

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ПЕТРЕНКО ОЛЕКСАНДР АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.33:342.092

**АНТИДИСБІОТИЧНА ПРОФІЛАКТИКА
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ГАСТРОПАТІЙ**

14.03.04 - патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

м. Суми – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному підприємстві «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» (м. Одеса).

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
Гоженко Анатолій Іванович,
ДП «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України» (м.Одеса), директор

Офіційні опоненти: доктор медичних наук,
Авраменко Анатолій Олександрович,
Міжнародний класичний університет
імені Пилипа Орлика,
професор кафедри охорони здоров'я

доктор медичних наук, професор,
Орловський Віктор Феліксівич,
Сумський державний університет МОН України,
завідувач кафедри сімейної медицини
з курсом дерматовенерології

Захист дисертації відбудеться «01» жовтня 2021 р. о 13:00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент



О.С. Погорелова

Загальна характеристика роботи

Актуальність теми. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найбільш поширених патологій серед населення України (Леськов Б. Б. та ін., 2001; Терещенко С. Ю., Ольховський, 2014; Передерій В. Г. та ін., 2001). Це пов'язано з багатьма причинами: невідповідність харчування фізіологічним нормам, широке застосування шкідливих «поліпшувачів» харчових продуктів (консервантів, ароматизаторів, смакових добавок, заміників натуральних продуктів і т. д.), надмірно значне застосування лікарських засобів, більшість з яких має побічний вплив на ШКТ, несприятлива соціально-економічна ситуація в країні (Скрипник І. М., 2001; Исаков В. А., 2005; Волощук Н. І., 2011; Wallace J. L. et al., 2011; Voregovy S. M. et al., 2015).

Найбільш поширеною патологією ШКТ є гастропатія, під якими розуміють різні порушення структури та функції шлунка і, перш за все, його слизової оболонки (Передерій В. Г. і др., 2001; Скрипник І. П., Емельянова Н. О., 2009; Moudley I., 2008).

Розповсюджені гастропатії, які виникають внаслідок дії нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗ), таких як аспірін, індометацин, диклофенак та ін. (Исаков В. А., 2005; Волощук Н. І., 2011; Becker J. C. et al., 2004; Moore R. A. Et al., 2006). Тривале застосування кортикостероїдів також часто викликає ускладнення з боку шлунка, навіть до утворення виразок (Подвигина Т. Т. і др., 2002; Clark A. R., 2003; Амиров Н. Ш., Трубицына І. Е., 2005). Зловживання алкоголем (особливо міцними напоями) є частою причиною розвитку гастропатії (Быков И. Л., Белковец А. В., 2004; Бульда В. І., Корсунська О. Є., 2008).

Нерідко гастропатії виникають при захворюваннях печінки (Архій Е. Й. та ін., 2005), кишковому дисбіозі (Чернобровий В. М. та ін., 2007; Чернин В. В. і др., 2011; Рябчук Ф. Н., Александрова В. А., 2013), при деяких гострих інфекційних захворюваннях (Рябчук Ф. Н., Александрова В. А., 2013).

Застосування антихелікобактерної терапії (АХБТ) досить часто ускладнюється гастропатією (Гриценко І. І., Щербиніна М. Б., 2001; Цодиков Г. В. і др., 2011).

Все вищевказане диктує необхідність дослідження патогенетичних механізмів розвитку гастропатій з метою їх профілактики та лікування.

В основу запропанованої нами концепції патогенезу гастропатій покладено уявлення про дисбіотичні механізми розвитку неінфекційних захворювань, які виникають внаслідок порушення взаємодії макроорганізму зі своїм ендеогенним мікробіомом (Левицкий А. П. і др., 2008; Левицкий А. П., 2014; 2016; Алибек К. і др, 2008; Williams R., 2007; Янковский Д. С. і др, 2013). Виникаюча при цьому мікробна інтоксикація визначає патогенез значної кількості неінфекційних захворювань, в тому числі, можливо, і гастропатій.

Обґрунтування дисбіотичних механізмів патогенезу гастропатій може стати основою для розробки антидисбіотичної профілактики і лікування цих захворювань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень в межах виконання НДР ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України в межах виконання НДР "Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу" (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016-2019 рр.) та НДР, що виконувалась в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН»: «Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних ускладнень за умов імунодефіциту» (№ держреєстрації 0114U000379, термін виконання – 2014-2016 р.р.).

Мета і завдання роботи. Обґрунтувати дисбіотичний аспект патогенезу гастропатій та розробити на цій основі антидисбіотичну профілактику й терапію цих захворювань.

Відповідно до мети були визначені наступні завдання:

1. Визначити розвиток дисбіозу та запалення в слизовій оболонці шлунку при експериментальних гастропатіях (токсичний гепатит, АХБТ, преднізолоний імунодефіцит, залізодефіцитна анемія, дисбіоз).
2. Дослідити патофізіологічні механізми гастропротекторної ефективності флаванвмісних антидисбіотичних засобів при токсичному гепатиті.
3. Дослідити стоматогенний спосіб гастропротекції за умов експериментальної антихелікобактерної терапії (АХБТ).
4. Дослідити патофізіологічні механізми гастропротекції фітопрепаратами за умов імунодефіциту.
5. Дослідити патофізіологічні механізми гастропротекції у щурів при експериментальній залізодефіцитній анемії (ЗДА).
6. Вивчити вплив адреналіну і квертуліну на стан слизової оболонки шлунка у щурів з дисбіозом.
7. Розробити новий, більш ефективний гастропротектор з антидисбіотичними властивостями.

Предмет дослідження: дисбіотичний аспект патогенезу гастропатій та їх антидисбіотична профілактика та терапія.

Об'єкти дослідження: щури, шлунок, кров, печінка, ферменти, гастропротектори.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні, цитологічні, статистичні.

