

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України

Сумський державний університет МОН України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПЕТРЕНКО ОЛЕКСАНДР АНДРІЙОВИЧ

УДК 616.33:342.092

**АНТИДИСБІОТИЧНА ПРОФІЛАКТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ
ГАСТРОПАТІЙ**

14.03.04-патологічна фізіологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ О. А. Петренко

Науковий керівник: Гоженко Анатолій Іванович, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Петренко О. А. Антидисбіотична профілактика експериментальних гастропатій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія» (22 – Охорона здоров'я). – Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса, 2021.

Сумський державний університет МОН України, Суми, 2021.

Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є однією з найбільш поширених патологій серед населення України. Найбільш поширеною патологією ШКТ є гастропатії, під якими розуміють різні порушення структури та функції шлунка і, перш за все, його слизової оболонки.

Виникає необхідність дослідження патогенетичних механізмів розвитку гастропатій з метою їх профілактики та лікування.

В основу запропонованої автором концепції патогенезу гастропатій покладено уявлення про дисбіотичні механізми розвитку неінфекційних захворювань, які виникають внаслідок порушення взаємодії макроорганізму зі своїм ендогенним мікробіомом. 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.

Мета даної 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, преднізолоновий 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.

Для виконання поставлених задач були використані наступні **методи дослідження**: патофізіологічні, біохімічні, цитологічні, статистичні.

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 залізодефіцитному 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 імунодефіциті» – 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.

На підставі експериментальних досліджень було 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.

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.

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

SUMMARY

Petrenko O. A. Antidysbiotic profilactix of experimental gastropaties. – Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.03.04 - pathological physiology (22 - Health protection). - State Enterprise "Ukrainian Research Institute of Medicine of Transport of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, 2021.

Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2021.

Chronic diseases of the gastrointestinal tract (GIT) are one of the most common pathologies among the population of Ukraine. Gastropathy prevails among GIT diseases and means various disorders of the stomach structure and function and, above all, its mucous membrane.

There is a need to study the pathogenetic mechanisms of gastropathy in order to prevent and treat them.

The author's proposed concept of the pathogenesis of gastropathies is 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.

Substantiation of dysbiotic mechanisms of pathogenesis of gastropathies can be the basis for the development of antidysbiotic prevention and treatment of these diseases.

The purpose of this work is to substantiate the dysbiotic aspect of the pathogenesis of gastropathies and develop on this basis antidysbiotic prevention and therapy of these diseases.

According to the purpose the following tasks were defined:

1. To determine the development of dysbiosis and inflammation in the gastric mucosa in experimental gastropathies (toxic hepatitis, anti-helicobacter therapy (AHBT), prednisolone immunodeficiency, iron deficiency anemia, dysbiosis).
2. To investigate the pathophysiological mechanisms of gastroprotective efficacy of flavan-containing antidysbiotics in toxic hepatitis.
3. To investigate the stomatogenic method of gastroprotection under the conditions of experimental AHBT.
4. To investigate the pathophysiological mechanisms of gastroprotection with phytopreparations under conditions of immunodeficiency.
5. To investigate the pathophysiological mechanisms of gastroprotection in rats with experimental iron deficiency anemia (IDA).
6. To study the effect of adrenaline and quertulin on the condition of the gastric mucosa in rats with dysbiosis.

7. Develop a new, more effective gastroprotector with antidisbiotic properties.

Pathophysiological, biochemical, cytological, statistical **research methods** were used.

325 white Wistar rats were distributed in 6 experimental series and used in the experimental studies.

Series 1: "Influence of various pathogenic factors on the condition of the gastric mucosa" - 64 rats. Gastropathy in this group was reproduced with hydrazine sulfate, prednisolone, AHBT and iron-deficient diet (IDD).

Series 2: "Gastroprotective efficacy of bioflavonoid hepatoprotectors in toxic hepatitis" - 35 rats. The effect of bioflavonoids (quertulin, lequin and lekasil) on the background of the introduction of hydrazine sulfate was studied in this group.

Series 3: "Gastroprotective effect of quercetin-containing oral gels in AHBT" - 106 rats. In this group experimental AHBT was reproduced and applications of gels containing quertulin and quertulidone were made.

Series 4 "Gastroprotective efficacy of bioflavonoid drugs in experimental immunodeficiency" - 64 rats. The effect of a number of antidisbiotics (quertulin, MVV, Biotrit, Vinogradny) after administration of prednisolone.

Series 5: "Gastroprotective effect of oral applications of quertulin or cytoflavin in rats treated with IDD" - 28 rats.

6th series "Effect of adrenaline and quertulin on the gastric mucosa of dysbiosis rats " - 28 rats.

Based on experimental studies, it was first shown that the action of etiological factors in the gastric mucosa of rats always increases the level of biochemical marker of inflammation, namely elastase activity: under the action of hydrazine sulfate - by 18.6%, prednisolone - by 20.7%, lincomycin - by 26.4%, AHBT - by 40.3% and IDA - by 65.4%. Simultaneous significant decrease of the level of non-specific immunity, i.e. lisocyme activity, took place in the gastric

mucosa. Under the action of prednisolone it decreased by 39.1%, lincomycin - by 24, 1%, AHBT - by 51.3% and iron deficiency anemia - by 21.1%. For the first time it is shown that the development of gastropathies by the mechanism of dysbiosis, judging by its degree increase, reduces the immune defense of the mucous membrane.

For the first time it was shown that experimental therapy of hepatogenic gastropathy (after administration of hydrazine sulfate) with combined antidisbiotics reduces the activity of the marker of elastase inflammation in the gastric mucosa by 15.9% (quertulin), 21.6% (lequins) and 38.3 % (lekasil) and tend to decrease urease levels: lequins by 9.4% and lekasil by 17.3% in the absence of significant effects of quertulin.

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

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 + milk thistle flavolignans + inulin + calcium citrate).

A new more effective gastroprotector phytogel "Quertulidone" with the content of bioflavonoid quercetin, prebiotic inulin and immunomodulator immudon has been developed.

Permission for itsr use was obtained from the Ministry of Health of Ukraine, as well as for phytogel "Biotrit" and "Vinogradny" and for tablet forms of lequin and lekasil.

Keywords: gastropathy, dysbiosis, hepatitis, anti-dysbiotic means, bioflavonoid, antihelicobacter therapy, oral gel.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ 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.
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.
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.
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.
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.
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.
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.

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.

9. Левицкий А. П. Стоматогенная 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.

10. Бочаров А. В. Стоматотропная профилактика гелем «Квертулин» гастроэнтерологических осложнений у крыс с железодефицитной анемией / А. В. Бочаров, В. А. Петренко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2019. – т. 31, № 1. – С. 23-27.

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.

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.

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.

14. Макаренко О. А. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии / О. А. Макаренко, И. В. Гинжол, 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.

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.

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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ «ГАСТРОПАТІЇ: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ».....	20
1.1. Гастропатії: етіологія та патогенез	20
1.2. Роль хелікобактерної інфекції в патогенезі гастропатій	25
1.3. Проблема знищення (ерадикації) Нр-інфекції в шлунку	30
1.4. Гастропротекторні властивості біофлавоноїдів	34
Резюме огляду літератури	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	42
2.1. Використані в роботі матеріали та реактиви	42
2.2. Методи моделювання експериментальної патології	44
2.3. Експериментальні серії	45
2.4. Біохімічні методи дослідження	46
2.5. Інші методи	47
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ РІЗНИХ ПАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ.....	48
3.1. Розвиток генералізованого дисбіозу при дії патогенних чинників	49
3.2. Розвиток дисбіозу та запалення в слизовій оболонці шлунку при дії патогенних чинників	53
РОЗДІЛ 4. АНТИДИСБІОТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ БІОФЛАВОНОЇДНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОДЕФІЦИТІ	58
4.1. Вплив флаванвмісних гепатопротекторів на стан шлунку щурів з токсичним гепатитом	58

4.2. Гастропротекторна дія квертуліну й муки з виноградної вичавки при преднізолоновому імунодефіциті	62
4.3. Гастропротекторна дія фітогелів «Біотрит» і «Виноградний» при експериментальному преднізолоновому імунодефіциті	70
РОЗДІЛ 5. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ФІТОГЕЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ КВЕРЦЕТИН, ПРИ АХБТ	
5.1. Патологічні механізми гастропротекторної дії фітогелю «Квертулідон» при експериментальній АХБТ	76
5.2. Порівняльна гастропротекторна дія фітогелів «Квертулідону» та «Квертуліну» при експериментальній АХБТ	86
РОЗДІЛ 6. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ОРАЛЬНИХ АПЛІКАЦІЙ КВЕРТУЛІНУ ТА ЦИТОФЛАВІНУ В ЩУРІВ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ	
РОЗДІЛ 7. СТОМАТОГЕННА ДІЯ АДРЕНАЛІНУ, КВЕРТУЛІНУ І ЛІЗОЦИМА-ФОРТЕ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ	100
7.1. Біохімічні дослідження впливу адреналіну і квертуліну	100
7.2. Біохімічні дослідження впливу квертуліну і лізоцима-форте	105
7.3. Гістологічні дослідження	108
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ВИСНОВКИ	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	127
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	128
ДОДАТКИ	162

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АПІ	– антиоксидантно-прооксидантний індекс
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
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
НУ	– герпес вірус

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту є одною з самих розповсюджених патологій серед населення України [1-3]. Це пов'язано з багатьма причинами: неадекватність харчування фізіологічним нормам, широке використання шкідливих «покрощувачів» харчових продуктів (консервантів, ароматизаторів, смакових добавок, замінників натуральних продуктів та ін.), занадто велике застосування лікувальних засобів, більшість з яких має побічні дії на шлунково-кишковий тракт, несприятлива соціально-економічна обстановка в країні [4-10].

Найбільш частою патологією шлунково-кишкового тракту є гастропатії, під якими розуміють будь-які порушення структури та функції шлунку та перш за все його слизової оболонки [11-13].

Відомі гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними засобами (НСПЗЗ), такими як аспірин, індометацин, диклофенак та ін. [14-17]. Тривале застосування кортикостероїдів також часто викликає ускладнення з боку шлунку аж до утворення виразок [18, 19]. Зловживання алкоголем (особливо міцними напоями) є частою причиною розвитку гастропатії [20, 21].

Нерідко гастропатії виникають при захворюваннях печінки [22], шлунковому дисбіозі [23-25], при інфекційних захворювань [26, 27]. Застосування антихелікобактерної терапії АХБТ нерідко ускладнюється гастропатією [28-30].

Все, перелічене вище, диктує необхідність дослідження патогенетичних механізмів розвитку гастропатій з метою їх профілактики та лікування.

Для формулювання робочої гіпотези розвитку гастропатій ми звернулися до дисбіотичної концепції патогенезу неінфекційних захворювань, яка отримала в останній час визнання, хоча була передбачена І. І. Мечниковим більш 100 років тому [31-35]. В основу цієї концепції

покладено відомості про порушення взаємовідносин макроорганізму зі своєю ендогенною мікробіотою, яка за своєю численністю перевершує у десятки разів численність усіх соматичних клітин макроорганізму [36, 37]. Не поглиблюючись у деталі розвитку дисбіозу, можна стверджувати, що мікробна інтоксикація, яка виникає при цьому, визначає патогенез переважної більшості неінфекційних захворювань, у тому числі й гастропатій.

Обґрунтування дисбіотичних механізмів патогенезу гастропатій може стати основою для розробки антидисбіотичної профілактики та терапії цього захворювання.

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

Завдання дослідження.

1. Визначити розвиток дисбіозу та запалення в слизовій оболонці шлунку при експериментальних гастропатіях (токсичний гепатит, АХБТ, преднізолоновий імунодефіцит, залізодефіцитна анемія, дисбіоз).

2. Дослідити патофізіологічні механізми гастропротекторної ефективності флаванвмісних антидисбіотичних засобів при токсичному гепатиті.

3. Дослідити ефективність стоматогенного способу гастропротекції за умов експериментальної антихелікобактерної терапії (АХБТ).

4. Дослідити патофізіологічні механізми гастропротекції фітопрепаратами за умов імунодефіциту.

5. Дослідити патофізіологічні механізми гастропротекції при експериментальній залізодефіцитній анемії (ЗДА).

6. Вивчити вплив адреналіну і квертуліну на стан слизової оболонки шлунка у щурів з дисбіозом.

7. Розробити новий 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 отриманих результатів. 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 гідрозина 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 уреаз: 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.

Практична цінність отриманих результатів. 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 дослідження. 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;
- VI науковому симпозиумі «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;
- VII науковому симпозиумі «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність організму» 23-24 травня 2019 р., м. Одеса.

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.

