

Терапевтическая эффективность цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при экспериментальных токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей

А.П. Лыков, И.П. Уваров, Е.К. Долгалев

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Токсические гепатиты и воспалительные заболевания кишечника остаются медико-социальной проблемой во многих странах мира, что обусловлено увеличением частоты их выявления, отсутствием эффективных способов лечения и необходимостью разработок новых стратегий терапии. Цианобактерии как источник питательных и биологически активных соединений представляют собой альтернативный способ лечения. Целью исследования стала оценка терапевтического потенциала внутрижелудочного введения суспензии или экстракта сырой биомассы цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей. **Материал и методы.** Алкогольный, парацетамоловый гепатиты и воспалительное заболевание кишечника у мышей индуцировали внутрижелудочно этанолом, парацетамолом или декстрансульфатом натрия соответственно. Лечение проводили суспензией или экстрактом цианобактерии (внутрижелудочно) за 7 суток до индукции патологического процесса либо через 30 мин после нее; мышам с воспалительным заболеванием кишечника дополнительно назначали циклофосфан или преднизолон. Оценивали количество лейкоцитов, активность печеночных аминотрансфераз, содержание билирубина в крови. Проводили патоморфологическое исследование и морфометрию образцов печени, тонкой и толстой кишки. **Результаты и их обсуждение.** Введение суспензии и экстракта цианобактерии мышам с алкогольным гепатитом и воспалительным заболеванием кишечника приводило к снижению количества лейкоцитов крови по сравнению с соответствующим контролем, при индукции повреждения печени парацетамолом – к повышению. Показан гепатопротективный эффект цианобактерий при индукции токсических гепатитов (этанол, парацетамол) – уменьшение активности печеночных аминотрансфераз и концентрации билирубина. При токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника назначение суспензии и экстракта цианобактерии сопровождалось изменениями микроархитектоники печени, тонкой и толстой кишки, которые затрагивали объемные плотности гепатоцитов и синусоидов, количество двоядерных гепатоцитов и синусоидных клеток; глубину крипт, длину ворсинок, толщину слизистой и мышечной оболочки, количество клеток Панета, бокаловидных и интраэпителиальных клеток в тонкой кишке; глубину крипт, толщину подслизистой основы и мышечной оболочки толстой кишки. **Заключение.** Цианобактерия *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i проявляет противовоспалительное и гепатопротекторное действие при гепатитах и воспалительном заболевании кишечника в экспериментальных моделях на мышах.

Ключевые слова: цианобактерия *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i, токсический гепатит, воспалительное заболевание кишечника, лейкоцитоз, биохимический профиль сыворотки крови, патоморфологическое исследование, морфометрия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке ИП «Невская Т.А.» и госзадания FWN-2025-0016.

Для цитирования. Лыков А.П., Уваров И.П., Долгалев Е.К. Терапевтическая активность цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp*i при экспериментальных токсических гепатитах и воспалительном заболевании кишечника у мышей. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(3):58–70. doi: 10.18699/SSMJ20260306

Therapeutic efficacy of the cyanobacterium *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi* in experimental toxic hepatitis and inflammatory bowel disease in mice

A.P. Lykov, I.P. Uvarov, E.K. Dolgalev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630117, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

Abstract

Toxic hepatitis and inflammatory bowel disease are still a medical and social problem in many countries around the world due to their rising incidence, lack of effective treatment options, and need for new therapeutic approaches. Cyanobacteria as a source of nutrients and bioactive compounds represent an alternative treatment method. The aim of the study was to assess the therapeutic potential of intragastric administration of a suspension or extract of raw biomass of the cyanobacterium *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi* in mice with toxic hepatitis and inflammatory bowel disease.

Material and methods. Alcoholic and acetaminophen-induced hepatitis, as well as inflammatory bowel disease, were induced in mice intragastrically with ethanol, acetaminophen, or sodium dextran sulfate, respectively. Treatment was performed with a suspension or extract of the cyanobacterium (given intragastrically) for 7 days before the induction of the pathological process or 30 minutes after it; mice with inflammatory bowel disease were additionally administered cyclophosphamide or prednisolone. Blood bilirubin content, liver aminotransferase activity, and leukocyte number were assessed. Pathomorphological examination and morphometry of liver, small intestine, and large intestine samples were performed. **Results and discussion.** Administration of the cyanobacterium suspension and extract to mice with alcoholic hepatitis and inflammatory bowel disease led to a decrease in blood leukocyte count compared to the respective control, whereas in the case of acetaminophen-induced liver injury, it led to an increase. When ethanol and paracetamol are used to induce toxic hepatitis, cyanobacteria have been shown to have a hepatoprotective impact by lowering bilirubin content and liver aminotransferase activity. Correction with cyanobacterium suspension and extract revealed alterations in the microarchitecture of the liver, small intestine, and large intestine in cases of inflammatory bowel disease and toxic hepatitis, which affected hepatocyte and sinusoidal volume density, the quantity of binucleated hepatocytes and sinusoidal cells, the depth of crypts, the length of villi, the thickness of the mucous membrane and muscularis, the number of Paneth cells, goblet cells, and intraepithelial cells in the small intestine, and the depth of crypts, the thickness of the submucosal base, and the muscularis in the large intestine. **Conclusions.** In mouse models of hepatitis and inflammatory bowel disease, the cyanobacterium *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi* shows hepatoprotective and anti-inflammatory properties.

Key words: cyanobacteria *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi*, toxic hepatitis, inflammatory bowel disease, leukocytosis, serum biochemical profile, pathomorphological analysis, morphometry.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author. Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

Financing. The study was financially supported by Individual Entrepreneur T.A. Nevskaya and state assignment No. FWNR-2025-0016.

