

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN SKIN OF GUINEA PIGS IN ERYTHEMATIC PERIOD AFTER THE EXPOSURE TO LOCAL UV-IRRADIATION IN APPLYING OINTMENT CONTAINING THIOTRIAZOLINE AND SILVER NANOPARTICLES

Zvyagintseva T.V., Myronchenko S.I., Naumova O.V.

Key words: ultraviolet irradiation, skin, morphological changes, thiotriazoline, silver nanoparticles

The aim of this study was to investigate the morphological characteristics of the skin of guinea pigs in erythematic period after the exposure to local ultraviolet irradiation and in correcting skin reaction with thiotriazoline ointment containing silver nanoparticles. The studies were carried out on albino guinea pigs divided into 3 groups: the 1 group included animals exposed to local ultraviolet irradiation (control); the 2 group included animals exposed to local ultraviolet radiation and treated with thiotriazoline ointment 2%; the 3 group was made up of animals exposed to local ultraviolet radiation and treated by ointment containing thiotriazoline and silver nanoparticles. In 2 hours, 4 hours and on the 3rd day, the animals were euthanized and then their tissue samples were taken for morphological study. The animals of the control group demonstrated dyscirculatory changes in the skin in 2 and 4 hours following the exposure to irradiation. On the third day of the experiment, histopathological changes in the skin reached a maximum in their extent: there were observed numerous apoptosis-altered epidermal cells, loss of intercellular contacts with tissue vacuolization in the area of the dermo-epidermal junction, dermal infiltration with leukocytes, destruction of collagen and elastic fibres in 100% of animals. In the groups of the animals received the correction with the ointment, applying the thiotriazoline ointment containing silver nanoparticles was found out to be the most effective that was confirmed by slightly expressed alterative changes, a decrease in leukocyte infiltration of the dermis, and a smaller share of focal damage of connective tissue fibres compared with the control. Conclusions. 1. Exposure to local ultraviolet irradiation causes inflammatory degenerative changes in the skin of guinea pigs, reaching their highest degree in severity on the 3rd day following the exposure. 2. The effectiveness of the thiotriazoline ointment containing silver nanoparticles exceeds the medicinal healing effect of thiotriazoline ointment without silver that is manifested more significantly on the 3rd day.

УДК: 616.345-008.87-06:616.34-008:616.61-092

Роговий Ю.Є., Білоока Ю.В., Білоокий В.В.

КОРЕКЦІЯ УШКОДЖЕННЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ НЕФРОНА ЗА СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

*В статті проведено аналіз захисного впливу пробіотиків на стан проксимального відділу нефрону нирок, прозапальних цитокінів плазми крові, анаеробної мікрофлори товстого кишечника і загального стану хворих за шкалою Лайкерта при синдромі подразненого кишечника із закрепом та діареєю. Мета дослідження. З'ясувати захисний вплив препарату "Альфлорекс" на стан проксимального відділу нефрону нирок, прозапальних цитокінів плазми крові, анаеробної мікрофлори товстого кишечника та загальний стан хворих за шкалою Лайкерта за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю. Матеріали і методи. Обстежено 60 хворих з синдромом подразненого кишечника. Чоловіків - 18, жінок - 42 віком від 28 до 62 років. Із яких: з синдромом подразненого кишечника з закрепом склали 28 хворих, синдромом подразненого кишечника з діареєю - 32. Препарат "Альфлорекс" призначали в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи стаканом води. Тривалість курсу складав 4 тижні. Результати дослідження. Препарат "Альфлорекс" у хворих на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *Bifidum*, *Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів у плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта. Висновки. На тлі призначення препарату "Альфлорекс" у хворих на синдром подразненого кишечника встановлено відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.*

Ключові слова: анаеробна мікрофлора товстої кишки, нирки, прозапальні цитокіни, синдром подразненого кишечника, альфлорекс.

Стаття є фрагментом планової бюджетної НДР кафедри патологічної фізіології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет" "Нові методичні підходи до патогенетичного лікування дисфункції проксимального відділу нефрону за умов розвитку дизрегуляторного патологічного процесу ниркового та позаниркового походження" (№ держреєстрації - 0118U001193).