Об'єм і 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.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
ГАСТРОПАТІЇ: ПАТОГЕНЕЗ, ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ

1.1 Гастропатії – етіологія та патогенез

Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) залишаються частою формою патології у дітей та підлітків. За останні роки поширеність хронічних захворювань ШКТ у дітей збільшилась з 99,5 до 159,5; у підлітків з 90,9 до 157,9 на 1000 дитячого населення [38]. Поряд з неухильним ростом захворюваності хронічним гастритом спостерігається тенденція до росту погіршення течії та збільшенню питомої ваги ерозивних, суб- та атрофічних форм. Ця тенденція пов'язана з високою частотою хелікобактеріозу (Нр). Вона коливається в межах 50-80 % у дітей [39-41]. Нр інфекція уражує астральний відділ шлунку, однак з віком виникає мультифокальний атрофічний гастрит. Появу атрофії в слизовій оболонці пов'язують з аутоімунними процесами, виникнення яких обумовлено наявністю перехресної реактивності між антигенами Нр та H^+/K^+ -АТФ-зою парієтальних клітин шлунку. У цьому зв'язку викликають інтерес відомості про провокуючу роль латентного інфікування слизової оболонки шлунку вірусами родини герпеса. В останні роки роль тригера в запуску аутоімунного процесу відводиться вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) [42]. Поєднання Нр і ВЕБ-інфекції погіршує ефективність ерадикації Нр. Неєфективна ерадикація Нр з підвищеним рівнем антитіл до H^+/K^+ -АТФ-зі є фактором прогресування аутоімунного гастриту у дітей [40]. Діагностика хелікобактеріозу за стандартом повинна виконуватися двома методами: уреазним і дихальним тестом (або серологічним тестом). Діагностиці персистивних герпес-вірусних інфекцій у практичній гастроентерології

приділяється недостатня увага. Актуальність гастроентерологічної проблеми при Нр та вірусній інфекції у дітей полягає, перш за все, в ефективній первісній діагностиці Нр-статусу, в ранній діагностиці герметичних інфекцій, у тому числі ВЕБ та у своєчасній діагностиці аутоімунного ураження слизової оболонки шлунку (СОШ) у дітей [43]. Персистивними інфекціями іменують такі форми захворювань, при яких після перенесених інфекцій не наступає очищення від інфекційного патогену, нерідко збудники інфекції тривалий час перебувають у латентному («дрімаючому») стані, або при несприятливих станах макроорганізму здатні реактивуватися з появами нових клінічних домінант [43]. Високу здатність до персистування мають віруси грипу, герпесу, НВ 1-го та 2-го типів, ВЕБ і цито-мегаловірус (ЦМВ) [44]. Діагностика вірусологічних тестів, адекватна противірусна терапія сприяє зникненню аутоантитіл з крові, та призводить до значного покращення морфологічної структури СОШ у дітей [42].

В останній час все частіше при гастродуоденітах одночасно з *Helicobacter pylori* (НР) в слизовій оболонці шлунку та 12-палій кишці виявляються різні персистивні патогени (віруси грипу, герпесу, НВ 1-го та 2-го типів, вірус Епштейна-Барр (ВЕБ) і цитомегаловірус). Робота [44а] присвячена ретельній діагностиці вірусологічних тестів у дітей з гастродуоденітами, в лікуванні яких використовувалася адекватна противірусна терапія, що сприяє зникненню аутоантитіл з крові, підвищенню ефективності ерадикаційної терапії та значному покращенню морфологічної структури СОШ у дітей.

Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки – специфічне захворювання, що властиве людині. Вона рідко спостерігається в природніх умовах у домашніх і диких тварин, виявляючись як неочікувана знахідка при розтині загиблої тварини.

Етіопатогенез виразкової хвороби досі невідомий. Велика роль відводиться вегетативній нервовій системі тонуусу, трофіці, морфологічним

зміненням в ній. Були запропоновані декілька теорій [45, 46]: кортико-вісцеральна теорія (Биков К.М., Курцин І.Т., 1940-1952 р. р.), адаптаційно-стресова теорія Selye (1937-1960 р. р.), теорія Gray (1961 р.) про значення гормональних факторів, інфекційна теорія після відкриття *Helicobacter pylori* (1970-2000 р. р.) та, нарешті, теорія імунних порушень у слизовій оболонці шлунку та дванадцятипалій кишці (1980-2000 р. р.).

В даний час об'єднані практично всі теорії, тому що кожна окремо не може пояснити патогенетичні механізми виразкової хвороби. Вивчаються реакції єдиної нейроімуногормональної системи ШКТ, яка включає дифузну ендокринну APUD-систему, нервові сплетіння, їх зв'язок з ЦНС, стаціонарні та мобільні клітини імунної системи слизової оболонки ШКТ [9].

Безсумнівним є те, що у відповідь на зовнішній чи внутрішній подразник відбувається сукупність загальних відповідних реакцій організму, органу. Виділити головний фактор не представляється можливим, виразкова хвороба є багатфакторним захворюванням, що ускладнює створення єдиної експериментальної моделі на тваринах [9].

Експериментальна гастроентерологія має безліч найрізноманітніших способів моделювання виразки шлунку, але немає експериментальної моделі, яка могла б бути патогенетично близькою до виразкової хвороби людини.

Виразкове ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони викликається шляхом:

- 1) порушення харчування – періодичне голодування;
- 2) впливу різноманітних стресорів – органічний рух, плавання, термічні опіки, рентген, травми ЦНС та ін.;
- 3) введення хімічних речовин – гістамін, пілокарпін, ерготин, мускарин, атофан, аденозін, карбохолін, резерпін, саліцилати, гормони та ін.;
- 4) безпосередньої дії на слизову оболонку шлунку – зскрібання частини слизової оболонки шлунку, перев'язування судин (артерій), лігування пілоруса та ін. [16].

Труднощі відтворення:

1) в більшості випадків у тварин вдається отримати гострі стадії цього патологічного процесу, причому ці пошкодження швидко загоюються;

2) спроба пролонгування в часі шляхом додаткових ульцерогенних впливів або збільшення дози препаратів, що вводяться, призводить до загибелі тварини.

Недоліком усіх моделей є те, що виразки, які виникають при цьому, мають іншу етіологію та патогенетично відрізняються від виразкової хвороби людини. Все ж в ряді випадків при вивченні деяких механізмів патогенезу, участі в розвитку виразки нейромедіаторів, гормонів, протеолітичних ферментів та ін. або при дослідженні біохімічних процесів слизової оболонки шлунку, дванадцятипалої кишки, випробуванні протективних речовин або терапевтично ефективних фармакологічних засобів використання подібних моделей виправдано.

Більшість експериментаторів, що вивчають виразкову хворобу, не беруться стверджувати, що наявна модель виразки шлунку повністю відповідає формі захворювання у людини. Усвідомлюючи слабкі сторони експериментальних моделей, треба відзначити, що вони допомагають розкривати механізм патогенезу виразкової хвороби, особливо там, де експеримент на людині не є можливим.

Тільки окремі моделі відтворюють морфологічну картину хронічної виразки, що нагадує хронічну виразку людини. До таких моделей відноситься також виразка Okabe – ацетатна виразка [16]. Етіологічно вона не має нічого спільного з виразковою хворобою, проте дає можливість динамічного вивчення її морфологічно субстрату, зіставити морфологічні та функціональні порушення. На відміну від більшості експериментальних виразок при виразці Okabe можна вивчати найрізноманітніші (передвиразкові) зміни, тому що виразка виникає у 100% тварин і місце її утворення завжди відомо. Крім того, ця модель імітує механізм первісного

пошкодження глибоколежачих шарів і вторинного – слизової оболонки. Формується виразка, що вельми нагадує виразку шлунку людини, з характерними для неї шарами Аскеназі, аналогічну послідовність описано і на клінічному матеріалі. Ця експериментальна модель дозволяє вивчити морфо- та саногенез виразки в динаміці.

Дослідники працюють з м'язами, кроликами, морськими свинками та ін., але здебільшого використовують щурів в якості піддослідних тварин. Обираючи останніх для експериментальних досліджень, вважали, що цей вид тварин дозволяє на кількісно великому матеріалі вивчити та зіставити отримані результати.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) займають одне з перших місць за частотою клінічного використання. Більше 30 мільйонів людей в світі щодня приймають НПЗЗ, причому вік 40 % цих пацієнтів перевищує 60 років. Близько 20 % стаціонарних хворих отримують НПЗЗ, що можна пояснити їх знеболюючим, жарознижуючим і протизапальним ефектами. Значне поширення НПЗЗ викликало звернення уваги на побічну дію цих порівняно безпечних препаратів. У США серед усіх госпіталізацій, пов'язаних з використанням лікарських засобів, 43 % припадає на НПЗЗ.

Загальною негативною властивістю всіх НПЗЗ є високий ризик розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

У 1986 р. було запропоновано термін «НПЗЗ-гастропатії», щоб відрізнити специфічні ураження слизової оболонки шлунку (СОШ), які виникають при прийманні НПЗЗ, від класичних гастродуоденальних виразок [1]. У 30-40 % хворих, які отримують НПЗЗ, відмічають диспепсичні розлади, у 10-20 % - ерозії та виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, у 2-5 % - кровотечі та пенетрації [14]. Встановлено, що при більш ніж шеститижневому використанні НПЗЗ гастро- та дуоденопатії формуються у 70 % пацієнтів [1]. Серед госпіталізованих хворих з діагнозом «пептична виразка», які приймали неселективні НПЗЗ, смертність складає 35 %, що

вдвічі більше, ніж у тих, хто не застосовував НПЗЗ. Патологічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони нерідко мають рецидивний характер з мінімальними суб'єктивними відчуттями або з повною відсутністю клінічних проявів, що часто є причиною пізнього звернення до лікаря.

Для лікування та профілактики НПЗЗ-гастропатії використовують антисекреторні препарати. Однак, частина пацієнтів нечутлива до даної терапії. Також деякі дослідження показали, що інгібітори протонної помпи загострюють НПЗЗ-індуковані ураження кишечника, принаймні, враховуючи значне змінення популяції симбіотичних мікроорганізмів при застосуванні цих препаратів [20]. Таким чином, виходячи з актуальності пошуку нових ефективних нетоксичних препаратів для лікування та профілактики виразкової хвороби, метою цієї останньої роботи [20] було дослідження впливу низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на ерозивно-виразкові ураження та стан про-антиоксидантної рівноваги в СОШ шурів при введенні НПЗЗ (аспірин та індометацин), що дало нові позитивні результати.

1.2 Роль хелікобактерної інфекції в патогенезі гастропатій

Епідеміологічні дослідження встановили, що *Helicobacter pylori* (Hр) - найпоширеніша інфекція у людини в усьому світі. Більше половини населення планети інфіковано Hр. Це не означає, що у всіх інфікованих виникають маніфестні форми так званих Hр-асоційованих захворювань: хронічний гастрит, виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки MALT – *Mucosa associated lymphoid tissue* – лімфома або рак шлунку. Але абсолютно всі інфіковані відповідають на колонізацію Hр слизової оболонки шлунку запаленням, яке являє собою якийсь кінцевий результат у складному каскаді взаємодії інфекта та господаря.

Припущення про інфекційну природу хронічного гастриту підтверджено з позиції постулатів Коха: 1) виділено макроорганізм; 2) збудник культивовано; 3) при інфікуванні людини він викликає таке саме захворювання.

Нр колонізує слизову оболонку шлунку, ділянки шлункової метаплазії травного тракту, включно зі стравоходом Барретта та різноманітні відділи кишкового тракту: дванадцятипалу кишку, меккельови дивертикули, пряму кишку.

Відкриття Нр та його ролі в патогенезі хронічного гастриту й виразкової хвороби, що було зроблено австралійськими науковцями в 1983 р., дозволило вийти на розробку нових, більш ефективних етіологічних і патогенетичних принципів лікування й профілактики цих захворювань.

У той час як більшість бактеріальних захворювань пов'язана зі специфічними факторами вірулентності (холера з холерним токсином, дифтерія із дифтерійним токсином), клінічні прояви Нр-інфекційної хвороби найчастіше є багатофакторними. Вони залежать не тільки від генотипу Нр, але й від імунного статусу організму людини. Ця обставина виявила особливий інтерес до вивчення патогенних властивостей Нр. Нр має широкий набір факторів патогенності, у тому числі такі, що забезпечують його виживання в кислому середовищі шлункового вмісту. У 2005 р. J. Warren та B. Marshall були нагороджені Нобелівською премією в області фізіології та медицини за їх «значне та неочікуване» відкриття Нр та його ролі «у виникненні гастриту й пептичної виразкової хвороби».

У Східній Європі інфікованість населення складає 40-70 %, в Росії – 50-92 % [1, 4]. Інфікованість населення залежить від соціально-економічного рівня країни. У розвинутих країнах вона збільшується з віком, у країнах, що розвиваються, поширена серед дітей. Виділені фактори, які визначають поширеність Нр-інфекції. До них відносять: економічні, соціальні, освіту, професію, склад родини, релігійну приналежність, ізолюваність популяцій, а

також етнічні (расові), вікові особливості. Загальним природним резервуаром *Нр* є людина.

В даний час виділені 24 види хелікобактерів у різноманітних географічних групах [8].

Нр має низьку імуногенність власних продуктів життєдіяльності та мембранних антигенів. Таке поєднання властивостей збудника формує у більшості хворих стан толерантності із характерним складом запального інфільтрату в слизовій оболонці шлунку [1, 12].

Прогнозування характеру ураження шлунку *Нр* повинно враховувати вікові особливості. Вважають, що при інфікованості у 3-5 років настає швидке виснаження пулу обкладальних клітин, що сприяє колонізації тіла шлунку з результатом атрофічного гастриту, можливо, раку шлунку. При інфікуванні *Нр* у більш дорослому віці особливість запалення полягає в персистивному анtrum-гастриті зі збереженою здатністю обкладальних клітин до кислотоутворення. Тривале та посилене закислення дванадцятипалої кишки сприяє виникненню осередкової шлункової метаплазії з подальшою колонізацією її *Нр* та формуванням виразки.

Нр у незначній кількості виробляє екзотоксин, що є хемоаттрактантом для нейтрофільних лейкоцитів, але через перевагу ліпополісахаридів ініціює систему моноклеарних фагоцитів. Колонізація *Нр* шлунку призводить до активування макрофагів, лімфоцитів, плазматичних клітин, нейтрофілів слизової оболонки. Серед факторів патогенності виділені такі компоненти *Нр*-бактерії, як оболонка, джгутики, адгезини, ліпополісахариди, білки *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA*.

До патогенних факторів віднесені:

- *ureaA*-, *ureaB*-гени, що кодують уреазу;
- *cagA*-білок, посилюючий секрецію цитокінів (IL-8) епітеліальними клітинами шлунку;
- *vacA* – вакуолізуючий цитокін;

- rdxA-, frxA-, fdxB-гени, що кодують ферменти окислювального метаболізму;
- sodB-ген, що кодує супероксиддисмутазу;
- babA-білок зовнішньої мембрани, що забезпечує адгезію бактерії до епітеліальної клітини;
- iceA-ген, що кодує фермент, який виробляється при контакті з епітеліальними клітинами;
- flaA-, flaB-гени, що кодують джгутикові антигени.

