

REFERENCES

1. **Kononova O. V.** The influence of lincomycin upon the state of periodontium in rats with adrenal stress. *Visnyk stomatologii*. 2016; 3(96): 26-28.
2. **Kononova O. V., Borisenko A. V., Levitsky A. P.** The influence of oral gels of quertulin and adrenergic blockers upon the state of periodontium in rats with adrenalin stress. *Visnyk stomatologii*. 2016; 4(97): 8-11.
3. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A.** [i dr.]. *Primeneniye mukozalnykh geley v stomatologii: metodicheskie rekomendatsii* [The use of mucosal gels in dentistry]. Odessa, KP OGT, 2012:20.
4. **Goryachkovskiy A. M.** *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3rd ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005: 616.
5. *Entsiklopediya klinicheskikh laboratornykh testov* [The encyclopedia of clinical laboratoric tests]. Red. N. U. Tica. Moskva: Labinform, 1997: 128, 459-460.
6. **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.
7. **Levitsky A. P.** *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
8. **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.
9. **Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A.** [i dr.]. 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.
10. **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.
11. **Reznikov A. G.** Endocrinology aspects of stress. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2007; 4(10): 103-111.

Поступила 26.05.17



УДК 517.112:616.361

В. Л. Васюк, к. мед. н.

Буковинський державний медичний університет

**СТОМАТОГЕННА
АНТИДИСБІОТИЧНА ПРОФІЛАКТИКА
ГЕПАТОПАТІЇ У ЩУРІВ
З ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ**

За умов експериментальної залізодефіцитної анемії у щурів розвивається гепатопатія, причиною якої може бути дисбіоз. Оральні аплікації антидисбіотичного гелю «Квертулін» здійснюють гепатопротекторну дію.

Ключевые слова: залізодефіцитна анемія, гепатопатія, дисбіоз, антидисбіотичний засіб.

В. Л. Васюк

Буковинский государственный медицинский университет

**СТОМАТОГЕННАЯ
АНТИДИСБИОТИЧЕСКАЯ
ПРОФИЛАКТИКА ГЕПАТОПАТИИ
У КРЫС С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ
АНЕМИЕЙ**

При експериментальній залізодефіцитній анемії у крыс розвивається гепатопатія, причиною якої може бути дисбіоз. Оральні аплікації антидисбіотичного гелю «Квертулін» оказують гепатопротекторне действие.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, гепатопатія, дисбіоз, антидисбіотичне средство.

V. L. Vasyuk

Bukovina State Medical University

**THE STOMATOGENIC ANTIDYSBIOTIC
PROPHYLACTICS OF HEPATOPATHY
AT THE ASIDEROTIC ANEMIA**

ABSTRACT

The aim. To determine hepatoprotective action of the oral application of gel “Quertulyn” at experimental asiderotic anemia (AsAn).

The materials and methods. AsAn was caused in rats by semisynthetic diet, without iron salts. The oral applications of the gel “Quertulyn” were carried out dosed at 0,5 g on one rat during 21 days. The contents of hemoglobin, erythrocytes, leucocytes and leukogram were estimated in rats blood. The contents of MDA and activity of urease, lysozyme,

elastase and catalase were determined in liver homogenate.

The findings. *Quertulyn increased the number of erythrocytes and the content of hemoglobine in blood and decreased the content of MDA, the activity urease, elastase in liver and the activity ALT and alkaline phosphatase in serum.*

The conclusion. *The hepatopathy was determined at the asiderotic anemia. The cause of hepatopathy may be the dysbiosis. The oral applications of the antidysbiotic gel "Quertulin" realized the hepatoprotective action.*

Key words: *asideric anemia, hepatopathy, dysbiosis, antidysbiotic means.*

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – одна з найбільш поширених патологій людини, від якої потерпає понад 1,5 млрд. людей [1, 2].

Встановлено, що ЗДА створює в організмі гіпоксичний стан, в умовах якого розвиваються запально-дистрофічні процеси в багатьох органах і тканинах [3-5]. Не є виключенням в цьому плані і печінка [6-8]. За умов гіпоксії знижується біосинтез АТФ, що негативно впливає на майже усі біологічні процеси, які вимагають енергетичних витрат [9].

З іншого боку, стан гіпоксії створює сприятливі умови для росту анаеробних бактерій, серед яких є значна кількість умовно патогених, в тому числі грам-негативних, що продукують кишковий ендотоксин (ліпополісахарид) [10].

Розвиток на цій підставі дисбіозу є патогенетичною основою виникнення цілої низки неінфекційних хвороб (ожиріння, неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету 2 типу, атеросклерозу та інші) [11].

