

7. Zemskov A. M., Zemskov V. M., Zemskov M. A. [i dr.]. The problem of the nonspecific and the specific in induction and regulation of immunologic reactions. *JMEI*. 2005; 4: 105-109.

8. Ivashkin V. T. The basic notions and the statements of the fundamental immunology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 4: 4-13.

9. Shukhtina I. N., Vasyuk V. L. The influence of anti-helicobacter therapy on the state of liver in rats. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2015; 1: 25-30.

10. Levitsky A. P. The use of antidysbiotic preparations in dentistry. *Visnyk stomatologii*. 2014; 4: 80-88.

11. Levitsky A. P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

12. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. *Stomatologiya*. 1996; The extra issue :49-50.

13. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

14. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty* [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.

15. Levitsky A. P., Stefanov A. V. *Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye inhibitorov: metodicheskie rekomendatsii* [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]. Kiev, GFK, 2002: 15.

16. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [ta in.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filing: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

17. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiev, Morion, 2000: 320.

Поступила 09.02.15



УДК 616.33+342.092

Т. В. Томилина, к. мед. н.

Харьковский национальный медицинский университет

КВЕРЦЕТИН ПОВЫШАЕТ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ И СНИЖАЕТ ДИСБИОЗ И ВОСПАЛЕНИЕ В ПАРОДОНТЕ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ТЕРАПИЮ

У крыс, которые получали антихеликобактерную терапию (АХБТ), снижается в сыворотке крови и в десне активность лизоцима, повышается степень дисбиоза и воспаления в пародонте. Оральные аппликации гелей кверцетинсодержащих препаратов (Квертулин или Квертулидон) нормализуют иммунитет, устраняют дисбиоз и воспаление в пародонте после АХБТ.

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, пародонт, иммунодефицит, дисбиоз, воспаление, кверцетин.

Т. В. Томилина

Харківський національний медичний університет

КВЕРЦЕТИН ПІДВИЩУЄ НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ІМУНІТЕТ І ЗНИЖУЄ ДИСБІОЗ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАРОДОНТІ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНУ ТЕРАПІЮ

У щурів, які отримували антихелікобактерну терапію (АХБТ), знижується в сироватці крові і в яснах активність лізоцима, збільшується ступінь дисбіозу та запалення в пародонті. Оральні апплікації гелів кверцетинвмісних препаратів (Квертулін або Квертулідон) нормалізують імунітет, усувають дисбіоз та запалення в пародонті після АХБТ.

Ключові слова: антихелікобактерна терапія, пародонт, імунodefіцит, дисбіоз, запалення, кверцетин.

Т. В. Томилина

State Establishment «Kharkov National Medical University»

QUERCETHIN INCREASES NONSPECIFIC IMMUNITY AND REDUCES DYSBIOSIS AND INFLAMMATION IN PERIODONTIUM OF RATS, HAVING UNDERGONE ANTI-HELICOBACTER THERAPY

ABSTRACT

The aim. To estimate the state of nonspecific immunity, dysbiosis and inflammation in periodontium of rats, having undergone anti-helicobacter therapy (AHBT) and to correct them with quercetin.

The materials and the methods. 40 white rats of Vistar line, AHBT included daily taking of the following preparations during 8 days: Omeprazole – 1.3mg/kg, Amoxil – 50 mg/kg and Clarithromycin – 7.5 mg/kg. In the capacity of Quercetin the gels "Quertulin" (quercetin + inulin + calcium citrate) and "Quertulidon" (Quercetin + imudon), applied daily with 0.5ml on oral mucous membrane during 11 days. Rats' euthanasia was carried out on the 12th day. The activity of lysozyme, urease, elastase and content of MDA was revealed in serum and homogenate of gum. According to the ratio of the relative activities of urease and lysozyme the degree of dysbiosis in gum was calculated.

The findings. The reduction of the activity of lysozyme (the index of nonspecific immunity) in serum and in rats gum after AHBT, growth of urease activity (marker of microbe insemination) and degree of dysbiosis, as well as the level of markers of inflammation (MDA and elastase) in gum of rats, that underwent AHBT, was determined. The applications of gels Quertulin and Quertulidon increase activity of lysozyme, decrease the degree of dysbiosis and inflammation. The considerable difference between two Quercetin preparations was not observed.

The conclusion AHBT causes the development of immunodeficiency, dysbiosis and inflammation in periodontium. These phenomena are depressed with oral applications of gels of quercetin-containing preparations.

Key words: anti-helicobacter therapy, periodontium, immunodeficiency, dysbiosis, inflammation, quercetin.