Вступ

Відомо, що синдром подразненого кишечника, згідно IV Римського консенсусу, представляє собою функціональне захворювання цього органу з рецидивуючою біллю в животі, пов'язаною з випорожненням чи змінами характеру випорож-

нень (діарея, закреп), метеоризмом. Зазначена симптоматика виявляється не менше як 6 місяців до постановки діагнозу і періодично виникає впродовж 3 останніх місяців, частота виникнення болі в животі повинна бути не рідше як 1 раз в тиждень [3,10]. У патогенезі синдрому подразненого кишечника із закрепом чи діареєю вагому

роль відіграє анаеробна мікрофлора товстого кишечника [1,9], зміни якої можуть вести до дисбактеріозу, інтоксикації, місцевих проявів запалення зі збільшенням рівня прозапальних цитокінів та порушення функції проксимального каналця нирок. Для корекції зазначених порушень доцільно використовувати пробіотик "Альфлорекс" [3]. Водночас роль зазначеного препарату в корекції порушень функції нирок за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було проведення патофізіологічного аналізу щодо з'ясування захисного впливу препарату "Альфлорекс" на стан проксимального відділу нефрону нирок, прозапальних цитокінів плазми крові, анаеробної мікрофлори товстого кишечника та загального стану хворих за шкалою Лайкерта за синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю.

Матеріали та методи

Обстежено 60 хворих з синдромом подразненого кишечника. Чоловіків - 18, жінок - 42 віком від 28 до 62 років. Із яких: з синдромом подразненого кишечника з закрепом склали 28 хворих, синдромом подразненого кишечника з діареєю - 32. Визначали популяційні рівні анаеробної мікрофлори (*B.Bifidum*, *B.lactis*) в Ig KYO/r [1,4].

Загальні симптоми (сумарна оцінка симптомів: болі, здуття, частота дефекації) у хворих з синдромом подразненого кишечника оцінювали за семибальною шкалою Лайкерта [3].

Функціональний стан нирок досліджували за умов водного навантаження. Пацієнти споживали водопровідну воду, підігріту до температури 37°C в кількості 2% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в л/2 год·1,72 м² площі поверхні тіла. Після водного навантаження з метою отримання плазми, кров з вени збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікріновою кислотою, іонів натрію методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, білка за методом із сульфосаліциловою кислотою. Розраховували екскрецію білка з сечею. Досліджували проксимальну реабсорбцію іонів натрію (T^PNa⁺). Розрахунки проводили за формулою: $T^PNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+$; де C_{cr} – швидкість клубочкової фільтрації, V – діурез, PNa⁺ – концентрація іонів натрію в плазмі крові [5,6,7].

Дослідження концентрації цитокінів у плазмі крові: фактору некрозу пухлин -α, інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну -6 проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми "Diaclone"(Франція).

Препарат "Альфлорекс", основною компонентом якого є паспортизована бактерія Біфідум-бактеріум інфантіс, зареєстрована за номером 35624, в концентрації ≈ мільярд мікроорганізмів, призначали в дозі по 1 капсулі на добу вранці після прийому їжі, запиваючи стаканом води. Три-

валість курсу складала 4 тижні [3].

Усі дослідження виконані з дотриманням «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС №609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Excel 7.0".

Результати та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у хворих з синдромом подразненого кишечника на фоні призначення препарату "Альфлорекс" знижувався рівень прозапальних цитокінів у плазмі крові: фактору некрозу пухлин -α, інтерлейкіну-1β, інтерлейкіну -6 (рис. 1), при чому нормалізація вищезазначених цитокінів була характерна для синдрому подразненого кишечника як з діареєю, так і закрепом. Виявлено також покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта у хворих на синдром подразненого кишечника з діареєю та закрепом. Анаеробна мікрофлора товстого кишечника *B.Bifidum*, *B.Lactis* зростали на фоні призначення препарату "Альфлорекс" за синдрому подразненого кишечника з діареєю та закрепом (рис. 2). Встановлено поліпшення функції нирок у хворих з синдромом подразненого кишечника за умов призначення препарату "Альфлорекс", на що вказувало гальмування екскреції білка з сечею та зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію за синдромом подразненого кишечника як з діареєю, так і закрепом.