Вважають, що cagA-цитотоксин зв'язують, головним чином, з індукцією хронічного гастриту, vacA-цитокін частіше виділяється при виразковій хворобі, iceA1, iceA2 пов'язують з розвитком виразкової хвороби через індукцію контакту з епітелієм; babA-Nr-медіатор адгезії, асоційовано з виразковою хворобою та раком шлунку. Всі штамми містять ген vacA, що кодує вакуолізуючі цитокіни, але через алельні варіації лише 50 % штамів Nr експресують цей білок з мол. масою 95 кД. Вакуолізуючий токсин, що секретується, може брати участь в інгібуванні Т-лімфоцитарної активації та індукувати шлункові виразки [9].

Nr – особливий патоген. Встановлено, що Nr активує оксидативне руйнування фагоцитів, бактеріальний фагоцитоз нейтрофілами та моноцитами, що визначає у багатьох інфікованих людей хронічний латентний хід гастриту. Nr-інфекція виявляється у більшості пацієнтів з виразкою шлунку та дванадцятипалої кишки (від 86 до 90 % випадків), але не виключається значимість інших факторів у розвитку пептичних виразок (синдром Золліншера-Еллісона, множинна ендокринна неоплазія II типу, хвороба Крона, лімфопроліферативні захворювання).

У вивченні факторів патогенності Nr особливу увагу приділено різноманітним структурам і компонентам бактеріальної клітини, що мають антигенні властивості і здійснюють екстрацелюлярні ефекти. Такими факторами можуть бути високоактивні ферменти: уреаза, оксидаза,

гемолізін, фосфоліпаза, цитотоксини білкової природи, численні адгезивні компоненти.

Підкреслюється важлива роль цитокинів в регуляції запалення слизової оболонки, особливо інтерлейкіну-8; цей цитокін експресується шлунковим епітелієм і визнається одним з найбільш важливих цитокинів. Продукція цього пептиду збільшується при Нр-інфекції, що посилює нейтрофільну інфільтрацію та активність цих елементів. Найбільш вагомим фактором у колонізації є рухомість бактерій Нр до шлункового епітелію – найважливіша подія в розвитку інфекції. Поверхня мукоїдних клітин шлунку є місцем колонізації Нр. Фосфатиділетаноламін і гангліотетросілцерамід є ліпідними рецепторами слизової оболонки для Нр. Бактеріальний адгезин Нр, який розпізнає ці ліпіди, являє собою S-подібний екзоензим з мол. масою 63 кД. Епітеліальні клітини з абсорбуючою функцією, що вистилають слизову оболонку дванадцятипалої та пісної кишок, ніколи не колонізуються Нр.

Від різного ступеню запальної відповіді на Нр (від одиничних лімфоцитів та плазматичних клітин до могутніх мононуклеарних запальних інфільтратів) залежить уся гама клінічних і морфологічних ознак Нр-асоційованого захворювання. Відповідна реакція макроорганізму відрізняється гетерогенністю, що лежить в основі різноманітних видів пошкодження шлунку. Нр-інфекція впливає на епітеліальні клітини, вироблення муцину, секрецію бікарбонатів, шлунковий кровоток, функції гастрин- і соматостатинових клітин, шлункову секрецію. При Нр-інфікуванні нормальна будова слизової оболонки шлунку зустрічається рідко. У більшості людей Нр-інфекція викликає хронічний хелікобактерний гастрит, про який переважна кількість хворих не здогадується, тому що він протікає безсимптомно (менш ніж у 20 % пацієнтів виникають симптоми цього інфекційного захворювання). І лише крайніми винятками є виразкова хвороба та рак шлунку, хоча щорічна захворюваність раком шлунку досягає 980000 на рік, а річна смертність – 700000 людей [13].

Усі методи діагностики поділяються на інвазійні та неінвазійні. В них є власні переваги та недоліки. Маастрихтські угоди 2005 р. настійно рекомендують використовувати уреазний дихальний тест (УДТ) з міченою сечовиною. У зв'язку з цим слід відмітити пріоритет МОНІКІ (Московський обласний науково-дослідницький клінічний інститут ім. М.Ф. Володимирського) в розробці цього метода на підставі вітчизняних реагентів. В МОНІКІ вперше в Росії запропоновано модифікований УДТ, що дозволив встановлювати уреазну активність *Нр* і використовувати цей метод при первісному обстеженні пацієнтів і після ерадикаційної терапії. Метод екологічно безпечний, має ряд переваг перед іншими, придатний для скринінгової діагностики *Нр*-інфекції [3, 7].

1.3 Проблема знищення (ерадикації) *Нр*-інфекції в шлунку

Схеми ерадикаційної терапії передбачають одночасне застосування декількох антибіотиків та інших лікарських препаратів. Подолання резистентності до лікарських препаратів перетворилося в актуальну проблему для гастроентерологів, що підтверджується різноманіттям схем і строків ерадикаційної терапії: потрійна терапія, квадротерапія та ін. Незважаючи на це, у 15-20 % випадків менш не вдається досягти ерадикації *Нр*. Неможна забувати той факт, що у більшості вдало пролікованих пацієнтів через 3-5 років настає реінфекція *Нр*.

Питання про профілактичну ерадикацію *Нр* має суперечливий характер.

Нещодавно встановлено, що *Нр* може виробляти сесоріп-подібний пептид з високими протимікробними властивостями. Коли він знаходиться в шлунку, то вбиває інші мікроорганізми та попереджає колонізацію шлунку іншими мікроорганізмами. Діти, інфіковані *Нр*, менш страждають діареєю,

ніж без Нр. Все це підтверджує, що деякі штами Нр можуть виявляти позитивні ефекти в людському організмі.

Різноманітні прояви інфекції залежать не тільки від експресії факторів вірулентності, але й від імунного статусу господаря. Подолання резистентності Нр до антибіотиків також заслуговує особливої уваги. Впровадження неінвазійного методу діагностики Нр-інфекції на підставі уреазного дихального тесту є істотною подією в скринінговій діагностиці та вивченні Нр-асоційованих захворювань у вітчизняній охороні здоров'я.

Лікування Нр-асоційованих захворювань (хронічного гастриту типу В, Нр-позитивної виразкової хвороби, раку та мальтоми шлунку) з кожним роком стає все менш ефективним. Основна причина – щорічно зростаюча вторинна резистентність Нр до антибактеріальних засобів, включених до схеми їх ерадикації [1-4]. Неефективність ерадикаційної терапії Нр стала все зростаючою проблемою у повсякденній лікарській практиці [5].

Всі спроби подолання резистентності Нр до антибактеріальних препаратів, що вживаються «Групою Маастрихту», поки не увінчалися успіхом. Так, не вдалося істотно змінити ситуацію шляхом підвищення дози антибактеріальних засобів (у 2 рази), збільшення їх кількості (з 2 до 3), кратності приймання (з 2 до 3-4 разів) та тривалості курсу лікування (з 7 до 10-14 днів), - подібна тактика дала лише короткочасний, тимчасовий ефект [1-3, 6-9]. Одночасно ці заходи обумовили почастищення (з 20 до 38 %) та посилення побічних ефектів антибактеріальної терапії (дисбіоз кишечника; антибіотико-асоційована діарея та ін.) [8-12], а пацієнтам стало набагато складніше дотримуватися «протоколу лікування» (adherence: строго виконувати правила прийому призначених лікарських засобів) [8, 12].

Не змогли повністю вирішити проблему зростаючої резистентності Нр до антибактеріальних засобів та рекомендовані різними авторами альтернативні схеми ерадикаційної (Нр) терапії з включенням «резервних антибіотиків» (азитроміцину та рокситроміцину, левофлораксацину та

спарфлораксацину, ніфуроксазиду та рифабутину, та ін.) [8, 12-19], які деякі автори поквапилися назвати «терапією врятування» (rescue therapy) [13, 15]. Неможна, окрім цього, забувати, що включення до схем ерадикації Нр нових антибіотиків неминує викликає новий «виток» селекції резистентних до лікування та цитотоксичних штамів Нр [8, 9, 12] та сприятиме появі ще більш серйозних побічних ефектів (мієлотоксичність; гемолітична анемія; шлункові серцеві аритмії; гепатотоксичність; алергічні реакції) [15, 19].

Використання в схемах ерадикації Нр антибіотиків з широким спектром антимікробної дії неминує викликає одночасну загибель ендосімбіонтних бактерій, залишаючи «поле бою» умовно-патогенним і патогенним мікроорганізмам, які починають стрімко розмножуватися на звільненій від конкурентів території. В основу цього процесу полягають дарвінівські закони про боротьбу за існування та про природний відбір [8, 38, 39].

Видатний імунолог і мікробіолог акад. В. О. Черешнев [40, 41] при вивченні ендоекології людини встановив закономірність: «У процесі довгого еволюційного шляху та природнього відбору сформувалася еволюційно-екологічна система, в основу якої полягли антагоністичні взаємовідносини бактерій». Ендосімбіонтні бактерії не лише стримують ріст і розмноження умовно-патогенних і патогенних бактерій, але й вірусів за рахунок вироблюваних ними нуклеолітичних ензимів (ДНКазі та РНКазі), що розчиняють вірусну нуклеїнову кислоту, незалежно від виду вірусу [40].

Невиправдане втручання антибактеріальних засобів до цих процесів, що не враховують біологічні закони, може призвести (та вже призвело) до зниження життєздатності людського організму та розвитку фатальних для нього хворіб [40]. Не випадково в останній час з'являються публікації під заголовком: «Антибіотики як загроза» [39]. Антибіотики потрібно застосовувати тільки за суворими показаннями: «Лікувати потрібно тоді, коли неможна не лікувати» [42].

Необґрунтоване призначення антибіотиків, яке (за даними ВООЗ) досягає 50-75 %, вже радикально змінило мікрооточення людини, в якому почали переважати віруси, мікоплазми, хламідії, L-форми бактерій [40], боротьба з якими являє собою величезні труднощі.

Антагонізм мікроорганізмів, як вельми поширене явище (феномен), має глибокий біологічний сенс. Відомо, що нормомікробіоценоз (еубіоз) товстої кишки відрізняється великою кількістю та різноманіттям мікроорганізмів (10^{10} – 10^{11} КУО/г фекалій), які складають її резидентну мікрофлору (до 500 видів, 17 родин і 45 родів) [43, 44]. Вони підрозділяються на: 1) облигатну (автохтонну); 2) факультативну та 3) транзиторну (випадкову, алохтонну, остаточну) мікрофлори. Домінує у товстій кишці облигатна мікрофлора, представлена абсолютними анаеробами (біфідобактерії, зубактерії, бактероїди), що складають до 90 % всіх мікробних тіл, та аеробами (лактобактерії, повноцінна кишкова паличка, ентерококи) – до 8-9 %. На факультативну та транзиторну мікрофлору припадає лише 1-2 % (стафілококи, стрептококи, клебсієли, клостридії, протей, синьогнійна паличка та ін.), а також грибки роду *Candida*.

Перспективним напрямом досліджень є обґрунтування та практична розробка способів пригнічення Нр-інфекції за допомогою ендосімбіонтних мікроорганізмів, що мають антагоністичні властивості до Нр. До них насамперед мають бути віднесені певні штами лакто- та біфідобактерій, які продукують антимікробні субстанції – бактеріоцини та мікроцини.

Їх використання за зазначеними цілями вигідно відрізняється від призначення антибіотиків з антибактеріальною дією стосовно ендосімбіонтної мікрофлори ШКТ [43-58].

Участь *H. pylori* в патогенезі виразкової хвороби шлунку вважається абсолютно доведеним фактором [59-63]. Хелікобактеріоз зв'язують і з патологією порожнини рота [64-72], стравоходу [71], дванадцятипалої кишки

[73-75], печінки [76-80], серцево-судинної системи [81-86], цукрового діабету [87-89], рака [90-93].

Лікування захворювань, обумовлених участю *H. pylori*, представляє важке завдання, оскільки персистенція цієї бактерії спостерігається практично у всіх людей, навіть здорових [94, 95], а проведення ерадикаційної терапії з майже повним видаленням *H. pylori* [96-99] приводить до серйозних ускладнень у вигляді розвитку дисбіозу і зниження імунітету [100-103]. Зниження неспецифічного імунітету і розвиток дисбіозу і запалення після АХБТ спостерігається і в тканинах порожнини рота [104-106], яка є додатковим вогнищем *H. pylori* [107-110].

Комплексне лікування виразкової хвороби шлунку включає не лише АХБТ, але і ряд інших медикаментозних засобів: антиоксидантів [111-117], імуностимуляторів [118-120], нейромедіаторів і гормонів [121-124], пребіотиків [125, 126], пробіотиків [127-129].

1.4 Гастропротекторні властивості біофлавоноїдів

1.4.1 Загальна характеристика біофлавоноїдів

Біофлавоноїди відносяться до класу органічних сполук поліфенолів, що є похідними фенолу, які містять додатково одну чи дві гідроксильні групи, що приєднані до ароматичного кільця [130-132]. Залежно від складності будови всі поліфеноли, які зустрічаються в рослинах, поділяються на 7 класів (табл. 1.1).

До складу будови молекули біофлавоноїдів (БФ) входить трицикл флавану, в якому кільця А та В – бензольні, а кільце С – гетероцикл, що містить кисень (рис. 1.1).

Класифікація поліфенолів [132]

№№ Пп	Найменування класів
1	Феноли
2	Фенольні кислоти
3	Кумарини
4	Стильбени
5	Флавоноїди
6	Таніни (дубильні речовини)
7	Лігнани

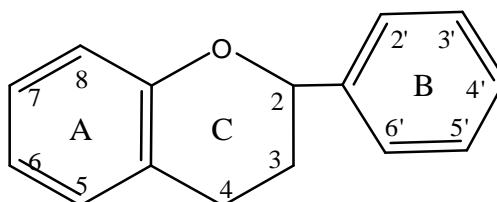


Рис. 1.1 - Флаван

Серед похідних флавану є й такі сполуки, в яких кільце С розірвано (халкони) [133-135].