Citation. Lykov A.P., Uvarov I.P., Dolgalev E.K. Therapeutic efficacy of the cyanobacterium *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi* in experimental toxic hepatitis and inflammatory bowel disease in mice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(3):58–70. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260306

Введение

В структуре поражений печени на долю лекарственно-индуцированных приходится до 10 %, а среди пациентов, принимающих противотуберкулезные средства, частота таких осложнений достигает 67 % [1]. Парацетамол (ацетаминофен) – одно из наиболее часто используемых противовоспалительных средств в мире и веду-

щая причина острого поражения печени при передозировке [2]. Другой причиной токсического поражения является употребление алкоголя [3]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в том числе болезнь Крона и язвенный неспецифический колит, имеют высокий риск инвалидизации, характеризуются воспалительно-деструктивными процессами в стенке кишечника, хроническим течением и развитием осложнений.

В настоящее время основными этиологическими факторами развития ВЗК считаются нарушение интестинального барьера, обусловленное сочетанием различных факторов (микробиоты кишечника, пищевых метаболитов, генетической предрасположенности), а также дисрегуляция иммунного ответа лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника [4]. Распространенность токсических гепатитов и ВЗК, отсутствие эффективных методов лечения, а также наличие нежелательных побочных эффектов лекарственных средств (включая биологическую терапию) диктуют необходимость поиска новых терапевтических стратегий с использованием биологически активных соединений природного происхождения [2, 4].

Представители аквакультур (цианобактерии и микроводоросли) могут быть использованы в качестве терапевтических агентов как продуценты питательных веществ (белков, жиров, углеводов) и биологически активных соединений с противовоспалительным, антимикробным и антиоксидантным действием [5]. Показана эффективность экстрактов микро- и макроводорослей при неалкогольной жировой болезни печени [6], отмечен гепатопротекторный эффект цианобактерии *Arthrospira* (*Spirulina*) *platensis* на модели токсического гепатита, индуцированного четыреххлористым углеродом (снижение активности печеночных трансаминаз, некроза и воспаления печени) [7] и показана ее эффективность у больных синдромом раздраженного кишечника [8]. Накопление цианобактерией *Leptolyngbya* cf. *ectocarp* первичных (белки, жиры, углеводы) и вторичных (фикобилипротеины, витамины, токсины) метаболитов может оказывать влияние на патогенетические звенья токсических гепатитов и ВЗК, однако данные о ее терапевтическом потенциале отсутствуют.

Целью исследования стала оценка терапевтического потенциала внутрижелудочного введения суспензии или экстракта сырой биомассы цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp* при токсических гепатитах и ВЗК у мышей.

Материал и методы

Биомассу цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarp* наращивали в фотобиореакторе на базе ИП «Невская Т.А.» (г. Новосибирск), из сырой биомассы готовили 5%-ю суспензию на основе 5%-го раствора глюкозы (Глюкоза-СОЛОфарм, ООО «Гротекс»), а экстракт цианобактерии получали трехкратным циклом заморозки/оттаивания (–170 °C / 37 °C), с последующим осаждением на центрифуге при 3600 об./мин в течение 20 мин

(Eppendorf, США). Работа выполнена с соблюдением принципов гуманного обращения с животными и одобрения локального этического комитета НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 196 от 31 января 2025 г., № 198 от 30 апреля 2025 г.).

Мыши возрастом 10–12 недель получены из вивария ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Алкогольный гепатит индуцировали у 40 самцов мышей линии C57Bl6 внутрижелудочным введением 40%-го раствора этанола (0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток), парацетамоловый гепатит – у 40 самок мышей линии C57Bl6 внутрижелудочным введением парацетамола (Дальхимфарм ОАО, Россия) из расчета 0,4 мг/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток, ВЗК – у 56 самок аутбредных мышей CD-1 внутрижелудочным введением 5%-го раствора декстран сульфата натрия (ДСН) 40 кДа (neoFroxx, Германия) из расчета 0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток. Группы сравнения составили мыши соответствующих линий: интактные (негативный контроль, «контроль») или получавшие 5%-ю суспензию цианобактерии (контроль носителя) (0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток «суспензия»), экстракт (0,5 мл/мышь 1 раз в сутки в течение 5 суток («экстракт»). Мыши опытных групп (позитивный контроль) получали этанол, парацетамол и ДСН без лечения и с введением суспензии/экстракта цианобактерии – предварительно за 7 суток («суспензия до», «экстракт до») или через 30 мин после их назначения (пост-индукционно) («суспензия после», «экстракт после»), а также циклофосфана (внутрибрюшинно 150 мг/кг в первые сутки эксперимента, циклофосфил, АО «Фармсинтез-Норд») («циклофосфан») или преднизолона (5 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 суток, Биосинтез) («преднизолон»).

Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника, забирали кровь, печень, тонкую и толстую кишку. В крови определяли количество лейкоцитов в камере Горяева, а уровень липидов, холестерина, билирубина и активность печеночных трансаминаз – спектрофотометрически с использованием коммерческих наборов (Вектор-Бест). Образцы печени, тонкой и толстой кишки фиксировали 10%-м забуференным формалином (Biovitrum, Россия), осуществляли проводку в возрастающих концентрациях этилового спирта, просветляли с помощью ксилола, заключали в парафин с использованием гистопроцессора HP300 (Dakewe, Китай). На ротационном микротоме HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США) изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эози-

ном с использованием автоматической системы H&E DakoCoverStainer (США) и делали микрофотографии на инвертированном микроскопе AxioObserver Z1 (Zeiss AG, Германия).

