обсеменённости. Лизоцим характеризует местную антимикробную резистентность, а отношение относительных активностей уреазы и лизоцима даёт интегральную степень дисбиоза.

Почему нужна экспериментальная модель. У человека прижизненное изучение больших слюнных желёз ограничено: биопсия околоушной и подчелюстной желёз не входит в рутинное обследование больных с патологией печени, а исследование смешанной слюны отражает суммарный результат работы всех желёз и состояние микробиоты полости рта одновременно. Эксперимент позволяет развести эти составляющие - оценить каждую железу отдельно, в стандартных условиях и при заданной тяжести печёночного повреждения.

Цель исследования - изучить в эксперименте состояние околоушных и подчелюстных слюнных желёз при токсическом гепатите и неалкогольном стеатогепатите на фоне дисбиоза.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на белых крысах линии Вистар в 2024 г. в виварии и лаборатории Самаркандского государственного медицинского университета. Проведены две серии опытов.

Серия 1 (токсический гепатит и дисбиоз). Использованы 12 самок в возрасте 7 месяцев (средняя масса 216 ± 13 г), разделённых на две группы по 6 животных: 1-я - контроль (интактные); 2-я - токсический гепатит (ТГ) в сочетании с дисбиозом. Острый ТГ воспроизводили сульфатом гидразина, который вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 3 дней в дозе 50 мг/кг. Выбор модели определялся механизмом действия гидразина: он нарушает митохондриальное окисление жирных кислот и белковый обмен гепатоцита, вызывая цитолиз с предсказуемым подъёмом трансаминаз в короткие сроки. Дисбиоз моделировали линкомицином, который животные получали с питьевой водой ежедневно в дозе 70 мг/кг в течение 5 дней; линкомицин подавляет преимущественно грамположительную и анаэробную флору, что сдвигает равновесие кишечной микробиоты в сторону условно-патогенных грамотрицательных бактерий. Эвтаназию проводили на 5-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путём тотального кровопускания из сердца. В сыворотке крови для подтверждения развития гепатита определяли содержание общего билирубина (ОБ), активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Серия 2 (неалкогольный стеатогепатит и дисбиоз). Использованы самки в возрасте 3 месяцев (масса 150 ± 10 г). В настоящем сообщении представлены две группы по 5

животных: 1-я - контроль (интактные); 2-я - экспериментальный неалкогольный стеатогепатит (ЭНСГ) в сочетании с дисбиозом. Животные 2-й группы находились на высокожировом рационе - к стандартному комбикорму добавляли 15% подсолнечного масла; одновременно воспроизводили кишечный дисбиоз введением линкомицина с питьевой водой в дозе 70 мг/кг в течение первых 5 дней. Длительность опыта (21 день) определялась тем, что стеатогепатит, в отличие от острого токсического повреждения, формируется постепенно. Эвтаназию осуществляли на 21-й день исследования под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путём тотального кровопускания из сердца.

Биохимические исследования. Околоушную и подчелюстную железы выделяли; гомогенаты готовили растиранием со стеклом кусочков ткани (20–50 мг) в 4 мл трис-HCl буфера (pH 7,4), использовали надосадочную жидкость после центрифугирования при 2500 g и +4 °C. В гомогенатах определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой, активность эластазы по гидролизу синтетического субстрата с отщеплением n-нитрофенола, уреазы с реактивом Несслера и каталазы спектрофотометрически; по соотношению каталазы и МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (API). В гомогенате подчелюстной железы (серия 2) определяли активность лизоцима бактериолитическим методом с Micrococcus lysodeikticus и по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза (СД) по А.П. Левицкому: СД = относительная активность уреазы / относительная активность лизоцима.

Статистическая обработка. Расчёты выполнены в Microsoft Excel и Statistica; данные представлены как M ± m, различия между группами оценивали по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$. С учётом численности групп (5–6 животных) достоверными признавались только выраженные различия, а показатели с большим разбросом интерпретировались как тенденция.

Результаты и обсуждение. Токсический гепатит и дисбиоз. Введение сульфата гидразина привело к росту всех печёночных маркеров сыворотки (табл. 1): содержание общего билирубина выросло на 41% (в 1,4 раза), активность АлАТ - на 88% (в 1,9 раза), ЩФ - в 4,1 раза, что подтверждает развитие экспериментального гепатита. Наибольший сдвиг по щелочной фосфатазе указывает на участие холестатического компонента наряду с цитолизом.

