

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 615.07:615.015:616.98

**В. Л. Васюк<sup>1</sup>, к. мед. н.,  
И. Н. Шухтіна<sup>2</sup>, к. мед. н.**

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup>ГУ «Український НІИ медицини транспорту МЗУ»

**СТОМАТОГЕННА ПРОФІЛАКТИКА  
ГЕПАТОПАТІЇ У КРИС ПОСЛЯ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ  
АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ  
(АХБТ)**

*При АХБТ знижується рівень неспецифічного імунітету, розвивається генералізований дисбіоз, системне запалення і гепатопатія. Оральні аплікації гелів, що містять кверцетин, інулін і цитрат кальцію, а також Імудон, здійснили гепатопротекторну і антидисбіотичну дію.*

**Ключові слова:** хелікобактер, терапія, печінка, кров, антидисбіотичні засоби.

**В. Л. Васюк<sup>1</sup>, І. Н. Шухтіна<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup>ДУ «Український НДІ медицини транспорту МОЗ»

**СТОМАТОГЕННА ПРОФІЛАКТИКА  
ГЕПАТОПАТІЇ У ЩУРІВ ПОСЛЯ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ  
АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ  
(АХБТ)**

*При АХБТ знижується рівень неспецифічного імунітету, розвивається генералізований дисбіоз, системне запалення і гепатопатія. Оральні аплікації гелів, які містять кверцетин, інулін, цитрат кальцію, а також Імудон, здійснили гепатопротекторну і антидисбіотичну дію.*

**Ключові слова:** хелікобактер, терапія, печінка, кров, антидисбіотичні засоби.

**V. L. Vasyuk<sup>1</sup>, I. N. Shukhtina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bukovina State Medical University

<sup>2</sup>SE «Institute of Transport Medicine MZU of Ukraine»

**STOMATOGENIC PROPHYLACTICS  
OF RAT HEPATOPATHY BY  
ANTIDYSBIOTIC MEANS (ADM) AFTER  
EXPERIMENTAL  
ANTICHELICOBACTER THERAPY  
(ACBT)**

**ABSTRACT**

**The aim.** To determine hepatoprotective action of oral application of antidysbiotic means after ACBT.

**The materials and methods.** ACBT was caused in rats by introducing the composition of amoksil, claritromycin and omeprazol during 8 days. The part of rat with ACBT received oral application of ADM quertulin (quercetin + inuline + calcium citrate) or quertulydon (quertulin + Imudon) during 11 days. The content of leucocytes and leukogram were determined into blood. The markers of dysbiosis (urease, lysozym), markers of inflammation (elastase, MDA), and the liver markers (AIAT, alkaline phosphatase (AP) were determined into serum. The markers of inflammation, dysbiosis and cholestasis (AP) were determined into liver.

**The findings.** The content of neutrophils was reduced, but the content of lymphocytes was increased into blood of rats after ACBT. The levels of inflammation, dysbiosis and liver markers were increased into serum and liver after ACBT. The oral applications of ADM were normalized the all indices.

**The conclusion.** ACBT was caused hepatopathy, dysbiosis, systemic inflammation. The oral application of gels with ADM realized antidysbiotic, antiinflammation and hepatoprotective actions.

**Key words:** helicobacter, liver, blood, dysbiosis, inflammation, antidysbiotic means.

Значительная распространенность хеликобактерной инфекции обуславливает развитие не только патологии желудка [1, 2], но и имеет отношение к другим органам и тканям, в частности, к патологии печени [3].

В свою очередь, широкое применение антихеликобактерной терапии (АХБТ) осложняется развитием патологических процессов в организме, обусловленных способностью АХБТ вызывать дисбиотические явления в желудочно-кишечном тракте [4, 5].

Такое продисбиотическое действие АХБТ возникает за счет входящих в комплекс средств АХБТ антибиотиков и ингибиторов протонной помпы [6, 7].

Известно также, что кишечный дисбиоз может быть причиной развития патологических процессов в печени [8, 9], что требует использования антидисбиотических средств [10].