В состав антихеликобактерного комплекса наряду с ингибиторами протонной помпы (например, омепразолом) входит и ряд антибиотиков [1, 2].

Как известно, длительный прием антибиотиков приводит к развитию дисбактериоза, а затем и дисбиоза [3]. Полагают, что это обусловлено способностью антибиотиков угнетать специфический иммунитет, представленный лимфоцитарной системой [4], а также угнетать рост пробиотических бактерий [5].

Проведение антихеликобактерной терапии (АХБТ) нередко сопровождается возникновением различного рода осложнений со стороны соседних органов: кишечника, печени, поджелудочной железы [6, 7].

Имеется ряд данных об осложнениях при язвенной болезни желудка и в ротовой полости [8], которую некоторые рассматривают в качестве депо *H. pylori* [9]. Установлено развитие дисбиоза и воспаления в пародонте крыс, получавших антибиотик линкомицин [10].

Неспецифический иммунитет представлен такими факторами как лизоцим, трансферрин, лактоферрин, пероксидаза, а также нейтрофильными фагоцитами [11]. Именно неспецифический иммунитет играет решающую роль в определении резистентности организма [12].

Важнейшими стимуляторами неспецифического иммунитета являются полифенольные вещества, среди которых особенно эффективны биофлавоноиды. Ранее было показано положительное действие ряда кверцетинсодержащих средств (кверцетин, Квертулин) при экспериментальных иммунодефицитах [13, 14].

Цель настоящего исследования. Определение состояния неспецифического иммунитета, дисбиоза и воспаления в тканях пародонта крыс, получавших АХБТ, а также кверцетинсодержащие препараты.

В настоящей работе было использовано два новых кверцетинсодержащих антидисбиотических препарата: Квертулин (кверцетин + инулин + цитрат кальция) и Квертулидон (Квертулин + Иммудон).

Материалы и методы исследования. Опыты были проведены на 40 белых крысах линии Вистар (самки, 10 месяцев, средняя живая масса 300 г), распределенных в 4 равных группы: 1-ая – контрольная (интактные), 2, 3 и 4 – опытные, которым вводили *per os* АХБТ ежедневно в течение 8 дней в дозе: омепразол – 1,3 мг/кг, амоксицилин – 50 мг/кг и кларитромицин – 7,5 мг/кг. Крысы 3-й группы получали аппликации на слизистую оболочку полости рта (СОПР) геля «Квертулин» по 0,5 мл на крысу в течение 11 дней, а крысы 4-й группы получали в течение 11 дней аппликации на СОПР по 0,5 мл геля «Квертулидон».

Таблица 1

Активность лизоцима в десне и в сыворотке крови крыс, получавших АХБТ и кверцетинсодержащие препараты (M±m, n=10)

№№ п/п	Группы	Десна, ед/кг	Сыворотка, ед/л
1	Контроль	151±11	131±8
2	АХБТ	103±10 p<0,05	107±4 p<0,05
3	АХБТ + Квертулин	124±10 p>0,01 p ₁ >0,05	132±5 p>0,8 p ₁ <0,05
4	АХБТ + Квертулидон	124±11 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ =1	126±4 p>0,3 p ₁ <0,05 p ₂ >0,3

Примечание: p – в сравнении с гр. 1; p₁ – в сравнении с гр. 2; p₂ – в сравнении с гр. 3.

Таблица 2

Активность уреазы и степень дисбиоза в десне крыс, получавших АХБТ и кверцетинсодержащие препараты (M±m, n=10)

№№ п/п	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Степень дисбиоза, ед.
1	Контроль	0,223±0,023	1,00±0,15
2	АХБТ	0,380±0,029 p<0,01	2,51±0,33 p<0,01
3	АХБТ + Квертулин	0,324±0,022 p<0,05 p ₁ >0,05	1,77±0,21 p<0,05 p ₁ >0,05
4	АХБТ + Квертулидон	0,339±0,024 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,4	1,85±0,24 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,5

Примечание: см. табл. 1.

Эвтаназию животных осуществляли на 12-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Получали сыворотку крови и иссекали ткань десны. В гомогенате десны (20 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера, рН 7,5) определяли активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) бактериолитическим методом [15], активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [16], уровень маркеров воспаления [17]: содержание малонового диальдегида (МДА) [18] и активность эластазы [19].

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [20].

Гели «Квертулин» и «Квертулидон» были изготовлены в соответствии с ТУ У 20.4-13903778-032:2012 ООО «Биохимтех» (Одесса, Украина).