В гомогенатах околоушных желёз (табл. 2) при ТГ и дисбиозе отмечен существенный рост маркёров воспаления: содержание МДА увеличилось на 36%, активность эластазы - в 1,9 раза. Активность каталазы снижалась недостоверно, однако индекс API уменьшился на 31% ($p < 0,001$). Активность уреазы возрастала в 2,3 раза, но различие не достигло значимости ($p > 0,05$).

Сочетание этих сдвигов информативнее каждого из них. Рост МДА при почти неизменной каталазе означает, что антиоксидантная система не отвечает на усиление перекисного окисления увеличением мощности; именно поэтому интегральный индекс API падает сильнее, чем меняется любой из двух его компонентов по отдельности. Одновременный подъём эластазы показывает, что окислительный стресс сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией, то есть речь идёт не об изолированном метаболическом сдвиге, а о воспалительной реакции ткани железы.

Таблица 1. Печёночные маркеры в сыворотке крови крыс при остром токсическом гепатите и дисбиозе (M ± m)

Показатель	Контроль (n = 6)	ТГ + дисбиоз (n = 6)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	2,50 ± 0,25	3,53 ± 0,16	< 0,05
АлАТ, мкат/л	0,41 ± 0,05	0,77 ± 0,04	< 0,01
ЩФ, мкат/л	1,68 ± 0,12	6,92 ± 0,42	< 0,001

Примечание: ТГ - токсический гепатит; АлАТ - аланинаминотрансфераза; ЩФ - щелочная фосфатаза.

Таблица 2. Биохимические показатели в гомогенатах околоушных желёз крыс при остром токсическом гепатите и дисбиозе (M ± m)

Показатель	Контроль (n = 6)	ТГ + дисбиоз (n = 6)	p
МДА, ммоль/кг	24,9 ± 1,6	33,9 ± 2,9	< 0,05
Эластаза, мкат/кг	34,4 ± 2,5	66,0 ± 1,7	< 0,001
Уреаза, мкат/кг	0,37 ± 0,06	0,85 ± 0,22	> 0,05
Каталаза, мкат/кг	4,56 ± 0,11	4,25 ± 0,12	> 0,05
Индекс API	1,93 ± 0,06	1,33 ± 0,05	< 0,001

Примечание: МДА - малоновый диальдегид; API - антиоксидантно-прооксидантный индекс.

Таблица 3. Биохимические показатели в гомогенатах подчелюстных желёз крыс при остром токсическом гепатите и дисбиозе (M ± m)

Показатель	Контроль (n = 6)	ТГ + дисбиоз (n = 6)	p
МДА, ммоль/кг	15,0 ± 0,4	16,2 ± 0,7	> 0,05
Эластаза, мкат/кг	3,07 ± 0,41	4,23 ± 0,18	< 0,05
Уреаза, мкат/кг	0,98 ± 0,27	1,29 ± 0,24	> 0,05
Каталаза, мкат/кг	6,55 ± 0,11	6,28 ± 0,21	> 0,05
Индекс API	4,64 ± 0,14	4,18 ± 0,16	> 0,05

Таблица 4. Биохимические показатели в гомогенатах больших слюнных желёз крыс с экспериментальным стеатогепатитом и дисбиозом (M ± m)

Показатель	Железа	Контроль (n = 5)	ЭНСГ + дисбиоз (n = 5)	p
МДА, ммоль/кг	околоушная	102,0 ± 6,4	119,2 ± 6,8	> 0,05
	подчелюстная	18,0 ± 0,2	20,4 ± 0,3	< 0,001
Эластаза, мкат/кг	околоушная	0,116 ± 0,011	0,127 ± 0,011	> 0,05
	подчелюстная	2,73 ± 0,15	2,67 ± 0,11	> 0,05
Уреаза, мкат/кг	околоушная	0,67 ± 0,11	1,84 ± 0,14	< 0,001
	подчелюстная	0,138 ± 0,032	0,273 ± 0,021	< 0,01

Примечание: ЭНСГ - экспериментальный неалкогольный стеатогепатит. Абсолютные значения показателей не сопоставимы с сериями 1 и 2 между собой из-за различий возраста, массы животных и длительности опыта.