*Целью* настоящего исследования стало определение гепатопротекторного действия оральных гелей антидисбиотических средств у крыс после экспериментальной АХБТ с использованием биохимических маркеров воспаления, холестаза и дисбиоза.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты были проведены на 40 белых крысах линии Вистар (самки, 10-11 месяцев, средняя масса 300 г), распределенных в 4 равные группы: 1-ая – норма (интактные), 2-ая, 3-я и 4-ая – с АХБТ. Последняя включала в себя антибиотики амоксил и кларитромицин и ингибитор протонной помпы омепразол. Смесь готовили из 2 таблеток амоксила, 1 таблетки кларитромицина и 1 таблетки омепразола. После измельчения этой смеси вводили ее в течение 8 дней *per os* каждой крысе по 60 мг в сутки, что давало следующие

дозировки: амоксила 50 мг/кг, кларитромицина 7,5 мг/кг и омепразола 1,3 мг/кг. Крысы 3-й группы получали в течение 11 дней ежедневно оральные аппликации геля Квертулин в дозе 0,5 мл на крысу (фитогель Квертулин РЦ У 20.4-13903778-032/1:2012. Гигиеническое заключение МЗУ № 05.03.02-07/5025 от 05.02.2013. Содержит кверцетин, инулин и цитрат кальция). Крысы 4-й группы получали в течение 11 дней ежедневные оральные аппликации фитогеля Квертулидон в дозе 0,5 мл на крысу (фитогель Квертулидон РЦ У 20.4-13903778-032/8:2015. Гигиеническое заключение МЗУ № 05.03.02-07/15522 от 10.04.2015. Содержит квертулин + Имудон). Оба препарата производства НПА «Одесская биотехнология» (Украина).

Эвтаназию животных осуществляли на 12-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В цельной крови определяли содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [11], в сыворотке крови определяли активность лизоцима [12], уреазы [13], каталазы [14], эластазы [14], АЛТ [15] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [14], а также содержание малонового диальдегида (МДА) [14].

Таблица 1

**Лейкоциты и лейкоцитарная формула крови крыс после АХБТ и введения антидисбиотических средств (M±m, n=10 во всех группах)**

Показатели	Норма	АХБТ	АХБТ + квертулин	АХБТ + квертулидон
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	13,3±0,3	14,0±0,3 p>0,05	17,3±0,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	14,9±0,8 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> <0,05
Нейтрофилы, %	42,4±1,0	21,0±0,9 p<0,01	36,4±2,1 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,01	31,2±1,9 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Лимфоциты, %	45,2±1,6	66,0±2,8 p<0,01	57,4±5,7 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	58,6±1,3 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3
Моноциты, %	8,8±0,6	6,2±0,9 p<0,05	4,2±0,6 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	7,4±1,0 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> <0,05
Эозинофилы, %	3,2±0,3	2,6±0,6 p>0,3	2,0±0,5 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3	2,8±0,4 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> >0,05
Лимфоцитарный индекс, ЛИ	1,07±0,05	3,14±0,09 p<0,01	1,58±0,07 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	1,88±0,08 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05

*Примечание:* p – в сравнении с нормой, p<sub>1</sub> – в сравнении с АХБТ, p<sub>2</sub> – в сравнении с АХБТ + квертулин.

В гомогенате печени определяли активность эластазы, уреазы, лизоцима, каталазы и ЩФ, а также содержание МДА.

По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [14], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по А. П. Левицкому [16].

Результаты исследований подвергали стандартной статобработке [17].

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлены результаты определения содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в крови крыс, получавших АХТБ и антидисбиотические средства (АДС). Видно, что у крыс после АХТБ достоверно снижается (в 2 раза) доля нейтрофилов и почти в 1,5 раза возрастает доля лимфоцитов. Это приводит к тому, что лимфоцитарный индекс (ЛИ) увеличивается в 3 раза. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что после АХТБ ослабляется нейтрофильный иммунитет, определяющий развитие воспали-

тельной реакции, и усиливается лимфоцитарный (специфический) иммунитет. Снижается также и доля моноцитов, являющихся предшественниками макрофагов [11].