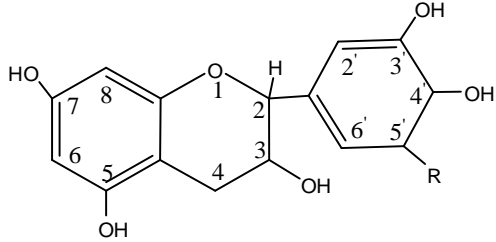
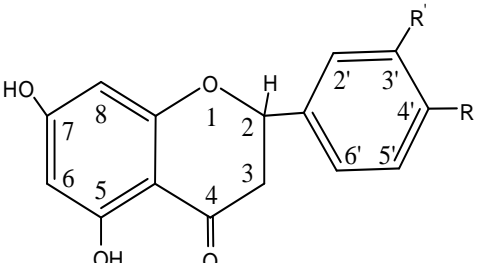
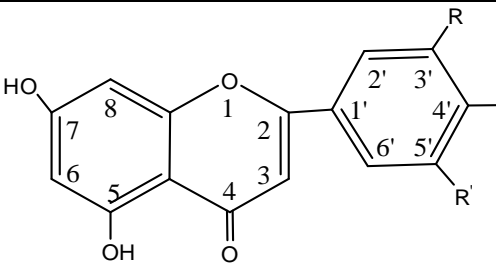
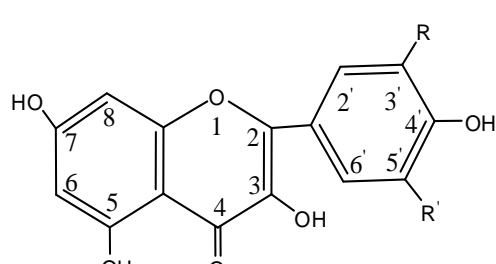
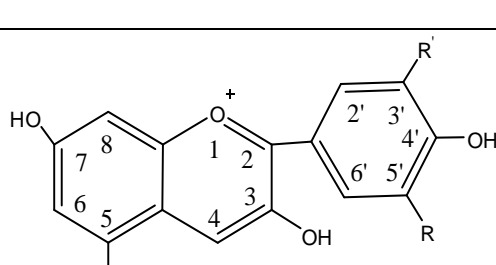
Основні класи БФ зображені в таблиці 1.2. Більш за все представників біофлавоноїдів є в класі флавонів (можливо, тому всі БФ досі називаються біофлавоноїдами).

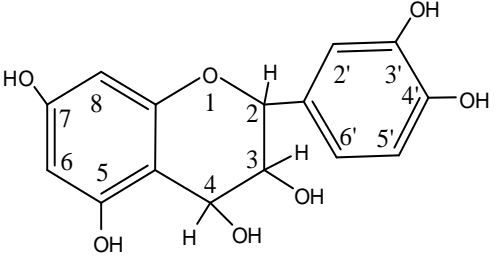
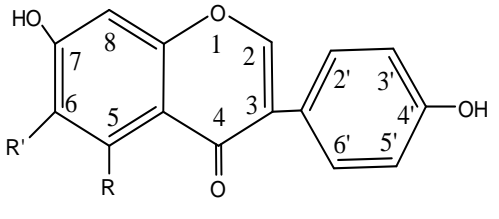
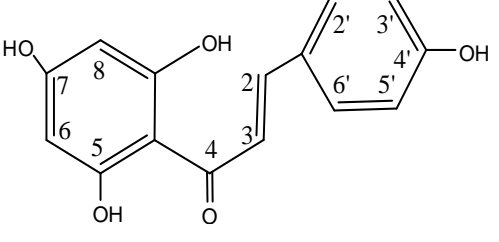
БФ синтезуються та накопичуються виключно в рослинах. До тваринних організмів поступають з їжею.

Найбагатшими джерелами БФ є цитрусові, кісточкові рослини, виноград, ягоди, лук, солодкий перець, чай, софора [137-139].

БФ мають Р-вітамінну активність, яку вперше було відкрито Альбертом Сцент-Дьорді ще в 1936 році.

Характеристика загальних класів БФ [136]

№ кл.	Назва класу	Формула	Найважливіші представники
1	2	3	4
1	Флаваноли		катехін (5,7,3',4'-тетраоксифлаван-3-ол)
2	Флаванони		гесперидин (5,7,3'-триокси, 4'-methoxy флаванон); нарингенин (5,7,4'-триоксифлаванон)
3	Флаволи		апигенін (5,7,4'-триоксифлаванон), лютеолін (5,7,3',4'-тетраоксифлаванон)
4	Флавоно-3-оли		кверцетин (5,7,3',4'-тетраоксифлавоно-3-ол), кемпферол (5,7,4'-триоксифлавоно-3-ол)
5	Антоціанідини		ціанідин (5,7,3',4'-тетраокси-антоціанідин)

6	Лейкоантоцианідини (флавандіол 3,4)		лейкоціанідін (3,4,5,7,3',4'- гексаоксилько- антоціанідін)
7	Ізофлавонони		геністеїн (5,7,5'- триоксиізофлавонон), дайдзеїн (7,4'- диоксиізофлавонон)
8	Халкони		флоретин (1,5,7,4'- тетраоксихалкон)

Серед усіх біологічних функцій БФ, безумовно, найважливішою є капіляроукріплююча, яка легко встановлюється при дефіциті цих сполук в їжі утворенням точкових крововиливів (петехій) при здійсненні різноманітних вакуумних проб [140].

Молекулярні механізми дії БФ можна розглядати в 3-х аспектах:

- антиоксидантна дія [141];
- антиферментна, що полягає в інгібуванні фосфоліпази A₂, ліпоксигеназ, РКС, гіалуронідази та ін. [142];
- рецепторна взаємодія, що полягає в моделюванні нейро-ендокринних процесів внаслідок певної схожості БФ з відповідними лігандами [143-145].

Як результат останнього, БФ виступають в ролі індукторів захисних систем організму, в першу чергу, антиоксидантних та імунних [146-149].

1.4.2 Лікувально-профілактична дія біофлавоноїдів при експериментальних гастропатіях.

Однією з найбільш часто використовуваних моделей гастропатії є етанольна, при якій до шлунку вводять 80 %-ий етиловий спирт. При цьому в слизовій оболонці шлунку виникає оксидативний стрес і спостерігаються серйозні порушення функції мітохондрій [150]. При цій патології гастропротекторну дію надав рутин (глікозид кверцетину), який в СОШ знижував рівень перекисного окислення ліпідів, знижував вміст гістаміну, а в шлунковому соці знижував концентрацію соляної кислоти та активність пепсину [151]. Ще більшу антиоксидантну та антигістамінну активність при етанольній гастропатії виявив кверцетин [152]. Рутин і кверцетин виявились ефективними також в профілактиці експериментальних виразок шлунку [153]. Противиразкова дія іншого біофлавоноїда – нарингеніну (з грейпфруту) виявилась навіть вищою, ніж у кверцетину [154]. Гастропротекторну дію при етанольній гастропатії виявили кверцетин і рутин, виділені з підземних частин гречки (*Fagopyrum esculentum*) [155].

Кверцетин за своєю антисекреторною дією на шлунок близький до таких відомих інгібіторів протонної помпи як омепразол і ранітидин, а щодо противиразкової дії при введенні до шлунку етанолу навіть їх перевершує [156].

Гастропротекторну дію мають також рослинні екстракти, що містять окрім флавоноїдів й інші поліфенольні сполуки [157].

Позитивна дія кверцетину на стан слизової шлунку виявилась і при індукції гастропатії у морських свинок за допомогою *H. pylori* [158], а у щурів за допомогою аспірину [159]. В останній роботі кверцетин використовувався в ліпосомальній формі (препарат «Ліпофлавіон»), яка є більш ефективною, ніж вільний кверцетин. Не поступається ліпофлавіону за гастропротекторною дією й водорозчинна форма кверцетину (препарат «Корвітин») [160].

Гастропатія, що виникає в оварієктомованих щурів, може бути попереджена введенням не тільки естрогенів, але й ізофлавонів, що є також біофлавоноїдами [161].

Використовуючи наш вітчизняний препарат ізофлавонів з насіння сої «ЕКСО», Н. І. Волощук встановила його гастропротекторну та противиразкову активність у щурів, які отримували нестероїдні протизапальні засоби (НСПЗЗ) [162, 163].

Резюме огляду літератури

Актуальність проблеми профілактики і лікування гастропатій обумовлена розповсюдженістю цієї хвороби, великою різноманітністю її проявів, наявністю значної кількості чинників, негативним впливом на стан здоров'я людини і недостатньою ефективністю її профілактики і лікування.

Пануючі сьогодні погляди на гастропатії як прояв хелікобактерної інфекції не можуть пояснити, чому наявність в організмі *H. pylori* дуже часто не викликає розвиток патологічних станів і, навпаки, нерідко прояви гастропатії не підтверджуються зв'язком з *H. pylori*.

Мікробіологічні дослідження останніх років свідчать про участь в патологічних процесах неінфекційної природи великої кількості так званих умовно патогених бактерій, яких в організмі більше ніж 500 видів. Вже обґрунтована участь умовно патогених бактерій в патогенезі атеросклерозу, цукрового діабета, ожиріння, пародонтиту та інших неінфекційних хвороб, які за механізмом патогенезу слід називати дисбіотичними.

Аналіз наукової літератури з питань етіології і патогенеза гастропатій свідчить про їх цілком ймовірний дисбіотичний характер. Прийняття положення про дисбіотичний аспект патогенеза різних за етіологічним чинником гастропатій може стати солідною підставою для розробки нового напрямку в профілактиці та лікуванні цього захворювання. На доцільність такого напрямку вже вказують поодинокі дослідження останнього часу,

зокрема, наукові повідомлення про успішне лікування деяких гастропатій за допомогою антидисбіотичних засобів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Використані в роботі матеріали та реактиви

Для відтворення експериментальних моделей захворювань були використані наступні реактиви (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика матеріалів, використаних для моделювання патогенних процесів в організмі

Препарат	Клас органічної сполуки	Пакунок	Виробник
Лінкоміцин	Антибіотик	Ампули по 2 мл 30 %-ний р-н	ПАТ «Фармфірма «Дарниця»(Україна)
Гидразин сульфат	Гепатотоксикант	Флакони по 100 г	РФ
Преднізолон	Кортикостероїд	Таблетки	ПАТ «Фармфірма «Дарниця»(Україна)
Омепразол («Омез»)	Інгібітор протонної помпи	Капсули по 20 мг	Індія
Кларитроміцин	Антибіотик	Капсули по 500 мг	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна
Амоксил	Антибіотик	Капсули по 500 мг	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна
Кишковий ендотоксин	Ліпополісахарид з E. coli 0111B4	Флакони по 100 мг	«Sigma», США
Залізодефіцитний раціон	Напівсинтетична дієта	Суміш	НВА «Одеська біотехнологія»
Адреналін	Гормон Епінефрина гідротартрат	Ампули по 1 мл 0,18 %-ний розчин	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» Україна
Адреноблокатори	Зоксон – доксазозину мезИлат Сибазон ІС-діазепам Ніцерголін	Таблетки по 2 мг Таблетки по 5 мг Таблетки по 10 мг	Фірма «Зентива», Чехія Фірма «Інтерхім», Україна Фірма «Галичфарм», Україна

Для виконання біохімічних аналізів використовували наступні реактиви:

N-t-ВОС-1-аланін-p-нітрофеніловий ефір («Sigma», США), сечовина (х. ч., РФ), ацетоновий порошок *Micrococcus lysodeikticus* (штам 2665), РФ, реактив Фоліна («Sigma-Aldrich Chemie GmbH»), перикис водню (ч. д. а., Україна), реактив Неслера (ВАТ «Уральський завод хімреактивів, РФ), тіобарбітурова кислота (Китай).

Для отримання лікувально-профілактичних засобів використовувалися наступні препарати (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Матеріали, використані для отримання лікувально-профілактичних засобів

Матеріал	Для виробництва чого	Джерело отримання
Біотрит (харчова трав'яна мука) ТУ У 013903778-13-96	Мукозо-адгезивний фітогель Біотрит	НВА «Одеська біотехнологія»
Екстракт м'яти ФС 18 ГФ XI	Мукозо-адгезивні фітогелі	ТОВ «Біохімтех»
Мука з виноградної вичавки (МВВ)	МВВ	НВА «Одеська біотехнологія»
Мука з листя винограду	Фітогель «Виноградний»	ТОВ «Біохімтех»
Кверцетин (з софори)	Квертулін і фітогелі «Квертулін», «Леквін», «Квертулідон»	«Merck» (ФРН)
Інулін (з цикорію)	Фітогелі «Квертулін», «Леквін», «Квертулідон»	Consucra Groupe Warcoine S. A. (Бельгія)
Макуха розторопші	Добавка дієтична «Лекасил»	
«Імудон» (імуномодулятор)	Квертулідон	ВАТ «Фармстандарт»
Цитофлавін (адаптоген)	Адаптоген	ТОВ «НТФФ Полісан Томскхімфарм» (РФ)
Карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) Na-сіль харчова	Фітогелі	Узбекистан
Цитрат кальцію	Квертулін, Леквін, Лекасил, Квертулідон	Китай
Натрій бензойнокислий (антисептик)	Фітогелі	Китай

2.2 Методи моделювання експериментальної патології

Гідразиновий гепатит (ГГ) відтворювали у щурів за допомогою гідразинсульфату [164]. Для цього готували 1 %-ий розчин цього препарату, який вводили в/черевинно дозою 50 мг/кг щоденно протягом 3 днів.