Морфометрию печени, тонкой и толстой кишки проводили с использованием тестовой площади $5,16 \times 4,14$ мкм. В печени определяли объемную плотность структур гепатоцитов и синусоидов (V_v , % от объема тестовой площади), а также численную плотность синусоидных клеток, гепатоцитов и двудерных гепатоцитов на тестовую площадь (NA), отношение V_v гепатоцитов к V_v синусоидов (отношение паренхимы к строме). В тонкой кишке оценивали глубину крипт, длину ворсинок и их соотношение, толщину слизистой и мышечной оболочек, количество митозов и клеток Панета на тестовую площадь, количество интраэпителиальных лимфоцитов и бокаловидных клеток на 100 эпителиоцитов. В толстой кишке определяли глубину крипт, толщину подслизистой основы и мышечной оболочки, количество митозов на тестовое поле. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием w -критерия Шапиро – Уилка, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) и принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Введение мышам этанола способствовало увеличению количества лейкоцитов в крови, а парацетамола – уменьшению, назначение суспензии и экстракта цианобактерии отменяло

оба эффекта (табл. 1). ДСН также способствовал приросту количества лейкоцитов в крови мышей, а предварительное введение суспензии цианобактерии, постиндукционное введение экстракта цианобактерии или назначение циклофосфана и преднизолона значительно уменьшали его относительно контроля и группы, получавшей только ДСН. Активность АлАТ и АсАт в крови животных, получавших этанол или парацетамол, была выше по сравнению с контролем и мышами, получавших суспензию и/или экстракт цианобактерии. При ВЗК у мышей без лечения и на фоне введения тестируемых образцов отмечено возрастание только активности АлАТ по сравнению с контролем. Отмечено увеличение содержания общего билирубина в крови мышей на фоне введения этанола и значимое его снижение при пост-индукционном назначении суспензии или экстракта цианобактерии. На фоне парацетамола уровень общего билирубина существенно повышался, в группах, получавших цианобактерию до или после его введения, подъем был менее выраженным, особенно в случае экстракта. При ВЗК величина данного показателя не изменялась, но предварительное введение суспензии и экстракта цианобактерии значительно снижает его, а циклофосфан повышает относительно негативного и позитивного контроля (см. табл. 1).

Алкоголь и парацетамол вызывают некроз гепатоцитов [9]. Во всех группах мышей с алкогольным гепатитом отмечена сохранность долькового строения печени; в контроле носителя («экстракт») выявлены локальные воспалительные инфильтраты, в группе «суспензия после» – отсутствие липидных включений в цитоплазме гепатоцитов. При парацетамоловом гепатите обнаружено нарушение дольковой структуры печени, в группе «суспензия после» – нарушение доль-

Таблица 1. Количество лейкоцитов, активность печеночных трансаминаз и уровень билирубина в крови мышей при гепатитах и ВЗК

Table 1. Leukocyte counts, liver transaminase activity, and bilirubin levels in the blood of mice with inflammatory bowel disease and hepatitis

Группа	Количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	Активность АлАт, ЕД/л	Активность АсАт, ЕД/л	Содержание общего билирубина, ммоль/л
1	2	3	4	5
Алкогольный гепатит				
Контроль, $n = 5$	$8,1 \pm 0,4$	$31,6 \pm 2,6$	$30,8 \pm 1,5$	$2,6 \pm 0,1$
Суспензия, $n = 5$	$8 \pm 1,6$	$31,9 \pm 0,8$	$32,1 \pm 4,1$	$2,5 \pm 0,1$
Экстракт, $n = 5$	$6,6 \pm 0,9^*$	$31,6 \pm 2,3$	$36,9 \pm 2,8$	$2,8 \pm 0,2$

1	2	3	4	5
Этанол, $n = 5$	11,4±2*	61,4±1,4*	67,1±1,3*	3,2±0,2*
Суспензия до, $n = 5$	7,8±1 [#]	34,4±1,2 [#]	33,7±2,9 [#]	2,7±0,1 [#]
Экстракт до, $n = 5$	7,3±0,6 [#]	28±0,9 [#]	36,1±1* [#]	2,7±0,2 [#]
Суспензия после, $n = 5$	6,3±0,3* [#]	37±2,1* [#]	35,4±0,8* [#]	1,2±0,1* [#]
Экстракт после, $n = 5$	7,7±0,6 [#]	30,3±0,7 [#]	32,2±1,7 [#]	1,4±0,1* [#]
Парацетамоловый гепатит				
Контроль, $n = 5$	6,9±0,7	29,9±2,6	31,7±2,6	1,9±0,1
Суспензия, $n = 5$	10,3±0,9*	31,2±0,7 [#]	33,6±1,2 [#]	2,5±0,1* [#]
Экстракт, $n = 5$	5,5±0,6*	31,9±0,3 [#]	32,6±1 [#]	2±0,1 [#]
Парацетамол, $n = 5$	5,2±0,57*	62,6±0,7*	49,6±2,8*	7,2±0,7*
Суспензия до, $n = 5$	7,8±0,9 [#]	29,9±1,6 [#]	30,2±1,1 [#]	5±0,4* [#]
Экстракт до, $n = 5$	6,1±0,9	32,2±0,1 [#]	36,7±1,4 [#]	2,2±0,1 [#]
Суспензия после, $n = 5$	6,0±0,1	32±1 [#]	31,9±0,2 [#]	6,8±0,4*
Экстракт после, $n = 5$	8,2±0,3*	33,3±1,5 [#]	33,2±1,6 [#]	4,4±0,3* [#]
ВЗК				
Контроль, $n = 5$	8±0,3	24,8±2,3	31,8±0,5	2,8±0,3
Суспензия, $n = 5$	7,6±1 [#]	28,8±1,5	31,8±1,1	3,4±0,1*
Экстракт, $n = 5$	5,9±0,6* [#]	29±2,1* [#]	30,9±1,4 [#]	1,6±0,1* [#]
ДСН, $n = 5$	9,1±0,8*	34,6±0,8*	34,6±2,9	2,8±0,3
Суспензия до, $n = 8$	6±0,8* [#]	33,8±1,1*	33,7±1,4	1,6±0,4* [#]
Экстракт до, $n = 8$	9,4±2,1	31,5±2,4*	33,1±2,3	0,8±0,2* [#]
Суспензия после, $n = 8$	7,3±1,6	34,5±2,3*	34±2	3,2±0,5
Экстракт после, $n = 8$	6,6±0,8 [#]	32,2±0,5*	22,9±1,5 [#]	3,1±0,4
Циклофосфан, $n = 5$	4,8±0,8* [#]	36,9±3,9*	35,1±2,6	7,5±0,4* [#]
Преднизолон, $n = 5$	5,1±0,3* [#]	31,9±0,3*	30,9±2,8 [#]	1,7±0,2