Наукова новизна роботи. Вперше показано, що при дії етіологічних чинників в слизовій оболонці шлунка щурів завжди збільшується рівень біохімічного маркера запалення – активність еластази: при дії гідразину сульфату – на 18,6 %, преднізолону – на 20,7 %, лінкоміцину – на 26,4 %, АХБТ – на 40,3 % і залізодефіцитній анемії – на 65,4 % з одночасним суттєвим зниженням в слизовій оболонці шлунка рівня показника неспецифічного імунітету – активності лізоциму: преднізолону – на 39,1 %, лінкоміцину – на 24,1 %, АХБТ – на 51,3 % і залізодефіцитної анемії – на 21,1 %. Вперше показано, що розвиток гастропатій за механізмом дисбіозу, судячи по

збільшенню його ступеню, знижують імунний захист слизової оболонки. Вперше показано, що експериментальна терапія гепатогенної гастропатії (після введення гідразина сульфата) за допомогою комбінованих антидисбіотичних засобів знижує в слизовій оболонці шлунка активність маркера запалення еластази на 15,9 % (квертулін), на 21,6 % (леквін) і на 38,3 % (лекасил) та проявляють тенденцію до зниження рівня уреазі: леквін на 9,4 % і лекасил на 17,3 % при відсутності суттєвого впливу з боку квертуліну. Вперше показана можливість та ефективність стоматогенної профілактики з використанням оральних аплікацій (квертулін, квертулідон, Біотрит, Виноградний), гелів («Квертулін» і «Цитофлавін») та адреналіну, які зменшують рівень запалення та дисбіозу у слизовій шлунку при експериментальних гастропатіях.

Практичне значення роботи. Запропоновано використання антидисбіотичних засобів для профілактики і терапії гастропатій різного генезу.

Розроблено і обґрунтовано використання двох нових поліфункціональних антидисбіотичних засобів: леквіну (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію) і лекасилу (лецитин + флаволігнани розторопші + інулін + цитрат кальцію).

Розроблено новий більш ефективний гастропротектор фітогель «Квертулідон» з вмістом біофлавоноїду кверцетину, пребіотика інуліну та імуномодулятора імудону. Отримано дозвіл МОЗ України на його використання, а також на фітогелі «Біотрит» і «Виноградний» та на таблетовані форми леквіну і лекасилу.

Результати дослідження впроваджено наукову-дослідну роботу ДП «Український НДІ медицини транспорту», лабораторію біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» та НВА «Одеська біотехнологія».

Особистий внесок дисертанта. Здобувач виконав патентно-інформаційний пошук і зробив аналіз існуючих наукових даних по темі дисертації. Оволодів методами експериментального моделювання гастропатій і виконав дослідження стану шлунка за умов експериментальних гастропатій. Приймав участь в розробці антидисбіотичних засобів, зокрема, в розробці і дослідженнях препарату квертулідон.

Підготував рукописи статей до друку. Написав дисертацію і автореферат. Біохімічні аналізи було проведено в лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН» (зав. лаб. д.б.н., с.н.с. О. А. Макаренко), за що працівникам лабораторії щира подяка за допомогу.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідалися на наступних наукових форумах:

- XIV читаннях ім. В. В. Подвисоцького 27-28 травня 2015 р., м. Одеса;
- XV читаннях ім. В. В. Подвисоцького 26-27 травня 2016 р., м. Одеса;
- XVI читаннях ім. В. В. Подвисоцького 21-22 травня 2019 р., м. Одеса;
- VI науковому симпозіумі «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність організму» 21-22 вересня 2016 р., м. Одеса;
- VII Національному конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» 5-7 жовтня 2016 р., м. Харків.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з яких 6 наукові статті у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 4 наукові праці в іноземних журналах, 1 методичні рекомендації, 4 тези доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 169 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), опису матеріалів і методів дослідження (розділ 2), опису результатів власних досліджень (розділи 3-8), заключення (розділ 9), висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури (263 джерела, з них 62 латиницею). Роботу проілюстровано 12 рисунками та 55 таблицями.

Основний зміст роботи

Матеріали та методи дослідження. В експериментальних дослідженнях було використано 325 білих щурів лінії Вістар, розподілених в 6 експериментальних серіях. 1-а серія «Вплив різних патогенних факторів на стан слизової оболонки шлунка» – 64 щура, у яких відтворювали гастропатії за допомогою гідразина сульфату, преднізолону, АХБТ та утриманням на злізодефіцитному раціоні (ЗДР). 2-а серія «Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних гепатопротекторів при токсичному гепатиті» – 35 щурів, у яких досліджували дію біофлавоноїдних засобів (квертуліну, леквіну і лекасилу) на тлі введення гідразину сульфату. 3-я серія «Гастропротекторна дія кверцетинвмісних оральних гелів при АХБТ» – 106 щурів, у яких відтворювали експериментальну АХБТ і робили аплікації гелів з вмістом квертуліну і квертулідону. 4-а серія «Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних препаратів при експериментальному імунodefіциті» – 64 щура, у яких досліджували дію ряду антидисбіотичних засобів (квертулін, МВВ, Біотрит, Виноградний) після введення преднізолону. 5-а серія «Гастропротекторна дія оральних аплікацій квертуліну або цитофлавіну у щурів, які отримували ЗДР» – 28 щурів. 6-а серія «Вплив адреналіна і квертуліна на стан слизової оболонки шлунка щурів з дисбіозом» – 28 щурів.

Токсичний гепатит відтворювали за допомогою введення розчину гідразину сульфату в дозі 50 мг/кг в/черевно на протязі 3 днів.

Експериментальний імунodefіцит відтворювали введенням (*per os*) преднізолону в дозі 10 мг/кг (перші 2 дні), а потім в дозі 5 мг/кг (в наступні 2-3 тижні досліду).

Антихелікобактерну терапію (АХБТ) відтворювали введенням інтрагастрально суміші омепразолу (1,3 мг/кг), амоксилилу (50 мг/кг), кларитроміцину (7,5 мг/кг) на протязі 8-12 днів.

Залізодефіцитну анемію (ЗДА) відтворювали утриманням щурів на ЗДР на протязі 22 днів.

Дисбіоз викликали введенням з питною водою лінкоміцину в дозі 60 мг/кг на протязі 5 днів.