Преднізолоновий імунодефіцит (ПІД) відтворювали за допомогою синтетичного кортикостероїда преднізолону [165]. Для цього per os вводили препарат преднізолону дозою 10 мг/кг (перші 2 дні) та далі дозою 5 мг/кг (протягом подальших 2-3 тижнів досліду).

Антихелікобактерну терапію (АХБТ) відтворювали у щурів за допомогою омепразолу, амоксили та кларитроміцину [166]. Для цього щоденно протягом 8 днів вводили per os омепразол (1,3 мг/кг), амоксил (50 мг/кг) та кларитроміцин (7,5 мг/кг).

Залізодефіцитну анемію (ЗДА) відтворювали у щурів за допомогою напівсинтетичного залізодефіцитного раціону (ЗДР) [167]. Склад раціону наведено в таблиці 7.1. Відмінність цього раціону від стандартного полягає у використанні залізодефіцитної мінеральної суміші (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Мінеральна суміш

№№ пп	Компоненти	Мінеральна суміш нормальна	Мінеральна суміш залізодефіцитна
1	CaCO ₃	70 г	75 г
2	Ca цитрат	310 г	320 г
3	CaHPO ₄ · 2H ₂ O	114 г	114 г
4	K ₂ HPO ₄	220 г	220 г
5	KCl	150 г	150 г
6	NaCl	100 г	100 г
7	MgO	20 г	20 г
8	FeSO ₄ · 7H ₂ O	15 г	0
9	MnSO ₄ · H ₂ O	201 мг	201 мг
10	ZnSO ₄ · 7H ₂ O	173 мг	173 мг
11	CuSO ₄ · 5H ₂ O	78 мг	78 мг
12	KI	41 мг	41 мг
13	NaF	507 мг	507 мг

Кишковий дисбіоз відтворювали у щурів за допомогою лінкоміцину, який пригнічує ріст пробіотичних бактерій (біфідумбактерій і лактобацил) [240]. Щурі отримували лінкоміцин з питною водою в дозі 60 мг/кг на протязі 5 днів. Максимальні значення дисбіозу визначались на 12-13 день [208].

2.3 Експериментальні серії

В експерименті були використані 325 білих щурів лінії Вістар обох статей віком від 3 до 12 місяців, розподілених у 6 експериментальних серій.

1-а серія – «Вплив різних патогенних факторів на стан слизової оболонки шлунку» – 64 щури, у яких викликали гастропатії за допомогою гідразину сульфату, преднізолону, АХБТ і ЗДР;

2-а серія – «Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних гепатопротекторів при токсичному гепатиті» – 35 щурів, у яких оцінювали ефективність квертуліну, левіну та лекасилу при введенні *per os*;

3-а серія – «Гастропротекторна дія гелів, що містять кверцетин, при АХБТ» – 106 щурів, у яких оцінювали ефективність гелів квертуліну та квертулідону;

4-а серія – «Гастропротекторна ефективність біофлавоноїдних препаратів при експериментальному імунодефіциті» – 64 щури, у яких оцінювали ефективність квертуліну та МВВ, що вводилися *per os*, а також двох гелів «Біотрит» і «Виноградний»;

5-а серія – «Гастропротекторна дія оральних аплікацій квертуліну та цитофлавіну у щурів із залізодефіцитною анемією» – 28 щурів, які отримували ЗДР і гель квертуліну чи пасту «Цитофлавін»;

6-а серія – «Стоматогенна дія адреналіну і квертуліну на стан слизової оболонки шлунку щурів в умовах експериментального дисбіозу» – 35 щурів,

які отримували з питною водою лінкоміцин в дозі 60 мг/кг на протязі перших 5 днів та оральні аплікації гелів адреналіну, адреноблокаторів і квертуліна.

2.4 Біохімічні методи дослідження

У гомогенатах слизової оболонки шлунку й у сироватці крові виявляли рівень біохімічних маркерів запалення [168]: вміст малонового діальдегіду (МДА) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [169] та активність еластази за гідролізом синтетичного субстрату N-t-BOC-l-аланін-p-нітрофеніловий ефір [170].

Активність катепсину D визначали за гідролізом гемоглобіну при рН 3,5 [171].

Активність уреазы (маркер мікробного обсіменіння і в першу чергу *H. pylori*) визначали за гідролізом сечовини з подальшим вимірюванням вмісту аміаку за допомогою реактиву Неслера [172].

Активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету) вимірювали за гідролізом суспензії *M. lysodeicticus* [173].

Активність антиоксидантного ферменту каталази визначали за реакцією перекису водню з молібдатом [174].

За співвідношенням відносної активності уреазы та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким [175], а за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА – антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [168].

Для оцінки стану печінки в гомогенаті печінки визначали активність еластази [170] та активність лужної фосфатази за гідролізом p-нітрофеніл фосфату натрію при рН 10,5 [176]. У сироватці крові вимірювали активність печінкових маркерів – активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) [177].

Вміст білку в сироватці крові визначали методом Лоурі [178].

2.5 Інші методи

У цільній крові визначали вміст лейкоцитів, лейкоцитарну формулу та вміст гемоглобіну [179]. За співвідношенням лімфоцитів і нейтрофілів розраховували лімфоцитарний індекс [180].

Підрахунок виразок та ерозій на слизовій шлунку здійснювали візуальним способом [181].

Статобробку отриманих результатів здійснювали стандартними методами [181a].

Матеріали, представлені в даному розділі, надруковано в наступних джерелах:

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

2. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Томилина Т. В., Ступак Е. П., Васюк В. Л., Бочаров А. В., Степан В. Т., Петренко А. А. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний: методические рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2016. – 20 с.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ РІЗНИХ ПАТОГЕННИХ ФАКТОРІВ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ

У цьому розділі роботи досліджену дію чотирьох патогенних факторів на розвиток дисбіозу в крові та в слизовій оболонці шлунку. Всього були проведені 4 серії дослідів на 64 білих щурах лінії Вістар (табл. 3.1). У першій серії було використано кортикостероїдний препарат преднізолон, який має широкий спектр біологічної дії (імуносупресивна, протизапальна, остеолітична та ін.) [182, 183]. Преднізолон використовують для моделювання імунодефіцитних станів [184] та для відтворення остеопорозу [185], а також гепатиту [186].

У другій серії дослідів у щурів було проведено антихелікобактерну терапію з використанням препарату інгібітору протонної помпи омепразолу та двох антибіотиків: амоксилилу та кларитроміцину. Таку комбінацію препаратів рекомендовано багатьма авторами для противиразкового лікування з метою ерадикації *Helicobacter pylori* [96-99, 187].

У третій серії дослідів стан слизової шлунку оцінювали у щурів з токсичним гепатитом, який викликали за допомогою гідразії сульфату. Вибір цієї моделі захворювання обумовлено наявними даними про вплив стану печінки на розвиток патологічних процесів у шлунку [188, 189]. Крім того, є публікації, що свідчать про знаходження *H. pylori* в печінці [190, 191].

У четвертій серії дослідів нами досліджувався стан слизової шлунку в щурів з гіпоксією, що відтворювалася шляхом переведення тварин на залізодефіцитний раціон (ЗДР) [192]. Як показали дослідження І. А. Воловик та ін. [193], у щурів, що отримували ЗДР, вже через 3 тижні достовірно знижується в крові вміст еритроцитів і гемоглобіну, але особливо сильно (у

4,5 рази) вміст лейкоцитів, що призводить до розвитку генералізованого дисбіозу [194].

Таблиця 3.1

Характеристика експериментальних серій (білі щури лінії Вістар)

№№ пп	Групи	n	Стать	Вік, міс.	Середня жива маса, г	Доза, мг/кг	Тривалість, днів
1	Преднізолон	16	♂	12	380	Преднізолон 5 мг/кг 19 днів	20
2	АХБТ	20	♀	10	300	Омепразол 1,3 мг/кг Амоксил 50 мг/кг Кларитроміцин 7,5 мг/кг 8 днів	12
3	Токсичний гепатит	14	♀	7	216	Гідразин сульфат 50 мг/кг 3 дні	15
4	ЗДР	14	♀	4	198	Дієта без заліза	22
5	Кишковий дисбіоз	28	♀	12	≈310	Лінкоміцин 60 мг/кг	11

3.1 Розвиток генералізованого дисбіозу при дії патогенних факторів

Генералізований дисбіоз визначається за співвідношенням показників мікробного обсіменіння (уреаза) та рівня неспецифічного імунітету (лізоцим) [175].

Для оцінки мікробного обсіменіння найбільш зручним є визначення активності ферменту уреазу, який не утворюється в соматичних клітинах мікроорганізму, однак продукується багатьма бактеріями (*H. pylori*, сальмонели, стафілококи) [195].

Зазвичай застосовувані посівні методи дають інформацію про наявність не більш 5 % бактерій [34, 38. 194]. Про стан неспецифічного імунітету зручно судити за рівнем антимікробного ферменту лізоциму [173], хоча його ефективність у значній мірі залежить від вмісту та функціональної активності нейтрофілів [37, 198].

Специфічний імунітет визначається діяльністю лімфоцитів Т- і В-типів [199, 200], що реалізується через утворення імуноглобулінів, цитотоксичних речовин і протизапальних цитокинів [201, 202].

У таблиці 3.2 наведені результати визначення лейкоцитів у крові та активності лізоциму в сироватці крові щурів, які отримували протягом 19 днів преднізолон. Видно, що при цьому майже в 3 рази знижується вміст лімфоцитів і більш ніж в 9 разів лімфоцитарний індекс (співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів). Достовірно (майже на 40 %) преднізолон знижує й активність лізоциму.

Таблиця 3.2

Вплив преднізолону на клітинний склад крові та активність лізоциму в сироватці крові щурів (M±m)

Показники	Контроль	Дослід	Змінення, %
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	12,2±0,8	10,1±1,4 p>0,5	– 17,2
Нейтрофіли, %	21,6±1,1	69,8±3,5 p<0,01	+ 223,1
Лімфоцити, %	69,0±2,3	23,6±5,5 p<0,01	– 65,8
Лімфоцитарний індекс (ЛІ)	3,14±0,32	0,34±0,09 p<0,001	– 89,2
Лізоцим у сироватці, од/л	196±12	122±9 p<0,001	– 37,8

У таблиці 3.3 наведені аналогічні показники для щурів, які отримували АХБТ протягом 8 днів. Достовірно знижується вміст нейтрофілів (у 2 рази) та на 18,3 % активність лізоциму, що свідчить про послаблення рівня

неспецифічного імунітету, тоді як специфічний імунітет (пов'язаний з лімфоцитами) збільшується в 1,5 рази, а індекс ЛІ навіть у 3 рази.

У таблиці 3.4 наведені результати визначення вмісту лейкоцитів і лейкоцитарної формули, а також активності лізоциму в щурів, які отримували ЗДР. Видно, що цей раціон у 5,5 разів знижує вміст лейкоцитів (головним чином, за рахунок нейтрофілів), збільшує лімфоцитарний індекс у 2 рази, трохи знижує активність лізоциму в сироватці.

Таблиця 3.3

Вплив АХБТ на клітинний склад крові та активність лізоциму в сироватці крові щурів (M±m)

Показники	Контроль	Дослід	Змінення, %
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	13,3±0,3	14,0±0,3 p>0,1	+ 5,32
Нейтрофіли, %	42,4±1,0	21,08±0,9 p<0,001	- 50,5
Лімфоцити, %	45,2±1,6	66,0±1,0 p<0,01	+ 46,0
Лімфоцитарний індекс (ЛІ)	1,07±0,12	3,14±0,32 p<0,01	+ 193,5
Лізоцим у сироватці, од/л	131±8	107±4 p<0,05	- 18,3

Таблиця 3.4

Вплив ЗДР на клітинний склад крові та активність лізоциму в сироватці крові щурів (M±m)

Показники	Контроль	Дослід	Змінення, %
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	14,3±2,3	2,6±0,3 p>0,01	- 77
Нейтрофіли, %	23,3±6,0	12,8±2,4 p>0,05	- 45
Лімфоцити, %	71,8±8,4	83,0±2,3 p>0,05	+ 16
Лімфоцитарний індекс (ЛІ)	3,08±0,20	6,48±0,81 p<0,05	+ 110
Лізоцим у сироватці, од/л	103±4	91±6 p>0,05	- 12

У таблиці 3.5 наведені результати визначення в сироватці крові щурів, які отримували різні патогенні фактори, активності уреаз, що є маркером мікробного обміну (бактеріємії). Видно, у всіх випадках спостерігається достовірне збільшення активності уреаз (особливо після АХТБ – у 6 разів).

У таблиці 3.6 наведені результати визначення ступеню дисбіозу (СД) за А. П. Левицьким [179, 194], який розраховує за співвідношенням відповідної активності уреаз та лізоциму. Видно, що у всіх випадках патогенних впливів на організм спостерігається розвиток генералізованого дисбіозу: збільшення СД у 4,2-7,6 разів (причому більш за все після АХТБ).

Таблиця 3.5

Вплив різних патогенних факторів на активність уреаз в сироватці крові щурів ($M \pm m$)

№№ пп	Групи	Уреаз, мк-кат/л		
		Контроль	Дослід	Змінення, %
1	Преднізолон	0,70±0,10	1,90±0,10 p<0,01	+ 171,4
2	АХБТ	0,22±0,02	1,38±0,05 p<0,05	+ 527,2
3	Токсичний гепатит	0,22±0,04	0,39±0,07 p<0,05	+ 77,3
4	ЗДР	0,32±0,06	0,41±0,09 p>0,3	+ 28,1

Таблиця 3.6

Вплив різних патогенних факторів на ступінь дисбіозу в сироватці крові щурів ($M \pm m$)

№№ пп	Групи	Ступінь дисбіозу, од.		
		Контроль	Дослід	Змінення, %
1	Преднізолон	1,00±0,15	4,21±0,45 p<0,01	+ 321
2	АХБТ	1,00±0,12	7,62±0,83 p<0,01	+ 662
3	Токсичний гепатит	1,00±0,14	4,37±0,59 p<0,01	+ 337
4	ЗДР	1,00±0,13	1,44±0,18 p<0,05	+ 44

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що при всіх видах патогенних впливів на організм розвивається генералізований дисбіоз, що проявляється бактеріємією та зниженням рівня неспецифічного імунітету.