Патогенез синдрому подразненого кишечника пояснюється впливом хронічного стресу і психогенних дезадаптацій з розвитком реакції тривоги, що зумовлює гіперактивацію клітин APUD системи (ЕС-ентерохромафінних, Мо-клітин), які продукують біологічно активні речовини типу серотоніну, мотиліну, субстанції Р. Останні сприяють розвитку локального запального процесу з підвищенням рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, порушенням бар'єрної функції кишечника, його гіперкінетичного стану. Гіперфункція товстого кишечника за цих умов призводить до енергодефіциту та посиленого використання *B.Bifidum*, *B.Lactis* для забезпечення процесів регенерації епітелію кишечника. Зниження рівня *B.Bifidum*, *B.Lactis* викликає розвиток дисбактеріозу, інтоксикацію, збільшення продуктів з середньою молекулярною масою та активацію процесів перекисного окиснення ліпідів. Останні викликають ушкодження проксимального відділу нефрону із розвитком протеїнурії каналцевого типу, порушення проксимальної реабсорбції іонів натрію.

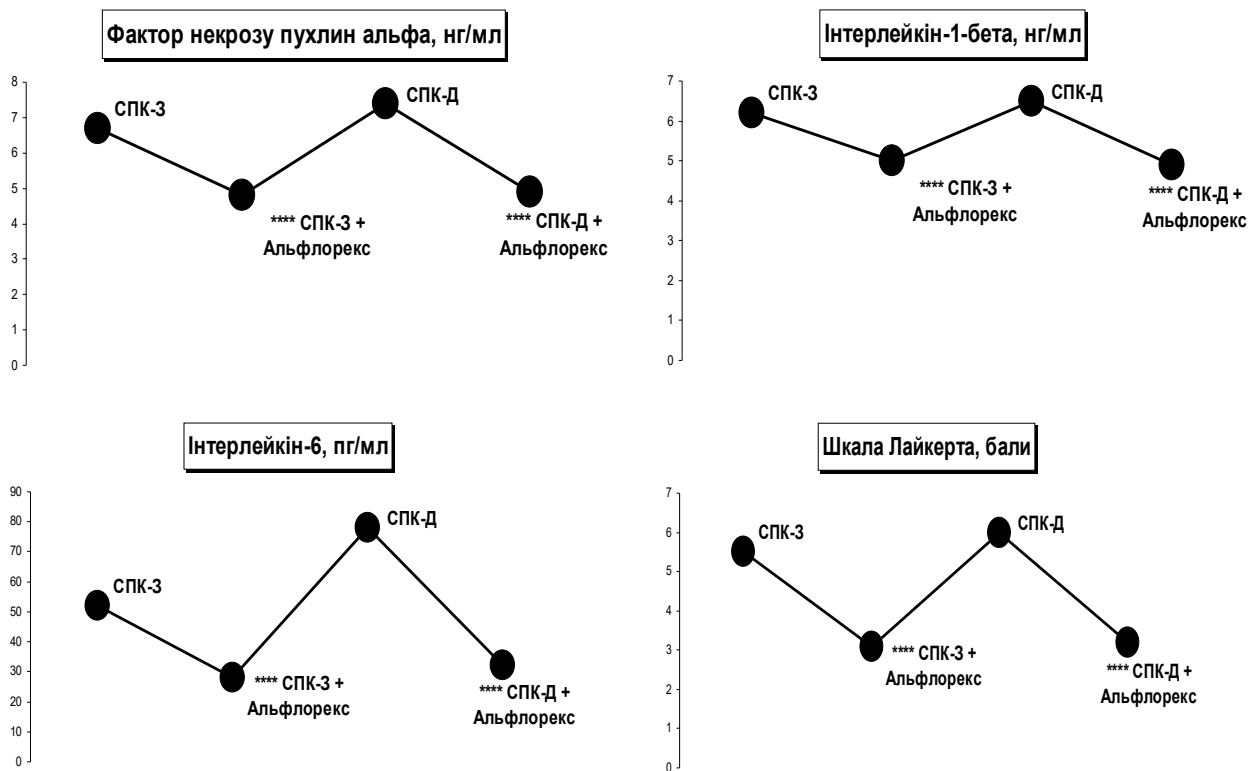


Рис. 1. Вплив препарату "Альфлорекс" на концентрацію цитокінів у плазмі крові та загальні симптоми за шкалою Лайкерта в хворих за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом (СПК-З) та діареєю (СПК-Д).