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

ковой структуры, дистрофические изменения и локальные некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, в группе «экстракт после» – очаги воспаления и некроза гепатоцитов. При ВЗК не выявлено нарушения долькового строения печени, в группе «суспензия до» наблюдались локальные воспалительные инфильтраты, в группе «суспензия после» – нарушение долькового строения печени и дистрофические изменения гепатоцитов, в группе «циклофосфан» – нарушение балочного строения печени, очаги некроза и

апоптоза гепатоцитов, в группе «преднизолон» – нарушение балочного строения печени.

Vv гепатоцитов в группе «этанол» не изменялась, но возросла Vv синусоидов и, как результат, снизилась величина отношения паренхимы к строме по сравнению с контролем (табл. 2). При постиндукционном введении суспензии цианобактерии значительно уменьшилась Vv гепатоцитов, возросли Vv синусоидов и соотношение паренхимы и стромы по сравнению с негативным и позитивным контролем. В группе «экстракт после» Vv синусоидов снизилась, величина соотношения

Таблица 2. Параметры морфометрии печени у мышей при гепатитах и ВЗК
Table 2. Liver morphometric characteristics in mice with inflammatory bowel disease and hepatitis

Группа	Vv гепатоцитов, %	Vv синусоидов, %	Соотношение паренхимы и стромы	N _A гепатоцитов	N _A двоядерных гепатоцитов	N _A синусоидных клеток
1	2	3	4	5	6	7
Алкогольный гепатит						
Контроль, n = 5	94,9±0,5	5,1±0,5	18,8±1,9	21±2	0,4±0,1	6±1
Суспензия, n = 5	94,8±0,9	5,2±0,9	18,7±4,3	19±2	1,2±0,4*	8±1
Экстракт, n = 5	92,3±0,7*	7,7±0,7*	12,1±1,2*	17±1*	2,4±0,8*	9±1*
Этанол, n = 5	93,4±0,6	6,6±0,6*	14,3±1,3*	17±2	1±0,3*	10±1*
Суспензия до, n = 5	93,9±0,7	6,1±0,7*	15,7±1,8	16±2*	1±0,5	11±1*
Экстракт до, n = 5	94±0,7	6±0,7*	15,8±1,9*	18±2	0,8±0,2	9±2
Суспензия после, n = 5	89,2±1,9*#	10,8±1,9*#	8,5±2,0*#	23±1#	1,4±0,2*	10±1*
Экстракт после, n = 5	96,4±0,9*#	3,6±0,9*#	26,8±3,6*#	20±2	0,8±0,2	9±3
Парацетамоловый гепатит						
Контроль, n = 5	93,6±2,0	6,4±2	13,9±3,4	22±2	1,0±0,2	13±4
Суспензия, n = 5	94,3±0,9	5,7±1,9	16,0±4,4	19±3	1,0±0,5	6±2*
Экстракт, n = 5	94,3±1,3	5,7±1,3	17,3±4,2	20±3	0,2±0,1*	10±1
Парацетамол, n = 5	95±1,2	5,0±1,2	20,2±6,3*	20±1	0,4±0,1*	9±1
Суспензия до, n = 5	95,5±0,4	4,5±0,4*	21,3±1,7*	20±1	1,0±0,1#	9±1
Экстракт до, n = 5	96,8±0,4*#	3,2±0,5*	27,7±4,2*#	20±1	0,8±0,4	9±1
Суспензия после, n = 5	95,0±1,2	5±1,2	20,2±6,3*	21±1	0,6±0,2	12±5
Экстракт после, n = 5	91,7±1,2#	8,3±1,2#	10,9±1,6#	25±2	1,4±0,4	14±3

1	2	3	4	5	6	7
ВЗК						
Контроль, $n = 5$	93,5±1,6	7,8±1,3	12,4±2,5	20±2	1±0,2	8±2
Суспензия, $n = 5$	93,9±1,6	6,91±1,6	16,3±3,8	20±2	0,6±0,2	7±2
Экстракт, $n = 5$	93,2±1,3	6,8±1,3	14,2±3,6	22±2	1±0,3	11±1
ДСН, $n = 5$	90,2±1,2*	9,8±1,4	9,6±1,5	21±1	1±0,5	10±2
Суспензия до, $n = 8$	92,2±1	7,8±1,0	12±1,6	20±2	0,2±0,1*. [#]	12±2
Экстракт до, $n = 8$	92,8±0,7	7,2±0,7	13±1,3	22±2	0,8±0,3	11±1
Суспензия после, $n = 8$	91,6±1,2	8,4±0,8	11±1,8	20±2	1,2±0,4	10±3
Экстракт после, $n = 8$	90,1±0,6*	9,9±0,6	9,1±0,6	21±1	1,4±0,4	10±3
Циклофосфан, $n = 5$	90,8±1,6	9,2±1,6	10,2±2,2	20±4	1±0,4	11±3
Преднизолон, $n = 5$	91,2±0,7	8,8±0,7	10,5±0,9	21±1	1±0,2	10±2