В якості антидисбіотичних засобів (АДЗ) в роботі були використані наступні препарати:

- фітогель «Біотрит» (містить сік із паростків пшениці), ТУ У 20.4-13903778-032:2012;
- фітогель «Квертулін» (містить кверцетин + інулін + цитрат кальцію), ТУ У 20.4-13903778-032:2012;
- фітогель «Леквін» (містить лецитин + квертулін), ТУ У 20.4-13903778-032:2012;
- фітогель «Квертулідон» (містить квертулін + імудон), ТУ У 20.4-13903778-032:2012;
- фітогель «Виноградний» (містить муку із листя винограду), ТУ У 20.4-13903778-032:2012;
- дієтична добавка «Квертулін», ТУ У 10.8-13903778-040:2012;
- дієтична добавка «Леквін», ТУ У 10.8-37420386-003:2016;
- дієтична добавка «Лекасил» (лецитин + вичавки з листя розторопші + цитрат кальцію), ТУ У 10.8-37420386-005:2017;
- дієтична добавка «МВВ» (мука із виноградних вичавок), ТУ У 10.8-37420386-006:2017.

Усі ці АДЗ розроблені сумісно ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН», НВА «Одеська біотехнологія» та ТОВ «Біохімтех» і виробляються НВА «Одеська біотехнологія».

Антигіпоксанти «Цитофлавін» (містить бурштинову кислоту, інозин і вітаміни РР і В₂) виробництва ТОВ «НТФФ Полісан Томськхімфарм», РФ.

В роботі були використані наступні біохімічні методи визначення: активність каталази за гідролізом синтетичного субстрату N-t-ВОС-l-аланін-р-нітрофеніл [Visser L., Blout E. R., 1972], активність катепсину D за гідролізом гемоглобіну при рН 3,5 [Левицкий А. П. и др., 1973], активність уреазы за гідролізом карбаміду [Левицкий А. П. и др., 2010], активність лізоциму за гідролізом суспензії *M. lyzodeicticus* [Левицкий А. П., 2006], активність каталази за гідролізом пероксиду водню [Гирич С. В., 1999], активність лужної фосфатази за гідролізом р-нітрофенілфосфату при рН 10 [Bessey O. A. et al., 1946], активність аланінтрансамінази (АлАТ) і аспартаттрансамінази (АсАТ) [Горячковский А. М., 2005].

Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з ТБК [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977], а вміст білку за методом Лоурі [Lowry O. H. et al., 1953].

За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [Левицкий А. П. и др., 2010], а за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким А. П. [Левицкий А. П. и др., 2007].

Вміст лейкоцитів, еритроцитів та лейкоцитарну формулу визначали за методом Базарнової М. А., Сакун Т. Л. [1982]. За співвідношенням вмісту лімфоцитів і нейтрофілів розраховували лімфоцитарний індекс.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою стандартних комп'ютерних програм для медико-біологічних досліджень [Реброва О. Ю., 2002]. Вона включає показники середніх значень (М), їх стандартні похибки ($\pm m$), визначення вірогідних відмінностей за t-критерієм Ст'юдента.

Результати досліджень

Вплив різних патогенних факторів на стан слизової оболонки шлунка щурів.

Наявність мікробного обсіменіння слизової оболонки визначали за рівнем активності фермента уреазу, яка не утворюється соматичними клітинами, але продукується більшістю бактерій, особливо умовно патогенними (таблиця 1). З представлених даних видно, що при дії усіх патогенів рівень уреазу, тобто рівень мікробного обсіменіння зростає, причому в найбільшій мірі після АХБТ (на 127,5 %), а в найменшій мірі після ЗДР (16,7 %).

Стан запалення визначали за рівнем активності фермента еластази, який продукується лейкоцитами (таблиця 2). Як видно з цих даних, в усіх випадках в слизовій шлунка збільшується активність еластази, що може свідчити про розвиток запалення (гастриту).

Таблиця 1

Вплив різних патогенів на активність уреазу (мк-кат/кг) в слизовій оболонці шлунка щурів (M±m)

№№ серій	Серія	Контроль	Дослід
1	Токсичний гепатит, n = 14	1,77±0,17	2,13±0,02 p<0,05
2	АХБТ, n = 20	0,11±0,01	0,25±0,01 p<0,01
3	Преднізолон, n = 16	0,54±0,05	0,73±0,09 p<0,05
4	ЗДР, n = 14	2,21±0,15	2,58±0,20 p>0,05

Таблиця 2

Вплив різних патогенів на активність еластази (нкат/кг) в слизовій оболонці шлунка щурів (M±m)

№№ серій	Серія	Контроль	Дослід
1	Токсичний гепатит, n = 14	67±2,5	80±3 p<0,05
2	АХБТ, n = 20	67±3	94±3 p<0,01
3	Преднізолон, n = 16	92±7	111±10 p>0,05
4	ЗДР, n = 14	113±11	188±11 p<0,05

Збільшення активності уреазі спостерігається не лише в слизовій оболонці шлунка, але й в сироватці крові (причому, більш за все у щурів після АХБТ – в 6 разів), що свідчить про розвиток бактеріємії.

Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних гепатопротекторів при токсичному гепатиті.

Як відомо, біофлавоноїдні препарати широко використовуються в якості гепатопротекторів [Левицький А. П. и др., 2014]. В нашій роботі ми вирішили дослідити гепатопротекторні і гастропротекторні властивості двох нових гепатопротекторів, розроблених під керівництвом проф. А. П. Левицького, леквіну (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію) і лекасилу (лецитин + вичавки з насіння розторопші + цитрат кальцію). В якості препарату порівняння було використано раніше розроблений гепатопротектор «Квертулін» [Левицький А. П. та ін., 2012]. Гепатопротектори вводили *per os* в дозі 300 мг/кг протягом 14 днів щурам, у яких відтворювали токсичний гепатит за допомогою гідразину сульфату. Стан печінки оцінювали за рівнем в печінці активності еластази та за рівнем активності АлАТ в сироватці крові щурів. Відповідні дані наведено в таблиці 3, з якої видно, що обидва біохімічних маркери достовірно збільшується у щурів з гепатитом. Обидва застосовані препарати достовірно знижують рівень печінкових маркерів, що свідчить про їх гепатопротекторну властивість, причому найбільш активним виявився лекасил.