Статистическую обработку результатов осуществляли в соответствии с указаниями [21].

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты определения активности ли-

зоцима в десне и в сыворотке крови крыс, получавших АХБТ. Из этих данных видно, что вышеуказанная терапия достоверно снижает активность лизоцима и в десне (на 31,8 %), и в сыворотке крови (на 19,1 %). В обоих случаях $p < 0,05$. Это свидетельствует о снижении уровня неспецифического иммунитета в организме крыс, получавших АХБТ. Аппликации на СОПР гелей с Квертулином или Квертулидоном повышают активность лизоцима в сыворотке ($p < 0,05$) и, в меньшей степени, в десне ($p > 0,05$), причем существенной разницы между двумя препаратами не выявлено.

В таблице 2 представлены результаты определения активности уреазы и степени дисбиоза в десне крыс, получавших АХБТ. Видно, что АХБТ достоверно (в 1,7 раза) увеличивает в десне активность уреазы (показатель микробного обсеменения), при этом в 2,5 раза возрастает степень дисбиоза. Аппликации кверцетинсодержащих препаратов снижают и активность уреазы, и степень дисбиоза (правда, $p > 0,05$, хотя и меньше $< 0,1$).

Таблица 3

Уровень маркеров воспаления в десне крыс, получавших АХБТ и кверцетинсодержащие препараты (M±m, n=10)

№№ п/п	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Контроль	13,2±1,2	20±1
2	АХБТ	19,1±1,5 $p < 0,05$	33±2 $p < 0,01$
3	АХБТ + Квертулин	14,4±1,3 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	26±2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	АХБТ + Квертулидон	14,1±1,5 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,7$	23±2 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$

Примечание: см. табл. 1

В таблице 3 представлены результаты определения биохимических маркеров воспаления: эластазы и МДА. Из этих данных видно, что оба маркера воспаления достоверно возрастают после АХБТ: на 41,7 % (МДА) и на 65 % (эластаза). Оральные аппликации кверцетинсодержащих препаратов достоверно снижают оба маркера (вплоть до нормы).

Выводы. 1. Антихеликобактерная терапия снижает уровень неспецифического иммунитета в пародонте.

2. Следствием этого является развитие дисбиоза и воспаления.

3. Оральные аппликации кверцетинсодержащих гелей повышают неспецифический иммунитет, снижают степень дисбиоза и воспаления.

Список литературы

1. Харченко Н. В. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу / Н. В. Харченко, М. А. Барчук // Журнал практикуючого лікаря. – 2001. – № 3. – С. 24-27.

2. Гриценко І. І. Антихелікобактерна терапія гастродуоденальної патології: успіхи, недоліки, шляхи підвищення ефективності /

І. І. Гриценко, Н. Б. Щербиніна // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 50-52.

3. Иманова Н. И. Побочные реакции при антибактериальной терапии / Н. И. Иманова // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 5 (25). – С. 12-16.

4. Бутенко Г. М. Иммунологические проблемы лекарственной терапии / Г. М. Бутенко // Вісник фармакології та фармацевції. – 2005. – № 10. – С. 2-5.

5. Новик Г. И. Продукция гидролаз и антибиотикорезистентность молочнокислых и бифидобактерий / Г. И. Новик, Н. И. Астапович, Н. Е. Рябая // Прикладная биохимия и микробиология. – 2007. – т. 43, № 2. – С. 184-192.

6. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 63-67.

7. Исаева Г. Ш. Возможное участие бактерии рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 14-22.

8. Десятниченко К. С. О механизме взаимосвязи ротовой фазы пищеварения, состояния полости рта и желудочной секреции / К. С. Десятниченко, В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2007. – № 3. – С. 102-103.

9. Цимбалистов А. В. Инфицированность полости рта *Helicobacter pylori* как прогностический фактор течения язвенной болезни / А. В. Цимбалистов, А. Ю. Барановский, Н. С. Робакидзе // Новое в стоматологии. – 2001. – № 4 (94). – С. 74-77.

10. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь, 2012. – 140 с.

11. **Ивашкин В. Т.** Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 4-13.
12. **Левицкий А. П.** Антимикробная функция печени / Левицкий А. П., Демьяненко С. А., Цисельский Ю. В. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
13. **Левицкий А. П.** Пародонтопротекторное действие квертулина при экспериментальном иммунодефиците / А. П. Левицкий, Т. В. Томила, И. И. Соколова // Вісник стоматології. – 2013. – № 2. – С. 2-6.
14. **Васюк В. Л.** Влияние квертулина на состояние печени крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В. Л. Васюк, А. П. Левицкий, А. И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – № 4, т. 2 (38-II). – С. 64-68.
15. **Левицкий А. П.** Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
16. **Гаврикова Л. М.** Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и хронической инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
17. **Биохимические** маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
18. **Стальная И. Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
19. **Левицкий А. П.** Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
20. **Патент** на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицкий А.П., Деньга О. В., Селіванська І.О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
21. **Реброва О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.