Введение АДС с помощью оральных аппликаций увеличивает лейкоцитоз и долю нейтрофилов, особенно эффективен квертулин, однако снижает долю лимфоцитов, что приводит к достоверному снижению лимфоцитарного индекса (квертулин в 2 раза, квертулидон в 1,67 раза). Аппликации квертулина еще больше снизили долю моноцитов, тогда как квертулидон ее нормализовал. Аналогичная реакция наблюдалась и в отношении доли эозинофилов.

В таблице 2 представлены результаты определения ряда биохимических показателей сыворотки крови крыс, получавших АХТБ и гели АДС. Из этих данных видно, что активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета [12]) после АХТБ снижается, тогда как активность уреазы (показатель микробной обсемененности) [13] возрастает в 6,5 раз, свидетельствуя о росте уровня бактериемии.

Таблица 2

**Биохимические показатели сыворотки крови крыс после АХТБ и введения антидисбиотических средств (M±m, n=10 во всех группах)**

Показатели 1	Норма 2	АХТБ 3	АХТБ + квертулин 4	АХТБ + квертулидон 5
Лизоцим, ед/л	131±8	107±4 p<0,05	132±5 p>0,8 p <sub>1</sub> <0,05	126±4 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3
Уреаза, нкат/л	2±1	13±2 p<0,001	10±1 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	7±1 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
МДА, ммоль/л	0,56±0,03	0,69±0,03 p<0,05	0,54±0,03 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05	0,60±0,04 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Каталаза, мкат/л	0,26±0,01	0,25±0,01 p>0,3	0,25±0,01 p>0,3 p <sub>1</sub> =1	0,26±0,01 p=1 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3
Эластаза, мк-кат/л	141,5±8,8	177,2±5,6 p<0,05	144,6±11,9 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05	149,4±10,1 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5
АЛТ, мк-кат/л	0,38±0,03	0,56±0,04 p<0,05	0,40±0,02 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05	0,44±0,04 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3
ЩФ, мк-кат/л	0,91±0,08	1,45±0,12 p<0,05	1,24±0,11 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	1,26±0,10 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,6

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
АПИ, ед.	4,60±0,35	3,60±0,30 p<0,05	4,60±0,32 p=1 p <sub>1</sub> <0,05	4,30±0,36 p>0,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,6
Степень дисбиоза, ед.	1,00±0,25	7,93±1,82 p<0,01	5,00±0,96 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	3,64±0,77 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3

Примечание: см. табл. 1.

В сыворотке крови достоверно возрастает уровень биохимических маркеров воспаления [14]: содержание МДА (на 23 %) и активность эластазы (на 25 %), что свидетельствует о развитии системного воспаления.

В сыворотке крови достоверно возрастает активность фермента АЛТ (на 47 %), свидетельствующая о цитолизе гепатоцитов [15], и активность ЩФ (на 59 %), свидетельствующая о развитии холестаза [15].

АХБТ достоверно снижает индекс АПИ (на 22 %), что указывает на нарушение баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу последних.

Почти 8-кратное увеличение степени дисбиоза свидетельствует о развитии генерализованного дисбиоза после АХБТ.

Оральные аппликации фитогелей нормализуют в печени уровень лизоцима и снижают ак-

тивность уреазы и степень дисбиоза (в большей степени квертулин). Оба фитогеля снижают (до нормы) активность эластазы, что свидетельствует об устранении системного воспаления. Это подтверждает и нормализация уровня МДА. Оба АДС снижают до нормы активность печеночного маркера АЛТ и проявляют тенденцию к снижению уровня маркера холестаза ЩФ. Оба АДС нормализуют индекс АПИ.