Примітки: вірогідність різниць порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю відзначено: ****- $p < 0,001$.

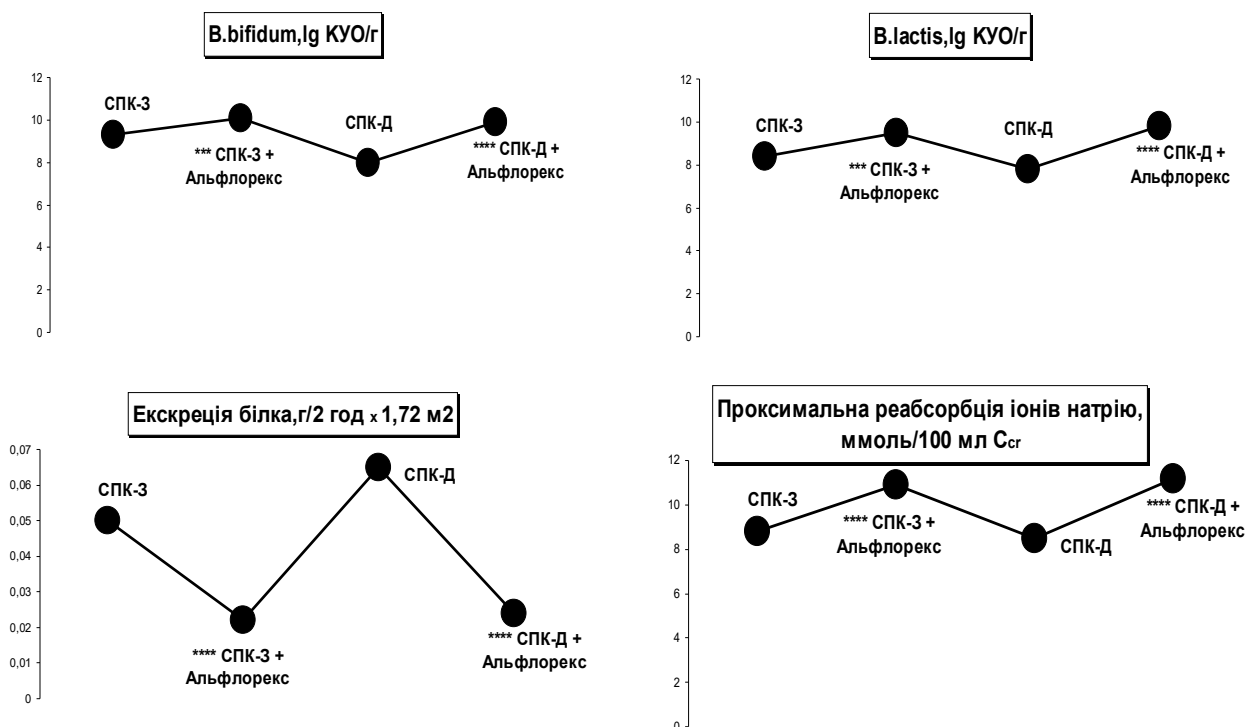


Рис. 2. Вплив препарату "Альфлорекс" на популяційні рівні анаеробної мікрофлори товстого кишечника та показники функції нирок в хворих за розвитку синдрому подразненого кишечника із закрепом (СПК-З) та діареєю (СПК-Д).

Примітки: вірогідність різниць порівняно до синдрому подразненого кишечника із закрепом та діареєю відзначено: ***- $p < 0,01$; ****- $p < 0,001$.