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

паренхимы к строме увеличилась по сравнению с группами «контроль» и «этанол». В группах «этанол», «суспензия после» количество двоядерных гепатоцитов и синусоидных клеток было больше, чем в контроле (см. табл. 2).

При парацетамоловом гепатите Vv гепатоцитов не изменялась; в группе «экстракт до» величина показателя была меньше, чем в контроле и группе без лечения; в группе «экстракт после» – по сравнению с группой без лечения. Показано значимое уменьшение Vv синусоидов в группах «экстракт до» и «суспензия до» относительно контроля и возрастание в группе «экстракт после» относительно группы «парацетамол». Следует отметить, что у мышей разных групп с гепатитом, индуцированным парацетамолом, наблюдалось возрастание величины соотношения паренхима/строма, за исключением постиндукционного введения экстракта суспензии. Кроме того, в группе «парацетамол» выявлено уменьшение количества двоядерных гепатоцитов (см. табл. 2). У мышей групп «ВЗК» и «экстракт после» значимо умень-

шается Vv гепатоцитов, а в группе «суспензия до» – количество двоядерных гепатоцитов по сравнению с контролем.

При индукции алкогольного гепатита только в группе «экстракт после» наблюдалось увеличение глубины крипт в тонкой кишке по сравнению с контролем и группой «ВЗК» без лечения (табл. 3). В то же время во всех опытных группах выявлено значимое уменьшение длины ворсинок тонкой кишки и, как следствие, увеличение соотношения глубины крипт к длине ворсинок в сравнении с контролем. По сравнению с контролем в опытных группах увеличилась толщина слизистой оболочки тонкой кишки (за исключением группы «суспензия после») и мышечной оболочки тонкой кишки (за исключением группы сочетания этанола и суспензии цианобактерии), количество клеток Панета в группе «экстракт после», а также уменьшилось количество бокаловидных клеток. При моделировании гепатита парацетамолом выявлено увеличение глубины крипт тонкой кишки в группе «экстракт до», длины ворсинок

Таблица 3. Показатели морфометрии тонкой кишки мышей при гепатитах и ВЗК

Table 3. Small intestine morphometric characteristics in mice with inflammatory bowel disease and hepatitis

Параметр	Глубина крипт, мкм	Длина ворсинок, мкм	Глубина крипт/длина ворсинок	Толщина слизистой оболочки, мкм	Толщина мышечной оболочки, мкм	N _A митозов	N _A клеток Панета	N _A интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов	N _A бокаловидных клеток на 100 эпителиоцитов
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Алкогольный гепатит									
Контроль, n = 5	90±20	679±225	0,13±0,03	14±3	30±3	2,6±1	2,4±0,7	8±3	25±5
Суспензия, n = 5	87±11	483±50	0,18±0,03*	18±4	21±7	2±0,7	2,4±0,5	11±3	12±1*
Экстракт, n = 5	97±14	389±19*	0,25±0,04*	16±1	24±3	3,2±0,8	2,4±0,6	12±4	11±3*
Этанол, n = 5	107±20	398±24*	0,27±0,06*	24±5*	56±8*	2,4±0,5	2,6±0,5	8±4	7±2*
Суспензия до, n = 5	106±10	306±30*#	0,34±0,02*	23±7*	66±36	2,3±0,4	2,9±0,6	14±4	12±1*
Экстракт до, n = 5	115±17	320±54*#	0,36±0,05*	20±4*	59±20*	2,4±0,5	2±0,7	10±3	7±2*
Суспензия после, n = 5	90±23	374±76*	0,26±0,04*	10±4#	26±4#	2,5±0,5	2,6±0,5	10±4	7±3*
Экстракт после, n = 5	146±10*#	212±5*#	0,68±0,05*#	31±9*	98±7*#	2,2±0,4	4,2±0,8*#	11±4	15±6*
Парацетамоловый гепатит									
Контроль, n = 5	118±3	373±21	0,32±0,09	18±5	33±4	2,4±0,5	2,4±0,5	12±1	7±2
Суспензия, n = 5	110±10	413±41	0,25±0,04	13±1	26±5	2,4±0,5	2,4±0,5	15±4	13±3*
Экстракт, n = 5	137±9*	483±38*	0,28±0,04	19±2	35±10	2±0,7	2,2±0,4	12±3	12±3
Парацетамол, n = 5	122±19	524±50*	0,23±0,03	15±2	35±3	1,6±0,5	2,4±0,5	16±2*	10±2
Суспензия до, n = 5	107±10	363±37#	0,24±0,04	19±2	81±20*#	2±0,7	2,6±0,6	12±3	11±2
Экстракт до, n = 5	145±15*	460±28	0,31±0,02	17±3	67±11*#	2,4±0,5	2,2±0,8	12±2	9±3
Суспензия после, n = 5	105±7	379±42#	0,28±0,03	19±6	41±4	1,4±0,5	2,2±0,4	12±4	9±2