В таблице 3 представлены результаты определения ряда биохимических показателей печени крыс после АХБТ. Видно, что в печени достоверно возрастает уровень эластазы (на 24 %) и уровень МДА (на 64 %), что свидетельствует о развитии воспаления в паренхиме печени. Увеличивается также и активность ЩФ (на 27 %), что свидетельствует о развитии внутрипеченочного холестаза.

Таблица 3

**Биохимические показатели печени крыс после АХБТ и введения антидисбиотических средств (M±m, n=10 во всех группах)**

Показатели	Норма	АХБТ	АХБТ + квертулин	АХБТ + квертулидон
1	2	3	4	5
Эластаза, мк-кат/кг	0,25±0,01	0,31±0,02 p<0,05	0,25±0,01 p=1 p <sub>1</sub> <0,05	0,26±0,01 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3
МДА, ммоль/кг	20,7±3,0	33,9±3,1 p<0,05	26,0±3,0 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	30,2±3,0 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,3
ЩФ, мк-кат/кг	5,16±0,42	6,56±0,50 p<0,05	5,62±0,50 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	5,79±0,44 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> >0,5
Уреазы, мк-кат/кг	0,21±0,02	0,32±0,02 p<0,01	0,26±0,03 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,24±0,02 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3
Лизоцим, ед/кг	104±12	41±8 p<0,01	67±8 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	53±9 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Каталаза, мкат/кг	6,33±0,08	6,26±0,06 p>0,3	6,33±0,36 p=1 p <sub>1</sub> >0,3	6,32±0,35 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,7
АПИ, ед.	3,06±0,05	1,85±0,02 p<0,01	2,43±0,11 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	2,09±0,18 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Степень дисбиоза, ед.	1,00±0,12	3,90±0,42 p<0,01	1,94±0,27 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	2,18±0,31 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3

*Примечание:* см. табл. 1.

В печени крыс, получавших АХБТ, на 52,4 %возрастает активность уреазы, свидетельствующая о росте микробной обсемененности этого органа, при этом активность лизоцима снижается в 2,5 раза, указывая на значительное снижение в печени уровня неспецифического иммунитета, что в конечном итоге приводит к почти 4-кратному увеличению степени дисбиоза в печени.

Оральные аппликации фитогелей полностью нормализуют активность эластазы, что свидетельствует об устранении воспаления. Под действием АДС снижается и уровень второго маркера воспаления, МДА, причем в этом отношении более эффективным оказался квертулин. Оба фитогеля снизили активность уреазы (почти до нормы), что свидетельствует о снижении степени микробного обсеменения и, как следствие, это приводит к достоверному снижению степени дисбиоза, причем в большей степени под влиянием квертулина.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что АХБТ вызывает серьезные нарушения в системе неспецифического иммунитета (снижение доли нейтрофилов, снижение активности лизоцима) как в печени, так и в целом в организме. На этом фоне развивается бактериемия и увеличивается микробное обсеменение печени, легко определяемое по степени дисбиоза. Следствием дисбиоза является развитие воспаления как в печени, так и системного, о чем свидетельствует существенный рост биохимических маркеров воспаления как в печени, так и в сыворотке крови.

Представленные нами результаты дают веские основания считать, что АХБТ вызывает развитие гепатопатии, что требует проведения при АХБТ гепатозащитных мероприятий с использованием антидисбиотических гепатопротекторов [3].

Проведенные нами исследования показали

высокую гепатопротекторную эффективность оральных аппликаций двух новых антидисбиотических средств: квертулина и квертулидона, причем первый выявил более высокие гепатопротекторные свойства, тогда как второй оказался более эффективным при генерализованном дисбиозе.

**Выводы.** 1. АХБТ вызывает снижение уровня неспецифического иммунитета.

2. АХБТ вызывает развитие генерализованного дисбиоза и системного воспаления и гепатопатии.

3. Оральные аппликации антидисбиотических средств, содержащих кверцетин, квертулин и квертулидон, оказывают при АХБТ антидисбиотическое и гепатопротекторное действие, причем более высокую гепатопротекторную эффективность проявляет квертулин, а более высокую эффективность при генерализованном дисбиозе – квертулидон.