3.2 Розвиток дисбіозу та запалення в слизовій оболонці шлунку при дії патогенних чинників

У таблиці 3.7 наведені результати визначення активності уреазу в слизовій оболонці шлунку (СОШ) щурів при дії різних патогенних факторів. З цих даних видно, що в усіх випадках активність уреазу в СОШ зростає, особливо після АХБТ. Лише в щурів, які отримували ЗДР, вона зростає на 16,7 % ($p > 0,05$) та у щурів з токсичним гепатитом на 20,3 % ($p > 0,05$). Ці дані свідчать про збільшення мікробного обсіменіння СОШ при патогенних впливах, мабуть, за рахунок збільшення чисельності бактерій *H. pylori* внутріклітинними структурами СОШ.

Таблиця 3.7

Вплив різних патогенних факторів на активність уреазу в слизовій оболонці шлунку щурів ($M \pm m$)

№№ пп	Групи	n	Уреаза, мк-кат/кг		
			Контроль	Дослід	Збільшення, %
1	Преднізолон	8	0,54±0,05	0,73±0,09 $p < 0,05$	+ 35,2
2	АХБТ	10	0,11±0,01	0,25±0,01 $p < 0,01$	+ 127,3
3	Токсичний гепатит	7	1,77±0,37	2,13±0,02 $p > 0,05$	+ 20,3
4	ЗДР	7	2,21±0,25	2,58±0,20 $p > 0,05$	+ 16,7

У таблиці 3.8 показано, що вплив патогенних факторів (преднізолону чи АХБТ) викликає достовірне зниження активності лізоциму, яке вказує на послаблення неспецифічного імунітету СОШ.

Таблиця 3.8

Вплив різних патогенних факторів на активність лізоциму в слизовій оболонці шлунку щурів (M±m)

№№ пп	Групи	n	Лізоцим, од/кг		
			Контроль	Дослід	Зниження, %
1	Преднізолон	8	69±9	42±5 p<0,05	- 39,1
2	АХБТ	10	39±7	19±2 p<0,01	- 51,3
4	ЗДР	7	133±12	105±12 p>0,05	- 21,1

На підставі цих результатів визначення ступеню дисбіозу в СОШ показало його значне збільшення (у 2,3-5,1 разів) (табл. 3.9).

У таблиці 3.10 надані результати встановлення в СОШ одного з маркерів запалення – вмісту МДА. Видно, що у більшості випадків спостерігається достовірне збільшення рівня МДА, за винятком щурів, які отримували ЗДР (в них рівень МДА знижується).

Таблиця 3.9

Вплив різних патогенних факторів на ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунку щурів (M±m)

№№ пп	Групи	n	Ступінь дисбіозу, од.		
			Контроль	Дослід	Підвищення, %
1	Преднізолон	8	1,00±0,2	2,3±0,4 p<0,01	+ 130
2	АХБТ	10	1,00±0,15	5,10±0,78 p<0,01	+ 410
4	ЗДР	7	1,00±0,14	1,48±0,22 p>0,05	+ 48

Таблиця 3.10

**Вплив різних патогенних факторів на рівень малонового діальдегіду
(МДА) в слизовій оболонці шлунку щурів (M±m)**

№№ пп	Групи	n	МДА, ммоль/кг		
			Контроль	Дослід	Змінення, %
1	Преднізолон	8	5,53±0,44	6,99±0,51 p<0,05	+ 26,4
2	АХБТ	10	9,50±0,50	11,60±1,10 p<0,05	+ 22,1
3	Токсичний гепатит	7	5,13±0,43	7,87±0,44 p<0,05	+ 53,4
4	ЗДР	7	24,17±1,25	16,12±1,04 p<0,05	- 33,3

У таблиці 3.11 наведені результати визначення рівня другого маркера запалення – активність еластази. Видно, що в усіх випадках активність еластази в СОШ зростає, особливо після ЗДР. Підвищення рівня маркерів запалення в СОШ може вказувати на розвиток гастриту, обумовленого дисбіозом.

Таблиця 3.11

**Вплив різних патогенних факторів на активність еластази в слизовій
оболонці шлунку щурів (M±m)**

№№ пп	Групи	n	Еластаза, нкат/кг		
			Контроль	Дослід	Підвищення, %
1	Преднізолон	8	92±7	111±10 p>0,05	+ 20,7
2	АХБТ	10	67±3	94±3 p<0,01	+ 40,3
3	Токсичний гепатит	7	67,3±2,5	79,8±3,6 p<0,05	+ 18,6
4	ЗДР	7	113,8±11,5	188,2±11,2 p<0,05	+ 65,4

Одною з причин розвитку гастриту може бути й зниження рівня активності каталази (табл. 3.12) та особливо індексу АПІ (табл. 3.13). Винятком з цього є ЗДР, при якому активність каталази не знижується, а індекс АПІ навіть збільшується на 60 %. Можливо, у цьому випадку вирішальну роль грає лейкопенія.

Таблиця 3.12

Вплив різних патогенних факторів на активність каталази в слизовій оболонці шлунку щурів (M±m)

№№ пп	Групи	n	Каталаза, мкат/кг		
			Контроль	Дослід	Змінення, %
1	Преднізолон	8	2,36±0,33	1,70±0,08 p<0,05	- 28,0
2	АХБТ	10	3,45±0,11	2,90±0,08 p<0,01	- 15,9
3	Токсичний гепатит	7	1,05±0,12	1,05±0,12 p=1	0
4	ЗДР	7	3,76±0,11	4,02±0,14 p>0,05	- 6,9

Таблиця 3.13

Вплив різних патогенних факторів на антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ в слизовій оболонці шлунку щурів (M±m)

№№ пп	Групи	n	АПІ, од.		
			Контроль	Дослід	Змінення, %
1	Преднізолон	8	4,27±0,43	2,43±0,20 p<0,01	- 43,1
2	АХБТ	10	3,63±0,28	2,50±0,20 p<0,05	- 31,1
3	Токсичний гепатит	7	2,05±0,15	1,33±0,14 p<0,05	- 35,1
4	ЗДР	7	1,56±0,15	2,49±0,27 p<0,05	+ 59,6

Матеріали, представлені в даному розділі, надруковано в наступних джерелах:

1. Левицкий А. П., Макаренко О. А., Томилина Т. В., Ступак Е. П., Васюк В. Л., Бочаров А. В., Степан В. Т., Петренко А. А. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний: методические рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2016. – 20 с.

2. Петренко А. А. Влияние фитопрепаратов на биохимические показатели слизистой желудка крыс с экспериментальным иммунодефицитом // Вісник морської медицини. – 2015. – № 2(67). – С. 82-87.

3. 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.

4. 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.

5. Петренко А. А., Воловик И. А., Левицкий А. П. Гастропротекторное действие оральных аппликаций цитофлавина у крыс с железодефицитной анемией // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3(72).– С.37-41.

РОЗДІЛ 4

АНТИДИСБІОТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ БІОФЛАВОНОЇДНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІМУНОДЕФІЦИТІ

4.1 Вплив флаванвмісних гепатопротекторів на стан шлунку щурів з токсичним гепатитом

У розділі 3 ми показали, що при гідразиновому гепатиті в сироватці крові розвивається дисбіоз (табл. 3.6), а в слизовій шлунку достовірно підвищується рівень маркерів запалення: МДА (табл. 3.10) та еластази (табл. 3.11), що свідчать про розвиток гастриту.

Метою цього дослідження стало визначення лікувально-профілактичної дії на шлунок ряду нових гепатопротекторів при токсичному гепатиті. В якості гепатопротекторів були використані дієтичні добавки: квертулін (кверцетин + інулін + цитрат кальцію), леквін (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію) та лекасил (лецитин + флаволігнани розторопші + цитрат кальцію).

Дієтична добавка «Квертулін» має антиоксидантну, пребіотичну, гепатопротекторну та протизапальну дії [203, 204]. Випускається квертулін НВА «Одеська біотехнологія» відповідно до ТУ У 10.8-13903778-040:2012. У цій серії дослідів було використано порошковидну форму цього засобу.

Наступний препарат «Леквін» являє собою новий гепатопротекторний засіб, що складається з квертуліну та лецитину [205]. Його виробляє НВА «Одеська біотехнологія» відповідно до ТУ У 10.8-37420386-003:2016. Дієтичну добавку «Лекасил», яка містить флаволігнани розторопші, лецитин і цитрат кальцію, підготовлено до дослідницько-промислового випуску НВА «Одеська біотехнологія» [253].

Експерименти були проведені на 35 білих щурах лінії Вістар (самиці, 7 місяців, жива маса 216 ± 10 г), розподілених між 5 рівними групами: 1 – інтактні (норма); 2 – гідразиновий гепатит (ГГ); 3 – ГГ + квертулін; 4 – ГГ + леквін і 5 – ГГ + лекасил. Препарати гастропротекторів вводили до організму разом з кормом дозою 300 мг/кг, починаючи з першого дня, впродовж 14 днів. Гепатит викликали за допомогою гідразин сульфату, розчин якого вводили в/черевинно добовою дозою 50 мг/кг упродовж 3 днів (8, 9 та 10 дні досліду).

Евтаназію щурів здійснювали на 15-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Сікли частину печінки, відділяли слизову оболонку шлунку та отримували сироватку крові, яку зберігали до дослідження при мінус 30 °С.

У гомогенаті печінки визначали активність біохімічного маркера запалення – еластази [170] та показника холестази – активність лужної фосфатази (ЛФ) [168]. У сироватці крові визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), що є «печінковим» маркером [177].

У гомогенаті слизової оболонки шлунку визначали рівень біохімічних маркерів запалення [168]: вміст малонового діальдегіду (МДА) [169] та активність еластази [170], активність антиоксидантного ферменту каталази [174] та активність уреазы [172], що є показником мікробного обсіменіння. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [168].

У таблиці 4.1 наведені результати встановлення показників патології печінки. Видно, що при гідразиновому гепатиті в печінці достовірно зростає активність еластази та активність ЛФ, а в сироватці крові – активність АЛТ. Ці дані дозволяють стверджувати про наявність токсичного гепатиту. Всі випробувані гепатопротектори достовірно знижують у печінці активність еластази та ЛФ, а в сироватці крові – активність АЛТ.

Біохімічні показники стану печінки щурів при токсичному гепатиті та дії гепатопротекторів ($M \pm m$, $n=7$)

№№ ПП	Групи	Еластаза печінки, мк- кат/кг	Лужна фосфатаза печінки, мк-кат/кг	АЛТ сироватки крові, мк- кат/л
1	Норма (інтактні)	198,4±9,9	2,55±0,61	0,39±0,05
2	Токсичний гепатит (ТГ)	255,6±12,4 $p < 0,05$	4,05±0,24 $p < 0,05$	0,72±0,04 $p < 0,01$
3	ТГ + квертулін	210±9,4 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	2,11±0,18 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	0,41±0,02 $p > 0,3$; $p_1 < 0,01$
4	ТГ + леквін	207,3±3,8 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	2,11±0,17 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	0,38±0,03 $p > 0,6$; $p_1 < 0,001$
5	ТГ + лекасил	193,7±3,5 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	2,11±0,81 $p > 0,3$; $p_1 > 0,05$	0,31±0,03 $p > 0,05$; $p_1 < 0,001$

Примітки: p – у порівнянні з гр. 1; p_1 – у порівнянні з гр. 2.

У таблиці 4.2 наведені результати визначення рівня маркерів запалення в слизовій оболонці шлунку (МДА та еластази).

Вплив антидисбіотичних препаратів на рівень маркерів запалення в слизовій шлунку щурів з токсичним гепатитом ($M \pm m$, $n=7$)

№№ ПП	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк- кат/кг
1	Норма (інтактні)	5,13±0,43	67,3±2,5
2	Токсичний гепатит (ТГ)	7,87±0,44 $p < 0,05$	79,8±3,63 $p < 0,05$
3	ТГ + квертулін	6,15±0,44 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$	67,1±2,0 $p > 0,7$; $p_1 < 0,01$
4	ТГ + леквін	5,75±0,51 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$	62,6±8,6 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$
5	ТГ + лекасил	5,57±0,25 $p > 0,3$; $p_1 < 0,01$	49,2±7,3 $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$

Примітки: див. табл. 4.1.

З цих даних видно, що при гепатиті спостерігається достовірне збільшення в слизовій шлунку рівня маркерів запалення – МДА та еластази. Всі три випробувані нами препарати викликали достовірне зниження рівня маркерів запалення, причому найбільшою мірою лекасил. Це свідчить про розвиток запалення в слизовій шлунку (гастриту), що повністю усувається під дією гепатопротекторів.

У таблиці 4.3 наведені результати визначення активності каталази, яка достовірно знижується лише при використанні препарату лекасил. Аналогічно поводиться й індекс АПІ.

Таблиця 4.3

Вплив антидисбіотичних препаратів на активність каталази та індекс АПІ в слизовій шлунку щурів з токсичним гепатитом ($M \pm m$, $n=7$)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	Норма (інтактні)	1,05±0,12	2,05±0,15
2	Токсичний гепатит (ТГ)	1,05±0,12 p=1	1,33±0,14 p<0,05
3	ТГ + квертулін	1,28±0,06 p>0,05; p ₁ >0,05	2,08±0,17 p>0,5; p ₁ <0,05
4	ТГ + леквін	1,40±0,14 p>0,05; p ₁ >0,05	2,43±0,20 p>0,05; p ₁ <0,01
5	ТГ + лекасил	0,66±0,08 p<0,05; p ₁ <0,05	1,18±0,13 p<0,05; p ₁ >0,3

Примітки: див. табл. 4.1.