Мета даної роботи. Визначення стану печінки за експериментальної залізодефіцитної анемії та дослідження можливості її профілактики за допомогою стоматогенного антидисбіотичного засобу орального гелю «Квертулін», який містить біофлавоноїд кверцетин, пребіотик інулін та цитрат кальцію [12].

Матеріали та методи дослідження. Залі-

зодефіцитну анемію (ЗДА) відтворювали у щурів (лінія Вістар, самиці, 4 міс., середня жива маса 200 г), яких утримували на напівсинтетичному залізо-дефіцитному раціоні [13]. Всього було використано в досліді 21 щура, яких було поділено на 3 рівні групи: 1-а – інтактні (контроль, норма), які отримували стандартний раціон, 2-а і 3-я отримували залізодефіцитний раціон. Щурі 3-ої групи щоденно отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота 0,5 мл гелю квертуліна. В роботі використовували гель квертуліна виробництва НВА «Одеська біотехнологія» згідно з ТУ У 20.4-13903778-032:2012, висновок МОЗУ № 05.03.02-07/50925 від 29.05.2012 р.

Тривалість досліду становила 22 дні, після чого здійснювали евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Отримували кров, сироватку крові, печінку.

В крові визначали вміст еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, лейкоцитарну формулу [14]. В сироватці крові визначали активність аланін-трансамінази (АЛТ) [15] і лужної фосфатази (ЛФ) [16]. В гомогенаті печінки визначали активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету) [17], уреазу (маркер мікробного обміну) [18], еластази (маркер запалення) [16], лужної фосфатази (показник холестази) [16], антиоксидантного фермента каталази [16] та вміст маломолекулярного діальдегіду (МДА) як кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів і показника процесів запалення і дистрофії [16].

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний ієдекс АПІ [16], а за співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким [19].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили у відповідності до [20].

Результати та їх обговорення. В таблиці 1 представлено склад стандартного полусинтетичного раціону [13] та склад залізодефіцитного раціону (ЗДР), в якому із мінеральної суміші виключили солі заліза (замінили на карбонат кальцію).

Таблиця 1

Склад стандартного і залізодефіцитного раціону (в г)

Компонент	Стандартний раціон	Залізо-дефіцитний раціон (ЗДР)
Крохмаль кукурудзяний	310	610
Соевий шрот	150	150
Овальбумін	50	50
Цукор-рафінад	50	50
Олія соняшникова	50	50
Вітамінна суміш	10	10
Мінеральна суміш	40	–
Мінеральна суміш без заліза	–	40

В таблиці 2 показано розвиток залізодефіцитної анемії, про що свідчать зниження числа еритроцитів, лейкоцитів та вмісту гемоглобіна. З наведених даних видно, що оральні аплікації геля квертуліна суттєво підвищують гематологічні показники (рівень гемоглобіна навіть вище норми).

В таблиці 3 представлено результати визначення в печінці активності уреазі, лізоцима та ступеня дисбіозу. Видно, що за умов ЗДА дещо зростає рівень уреазі (однак $p > 0,05$) і достовірно (в 3,3 разів) знижується активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету), що дає зростання ступеня дисбіозу в печінці майже у 5 разів.

Оральні аплікації квертуліна знижують активність уреазі вдвічі та підвищують активність лізоцима у 2,5 разів, що в кінцевому підсумку повністю нормалізує ступінь дисбіозу.

В таблиці 4 представлено результати визначення в печінці біохімічних маркерів запалення (МДА і еластази) і холестази (ЛФ). Видно, що за умов ЗДА достовірно зростають усі вищезазначені показники, які свідчать про розвиток в печінці явищ гепатопатії з наявністю холестази. Аплікації квертуліну знижують ці показники, причому рівень МДА та еластази достовірно (майже до норми).

Таблиця 2

Вплив гелю «Квертулін» на показники крові щурів, які отримували ЗДР ($M \pm m$, $n=5$)

№№ пп	Групи	Гемоглобін, г/л	Еритроцити	Лейкоцити, г/л
1	Інтактні	160,0±8,5	6,3±0,2	11,3±2,3
2	ЗДР	133,5±14,6 $p > 0,05$	4,5±1,0 $p < 0,05$	2,6±0,3 $p < 0,01$
3	ЗДР + гель «Квертулін»	187,0±18,9 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	5,6±0,2 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	4,8±1,5 $p < 0,05$; $p_1 < 0,05$

Примітка: p – в порівнянні з гр. 1; p_1 – в порівнянні з гр. 2.

Таблиця 3

Вплив гелю «Квертулін» на активність уреазі, лізоциму і ступінь дисбіозу в печінці щурів з ЗДА ($M \pm m$, $n=5$)

№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
1	Інтактні	0,54±0,23	120±12	1,0±0,2
2	ЗДА	0,79±0,17 $p > 0,05$	36±9 $p < 0,01$	4,9±0,3 $p < 0,01$
3	ЗДА + гель «Квертулін»	0,40±0,13 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	89±7 $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$	1,0±0,3 $p = 1,0$; $p_1 < 0,01$

Примітка: див. табл. 2.