### Список литературы

1. **Альтернативні** схеми антигелікобактерної терапії у хворих на цироз печінки / Е. Й. Архій, В. І. Русин, Є. С. Сірчак [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2005. – Вип. 26. – С. 95-97.
2. **Барышникова Н. В.** Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 50-56.
3. **Исаева Г. Ш.** Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2008. – № 4. – С. 14-22.
4. **Хомерики Н. М.** Опыт применения пребиотика дюфалак в курсе эрадикационной терапии / Н. М. Хомерики // Фарматека. – 2008. – № 2. – С. 75-78.
5. **Циммерман Я. С.** Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / Я. С. Циммерман, Л. В. Субботина, В. А. Несчисляев

// Клиническая медицина. – 2010. – № 4. – С. 35-42.

6. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.

7. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis / J. L. Wallace, S. Syer, E. Denon [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – v. 141, № 4. – P. 1314-1322.

8. Альтерация печени при экспериментальном дисбиозе у крыс / А. С. Созинов, С. Р. Абдулхаков, А. П. Киясов [и др.] // БЭБИМ. – 2003. – т. 136, № 7. – С. 23-26.

9. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy / R. Williams // Alim. Pharmacol. and Ther. – 2007. – V. 25, annex., 1. – P. 17-22.

10. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind placebo-controlled study / M. Malaguarnera, F. Greco, G. Barone [et al.]. – Dig. Diseases and Sci. – 2007. – V. 52, № 11. – P. 3259-3265.

11. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Часть I / Базарнова М. А.. – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.

12. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.

14. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / [Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

15. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике [3-е изд.] / Горячковский А. М. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.

16. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

17. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Трухачева Н. В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

dupalak in eradication therapy. *Farmateka*. 2008; 2: 75-78.

5. Tsimmerman Ya. S., Subbotina L. V., Neschislaev V. A. Microbial antagonism and substantiation of the inclusion of probiotics in complex treatment of *Helicobacter pylori* diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 4: 35-42.

6. Tsodikov G. V., Zyakun A. M., Klimova E. V. The achievements and projects of study of *Helicobacter pylori*-infections. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2011; 2: 46-49.

7. J. L. Wallace, S. Syer, E. Denon [et al.]. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011; 141(4): 1314-1322.

8. Sozinov A. S., Abdulkhakov S. R., Kiyasov A. P. [i dr.]. Alteration of the rats liver in experimental dysbiosis. *BEIM*. 2003; 136(7): 23-26.

9. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. *Alim. Pharmacol. and Ther.* 2007; 25(1): 17-22.

10. Malaguarnera M., Greco F., Barone G. [et al.]. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Dig. Diseases and Sci.* 2007; 52(11): 3259-3265.

11. Bazarnova M. A. *Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Ch. 1. Kyev, *Vyshcha shkola*, 198: 55.

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

13. 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.

14. 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.

15. Goryachkovskiy A. M. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [The clinical biochemistry in laboratory diagnostics] [3<sup>rd</sup> ed.]. Odessa, *Ekologiya*, 2005: 616.

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. Truhacheva N. V. *Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.

Поступила 15.05.17

## REFERENCES

1. Arhij E. J., Rusyn V. I., Sirchak Je. S. [ta in.]. Alternative schemes of antichelicobacter therapy of patients with liver cirrhosis. *Naukovyj visnyk Uzhgorods'kogo universytetu. Serija «Medycyna»*. 2005; 26: 95-97.

2. Baryshnikova N. V. Aktual problems of helicobacterios diagnostics. *Eksperymentalnaia i klinicheskaia gastroenterologija*. 2009; 2: 50-56.

3. Isaeva G. Sh. The possible participation of *Helicobacter* bacteria in pathogenesis of hepatobiliary diseases. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 4: 14-22.

4. Khomeriki N. M. The experience of use of prebiotic