Таблиця 3

Вплив біофлавоноїдних гепатопротекторів на стан печінки щурів при токсичному гепатиті (M±m)

Групи	Еластаза печінки, мк-кат/кг	АлАТ сироватки крові, мк-кат/л
Контроль, n = 7	198,4±9,9	0,39±0,05
Гепатит (ГТ), n = 7	255,6±12,4 p<0,05	0,72±0,04 p<0,01
ГТ + квертулін, n = 7	210,0±9,4 p>0,3; p ₁ <0,05	0,41±0,02 p>0,3; p ₁ <0,01
ГТ + леквін, n = 7	207,3±3,8 p>0,3; p ₁ <0,05	0,38±0,03 p>0,6; p ₁ <0,01
ГТ + лекасил, n = 7	193,7±3,5 p>0,3; p ₁ <0,05	0,31±0,03 p>0,05; p ₁ <0,01

Примітки. p – в порівнянні з групою «контроль»; p₁ – в порівнянні з групою «ГТ».

У щурів з токсичним гепатитом достовірно зростає в слизовій оболонці шлунка активність еластази (на 18,6 %) і уреазі (на 20,3 %), що може свідчити про розвиток запального процесу в шлунку (гастриту). Всі три гепатопротектори знижують рівень еластази, причому лекасил навіть нижче рівня контролю. Активність уреазі в слизовій оболонці шлунка достовірно знижує (до рівня контролю) лише лекасил (таблиця 4).

Таблиця 4

Вплив біофлавоноїдних гепатопротекторів на стан слизової оболонки шлунка щурів при токсичному гепатиті (M±m)

Групи	Еластаза, мк-кат/кг	Уреаза, мк-кат/кг
Контроль, n = 7	67,3±2,5	1,77±0,17
Гепатит (ГТ), n = 7	79,8±3,6 p<0,05	2,13±0,02 p<0,05
ГТ + квертулін, n = 7	67,1±2,0 p>0,7; p ₁ <0,01	2,05±0,14 p>0,1; p ₁ >0,3
ГТ + леквін, n = 7	62,6±8,6 p>0,3; p ₁ <0,05	1,93±0,26 p>0,5; p ₁ >0,1
ГТ + лекасил, n = 7	49,2±7,3 p<0,05; p ₁ <0,01	1,76±0,18 p>0,9; p ₁ <0,05

Примітки. Див. табл. 3.

Таким чином, проведені дослідження показали наявний патогенетичний зв'язок між патологією в печінці і розвитком запально-дистрофічного процесу в слизовій оболонці шлунку, що дає підстави для визнання гепато-гастрального синдрому за аналогією з іншими гепато-органными синдромами [Левицький А. П., Демьяненко С. А., 2012].

Розроблені нові гепатопротектори (леквін і лекасил) за своїми гепатопротекторними і гастропротекторними властивостями переважають відомий засіб квертулін. Найбільш ефективним виявився лекасил, який до того ще найбільш дешевий, ніж його аналог фармпрепарат «Карсил», який також містить флаволігнани.

Гастропротекторна дія кверцетинмісних оральних фітогелів при АХБТ.

До складу засобів, які використовують при АХБТ, входять 2-3 антимікробних засоби (антибіотики) і обов'язково інгібітор протонної помпи. Ми використовували для відтворення експериментальної АХБТ антибіотики амоксил і кларитроміцин та інгібітор протонної помпи омепразол. В дослідях на щурах використовували суміш цих препаратів в такій дозі: амоксил – 50 мг/кг, кларитроміцин – 7,5 мг/кг та омепразол – 1,33 мг/кг. В якості біофлавоноїдних препаратів використовували оральні мукозо-адгезивні фітогелі квертулін і новий препарат квертулідон, який містить квертулін + імуномодулятор імудон [Левицький А. П. та ін., 2016].

В таблиці 5 представлено результати визначення впливу цих препаратів на активність уреаз, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунка щурів, які 12 днів отримували АХБТ.

Таблиця 5

Вплив кверцетинвмісних фітогелів на активність уреазы, лізоцима і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунка щурів, які отримували АХБТ (M±m, n = 8)

Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
Контроль	0,10±0,01	32±7	1,00±0,15
АХБТ	0,25±0,02 p<0,001	19±2 p<0,01	5,10±0,78 p<0,04
АХБТ + квертулін	0,13±0,01 p>0,05; p ₁ <0,01	22±4 p<0,05; p ₁ >0,3	2,32±0,33 p<0,05; p ₁ <0,05
АХБТ + квертулідон	0,15±0,02 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3	30±5 p>0,1; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05	1,35±0,20 p>0,05; p ₁ <0,01; p ₂ <0,05

Примітки. p – в порівнянні з групою «контроль»; p₁ – в порівнянні з групою «АХБТ»; p₂ – в порівнянні з групою «АХБТ + квертулін».

Як видно з цих даних, у щурів, які отримували АХБТ, активність уреазы збільшилася в 2,5 разів, а активність лізоциму знизилась в 2 рази, що дало 5-разове збільшення ступеня дисбіозу. Введення кверцетинвмісних препаратів у вигляді аплікацій на слизову оболонку порожнини рота достовірно знизило рівень уреазы, тобто мікробне обсіменіння слизової оболонки шлунка. Достовірне підвищення активності лізоцима спостерігається лише при використанні квертулідону. Обидва препарати достовірно знижують ступінь дисбіозу в слизовій оболонці: квертулін в 2,2 разів, а квертулідон в 3,8 разів (практично до рівня контролю).

В таблиці 6 показано, що обидва кверцетинвмісних препарата знижують підвищений після АХБТ рівень маркерів запалення, причому суттєвої різниці в дії двох препаратів не виявлено.

Таблиця 6

Вплив кверцетинвмісних фітогелів на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці шлунка щурів, які отримували АХБТ (M±m, n = 8)

Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, нкат/кг
Контроль	9,5±0,5	67±3
АХБТ	11,6±1,0 p<0,05	94±3 p<0,01
АХБТ + квертулін	10,4±0,8 p>0,3; p ₁ >0,3	78±7 p>0,05; p ₁ <0,05
АХБТ + квертулідон	10,4±0,8 p>0,3; p ₁ >0,3; p ₂ =1,0	80±2 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5

Примітки. Див. табл. 5.

Таким чином, проведені дослідження виявили антидисбіотичну і гастропротекторну ефективність стоматогенної терапії ураження шлунку після АХБТ. Це може свідчити про важливу роль стоматогенних факторів в розвитку гастропатії та показувати високу ефективність стоматогенної профілактики і терапії. Новий препарат квертулідон суттєво не відрізняється від квертуліну, але значно перевищує останній за своєю імуностимулюючою і антидисбіотичною діями.

Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних препаратів при преднізолоновому імунодефіциті.