Таблиця 4

Вплив гелю «Квертулін» на рівень маркерів запалення та холестази в печінці щурів з ЗДА ($M \pm m$, $n=5$)

№№ пп	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг	ЛФ, мк-кат/кг
1	Інтактні	78,0±3,2	204,0±12,5	1,97±0,31
2	ЗДА	88,6±2,3 $p < 0,05$	269,9±16,5 $p < 0,05$	3,03±0,25 $p < 0,05$
3	ЗДА + гель «Квертулін»	81,5±2,1 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	229,3±10,9 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	2,65±0,16 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$

Примітка: див. табл. 2.

В таблиці 5 показана активність каталази та антиоксидантно-прооксидантного індекса АПІ в печінці щурів, які отримували ЗДР. Видно, що активність каталази мало змінюється за умов ЗДА, однак індекс АПІ достовірно знижується, що свідчить про порушення балансу антиоксидантної та прооксидантної систем на користь

останньої. Аплікації квертуліну суттєво підвищують рівень АПІ практично до норми.

Розвиток гепатопатії у щурів з ЗДА підтверджується даними визначення «печінкових» маркерів у сироватці крові (табл. 6). Видно, що достовірно (на 37 %) зростає активність АЛТ і на 81 % – активність ЛФ. Оральні аплікації квертуліна

достовірно (майже до норми) знижують активність АЛТ, але мало впливають на рівень ЛФ.

Таким чином, проведене нами дослідження показало значний негативний вплив ЗДА на стан печінки, зокрема, на її антимікробну функцію

[21], про що свідчать значне зниження активності лізоцима і майже 5-разове збільшення ступеня дисбіозу в печінці. Як наслідок цього відбувається розвиток запально-дистрофічних і холестатичних процесів в паренхімі печінки.

Таблиця 5

Вплив гелю «Квертулін» на активність каталази та індекс АПІ в печінці щурів з ЗДА (M±m, n=5)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ
1	Інтактні	5,90±0,07	0,76±0,02
2	ЗДА	5,77±0,11 p>0,2	0,65±0,02 p<0,01
3	ЗДА + гель «Квертулін»	6,00±0,04 p>0,05; p ₁ <0,05	0,74±0,03 p>0,3; p ₁ <0,05

Примітка: див. табл. 2.

Таблиця 6

Вплив гелю «Квертулін» на рівень «печінкових» маркерів в сироватці крові щурів з ЗДА (M±m, n=5)

№№ пп	Групи	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1	Інтактні	0,38±0,03	1,55±0,09
2	ЗДА	0,52±0,03 p<0,01	2,81±0,20 p<0,01
3	ЗДА + гель «Квертулін»	0,41±0,02 p>0,3; p ₁ <0,01	2,64±0,27 p<0,05; p ₁ >0,3

Примітка: див. табл. 2.

Можна вважати, що в патогенезі розвитку гепатопатії на тлі ЗДА головну роль відіграє дисбіоз, оскільки квертулін, як один із найактивніших антидисбіотичних засобів здійснює гепатопротекторну дію, в значній мірі впливаючи не тільки на гематологічні показники, але й на стан мікробіоценозу та на розвиток запальних процесів в печінці.

Проведена робота може бути основою для подальших клінічних досліджень, оскільки гель «Квертулін» має дозвіл МОЗУ на використання в якості профілактичного засобу.

Висновки. 1. У щурів з ЗДА розвивається в печінці дисбіоз і, як наслідок, гепатопатія з холестазом.

2. Стоматогенна профілактика з використанням антидисбіотичного засобу «Квертулін» здійснює гепатопротекторну дію за умов ЗДА.

Список літератури

1. Орлов Ю. П. Метаболізм заліза в біологічних системах (біохімічні, патофізіологічні та клінічні аспекти) / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих // Біомедицинська хімія. – 2007. – т. 53, в. 1. – С. 25-38.

2. Матасар І. Вплив незбалансованого харчування на розвиток залізодефіцитних станів у населення

України / І. Матасар, Н. Салій, Л. Врублевська // Ліки України. – 2002. – № 1. – С. 62-63.

3. Творогова М. Г. Железо сыворотки крови: диагностическое значение и методы исследования (обзор литературы) / М. Г. Творогова, В. Н. Титов // Лабораторное дело. – 1991. – № 9. – С. 4-10.