Надмірна гіперфункція структур центральної нервової системи та кишечника в подальшому супроводжується виснаженням їх резервних можливостей по типу дизрегуляційного патологічного процесу [2,8] з переходом тривоги в депресію та гіперкінетичного стану кишечника в його гіпокінез з розвитком закрепку. Призначення препарату "Альфлорекс" призводить до ліквідації дисбактеріозу зі збільшенням рівня *Bifidum*, *Lactis*, зменшення ступеня інтоксикації, локального рівня запального процесу із зниженням концентрації прозапальних цитокінів у плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта. У результаті зазначених процесів відбувається гальмування перекисного окиснення ліпідів, покращання проксимальної реабсорбції іонів натрію і зниження протеїнурії каналцевого типу.

Висновки

Призначення препарату "Альфлорекс" хворим на синдром подразненого кишечника призводить до ліквідації дисбактеріозу із наростанням анаеробної мікрофлори *Bifidum*, *Lactis*, зниження рівня прозапальних цитокінів в плазмі крові, покращання загального стану хворих за шкалою Лайкерта та відновлення функціонального стану нирок із зменшенням проявів каналцевої протеїнурії та збільшенням проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Обґрунтовано є перспектива подальших розробок щодо з'ясування ролі пробіотиків у корекції порушень перистальтики кишечника у хворих на синдром подразненого кишечника з закрепком та діареєю.

Реферат

КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА НЕФРОНА ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА
Роговий Ю.Е., Белоокая Ю.В., Белоокий В.В.

Ключевые слова: анаэробная микрофлора толстой кишки, почки, провоспалительные цитокины, синдром раздраженного кишечника, альфлорекс.

В статье проведен анализ защитного влияния пробиотиков на состояние проксимального отдела нефрона почек, провоспалительных цитокинов плазмы крови, анаэробной микрофлоры толстого кишечника и общего состояния больных по шкале Лайкерта при синдроме раздраженного кишечника с запором и диареей. Цель исследования. Выяснить защитное влияние препарата "Альфлорекс" на состояние проксимального отдела нефрона почек, провоспалительных цитокинов плазмы крови, анаэробной микрофлоры толстого кишечника и общее состояние больных по шкале Лайкерта при синдроме раздраженного кишечника с запором и диареей. Материалы и методы. Обследовано 60 больных с синдромом раздраженного кишечника. Мужчин - 18, женщин - 42 в возрасте от 28 до 62 лет. Из которых: с синдромом раздраженного кишечника с запором составили 28 больных, синдромом раздраженного кишечника с диареей - 32. Препарат "Альфлорекс" назначали в дозе по 1 капсуле в сутки утром после приема пищи, запивая стаканом воды. Продолжительность курса составлял 4 недели. Результаты исследования. Препарат "Альфлорекс" у больных синдромом раздраженного кишечника приводит к ликвидации дисбактериоза с нарастанием анаэробной микрофлоры *B. Bifidum*, *B. Lactis*, снижению уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови, улучшению общего состояния больных по шкале Лайкерта. Выводы. На фоне назначения препарата "Альфлорекс" у больных синдромом раздраженного кишечника установлено восстановление функционального состояния почек с уменьшением проявлениями каналцевой протеинурии и увеличением проксимальной реабсорбции ионов натрия.