При відтворенні преднізолонового імунодефіциту спостерігається значне (майже в 10 разів) зниження в крові лімфоцитарного індексу (співвідношення долі лімфоцитів і нейтрофілів) і достовірне підвищення в слизовій оболонці шлунка активності уреазі (на 35 %) та ступіня дисбіозу в 2,3 разів.

Пероральне введення квертуліну або муки з виноградної вичавки (МВВ) підвищує лімфоцитарний індекс, особливо після введення МВВ (майже в 3 рази) і знижує достовірно в слизовій оболонці шлунка активність уреазі та ступінь дисбіозу.

В таблиці 7 представлено результати впливу квертуліну і МВВ на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці шлунку щурів з імунодефіцитом, які отримували квертулін або МВВ в дозі 400 мг/кг на протязі 19 днів. Як видно з цих даних, у щурів з імунодефіцитом збільшується рівень обох маркерів запалення: МДА на 44,6 % і еластази на 29,5 %. Обидва засоби достовірно знижують рівень МДА (практично до рівня контролю), тоді як мало впливають на активність еластази.

Таблиця 7

**Вплив квертуліну і МВВ на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці шлунка щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД)
($M \pm m$, n = 8)**

Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, нкат/кг
Контроль	15,7±0,8	61±3
ПД	22,7±0,8 p<0,01	79±8 p<0,05
ПД + квертулін	15,6±1,2 p>0,8; p ₁ <0,01	74±7 p<0,05; p ₁ >0,3
ПД + МВВ	17,4±1,4 p>0,3; p ₁ <0,05; p ₂ >0,3	76±6 p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5

Примітки. Див. табл. 5.

В іншій серії дослідів на щурах з преднізолоновим імунодефіцитом ми дослідили вплив оральних апікацій гелів з листя пшениці («Біотрит») і з листя винограду («Виноградний») на рівень уреазі, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунка (таблиця 8). З цих даних видно, що у щурів з імунодефіцитом активність уреазі зростає на 35,2 %, а активність лізоциму

знижується на 39,2 %. При цьому ступінь дисбіозу зростає в 2,3 разів. Застосовані гелі достовірно (до рівня контролю) знижують активність уреаз, проявляють тенденцію до збільшення активності лізоциму. Обидва засоби знижують ступінь дисбіозу, але достовірно лишегель «Виноградний».

Таблиця 8

Вплив фітогелів на активність уреаз, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунка щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД) (M±m, n = 8)

Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
Контроль	0,54±0,05	69±9	1,00±0,20
ПД	0,73±0,09 p<0,05	42±5 p<0,05	2,34±0,4 p<0,01
ПД + «Біотрит»	0,60±0,05 p>0,3; p ₁ >0,05	49±6 p<0,05; p ₁ >0,3	1,58±0,3 p>0,05; p ₁ >0,05
ПД + «Виноградний»	0,55±0,06 p>0,7; p ₁ <0,05	47±4 p<0,05; p ₁ >0,3	1,50±0,2 p>0,05; p ₁ <0,05

Примітки. p – в порівнянні з групою «контроль»; p₁ – в порівнянні з групою «ПД».

Таким чином, антидисбіотичні засоби (квертулін, МВВ, фітогелі «Біотрит» і «Виноградний») підвищують в крові рівень лімфоцитарного імунітету, знижують ступінь дисбіозу і запалення в слизовій оболонці шлунка, що дає підстави стверджувати про наявність у них гастропротекторної активності, причому препарати з вмістом біофлавоноїдів винограду не поступаються квертуліну.

Гастропротекторна дія оральних аплікацій квертуліна і цитофлавіна у щурів з залізодефіцитною анемією.

Залізодефіцитну анемію (ЗДА) відтворювали шляхом утримання щурів на протязі 22 днів на ЗДР, в якому були відсутні солі заліза. Про розвиток ЗДА свідчили: зниження числа еритроцитів на 28,6 % і гемоглобіну на 16,6 %. Оральні аплікації гелю «Квертулін» або пасти «Цитофлавін» (містить бурштинову кислоту, інозин, вітаміни РР і В₂) нормалізували рівень гемоглобіну і підвищували число еритроцитів.

В таблиці 9 показано, що у щурів із ЗДА достовірно зростає в слизовій оболонці шлунка активність еластази і проявляється тенденція до збільшення активності уреаз. Оральні аплікації вищезазначених препаратів достовірно знижують активність еластази, причому більш значно цитофлавін. Цей же препарат достовірно знижує і активність уреаз.

Вплив геля «Квертулін» і пасти «Цитофлавін» на рівень уреазі і еластази в слизовій оболонці шлунка щурів з ЗДА ($M \pm m$, $n = 8$)

Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Еластаза, мк-кат/кг
Контроль	2,21±0,25	143±11
ЗДА	2,58±0,20 $p > 0,05$	188±11 $p < 0,05$
ЗДА + квертулін (гель)	2,65±0,62 $p > 0,3$; $p_1 > 0,5$	148±14 $p > 0,5$; $p_1 < 0,05$
ПДД + цитофлавін (паста)	1,80±0,24 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$; $p_2 > 0,05$	117±7 $p > 0,05$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$

Примітки. Див. табл. 5.

Таким чином, при ЗДА спостерігається в певній мірі гастропатія, яку можна усунути за допомогою пасти «Цитофлавін». Препарат «Квертулін» виявився менш ефективним при цій формі гастропатії.

Вплив адреналіна і квертуліна на стан слизової оболонки шлунка щурів з дисбіозом.

Дисбіоз викликали за допомогою лінкоміцину. Адреналін вводили шляхом аплікацій гелю в дозі 0,18 мг адреналіну на кг на протязі 10 днів. Квертулін-гель використовували шляхом оральних аплікацій. Встановлено зниження в СОШ рівня маркерів запалення і збільшення активності лізоцима. Дисбіоз збільшував рівень маркерів запалення і активність уреазі. Квертулін нормалізував більшість з цих показників.

Сумуючі результати наших дослідів, можна стверджувати, що з п'яти моделей гастропатії чотири (гепатит, АХБТ, імунодефіцит та дисбіоз) викликають розвиток дисбіозу як в сироватці крові, так і в шлунку (рис. 1), причому найбільш вірогідною причиною розвитку дисбіозу є зниження рівня неспецифічного імунітету, про що свідчить зниження активності лізоцима (табл. 10).