4. Серебровська Т. В. Вільнорадикальні процеси за умов різного кисневого постачання організму / Т. В. Серебровська, О. С. Сафронова, С. К. Гордій // Фізіологічний журнал. – 1999. – т. 45, № 6. – С. 92-104.

5. Юшков Б. Г. Система крови и адаптация организма к экстремальным воздействиям / Б. Г. Юшков // Вестник РАМН. – 2006. – № 3. – С. 3-6.

6. Влияние антиоксидантов на морфологическую структуру внутренних органов крыс при острой гипоксии / Т. Т. Накусов, Т. Х. Шортанова, И. Я. Конь [и др.] // Вопросы питания. – 2005. – т. 74, № 5. – С. 22-23.

7. Шортанова Т. Х. Антиоксидантное действие флавоноидов при острой гипоксии / Т. Х. Шортанова, Н. И. Самойлик // В кн. Труды Всероссийской конференции «Проблемы медицинской энзимологии». – М., 2002. – С. 231.

8. Смирнов О. А. Железо-регуляторный белок печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета / О. А. Смирнов // РЖГГК. – 2010. – № 5. – С. 10-15.

9. Стан і способи фармакологічної корекції незалежних процесів у тканинах пародонта при три-

валому імобілізаційному стресі / Г. В. Опанасенко, Л. В. Братусь, Б. Л. Гавенаускас [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2013. – т. 59, № 1. – С. 17-24.

10. **Рябиченко Е. В.** Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.

11. **Пятая революция в медицине: О роли инфекций в патогенезе старения и хронических болезней человека / К. Алибек, Л. Гречаный, Т. Клименко [и др.] // Лікарська справа. – 2008. – № 1-2. – С. 3-30.**

12. **Квертулин.** Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

13. **Эггум Б.** Методы оценки использования белка животными / Б. Эггум. – М.: Колос, 1977. – 189 с.

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

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

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

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

18. **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.

19. **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.

20. **Реброва О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.

REFERENCES

1. **Orlov Yu. G., Dolgikh V. T.** Iron metabolism in biological systems (biochemical, patophysiological and clinical aspects). *Biomeditsinskaya khimiya*. 2007; 53(1): 25-38.

2. **Matasar I., Salij N., Vrublevs'ka L.** The influence of unbalanced nutrition on the development of asiderotic state of the population of the Ukraine. *Liky Ukrainy*. 2002; 9: 62-63.

3. **Tvorogova M. G., Titov V. N.** The serum iron: diagnostic significance and research methods (review). *Laboratornoe delo*. 1991; 9: 4-10.

4. **Serebrovs'ka T. V., Safronova O. S., Gordij S. K.** The free-radical process at the different oxygen supply of body. *Fiziologichnyy zhurnal*. 199; 45(6): 92-104.

5. **Iushkov B. G.** The blood system and the adaptation of organism to the extremal influence. *Vestnik RAMN*. 2006; 3: 3-6.

6. **Nakusov T. T., Shortanova T. Kh., Kon' I. Ya. [i dr.]** The influence of antioxidants on the morphologi-

cal structure of internals of rats at acute hypoxia. *Voprosy pitaniya*. 2005; 74(5): 22-23.

7. **Shortanova T. Kh., Samoilik N. I.** The antioxidant action of flavonoids at the extremely hypoxia. *V kn. Trudy Vserossiiskoi konferentsii «Problemy meditsinskoi enzimologii»*. М., 2002: 231.

8. **Smirnov O. A.** The iron-regulator protein of liver hepcidin and his place in innate immunity. *RZhGGK*. 2010; 5: 10-15.

9. **Opanasenko G. V., Bratus' L. V., Gavenauskas B. L. [ta in.]** The state and the methods of pharmacological correction of oxygen-dependent processes in periodontal tissues at long immobilizing stress. *Fiziologichnyy zhurnal*. 2013; 59(1): 17-24.

10. **Ryabichenko E. V., Bondarenko V. M.** The role of the intestinal bacterial autoflora and its endotoxin in human pathology. *JMEI*. 2007; 3: 103-111.

11. **Alibek K., Grechanyi L., Klimenko T. [i dr.]** The fifth revolution in medicine. The role of infections in the aging pathogenesis of man aging and chronic diseases. *Likars'ka sprava*. 2008; 1-2: 3-30.

12. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [i dr.]** Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, hepatoprotektor [“Querthulin”, Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.

13. **Eggum B.** *Metody otsenki ispol'zovaniya belka zhivotnymi* [Methods to evaluate utilization of proteins by animal]. *Moskva: Kolos*, 1977: 189.

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

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

16. **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.

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

18. **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.

19. **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.

20. **Rebrova O. Yu.** *Statisticheskiy analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program “Statistika”* [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]. *Moskva, Media Sfera*, 2002.

Надійшла 11.05.17