REFERENCES

1. **Kharchenko N. V., Barchuk M. A.** The actual approach in anti-helicobacter therapy in patients with ulcerous disease. *Zhurnal praktikujuchoho likarja*. 2001; 3: 24-27.
2. **Gritsenko I. I., Shcherbinina N. B.** Anti-helicobacter therapy of gastroduodenal pathology: success, drawbacks, ways effectiveness raising. *Likuvannja ta diagnostyka*. 2001; 4: 50-52.
3. **Imanova N. I.** Concurrent reactions at antibacterial therapy. *Klinicheskaya antibiotikoterapiya*. 2003; 5(25): 12-16.
4. **Butenko G. M.** Immunologic problems of medicinal therapy. *Visnyk farmakologii ta farmacii*. 2005; 10: 2-5.
5. **Novik G. I., Astapovich N. I., Ryabaya N. E.** The production of hydrolases and antibiotic resistance of lactobacilli and bifidobacilli. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2007; 43 (2): 184-192.
6. **Tsimmerman Ya. S.** *Helicobacter pylori*-infection: outergastric effects and diseases (the critical analysis). *Klinicheskaya meditsina*. 2006; 4: 63-67.
7. **Isaeva G. Sh.** The possible participation of *Helicobacter* bacteria in pathogenesis of hepatobiliary diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 4: 14-22.
8. **Desyatnichenko K. S., Leont'ev V. K.** Concerning the mechanism of interrelation of oral phase of digestion, oral state and gastric secretion. *Institutt stomatologii*. 2007; 3: 102-103.
9. **Tsimbalistov A. V., Baranovskiy A. Yu., Robakidze N. S.** The infection of oral cavity with *Helicobacter pylori* as prognostic factor of ulcerous disease course. *Novoe v stomatologii*. 2001; 4(94): 74-77.
10. **Levitsky A. P., Demyanenko S. A.** Hepato-oral sindrom [*Hepato-oral syndrome*]. Simferopol, 2012: 140.
11. **Ivashkin V. T.** The basic notions and the statements of the fundamental immunology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 4: 4-13.
12. **Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V.** *Antimikrobnaya funktsiya pecheni* [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011: 141.
13. **Levitsky A. P., Tomilina T. V., Sokolova I. I.** Parodontoprotective action of quertulin at the experimental immunodeficiency. *Visnyk stomatologii*. 2013; 2: 2-6.

14. **Vasyuk V. L., Gozhenko A. I., Levitsky A. P.** Influence of kvertulina on rats liver with prednisolone immunodeficiency. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2014; 4(2) (38-II): 64-68.
15. **Levitsky A. P.** Lizotsym v mesto antibiotikov [*Lysozyme instead of antibiotics*]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
16. **Gavrikova L. M., Segen I. T.** Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. *Stomatologiya*. 1996; The extra issue :49-50.
17. **Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.].** *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
18. **Stalnaya I. D., Garishvili T. G.** *Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty* [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.
19. **Levitsky A. P., Stefanov A. V.** *Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye ingibitorov: metodicheskie rekomendatsii* [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]. Kiev, GFK, 2002: 15.
20. **Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [ta in.].** The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
21. **Rebrova O. Yu.** *Statisticheskii analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program "Statistika"* [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]. Moskva, Media Sfera, 2002.

Поступила 10.02.15



УДК: 611.311-008.87-02:615.212.7]-092.-085.33

В. Б. Фік

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВПЛИВ ОПОЇДНОГО АНАЛЬГЕТИКА НА ВМІСТ ТА АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ МІКРОФЛОРИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ

В експерименті проведено мікробіологічне дослідження з біотопів ротової порожнини щурів при впливі опіоїдного анальгетика. Чутливість до антибіотиків визначалась дисконтричним методом. При дії опіоїда виявляли зміни аеробної мікрофлори: появу патогенних, умовно-патогенних бактерій. St. aureus, як основний етіологічний фактор гнійно-запальних процесів, -найбільш чутливий до цефтріаксону. Умовно-патогенні стрептококи чутливі до ципрофлоксацину.

Ключові слова: ротова порожнина, опіоїдний анальгетик, мікробіологічні дослідження.