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Экстракт после, $n = 5$	121±18	411±40 [#]	0,3±0,06	15±2	33±2	2,2±0,4	2,8±0,4	13±1	8±2
ВЗК									
Контроль, $n = 5$	276±48	932±104	0,3±0,06	32±5	125±7	2,4±0,5	2,4±0,5	4,4±0,7	13±4
Суспензия, $n = 5$	337±34	678±77*	0,5±0,05*	45±12	325±20*	1,8±0,5	3±0,7	2,6±0,8*	11±4
Экстракт, $n = 5$	346±42*	878±32	0,4±0,05	30,4±3	117±44	1,4±0,5	2,2±0,4	3±1	44±7,3*
ДСН, $n = 5$	235±52	818±75	0,3±0,09	32±5	108±32	1,4±0,5	2,6±0,5	4±0,5	17±5
Суспензия до, $n = 8$	294±35	1007±99 [#]	0,3±0,06	39±9	63±4* [#]	1,6±0,5	2,4±0,5	2,8±0,4* [#]	13±3
Экстракт до, $n = 8$	253±12	851±48	0,3±0,03	43±7	94±8*	2±0,7	1,8±0,4	4±1	17±4
Суспензия после, $n = 8$	248±29	978±37	0,25±0,04	46±9	81±10	1,4±0,5	2±0,7	4±1	24±4
Экстракт после, $n = 8$	83±8* [#]	616±56* [#]	0,13±0,02* [#]	29±3	32±7* [#]	1,8±0,4	2,8±0,4	3,2±0,4	19±2
Циклофосфан, $n = 5$	182±20* [#]	847±88	0,22±0,04	42±5	65±7* [#]	1,6±0,5	1,8±0,8	4,4±1,1	7±1* [#]
Преднизолон, $n = 5$	212±23	561±107* [#]	0,4±0,06	24±4	49±4* [#]	1,8±0,4	1,2±0,4	2,8±0,8	15±3

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

и количества интраэпителиальных лимфоцитов в позитивном контроле, толщины мышечной оболочки в группах «суспензия до» и «экстракт до» по сравнению с контролем (см. табл. 3).

Уменьшением глубины крипт тонкой кишки по сравнению с контролем и группой ВЗК без лечения сопровождалось предварительное назначение экстракта цианобактерии, а также лечение циклофосфаном, длины ворсинок – постиндукционное введение экстракта и преднизолона, соотношения этих показателей – постиндукционное введение экстракта. Следует отметить, что в опытных группах, получавших лечение, выявлено уменьшение толщины мышечной оболочки тонкой кишки; в группах «суспензия до» и «циклофосфан» показано уменьшение количества интраэпителиальных лимфоцитов и бокаловидных клеток в тонкой кишке соответственно (см. табл. 3).

Введение мышам этанола способствовало увеличению глубины крипт толстой кишки, назначение суспензии или экстракта цианобактерии во всех режимах отменяло данный эффект (табл. 4). Толщина подслизистой основы и мышечной оболочки толстой кишки при индукции гепатита этанолом уменьшалась, первый эффект усугубляло постиндукционное назначение суспензии, последний, напротив, отменяло назначение суспензии или экстракта цианобактерии во всех режимах. Введение животным парацетамола приводило к увеличению толщины мышечной оболочки толстой кишки, лечение суспензией или

экстрактом цианобактерии уменьшало ее, хотя и не до контрольных значений (см. табл. 4).

При моделировании ВЗК выявлено значимое уменьшение глубины крипт толстой кишки в сравнении с контролем. Также ДСН способствовал увеличению толщины подслизистой основы толстой кишки, введение суспензии и экстракта цианобактерии до индукции ВЗК, экстракта после индукции, а также преднизолона нормализуют данный параметр. При ВЗК без лечения и на фоне лечения выявлено значимое увеличение толщины мышечной оболочки толстой кишки. Только в группе ВЗК без лечения и в группе введения экстракта цианобактерии до ДСН выявлено увеличение количества клеток с фигурами митоза (см. табл. 4).

Обсуждение

Среди причин развития токсического гепатита прием алкоголя и лекарственных средств занимают лидирующие позиции; алкоголь-ассоциированные заболевания могут варьировать от доброкачественного стеатоза печени до острого воспалительного алкогольного гепатита, ведущего к фиброзу и циррозу печени [10, 11]. ВЗК (болезнь Крона, язвенный неспецифический колит) представляют собой хроническое воспаление ЖКТ полиэтиологичной природы [12]. Вышеперечисленные патологии требуют разработки новых стратегий лечения, в том числе на основе биологически активных соединений цианобактерий.

Таблица 4. Показатели морфометрии толстой кишки мышей при гепатитах и ВЗК

Table 4. Large intestine morphometric characteristics in mice with inflammatory bowel disease and hepatitis

Параметр	Глубина крипт, мкм	Толщина подслизистой основы, мкм	Толщина мышечной оболочки, мкм	N _A митозов
Алкогольный гепатит				
Контроль, n = 5	328±22	41±7	142±28	3±1
Суспензия, n = 5	282±32	24±4*	85±11*	2±0,5
Экстракт, n = 5	388±21*	21±3*	69±11*	2±1
Этанол, n = 5	514±47*	27±3*	50±9*	2±0,5
Суспензия до, n = 5	277±72 [#]	34±3	200±50 [#]	2±1
Экстракт до, n = 5	259±81 [#]	27±8	188±8 [#]	3±0,5
Суспензия после, n = 5	254±20 [#]	13±4* [#]	116±22 [#]	1±0,5*
Экстракт после, n = 5	212±3* [#]	23±3*	145±7 [#]	2±0,4