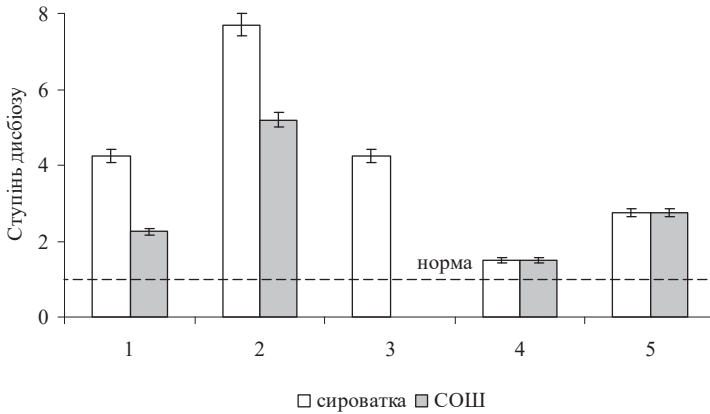


Рис.1. Ступінь дисбіозу в сироватці крові та в СОШ щурів з різними моделями гастропатій (1 – преднізолон, 2 – АХБТ, 3 – ГГ, 4 – ЗДР, 5 – дисбіоз)

Таблиця 10

Змінення показників імунітету в щурів з різними моделями гастропатій (%)

Модель гастропатії	ЛП	Частка нейтрофілів	Лізоцим	
			сироватка	СОШ
1. Преднізолон	-89,2	+223,1	-37,8	-39,1
2. АХБТ	+193,5	-50,5	-18,3	-51,3
3. ГГ	-	-	-34,9	-
4. ЗДР	+110,0	-45,0	-12,0	-21,1
5. Дисбіоз	-	-	-30,0	-19,0

В результаті проведених нами дослідів було показано, що аплікації АДЗ на слизову оболонку ротової порожнини здійснюють ефективну гастропротекторну дію, не менш ефективну ніж інтрагастральне введення антидисбіотичних засобів. Зокрема, було досліджено вплив на стан слизової оболонки шлунка оральних аплікацій таких гелів як «Квертулін», «Квертулідон», «Біотрит» і «Виноградний». На ці гелі отримано дозвіл МОЗУ на використання для профілактики стоматологічних захворювань. Наші досліді дають усі підстави розширити показання для їх застосування і для профілактики гастропатій.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретично узагальнене та нове вирішення щодо патогенезу експериментальних гастропатій та обґрунтовані принципи їх профілактики та лікування.

1. При дії різних етіологічних чинників в слизовій оболонці шлунка щурів завжди збільшується рівень біохімічного маркера запалення – активність еластази: при дії гідразину сульфата – на 18,6 %, преднізолон – на 20,7 %, лінкоміцина – на 26,4 %, АХБТ – на 40,3 % і залізодефіцитній анемії – на 65,4 %.

2. Різні етіологічні чинники викликають суттєве підвищення в слизовій оболонці шлунка щурів рівень показника бактеріального обміненія – активність уреазі: гідразин сульфат – на 20,3 %, преднізолон – на 35,2 %, лінкоміцин – на 52,3 %, АХБТ – на 127,3 % і залізодефіцитна анемія – на 16,7 %.

3. Усі етіологічні чинники гастропатії викликають суттєве зниження в слизовій оболонці шлунка рівня показника неспецифічного імунітету – активність лізоцима: преднізолон – на 39,1 %, лінкоміцин – на 24,1 %, АХБТ – на 51,3 % і залізодефіцитна анемія – на 21,1 %.

4. Усі етіологічні чинники гастропатії збільшують в слизовій оболонці шлунка ступінь дисбіозу (за А. П. Левицьким): преднізолон – на 130 %, лінкоміцин – на 522 %, АХБТ – на 410 % і залізодефіцитна анемія – на 48 %.

5. Експериментальна терапія гепатогенної гастропатії (після введення гідразина сульфата) за допомогою комбінованих антидисбіотичних засобів знижує в слизовій оболонці шлунка активність маркера запалення еластази на 15,9 % (квертулін), на 21,6 % (леквін) і на 38,3 % (лекасил) та проявляють тенденцію до зниження рівня уреазі: леквін на 9,4 % і лекасил на 17,3 % при відсутності суттєвого впливу з боку квертуліну.

6. Експериментальна стоматогенна профілактика АХБТ-гастропатії за допомогою оральних аплікацій гелів з антидисбіотичними засобами виявила зниження рівня в слизовій оболонці шлунка активності еластази на 17,0 % (квертулін) і на 14,9 % (квертулідон) та активності уреазі на 48,0 % (квертулін) і на 40 % (квертулідон), та зниження ступіня дисбіозу на 34,5 % (квертулін) і на 73,5 % (квертулідон).

7. Експериментальна терапія преднізолонової гастропатії за допомогою оральних аплікацій фітогелів виявила зниження в слизовій оболонці шлунка активності еластази на 13,5 % (Біотрит) і на 12,6 % (Виноградний), зниження активності уреазі на 17,8 % (Біотрит) і на 24,7 % (Виноградний) та зниження ступіня дисбіозу на 30,4 % (Біотрит) і на 34,8 % (Виноградний).

8. Експериментальна терапія залізодефіцитної гастропатії за допомогою оральних аплікацій гелів «Квертулін» і «Цитофлавін» виявила зниження в СОШ активності еластази на 21,1 % (квертулін) і на 37,6 % (цитофлавін) та активності уреазі на 30,2 % (цитофлавін) при відсутності суттєвого впливу квертуліна.

9. За умов експериментального дисбіозу оральні аплікації адреналіну здійснюють антизапальну і антидисбіотичну дію на СОШ, не поступаючись квертуліну.

10. Розроблено 5 комбінованих антидисбіотичних засобів: таблетки леквін (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію), таблетки лекасил (лецитин + макуха розторопші + цитрат кальцію), гель «Квертулідон» (кверцетин + інулін + імудон + цитрат кальцію), гель «Біотрит» (екстракт з паростків пшениці), гель

«Виноградний» (екстракт з листя винограда). На всі засоби отримано дозвіл МОЗУ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано експериментальні методи відтворення імунодефіцитних станів з використанням цитостатиків, преднізолону, лінкоміцину, препаратів АХБТ, високожирових раціонів або спленектомії (Методические рекомендации «Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний» (авторы: Левицкий А. П. и др. Одесса: КП ОГТ, 2016. – 20 с.)