References

1. Bilookyi VV. Analiz populiatsiinoho rivnia porozhnynoi mikroflory tovtosti kyshky za umov eksperymental'noho zhovchnoho perytonitu [Analysis of the population level of the cavity microflora of the colon under experimental biliary peritonitis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen'*. 2007;4:69-71. (Ukrainian).
2. Gozhenko AI. Teoriya bolezni [Theory of the disease]: monografiya. Odessa: Feniks; 2017. 236 p. (Russian).
3. Dorofeev AE, Rudenko NN, Shvets NI, Snisarevskaya TP. Lechenie sindroma razdrzhenhogo kischechnika. Mesto probiotikov [Treatment of the irritable bowel syndrome: the role of probiotics]. *Modern gastroenterology*. 2018;2:77-82. (Russian).
4. Nechytailo MYu, Bilookyi VV, Rohovyi YuYe. Zhovchnyi perytonit: patofizioloiiia i likuvannia [Biliary peritonitis: pathophysiology and treatment]: monohrafiia. Chernivtsi: Bukrek; 2011. 296 p. (Ukrainian).
5. Rohovyi YuYe, Kopchuk TH, Filipova LO. Patofizioloiiia nyrok za rozvytku hariachky [Pathophysiology of the kidneys for the development of fever]: monohrafiia. Chernivtsi: Misto; 2015. 183 p. (Ukrainian).
6. Rohovyi YuYe, Zlotar OV, Filipova LO. Patofizioloiiia hepatorenal'noho syndromu na poliurychnii stadii sulemovoii nefropatii [Pathophysiology of hepatorenal syndrome at the polyuric stage of sulmephic nephropathy]: monohrafiia. Chernivtsi: Misto; 2012. 200 p. (Ukrainian).
7. Rohovyi YuYe, Slobodian KV, Filipova LO. Patofizioloiiia vikovykh osoblyvostei funktsii nyrok za umov nadlyshku i defitsytu ioniv natriiu pry sulemovoii nefropatii [Pathophysiology of age characteristics of kidney functions in conditions of surplus and deficiency of sodium ions in case of sulphate nephropathy]: monohrafiia. Chernivtsi: BDMU; 2013. 199 p. (Ukrainian).
8. Rohovyi YuYe, Bocharov AV, Kobylanska RM. Rol' al'ternatyvnykh metodiv navchannia pry vykladanni teoretychnykh ta klinichnykh medychnykh dystsyplyn [The role of alternative teaching methods in the teaching of theoretical and clinical medical disciplines]. *Medychna osvita*. 2003;1:22-4. (Ukrainian).
9. Savitskaya KI, Vorob'ev AA, Shvetsova EF. Sovremennye predstavleniya o roli i sostave mikroflory u zdorovykh vzroslykh lyudey [Modern ideas about the role and composition of microflora in healthy adults]. *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2002;2:50-3. (Russian).
10. Kharchenko NV, Korulya IA, Kharchenko VV, Chervak IN. Sindrom razdrzhenhogo kischechnika. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Irritable bowel syndrome: modern approaches to the diagnosis and treatment]. *Modern gastroenterology*. 2017;2:56-60. (Russian).

Summary

CORRECTION OF PROXIMAL NEPHRON DAMAGE DURING IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Rohovyi Yu. Ye., Bilooka Yu. V., Bilookiy V. V.

Key words: *anaerobic microflora of the colon, kidney, pro-inflammatory cytokines, irritable bowel syndrome, alflorex.*

Aim. The article presents the analysis of the protective effect provided by probiotics on the state of the proximal nephron of the kidneys, pro-inflammatory cytokines of blood plasma, anaerobic microflora of the large intestine and the general condition of patients with irritable bowel syndrome, constipation and diarrhoea assessed by the Likert scale Purpose of research. To find out protective effect of the drug "Alflorex" the condition of the proximal nephron of the kidney, pro-inflammatory cytokines in blood plasma, anaerobic microflora of the large intestine and the general condition of patients in the Likert scale for irritable bowel syndrome with constipation and diarrhoea. Materials and methods. 60 patients (18 men and 42 women 42, aged 28 – 62) with irritable bowel syndrome were examined. 28 of all patients with irritable bowel syndrome suffered from constipation and 32 people suffered from diarrhoea. Drug "Alflorex" was prescribed to be taken in a dose of 1 capsule per day in the morning after meal with a glass of water. The duration of the therapy course was 4 weeks. Result. The therapy with "Alflorex" leads to the elimination of dysbacteriosis by the growth of anaerobic microflora, B. Bifidum, B. Lactis, a decrease of pro-inflammatory cytokines in plasma, improved general health condition of the patients according to the scale of Likert. Conclusions. The therapy with the drug "Alflorex" for patients with irritable bowel syndrome has also demonstrated the normalization of the functional state of the kidneys with a decrease in the manifestations of tubular proteinuria and an increase in proximal reabsorption of sodium ions.