Парацетамоловый гепатит				
Контроль, $n = 5$	283±35	18±5	47±10	2±0,5
Суспензия, $n = 5$	242±32	30±5*	269±14*	2±1
Экстракт, $n = 5$	253±38	19±1	63±38	2±1
Парацетамол, $n = 5$	271±32	16±3	232±15*	1±0,5
Суспензия до, $n = 5$	363±19	29±14	156±7* [#]	2±0,5
Экстракт до, $n = 5$	254±34	34±11	181±20* [#]	1±0,5
Суспензия после, $n = 5$	288±18	20±7	121±45* [#]	1±0,5
Экстракт после, $n = 5$	293±50	14±1	101±8* [#]	2±1
ВЗК				
Контроль, $n = 5$	712±19	30±7	93±18	1,4±0,2
Суспензия, $n = 5$	521±20*	31±6	100±5	1,4±0,3
Экстракт, $n = 5$	422±41*	31±3	193±31*	1,8±0,4
ДСН, $n = 5$	459±46*	70±7*	277±51*	2,2±0,2*
Суспензия до, $n = 8$	503±76*	39±8 [#]	194±24* [#]	1,4±0,3 [#]
Экстракт до, $n = 8$	329±37* [#]	37±8 [#]	101±28 [#]	2,2±0,2*
Суспензия после, $n = 8$	556±85*	76±6*	306±38*	1,4±0,2 [#]
Экстракт после, $n = 8$	374±48*	39±11	216±14*	1,4±0,3 [#]
Циклофосфан, $n = 5$	424±81*	71±11*	169±30* [#]	1,4±0,3 [#]
Преднизолон, $n = 5$	349±90*	32±4 [#]	156±13* [#]	1,8±0,4

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы негативного контроля, # – группы позитивного контроля.

Следует прежде всего указать на противовоспалительный эффект цианобактерии *Leptolyngbya* cf. *ectocarpi*, о котором свидетельствует выявленное в настоящем исследовании уменьшение количества лейкоцитов в крови мышей с алкогольным гепатитом и ВЗК. С другой стороны, цианобактерия способствует поддержанию количества лейкоцитов на уровне интактных мышей в противовес значимому снижению их в группе с парацетамоловым гепатитом без лечения. Одновременное увеличение в крови мышей активности печеночных аминотрансфераз и содержания

билирубина свидетельствует о повреждении гепатоцитов, а введение цианобактерии мышам с токсическими гепатитами значительно снижает уровень данных показателей. Мы склонны объяснять этот эффект антиоксидантным действием фикобилипротеинов (фикоцианин, аллофикоцианин, фикоэритрин), флавоноидов и витаминов, содержащихся в цианобактериях и способных предотвращать или снижать проявления окислительного стресса [5].

Морфометрия образцов печени выявила изменение Vv гепатоцитов и синусоидов. К увеличе-

нию Vv синусоидов может приводить закупорка мелких вен печени и, наоборот, ее уменьшение свидетельствует о нормализации кровотока в печени; уменьшение Vv гепатоцитов может быть следствием метаболических сдвигов в клетках, способствующих накоплению жиров, в частности триглицеридов. Рост количества двуйдерных гепатоцитов является компенсаторно-приспособительной реакцией печени, отражая регенераторные процессы, в том числе гипертрофию гепатоцитов как результат гибели части клеток печени при повреждении, или же являться следствием ответной реакции на окислительный стресс. Синусоидные клетки (эндотелиальные синусоидные клетки, клетки Ито, клетки Купфера, ямочные и дендритные клетки) осуществляют «барьерную» функцию печени (фильтрация, эндоцитоз, презентация антигенов, рекрутирование лейкоцитов в очаг повреждения, а также регуляция активности гепатоцитов через продукцию цитокинов и ростовых факторов) в печеночных синусоидах, а увеличение их количества при алкогольном гепатите может отражать активацию воспаления в печени.

Морфометрия тонкой кишки при гепатитах и ВЗК выявила изменения глубины крипт, длины ворсинок, толщины мышечного слоя и количества некоторых клеток. Факт уменьшения глубины крипт тонкой кишки отражает снижение регенераторного потенциала, так как именно в основании крипт находятся стволовые клетки кишечника, ответственные за обновление эпителиальной выстилки и поддержание клеточного гомеостаза. Уменьшение длины ворсинок тонкой кишки отражает снижение пристеночного пищеварения и транспорта питательных веществ как следствие влияния токсических веществ. Возрастание толщины слизистой оболочки при алкогольном гепатите может быть результатом влияния биологически активных соединений цианобактерии, в том числе цианотоксинов. Выявленное увеличение толщины мышечного слоя тонкой кишки указывает на компенсаторную гипертрофию, необходимую для усиления перистальтики кишечника. С учетом важной роли клеток Панета в обеспечении локальной защиты слизистой оболочки тонкой кишки от микроорганизмов (синтез α -дефенинов, катепсина G и лизоцима), уменьшение их количества является неблагоприятным фактором и может быть следствием воспалительного процесса в кишечнике. Бокаловидные клетки, синтезируя муцин, защищают слизистую оболочку от воздействия физических и механических факторов и проникновения патогенных микроорганизмов, а выявленное снижение их числа может способствовать пролонгации воспаления

в кишечнике. В то же время факт уменьшения количества интраэпителиальных лимфоцитов в кишечнике свидетельствует о снижении выраженности воспалительного процесса.