2. Запропоновано експериментальні методи відтворення гастропатій з використанням гідразин сульфата, преднізолону і препаратів АХБТ (опубліковано в наступних статтях: Петренко А. А., Левицкий А. П. Гастропротекторная эффективность гепатопротекторов у крыс с токсическим гепатитом // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – v. 6, № 6. – P. 177-184; Петренко А. А. Влияние фитопрепаратов на биохимические показатели слизистой желудка крыс с экспериментальным иммунодефицитом // Вісник морської медицини. – 2015. – № 2(67). – С. 82-87; Гоженко А. И., Шухтина И. Н., Петренко А. А. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцетинсодержащими препаратами // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 2(40). – С. 131-136).

3. Рекомендовано використовувати для оцінки стану гастропатії визначення в слизовій оболонці шлунка активності еластази, уреазу та ступеня дисбіозу.

4. Розроблено рецептури двох нових таблетованих комбінованих антидисбіотичних засобів: леквін (ТУ У 10.8-37420386-003:2016) і лекасил (ТУ У 10.8-37420386-005:2017). На їх використання отримано дозвіл МОЗУ: леквін – № 05.03.02-06/8400 від 21.03.2016 р., лекасил – № 602-123-20-2/12102 від 25.04.2017 р.

5. Розроблено рецептури трьох нових мукозо-адгезивних гелів: «Квертулідон» (РЦ У 20.4-13903778-032/8:2015), «Біотрит» (РЦ У 20.4-13903778-032/4:2014) і «Виноградний» (РЦ У 20.4-13903778-032:2012). На їх використання отримано дозвіл МОЗУ: «Квертулідон» – № 05.03.02-07/15522 від 10.04.2015 р., «Біотрит» – № 05.03.02-07/43417 від 03.07.2014 р. і «Виноградний» – № 05.03.02-07/50924 від 29.05.2012 р.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Петренко А. А. Влияние фитопрепаратов на биохимические показатели слизистой желудка крыс с экспериментальным иммунодефицитом / А. А. Петренко // Вісник морської медицини. – 2015. – № 2(67). – С. 82-87. (Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, аналіз літературних джерел, підготовка матеріалу до друку).

2. Гоженко А. И. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцетинсодержащими препаратами / А. И.Гоженко, И. Н. Шухтина, А. А.Петренко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 2(40). – С. 131-136. *(Внесок дисертанта: аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

3. Петренко А. А. Гастропротекторная эффективность гепатопротекторов у крыс с токсическим гепатитом / А. А.Петренко, А. П.Левицкий // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – v. 6, № 6. – P. 177-184. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку).*

4. Шухтина И. Н. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон» / И. Н. Шухтина, А. А. Петренко, О. Е. Успенский., А. И Гоженко // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – v. 6, № 6. – P. 619-628. *(Внесок дисертанта: пошук літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

5. Petrenko A. A. Gastroprotective action of Quertulyne in rats with toxic hepatitis / A. A. Petrenko, A. P. Levitsky // Journal of Education, Health and Sport. 2016. – v. 6, № 12. – P. 866-874. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку).*

6. Петренко А. А. Гастропротекторна ефективність антидисбіотичних засобів у щурів з преднізолоновим імунodefіцитом / О. А. Петренко, І. В. Петренко, А. П. Левицький // Вісник морської медицини. – 2016. – № 1(70). – С. 105-110. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, аналіз літературних джерел, підготовка матеріалу до друку).*

7. Петренко А. А. Гастропротекторное действие оральных аппликаций цитофлавина у крыс с железодефицитной анемией / А. А. Петренко, И. А. Воловик, А.П. Левицкий // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3(72). – С. 37-41. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

8. Levitsky A. P. The gastroprotective action of the oral gel “Quertulin” on rats which received adrenalin at background dysbiosis / A. P. Levitsky, A. A. Petrenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – v. 7, № 2. – P. 674-681. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку).*

9. Левицкий А. П. Стomatогенная профилактика дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию / А. П. Левицкий, А. А. Петренко, О. Е. Успенский // Вісник стоматології. – 2018. – т. 27, № 1(102). – С. 2-7. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

10. Бочаров А. В. Стоматотропная профилактика гелем «Квертулин» гастроэнтерологических осложнений у крыс с железodefицитной анемией / А. В. Бочаров, В. А. Петренко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2019. – т. 31, № 1. – С. 23-27. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

11. Левицкий А. П. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина, Е. П. Ступак, В. Л. Васюк, А. В. Бочаров, В. Т. Степан, А. А. Петренко // Методические рекомендации. – Одесса, 2016. – 19 с. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).*

12. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитной патологии полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина, И. А. Селиванская, А. А. Петренко / [В кн. Экспериментальная стоматология (часть 1) под ред. С. А. Шнайдера, А. П. Левицкого]. – Одесса: изд-во КП ОГТ, 2017. – С. 131-146. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).*

13. Петренко А. А. Воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка при антихеликобактерной терапии и их коррекция кверцетином / А. А. Петренко, И. Н. Шухтина О. А. Макаренко, Л. Н. Хромагина // XIV–е чтения В.В. Подвысоцкого: Бюллетень материалов научной конференции (27-28 мая 2015 года). – Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2015.-. С. 150-151. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

14. Макаренко О. А. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии / О. А. Макаренко, И. В. Гинжур, А. А. Петренко, И. Н. Шухтина // Тезисы докладов на VII Национальный конгресс патофизиологов Украины с международным участием «Патофизиология и фармация: пути интеграции». 5-7 октября 2016 г., г. Харьков. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз літературних джерел, підготовка матеріалу до друку).*

15. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии / И. Н. Шухтина, А. А. Петренко, О. Е. Успенский, В. В. Шухтин // XV–е чтения В.В. Подвысоцкого: Бюллетень материалов научной конференции (26-27 мая 2016 года). – Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2016. – С. 225-226. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка матеріалів до друку).*

16. Петренко А. А. Полифункциональные антидисбиотические средства в профилактике дисбиотических гастропатий / А. А. Петренко // XVIII–і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів науково-практичної конференції (21-22 травня 2019 року). – Одеса: УкрНДІ медицини транспорту, 2019. – С. 162-164. *(Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка результатів).*

АНОТАЦІЯ

Петренко О. А. Антидисбіотична профілактика експериментальних гастропатій. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.03.04-патологічна фізіологія. – Сумський державний університет МОН України – Суми, 2021.