Таблица 5. Активность лизоцима и степень дисбиоза в гомогенатах подчелюстных желёз крыс с ЭНСГ и дисбиозом (M ± m)

Группа	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза, ед.
Контроль (n = 5)	57 ± 9	1,06 ± 0,21
ЭНСГ + дисбиоз (n = 5)	7,4 ± 5,3 (p < 0,01)	22,7 ± 2,2 (p < 0,001)

В подчелюстных железах (табл. 3) изменения были менее выражены: рост МДА и снижение каталазы недостоверны, индекс API имел лишь тенденцию к снижению - на 10% (p > 0,05), активность уреазы достоверно не изменилась. О развитии воспалительного процесса в этих железах свидетельствовал рост активности эластазы на 38% (p < 0,05). Обращает внимание, что исходный антиоксидантный запас подчелюстной железы заметно выше: индекс API в контроле составил 4,64 против 1,93 в околоушной, то есть почти в 2,4 раза больше. Этим и объясняется меньшая выраженность сдвигов при одинаковом системном воздействии.

Неалкогольный стеатогепатит и дисбиоз. При ЭНСГ в сочетании с дисбиозом (табл. 4) содержание МДА в гомогенате околоушной железы превышало контроль на 16,9% (p > 0,05), в подчелюстной - на 13% (p < 0,001). Исходный уровень МДА в околоушных железах почти в 6 раз превышает таковой в подчелюстных, поэтому одинаковые по относительной величине приросты имеют разную статистическую судьбу: при большом разбросе абсолютных значений в околоушной железе различие не достигает значимости. Активность эластазы достоверно не менялась, при этом в подчелюстных железах она в 21–24 раза выше, чем в околоушных. Активность уреазы возрастала в околоушных железах в 2,7 раза (p < 0,001), в подчелюстных - в 2,0 раза (p < 0,01), что свидетельствует об увеличении микробного обсеменения.

Наиболее выраженным изменением стало снижение активности лизоцима в подчелюстных железах в 7,7 раза (p < 0,01), в результате чего степень дисбиоза выросла в 21,4 раза (p < 0,001) (табл. 5). Это единственный показатель, изменившийся на порядок: все остальные сдвиги укладывались в двух-четырёхкратный диапазон. Именно падение лизоцима, а не рост микробной обсеменённости как таковой, определяет итоговую величину степени дисбиоза, поскольку лизоцим стоит в знаменателе её расчёта.

Обсуждение. Полученные данные указывают, что большие слюнные железы вовлекаются в патологический процесс при экспериментальных гепатобилиарных поражениях. При остром токсическом гепатите наиболее чувствительной оказалась околоушная железа: в ней одновременно возрастали МДА (на 36%) и эластаза (в 1,9 раза) и снижался индекс API (на 31%), то есть активировался окислительный стресс при снижении антиоксидантного потенциала; в подчелюстной железе достоверно изменялась лишь эластаза (на 38%). При ЭНСГ с дисбиозом основным событием стало падение активности лизоцима в подчелюстных железах в 7,7 раза с ростом степени дисбиоза в 21,4 раза, а

активность уреазы возрастала в обеих железах. При разных моделях различаются профили реакции, но общим остаётся ослабление местной антимикробной резистентности и рост микробной обсеменённости.

Почему профили реакции различаются. Распределение сдвигов между железами соответствует различию их секреторного типа. Серозная околоушная железа с низким исходным антиоксидантным резервом (API 1,93) раньше отвечает окислительным повреждением на острое токсическое воздействие. Смешанная подчелюстная железа, вырабатывающая основную часть антимикробных белков, при остром гепатите сохраняет метаболическое равновесие, но при длительной модели теряет именно свою специализированную функцию - продукцию лизоцима. Иначе говоря, острое повреждение затрагивает преимущественно энергетический и окислительный обмен железы, а хроническое - её секреторную специализацию.