Уменьшение толщины подслизистой основы толстой кишки может быть проявлением воспалительного процесса в слизистой оболочке, приводящего к нарушению целостности собственной пластинки слизистой оболочки, или же следствием нарушения кровоснабжения, что способствует распространению воспалительного процесса на подслизистую основу и мышечный слой кишки. Уменьшение толщины мышечной оболочки толстой кишки – вероятно, результат дистрофических и атрофических процессов на фоне воспаления.

Полученные нами результаты противовоспалительного и гепатопротекторного действия цианобактерии *Leptolyngbya cf. ectocarpi* при гепатитах и ВЗК согласуются с данными других авторов [7, 8]. Отсутствие явных признаков повреждения печени и слизистой оболочки кишечника у мышей, скорее всего, является результатом кратковременного введения иницирующих агентов, что могло не вызвать явных морфологических признаков воспаления, но наличие признаков повреждения гепатоцитов (активность печеночных трансаминаз, содержание билирубина) и повышение количества лейкоцитов в крови указывают на воспалительную реакцию. С другой стороны, не всегда получается иницировать значимые повреждения слизистой оболочки кишечника у мышей (язвы, эрозии, воспалительная инфильтрация) введением ДСН[13].

Заключение

На экспериментальных моделях токсического гепатита (этанол, парацетамол) и ВЗК (ДСН) у мышей линии C57Bl6 и CD-1 выявлен противовоспалительный и гепатопротекторный эффект цианобактерии *Leptolyngbya cf. ectocarpi*, который требует дальнейшего изучения и выявления потенциального биологически активного соединения в ее составе для дальнейшей трансляции в клиническую практику.

Список литературы / References

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (Клинические рекомендации для врачей). *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2019;29(1):101–131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131

- Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. [In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
2. Chidiac A.S., Buckley N.A., Nogrehchi F., Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2023;19(5):297–317. doi: 10.1080/17425255.2023.2223959
3. Åberg F., Jiang Z.G., Cortez-Pinto H., Månstöm V. Alcohol-associated liver disease – Global epidemiology. *Hepatology*. 2024;80(6):1307–1322. doi: 10.1097/HEP.0000000000000899
4. Cosín-Roger J. Inflammatory bowel disease: Immune function, tissue fibrosis and current therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(12):6416. doi: 10.3390/ijms25126416
5. Nandagopal P., Steven A.N., Chan L.W., Rahmat Z., Jamaluddin H., Mohd Noh N.I. Bioactive metabolites produced by cyanobacteria for growth adaptation and their pharmacological properties. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):1061. doi: 10.3390/biology10101061
6. González-Arceo M., Gómez-Zorita S., Aguirre L., Portillo M.P. Effect of microalgae and macroalgae extracts on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2021;13(6):2017. doi: 10.3390/nu13062017
7. Mohamed N.A., Hashem M.A.M., Alzaharani A.M., Abdel-Moneim A.M., Abdou H.M. Hepatoprotective effect of *Spirulina platensis* against carbon tetrachloride-induced liver injury in male rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 2021;73(11):1562–1570. doi: 10.1093/jpp/rgab107
8. Nasab S.J., Feizi A., Hajhashemi P., Entezari M.H., Sharma M., Adibi P., Bagherniya M. Effects of *Spirulina (Arthrospira) platensis* supplementation on intestinal permeability, antioxidant and inflammatory markers, quality of life and disease severity in patients with constipated-predominant irritable bowel syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr. J.* 2025;24(1):64. doi: 10.1186/s12937-025-01132-6
9. Aprioku J.S., Gospel P. Concurrent administration of acetaminophen and ethanol: impact on mouse liver and testis. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2020;32(6):1065–1074. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0136
10. Rutledge S., Brown R.S. Jr. Acute alcoholic hepatitis: new and experimental medications. *Clin. Liver Dis.* 2026;30(1):71–92. doi: 10.1016/j.cld.2025.09.005
11. Zhao X., Li Y., Yang L., Chen X., Zhang J., Chen T., Wang H., Li F., Cheng C., Wu J., Cong J., Yin W., Li J., Wang X. GPR35 prevents drug-induced liver injury via the Gαs-cAMP-PKA axis in macrophages. *Cell Mol. Life Sci.* 2025;82(1):219. doi: 10.1007/s00018-025-05751-4
12. Mocci G., Orrù G., Onidi F.M., Corpino M., Marongiu A., Argiolas G.M., Runfolo M., Manunza R., Locci G., Tamponi E., Zolfino T., Usai Satta P., Muscas A., Rossino R., Savasta S., Congia M. Clinical and genetic characteristics of pediatric patients with inflammatory bowel disease transitioning to adult medicine: a single-center ten-year experience. *J. Clin. Med.* 2025;14(11):3741. doi: 10.3390/jcm14113741
13. Xu H., Cai F., Li P., Wang X., Yao Y., Chang X., Bi Z., Sun H., Zhuang H., Hua Z.C. Characterization and analysis of the temporal and spatial dynamic of several enteritis modeling methodologies. *Front. Immunol.* 2021;12:727664. doi: 10.3389/fimmu.2021.727664

Сведения об авторах:

Лыков Александр Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Уваров Иван Павлович, ORCID: 0000-0002-2725-3281, e-mail: 79139206791@mail.ru

Долгалева Евгений Константинович, e-mail: dolgalev2394@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr P. Lykov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Ivan P. Uvarov, ORCID: 0000-0002-2725-3281, e-mail: 79139206791@mail.ru

Eugeniy K. Dolgalev, e-mail: dolgalev2394@mail.ru

Поступила в редакцию 28.01.2026

После доработки 08.04.2026

После повторной доработки 18.05.2026

Принята к публикации 20.05.2026

Received 28.01.2026

Revision received 08.04.2026

Second revision received 18.05.2026

Accepted 20.05.2026