Дисертаційну роботу присвячено дослідженню ролі ендогенної мікробіоти в розвитку гастропатій різної етіології, тобто обґрунтуванню дисбіотичного механізму патогенеза цих захворювань.

На підставі експериментальних досліджень було вперше показано, що при дії етіологічних чинників в слизовій оболонці шлунка щурів завжди збільшується рівень біохімічного маркера запалення. Вперше показано, що розвиток гастропатій за механізмом дисбіозу, судячи по збільшенню його ступеню, знижують імунний захист слизової оболонки. Вперше показано, що експериментальна терапія гепатогенної гастропатії (після введення гідразина сульфата) за допомогою комбінованих антидисбіотичних засобів знижує в слизовій оболонці шлунка активність маркера запалення еластази та проявляють тенденцію до зниження рівня уреаз. Вперше показана можливість та ефективність стоматогенної профілактики з використанням оральних апікацій (квертулін, квертулідон, Біотрит, Виноградний), гелів («Квертулін» і «Цитофлавін») та адреналіну, які зменшують рівень запалення та дисбіозу у слизовій шлунку при експериментальних гастропатіях.

Розроблено новий більш ефективний гастропротектор фітогель «Квертулідон» з вмістом біофлавоноїду кверцетину, пребіотика інуліну та імуномодулятора імудону. Отримано дозвіл МОЗ України на його використання, а також на фітогелі «Біотрит» і «Виноградний» та на таблетовані форми леквіну і лекасилу.

Ключові слова: гастропатія, дисбіоз, гепатит, антидисбіотичні засоби, біофлавоноїди, антихелікобактерна терапія, оральні гелі.

SUMMARY

Petrenko O. A. Antidysbiotic prevention of experimental gastropathies. – Within the rights of a manuscript.

The thesis in support of candidature for medical degree on specialty 14.03.04 - pathological physiology. - Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine - Sumy, 2021.

The thesis is devoted to the research of endogenous microbiota role in the development of gastropathies of different etiology, i. e. substantiation of the dysbiotic mechanism of these diseases pathogenesis.

The author's proposed concept of the pathogenesis of gastropathies based on the idea of dysbiotic mechanisms of non-infectious diseases that occur due to the

violation of the interaction of the macroorganism with its endogenous microbiome. The resulting microbial intoxication determines the pathogenesis of a significant number of non-communicable diseases, including, possibly, gastropathies.

In experimental studies 325 white Wistar rats were used. They were distributed in 6 experimental series: the influence of various pathogenic factors on the condition of the gastric mucosa; gastroprotective efficacy of bioflavonoid hepatoprotectors in toxic hepatitis; gastroprotective effect of quercetin-containing oral gels in antihelicobacter therapy; gastroprotective efficacy of bioflavonoid drugs in experimental immunodeficiency; gastroprotective effect of oral applications of quertulin or cytoflavin in rats treated with iron deficiency; the effect of adrenaline and quertulin on the condition of the gastric mucosa of rats with dysbiosis.

Experimental researches showed that at action of etiological factors the level of biochemical markers of inflammation always increases in a mucous membrane of rats' stomach. It has been shown for the first time that the development of gastropathies by the mechanism of dysbiosis, judging by its degree increase, reduces the immune protection of the mucous membrane.

For the first time it has been shown that experimental therapy of hepatogenic gastropathy (after administration of hydrazine sulfate) with combined antidisbiotics reduces the activity of the marker of inflammation of elastase in the gastric mucosa and tends to reduce urease levels.

For the first time the possibility and effectiveness of dental prophylaxis with the use of oral applications (quertulin, quertulidone, Biotrit, Vinogradny), gels ("Quertulin" and "Cytoflavin") and adrenaline was shown. The combinations mentioned reduce the level of inflammation and dysbiosis in the gastric mucosa in experimental gastropathies.

The use of antidisbiotic drugs for the prevention and treatment of gastropathies of various origins is proposed.

The use of two new polyfunctional antidisbiotics has been developed and substantiated: lequin (lecithin + quercetin + inulin + calcium citrate) and lekasil (lecithin + *Silybum marianum* flavolignans + inulin + calcium citrate).

A new more effective gastroprotector phytogel "Quertulidone" with the content of the bioflavonoid quercetin, the prebiotic inulin and the immunomodulator immudon has been developed. Permission was obtained from the Ministry of Health of Ukraine for its use, as well as for phytogel "Biotrit" and "Vinogradny" and for tablet forms of lequin and lekasil.

Key words: gastropathy, dysbiosis, hepatitis, antidisbiotics, bioflavonoids, antihelicobacter therapy, oral gels.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АСТ	– аспаратамінотрансфераза
АХБТ	– антихелікобактерна терапія
БФ	– біофлавоноїди
ВЕБ	– вірус Епштейна-Барр
ГГ	– гідразиновий гепатит
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ІД	– імунодефіцит
КД	– кілодальтон
ЛІ	– лімфоцитарний індекс
МВВ	– мука з виноградної вичавки
МДА	– малоновий діальдегід
НПЗЗ (НСПЗЗ)	– нестероїдні протизапальні засоби
ПІД	– преднізолонний імунодефіцит
СД	– ступінь дисбіозу
СОШ	– слизова оболонка шлунку
УДТ	– уреазний дихальний тест
ЦМВ	– цитомегаловірус
ЦНС	– центральна нервова система
ЛФ	– лужна фосфатаза
Нр	– хелікобактер пілорус
НВ	– герпес вірус

Підписано до друку 26.08.2021.
Формат 60x84/16. Ум-друк. арк. 0,9.
Наклад 100 прим. Зам. № 2108-26.

Видано і віддруковано в ПП «Фенікс»
(Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1044 від 17.09.02).
Україна, м. Одеса, 65009, вул. Зоопаркова, 25.
Тел. +38 050 7775901 +38 048 7959160
e-mail: fenix-izd@ukr.net
www.feniksbooks.com