Результаты согласуются с современными представлениями об оро-кишечно-печёночной оси: нарушение антимикробной функции печени и кишечного барьера сопровождается эндотоксинемией и системным воспалением [3, 11, 13], а оральные бактерии способны влиять на состояние кишечной микробиоты и печени [7, 8, 10]. Полученные данные дополняют эту схему обратной стороной: при заболеваниях печени и дисбиозе страдают и слюнные железы как источник лизоцима, что может усиливать дисбиоз полости рта. Это согласуется с клиническими наблюдениями: у больных циррозом снижен уровень лизоцима в слюне [4], а у кандидатов на трансплантацию печени в клиническом разделе настоящей работы активность лизоцима в ротовой жидкости была ниже в 4,4 раза, а степень дисбиоза выше в 8,5 раза.

О чём говорит и о чём не говорит уреаза. Рост активности уреазы в ткани железы - довод в пользу увеличения микробной обсеменённости, поскольку клетки млекопитающих этот фермент не синтезируют. Однако показатель не различает виды микроорганизмов, не разделяет флору протоков и паренхимы и не отвечает на вопрос, является ли обсеменение причиной или следствием снижения лизоцима. Одновременный рост уреазы в обеих железах при ЭНСГ и падение лизоцима только в подчелюстной скорее указывают на общий системный источник микробной нагрузки, на который железы отвечают по-разному в зависимости от сохранности собственной антимикробной функции. Проверка этой последовательности требует микробиологического исследования и гистологической оценки ткани желёз.

Если ослабление лизоцимной защиты при печёночной патологии воспроизводится в эксперименте, то у больных с хроническими заболеваниями печени оценка местной антимикробной резистентности полости рта перестаёт быть необязательным дополнением к осмотру. Сиалометрия и определение лизоцима ротовой жидкости - доступные методы, а выявленная последовательность «печёночное повреждение - снижение лизоцима - рост дисбиоза» указывает, на каком звене целесообразно вмешиваться.

Малый размер групп (5–6 животных); использованы только самки, а возраст, масса и условия серий различаются, поэтому абсолютные значения показателей - например, МДА и эластазы в околоушных железах - между сериями не сопоставимы. Сходство моделей с гепатитом и стеатогепатитом человека ограничено, а гистологическое исследование желёз и оценка состояния печени при ЭНСГ в данном сообщении не представлены; уреаза служит лишь косвенным показателем микробной обсеменённости. Экстраполяция результатов на человека требует осторожности.

Выводы. 1. При остром токсическом гепатите с дисбиозом у крыс печёночные маркёры повышались: билирубин в 1,4 раза, АлАТ в 1,9 раза, ЩФ в 4,1 раза; в околоушных железах возрастали МДА (на 36%) и активность эластазы (в 1,9 раза), индекс API снижался на 31%, в подчелюстных железах эластаза возрастала на 38%.

2. При экспериментальном неалкогольном стеатогепатите с дисбиозом активность уреазы повышалась в околоушных железах в 2,7 раза, в подчелюстных - в 2,0 раза, активность лизоцима в подчелюстных железах снижалась в 7,7 раза, а степень дисбиоза увеличивалась в 21,4 раза.

3. Большие слюнные железы являются органом-мишенью при гепатобилиарной патологии и источником лизоцима, что создаёт основу для поиска патогенетически обоснованных подходов к профилактике поражений полости рта при заболеваниях печени.

Литература:

1. Åberg F., Helenius-Hietala J. Oral health and liver disease: bidirectional associations – a narrative review // Dental Journal (Basel). 2022. Vol. 10, № 2. Art. 16. DOI: 10.3390/dj10020016.
2. Acharya C., Sahingur S.E., Bajaj J.S. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis // JCI Insight. 2017. Vol. 2, № 19. Art. e94416. DOI: 10.1172/jci.insight.94416.
3. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for