У таблиці 4.4 наведені результати визначення активності уреаз, що є маркером мікробного обсіменіння. З цих даних видно, що суттєві зміни у рівні уреаз ні при гепатиті, ні при дії гепатопротекторів не відбуваються. Можна думати, що запальні явища в слизовій шлунку, які спостерігаються при токсичному гепатиті, не є результатом дисбіозу, а скоріш за все

наслідком впливу білків гострої фази запалення, рівень в яких різко зростає при гепатиті [16].

Таблиця 4.4

Вплив антидисбіотичних препаратів на активність уреази в слизовій шлунку щурів з токсичним гепатитом ($M \pm m$, $n=7$)

№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг
1	Норма (інтактні)	$1,77 \pm 0,37$
2	Токсичний гепатит (ТГ)	$2,13 \pm 0,20$ $p > 0,3$
3	ТГ + квертулін	$2,15 \pm 0,14$ $p > 0,3; p_1 > 0,7$
4	ТГ + леквін	$1,93 \pm 0,56$ $p > 0,5; p_1 > 0,3$
5	ТГ + лекасил	$1,76 \pm 0,28$ $p > 0,9; p_1 > 0,3$

Примітки: див. табл. 4.1.

Висновки

1. При експериментальному токсичному гепатиті в слизовій оболонці шлунку розвивається запалення (гастрит).
2. Застосування гепатопротекторів (квертулін, леквін і лекасил) попереджує розвиток запалення в слизовій оболонці шлунку.
3. Можна припустити, що розвиток гепатогенного гастриту реалізується через вплив гострофазних білків печінки.

4.2 Гастропротекторна дія квертуліну й муки з виноградної вичавки при преднізолоновому імунодефіциті

Наслідком будь-якого імунодефіциту є дисбіоз, на тлі якого розвиваються найрізноманітніші захворювання, у тому числі й гастропатії [26, 27, 73]. Серед більшості експериментальних моделей імунодефіциту

[248] особливе місце посідає преднізолонова (кортикостероїдна). Встановлено, що глюкокортикоїди в умовах тривалого застосування (наприклад, при лікуванні артритів [182]) викликають в організмі розвиток багатьох ускладнень, в основі яких знаходиться імунодефіцит і, як наслідок, дисбіоз [184].

Метою цього дослідження стало визначення при експериментальному імунодефіциті антидисбіотичних і гастропротекторних властивостей муки з виноградної вижимки (МВВ), яка вже використовується в якості кормової добавки в складі комбікормів [216]. Встановлено підвищення приростів тварин на 42,7 % при згодовуванні комбікорму з введенням 6 % МВВ. Однак механізм фармакологічної дії виноградних препаратів не вивчено.

В якості препарату порівняння було використано дієтичну добавку «Квертулін», що містить біофлавоноїд кверцетин, пробіотик інουλін і цитрат кальцію [203, 204].

Експерименти були проведені на 32 білих щурах лінії Вістар (самці, 12 місяців, жива маса 380 ± 12 г), які були розподілені між 4 рівними групами: 1-а – контроль (інтактна), 2-а, 3-а та 4-а – з преднізолоновим імунодефіцитом (ПІД), який викликали за допомогою преднізолону дозою 10 мг/кг (у перші 2 дні) і далі дозою 5 мг/кг (в наступні 17 днів). Щури 3-ї групи з першого дня отримували *per os* порошок квертуліну дозою 400 мг/кг, а щури 4-ї групи – муку з виноградної вижимки (МВВ) дозою 400 мг/кг щоденно *per os* упродовж 19 днів. МВВ отримували при сушці в потоці теплого повітря (+70 °С) вижимки з винограду сорту Ізабелла. Після подрібнення сухого продукту відбирали фракцію прохід крізь сито 0,8 мм.

Евтаназію тварин здійснювали на 20-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

В цільній крові визначали вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу [179]. За співвідношенням долі лімфоцитів і нейтрофілів розраховували лімфоцитарний індекс (ЛІ) [180].

У сироватці крові визначали активність лізоциму (маркер неспецифічного імунітету) [173].

Шлунок промивали від вмісту проточною водопровідною водою, підраховували число ерозій та виразок на поверхні слизової та зскрібали слизову, яку зберігали до дослідження в герметичній тарі при мінус 30 °С. У гомогенаті слизової шлунку визначали рівень біохімічних маркерів запалення [168]: вміст малонового діальдегіду (МДА) [169], активність еластази [170] та катепсину D [171]. Визначали активність антиоксидантного ферменту каталази [174] та за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [168].

Крім того, визначали відносний індекс маси (ВІ) печінки та селезінки.

На рис. 4.1 зображені зміни відносного індексу маси печінки та селезінки щурів, які отримували квертулін або МВВ на тлі ПД. При ПД достовірно зростає маса печінки, яка знижується до норми після впливу квертуліну і, особливо, після впливу МВВ.

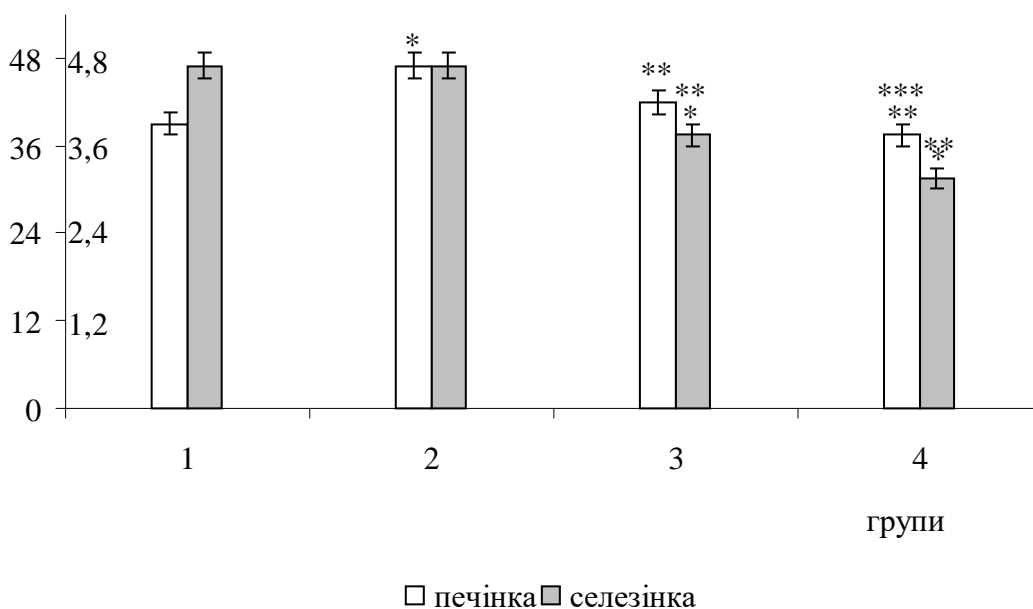


Рис. 4.1 - Органні індекси печінки та селезінки щурів з ПД, які отримували квертулін (3) або МВВ (4) *– $p < 0,05$ порівняно з гр. 1; **– $p < 0,05$ порівняно з гр. 2; ***– $p < 0,05$ порівняно з гр. 3

У таблиці 4.5 наведені результати визначення вмісту лейкоцитів і лейкоцитарної формули в крові щурів, які отримували преднізолон і дієтичні добавки.

Таблиця 4.5

Вплив дієтичних добавок Квертулін і МВВ на вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу крові щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД) ($M \pm m$, $n=8$)

Показники	Групи			
	Контроль	ПД	ПД + квертулін	ПД + МВВ
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	12,2 \pm 0,7	10,1 \pm 1,4 $p > 0,05$	11,5 \pm 1,4 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	10,7 \pm 0,9 $p > 0,05$ $p_1 > 0,10$ p_2
Нейтрофіли, %	21,6 \pm 1,2	69,4 \pm 3,5 $p < 0,001$	61,3 \pm 2,5 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	45,8 \pm 2,18 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Лімфоцити, %	69,0 \pm 2,3	23,6 \pm 5,5 $p < 0,01$	32,0 \pm 4,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$	43,8 \pm 3,9 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
Лімфоцитарний індекс (ЛІ)	3,19 \pm 0,19	0,34 \pm 0,06 $p < 0,001$	6,52 \pm 0,07 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,96 \pm 0,09 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Активність лізоциму в сироватці, од/л	90 \pm 10	85 \pm 9 $p > 0,5$	69 \pm 5 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	58 \pm 3 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки: p – порівняно з гр. «Контроль», p_1 – порівняно з гр. «ПД», p_2 – порівняно з гр. «ПД + квертулін».

З цих даних видно, що найбільш сильні зміни відбуваються з нейтрофілами та лімфоцитами: рівень перших збільшується у 3 рази, а других знижується в 3 рази. Це призводить до 9-разового зниження індексу ЛІ. Застосування дієтичних добавок знижує долю нейтрофілів (більшою

мірою, MBV) і збільшує долю лімфоцитів у 1,5-2 рази (знову ж таки, більше MBV). У той же час MBV достовірно знижує рівень лізоциму в сироватці крові, що свідчить про послаблення неспецифічного імунітету.

У таблиці 4.6 наведені результати визначення в слизовій оболонці шлунку (СОШ) рівня маркерів запалення: МДА та еластази. Видно, що при ПД у СОШ зростає рівень обох маркерів. Під впливом дієтичних добавок достовірно знижується лише вміст МДА.

Таблиця 4.6

Вплив дієтичних добавок Квертулін і MBV на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці шлунку щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (M±m, n=8)

№№ пп	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, нкат/кг
1	Контроль	15,7±0,8	61±3
2	Преднізолоновий ІД (ПД)	22,7±0,8 p<0,01	79±8 p<0,05
3	ПД + квертулін	15,6±1,2 p>0,8 p ₁ <0,01	74±7 p<0,05 p ₁ >0,3
4	ПД + MBV	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. 4.5.

Як видно з даних таблиці 4.7, активність каталази в СОШ мало змінюється під впливом преднізолону та дієтичних добавок, однак індекс АПІ достовірно знижується в щурів з ПД і майже нормалізується під впливом дієтичних добавок.

Вплив дієтичних добавок Квертулін і МВВ на активність каталази та індекс АПІ в слизовій оболонці шлунку щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПІД) ($M \pm m$, $n=8$)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, ед.
1	Контроль	4,24±0,30	2,70±0,21
2	ПІД	3,92±0,18 $p > 0,3$	1,72±0,18 $p < 0,05$
3	ПІД + квертулін	4,44±0,21 $p > 0,5$ $p_1 > 0,05$	2,82±0,22 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
4	ПІД + МВВ	4,02±0,21 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$ $p_2 > 0,3$	2,31±0,21 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки: див. табл. 4.5.

У таблиці 4.8 наведено змінення активності в СОШ катепсину D, яка достовірно зростає після введення преднізолону, а під впливом дієтичних добавок знижується, причому більшою мірою після МВВ.

Вплив дієтичних добавок Квертулін і МВВ на активність катепсину D в слизовій оболонці шлунку щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПІД) ($M \pm m$, $n=8$)

№№	Групи	Катепсин D, мк-кат/кг	P
1	Контроль	1,95±0,04	–
2	ПІД	2,31±0,07	$p > 0,3$
3	ПІД + квертулін	2,18±0,09	$p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	ПІД + МВВ	2,08±0,08	$p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$

Примітки: див. табл. 4.5.

У таблиці 4.9 наведені результати встановлення кількості виразок та ерозій в СОШ щурів при ПД та які отримували дієтичні добавки. Видно, що при дії преднізолону зростає й кількість виразок (11 до 1), та ерозій (2 до 1). Значно зростає й площа виразок та ерозій. Дієтичні добавки знижують число виразок та ерозій, а також їх площу, причому більш ефективним виявився квертулін.

Таблиця 4.9

Вплив дієтичних добавок Квертулін і МВВ на число ерозій та виразок на поверхні слизової оболонки шлунку щурів з преднізолоновим імунодефіцитом (ПД) ($M \pm m$, $n=8$)

Групи	Точкові, кіль-ть	Лінійні		Звичайні		Ерозії	
		Кіль-ть	Площа, мм ²	Кіль-ть	Площа, мм ²	Кіль-ть	Площа, мм ²
Контроль	1	0	0	0	0	1	1,25
ПД	4	6	47,1	1	3,14	2	3,14
ПД + квертулін	1	0	0	0	0	0	0
ПД + МВВ	2	1	3,24	0	0	0	0

Таким чином, підтверджено, що преднізолоновий імунодефіцит викликає розвиток генералізованого дисбіозу та розвиток гастриту. Антидисбіотичні засоби (квертулін і МВВ) надають гастропротекторну дію та підвищують імунітет.

Ми провели порівняння антизапальної дії квертуліну на СОШ щурів при введенні його інтрагастрально в дозі 400 мг/кг (розділ 4.2) і шляхом оральних аплікацій у вигляді гелю в дозі 1,5 г/кг (в перерахунку на квертулін доза 0,15 г/кг). Антизапальну дію оцінювали за ступенем зниження рівня еластази і МДА та за рівнем підвищення антиоксидантно-прооксидантного індекса АПІ.

Відповідні дані представлені в таблиці 4.10, з якої видно, що аплікаційний шлях введення квертуліну в 7 разів більш ефективний за

показником зниження активності еластази і в 1,5 рази більш ефективний за показником збільшення індекса АПІ.

Таблиця 4.10

Антизапальна ефективність квертуліну на слизову оболонку шлунка щурів за різних шляхів введення (у перерахунку на 1 г засобу)

Антизапальні показники	Інтрагастрально	Аплікації
1. % зниження активності еластази	16	113
2. % зниження вмісту МДА	78	69
3. % збільшення індексу АПІ	160	237

Отримані нами дані свідчать про те, що стоматогенний шлях введення лікувально-профілактичних засобів більш ефективний, ніж інтрагастральний. Це можна пояснити тим, що діючі речовини, які поступають в кров через слизову оболонку ротової порожнини минувають печінковий бар'єр, де більша частина їх інактивується.