therapy // Journal of Hepatology. 2020. Vol. 72, № 3. P. 558–577. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
4. Bajaj J.S., Betrapally N.S., Hylemon P.B., Heuman D.M., Daita K., White M.B., Unser A., Thacker L.R., Sanyal A.J., Kang D.J., Sikaroodi M., Gillevet P.M. Salivary microbiota reflects changes in gut microbiota in cirrhosis with hepatic encephalopathy // Hepatology. 2015. Vol. 62, № 4. P. 1260–1271. DOI: 10.1002/hep.27819.
5. Dawes C., Pedersen A.M.L., Villa A., Ekström J., Proctor G.B., Vissink A., Aframian D., McGowan R., Aliko A., Narayana N., Sia Y.W., Joshi R.K., Jensen S.B., Kerr A.R., Wolff A. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI // Archives of Oral Biology. 2015.
6. Kuraji R., Sekino S., Kapila Y., Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an emerging concept of oral-liver axis // Periodontology 2000. 2021. Vol. 87, № 1. P. 204–240. DOI: 10.1111/prd.12387.
7. Nakahara T., Hyogo H., Ono A. [et al.] Involvement of Porphyromonas gingivalis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease // Journal of Gastroenterology. 2018. Vol. 53, № 2. P. 269–280. DOI: 10.1007/s00535-017-1368-4.
8. Nakajima M., Arimatsu K., Kato T., Matsuda Y., Minagawa T., Takahashi N., Ohno H., Yamazaki K. Oral administration of P. gingivalis induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, № 7. Art. e0134234. DOI: 10.1371/journal.pone.0134234.
9. Olsen I., Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? // Journal of Oral Microbiology. 2019. Vol. 11, № 1. Art. 1586422. DOI: 10.1080/20002297.2019.1586422.
10.Qin N., Yang F., Li A., Prifti E., Chen Y., Shao L., Guo J., Le Chatelier E., Yao J., Wu L., Zhou J., Ni S., Liu L., Pons N., Batto J.M., Kennedy S.P., Leonard P., Yuan C., Chen H., Hu X., Zheng B., Qian G., Xu W., Ehrlich S.D., Zheng S., Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis // Nature. 2014. Vol. 513, № 7516. P. 59–64. DOI: 10.1038/nature13568.
11.Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease // Hepatology. 2009. Vol. 50, № 2. P. 638–644. DOI: 10.1002/hep.23009.
12.Tomás I., Diz P., Tobías A., Scully C., Donos N. Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis // Journal of Clinical Periodontology. 2012. Vol. 39, № 3. P. 213–228. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2011.01784.x.
13.Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B., Shawcross D.L., Bajaj J.S. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation // Journal of Hepatology. 2021. Vol. 75, Suppl. 1. P. S67–S81. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
14.Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., Karin M., Loomba R., Schnabl B., Knight R. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2018. Vol. 15, № 7. P. 397–411. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z.

БОЛЬШИЕ СЛЮННЫЕ ЖЕЛЁЗЫ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ НА ФОНЕ ДИСБИОЗА

Ризаев Ж.А., Гулзода Ф.М.

Резюме. *Цель: изучить состояние больших слюнных желёз (околоушной и подчелюстной) при экспериментальном токсическом гепатите и неалкогольном стеатогепатите на фоне дисбиоза. Материал и методы: на белых крысах линии Вистар проведены две серии опытов: 1-я (12 животных) - острый токсический гепатит (сульфат гидразина) и дисбиоз (линкомицин); 2-я (10 животных) - экспериментальный неалкогольный стеатогепатит (ЭНСГ) на высокожировом рационе и линкомицине. Определяли печёночные маркёры сыворотки, в гомогенатах желёз - МДА, эластазу, уреазу, каталазу, индекс API, лизоцим и степень дисбиоза. Результаты: при токсическом гепатите билирубин повышался в 1,4 раза, АлАТ - в 1,9 раза, ЩФ - в 4,1 раза; в околоушных железах МДА возрастал на 36%, эластаза - в 1,9 раза, API снижался на 31%. При ЭНСГ активность уреазы повышалась в околоушных железах в 2,7 раза, в подчелюстных - в 2,0 раза, активность лизоцима в подчелюстных железах снижалась в 7,7 раза, степень дисбиоза увеличивалась в 21,4 раза. Выводы: большие слюнные железы являются органом-мишенью при гепатобилиарной патологии и источником лизоцима, что подтверждает патогенетическую основу гепато-орального синдрома.*

Ключевые слова: *токсический гепатит; неалкогольный стеатогепатит; дисбиоз; слюнные железы; лизоцим; окислительный стресс; гепато-оральная ось.*