Крім того, не виключено, що аплікації стимулюють салівацію, а слина здійснює гастропротекторну ефективність за рахунок мукозопротекторних речовин [173, 263].

Висновки

1. Застосування преднізолону викликає розвиток лімфоцитарного імунодефіциту та гастриту у щурів.
2. Застосування муки з виноградної вичавки підвищує рівень лімфоцитарного імунітету та має гастропротекторну дію, перевершуючи за рядом показників квертулін.

4.3 Гастропротекторна дія фітогелів «Біотрит» і «Виноградний» при експериментальному преднізолоновому імунодефіциті

Метою цього дослідження стало визначення гастропротекторного ефекту при експериментальному імунодефіциті двох нових фітопрепаратів у вигляді мукозо-адгезивних оральних гелів: фітогелю «Біотрит» (містить поліфенольні речовини з проростків пшениці) і фітогелю «Виноградний» (містить поліфенольні речовини з листя винограду).

В роботі було використано 32 білих щурів лінії Вістар (самці, 12 місяців, середня жива маса 380 ± 12 г), які були розподілені між 4 рівними групами: 1-а – контроль, 2-а, 3-а та 4-а – імунодефіцит (ІД), який викликали за допомогою преднізолону [140]: в перші 2 дні по 10 мг/кг, у посліуючі 17 днів – по 5 мг/кг перорально. Щури 3-ї групи щоденно з першого дня досліду та по 19-й день включно отримували аплікації на слизову порожнину рота фітогелю «Біотрит» дозою 0,3 мл на щура, а щури 4-ї групи – аплікації фітогелю «Виноградний» таким самим чином.

Фітогель «Біотрит» (ТУ У 20.4-13903778-032:2012, виробництва НВА «Одеська біотехнологія») містить 2 % муки з висушених проростків пшениці [141], а фітогель «Виноградний» (ТУ У 20.4-13903778-032:2012, виробництва НВА «Одеська біотехнологія») містить 2 % муки з листя винограду [165].

Умертвіння тварин здійснювали на 20-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

В цільній крові визначали вміст лейкоцитів [179], у слизовій шлунку визначали рівень біохімічних маркерів запалення [168]: вміст малонового діальдегіду (МДА) [169] та активність еластази [170], активність уреазы (маркер мікробного обсіменіння) [172], активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету) [173], активність антиоксидантного ферменту каталази [174]. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [168], а за

співвідношенням відносної активності уреазы та лізоциму – ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [175].

У таблиці 4.11 наведені результати визначення лейкоцитів і лейкоцитарної формули в крові щурів з експериментальним ІД. З цих даних видно, що при ІД розвивається лейкоцитоз за рахунок збільшення частки нейтрофілів. При цьому достовірно знижується частка лімфоцитів і майже в 1,9 рази знижується лімфоцитарний індекс (співвідношення лімфоцити/нейтрофіли). Аплікації на слизову порожнину рота фітогелів знижували рівень лейкоцитів («Біотрит» - достовірно) та виявляли тенденцію до підвищення лімфоцитарного індексу.

Таблиця 4.11

Вплив фітопрепаратів на вміст лейкоцитів у крові щурів при експериментальному імунодефіциті ($M \pm m$, $n=8$)

№№ пп	Групи	Лейкоцити, Г/л	Нейтрофіли (Н), %	Лімфоцити (Л), %	Л/Н
1	Контроль	16,6±0,8	43,8±3,0	49,8±3,0	1,14±0,70
2	Імунодефіцит (ІД)	22,1±2,45 $p < 0,05$	56,8±4,0 $p < 0,05$	36,4±4,5 $p < 0,05$	0,64±0,42 $p < 0,01$
3	ІД + «Біотрит»	13,4±1,4 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	52,6±3,5 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$	40,0±4,1 $p > 0,05$ $p_1 > 0,4$	0,76±0,08 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	ІД + «Виноградний»	17,9±1,5 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	44,4±3,6 $p > 0,6$ $p_1 > 0,05$	38,0±3,1 $p < 0,05$ $p_1 > 0,6$	0,86±0,09 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: p – порівняно з гр. 1; p_1 – порівняно з гр. 2.

У таблиці 4.12 зображено підвищення рівня маркерів запалення – МДА та еластази (МДА – достовірно) при ІД і зниження при дії оральних фітогелів, що свідчить про їх протизапальну дію.

Таблиця 4.12

Вплив фітопрепаратів на рівень маркерів запалення в слизовій шлунку щурів при експериментальному імунодефіциті ($M \pm m$, $n=8$)

№№ Пп	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, нкат/кг
1	Контроль	5,53±0,44	92±7
2	Імунодефіцит (ІД)	6,99±0,51 $p < 0,05$	111±10 $p > 0,05$
3	ІД + «Біотрит»	5,19±0,39 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	96±7 $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$
4	ІД + «Виноградний»	5,03±0,37 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	97±8 $p > 0,5$ $p_1 > 0,2$

Примітки: див. табл. 4.11.

У таблиці 4.13 наведені результати визначення активності уреазы та лізоциму, а також розрахований за цими даними ступінь дисбіозу за Левицьким.

Таблиця 4.13

Вплив фітопрепаратів на активність уреазы, лізоциму та ступінь дисбіозу в слизовій шлунку щурів при експериментальному імунодефіциті ($M \pm m$, $n=8$)

№№ пп	Групи	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
1	Контроль	0,54±0,05	69±9	1,0±0,2
2	Імунодефіцит (ІД)	0,73±0,09 $p < 0,05$	42±5 $p < 0,05$	2,3±0,4 $p < 0,01$
3	ІД + «Біотрит»	0,60±0,05 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	49±6 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	1,6±0,3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	ІД + «Виноградний»	0,55±0,06 $p > 0,7$ $p_1 > 0,05$	47±4 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	1,5±0,2 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: див. табл. 4.11.

З цих даних видно, що при ІД у слизовій шлунку достовірно зростає активність уреаз, що свідчить про ріст мікробного обмінення та яке нормалізується під впливом аплікацій фітогелів. Активність лізоциму, навпаки, знижується при ІД, що вказує на зниження рівня неспецифічного імунітету. Аплікації фітогелів мало вплинули на активність лізоциму. Ступінь дисбіозу в слизовій шлунку щурів з ІД підвищується у 2,3 рази, а під впливом аплікацій фітогелів знижується практично до рівня контролю. На цій підставі можна вважати, що використані нами фітогелі мають антидисбіотичну дію.

У таблиці 4.14 наведені результати визначення активності каталази та індексу АПІ в слизовій шлунку щурів з ІД. З цих даних видно, що при ІД достовірно знижується активність каталази та, особливо, індекс АПІ, який свідчить про порушення балансу антиоксидантної та прооксидантної систем на користь останньої. Аплікації фітогелю «Біотрит» не покращили ситуацію з цією системою, тоді як аплікації фітогелю «Виноградний» суттєво підвищили індекс АПІ.

Таблиця 4.14

Вплив фітопрепаратів на активність каталази та індекс АПІ в слизовій шлунку щурів при експериментальному імунодефіциті ($M \pm m$, $n=8$)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	Контроль	2,36±0,33	4,27±0,43
2	Імунодефіцит (ІД)	1,70±0,08 $p < 0,05$	2,43±0,20 $p < 0,01$
3	ІД + «Біотрит»	1,40±0,06 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,70±0,30 $p < 0,01$ $p_1 > 0,3$
4	ІД + «Виноградний»	1,83±0,19 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$	3,64±0,38 $p > 0,2$ $p_1 < 0,05$

Примітки: див. табл. 4.11.

Таким чином, проведені нами дослідження стану слизової шлунку при експериментальному ІД показали розвиток гастропатії, про що свідчить підвищення рівня маркерів запалення та зниження рівня антиоксидантної системи. Причиною цього, мабуть, є дисбіоз, що розвивається на тлі ІД, про що свідчить ріст мікробного обсіменіння та ступеню дисбіозу. На користь цього говорять і результати впливу антидисбіотичних фітогелів на ступінь дисбіозу та на рівень запально-дистрофічних реакцій.

Враховуючи те, що гастропротекторний ефект фітогелів виявив себе при аплікації на СОПР, можна припускати, що в патогенезі гастропатії, яка розвивається при ІД, певну роль грає й стан ротової порожнини. На користь цього говорять і дані про персистенції *H. pylori* в ротовій порожнині [65, 73].

Висновки

1. Експериментальний преднізолоновий імунодефіцит викликає розвиток гастропатії, у патогенезі якої суттєву роль може грати дисбіоз.
2. Фітогелі, що містять поліфенольні речовини з проростків пшениці або листя винограду, мають антидисбіотичну та гастропротекторну дію у щурів з імунодефіцитом.

Матеріали, представлені в даному розділі, надруковано в наступних журналах:

1. 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.
2. Петренко А. А., Левицкий А. П. Гастропротекторное действие квертулина у крыс с токсическим гепатитом // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – v. 6, № 12. – P. 866-874.
3. Петренко А. А. Влияние фитопрепаратов на биохимические показатели слизистой желудка крыс с экспериментальным

иммунодефіцитом // Вісник морської медицини. – 2015. – № 2(67). – С. 82-87.

4. Петренко О. А., Петренко І. В., Левицький А. П. Гастропротекторна ефективність антидисбіотичних засобів у щурів з преднізолоновим імунодефіцитом // Вісник морської медицини. – 2016. – № 1(70). – С. 105-110.

РОЗДІЛ 5

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ФІТОГЕЛІВ, ЩО МІСТЯТЬ КВЕРЦЕТИН, ПРИ АХБТ

До комплексу засобів, що використовуються для антихелікобактерної терапії (АХБТ), входять антибіотики та інгібітори протонної помпи.

Побічною дією цих речовин є можливий розвиток дисбіозу, оскільки антибіотики часто використовуються для моделювання кишкового дисбіозу [208]. Оскільки при дисбіозі ми маємо не тільки змінення видового складу мікробів (різке зниження числа пробіотичних видів), але й цілком відчутну інтоксикацію (головним чином за рахунок ліпополісахариду), профілактика цього патологічного стану передбачає використання антидисбіотичних препаратів, спрямоване на відновлення численності пробіотичних видів і зниження ступеню мікробної інтоксикації [34].

5.1 Патологічні механізми гастропротекторної дії фітогелю «Квертулідон» при експериментальній АХБТ

Мукозо-адгезивні гелі являють собою желеподібну форму, що містить екстракти ряду рослин, різні біологічні активні речовини та призначені для покращення трофіки та функціональних властивостей слизових оболонок.

Розробка рецептури та дослідження мукозо-адгезивного гелю «Квертулідон» проведені в лабораторії біохімії ДУ «Інститут стоматології НАМН України» та ТОВ «Біохімтех».

Мета дослідження полягала в оцінці токсико-гігієнічних показників та у вивченні специфічної дії вказаного мукозо-адгезивного гелю.

Партію мукозо-адгезивного гелю «Квертулідон», яку отримано відповідно до ТУ У 20.4–13903778–032:2012, було вивчено в експерименті.

Рецептуру мукозо-адгезивного гелю «Квертулідон» наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Рецептура мукозо-адгезивного гелю «Квертулідон»

Найменування сировини	Вміст
1. Квертулін (добавка дієтична)	3,0 %
2. Імуномодулятор «Імудон» (у перерахунку на діючу речовину)	8 мг
3. Водно-спиртовий екстракт листя м'яти (масова доля спирту – 50,0 %, екстрактивних речовин – 5,0 %)	10,0 %
4. Натрій бензойнокислий	2,0 %
5. Карбоксиметилцелюлоза, натрієва сіль	4,0 %
6. Ментол	0,1 %
7. Вода дистильована	до 100,0

Дослідження мукозального гелю «Квертулідон» проведені відповідно до існуючих інструкцій. Окремі показники оцінювали, використовуючи методи, наведені в [105].

5.1.1 Оцінка гострої та підгострої токсичності гелю «Квертулідон» при введенні в шлунок

Дослідження гострої токсичності гелю проведені на 15 лабораторних мишах 3-місячного віку масою 20 г. Препарат вводили тваринам одноразово за допомогою орального зонду дозою 0,3 мл/тварина в наступних концентраціях, мг/кг: 5000, 2000. Кожну дозу досліджували на 5 тваринах. Контрольній групі інтрагастрально вводили воду. Миші не отримували їжу протягом ночі, що передувала випробуванню, та протягом 3-х годин після введення препарату. Спостереження за тваринами проводили впродовж 14 днів.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що введення в шлунок гелю не викликає помітних змін у поведінці мишей. Всі тварини залишилися живими. Індекс гострої токсичності склав 1 бал.

Вивчення підгострої токсичності проведено на білих щурах (вік 2-2,5 місяців, самиці та самці порівну). Гель «Квертулідон» вводили тваринам кожного дня натщесерце внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії дозою 0,5 г/кг. Контрольна група щурів отримувала внутрішньошлунково воду. Тривалість експерименту дорівнювала 60 діб.

Оцінку підгострої токсичності проводили за наступними показниками: приріст маси тварин за час експерименту, морфологічний склад крові, вміст білку та активність трансаміназ у сироватці крові, макро- та мікроскопічне дослідження внутрішніх органів.

Візуальне спостереження за щурами протягом усього експерименту не виявило відхилень від нормального фізіологічного стану. Поведінкові реакції, а також стан шерсті, шкіри, слизових оболонок залишалися нормальними. Результати, наведені в таблиці 5.2, показують, що ні у самців, ні у самиць, які отримували гель, не виявлено змінень у прирості маси тіла, відносної маси підшлункової залози та підщелепних слинних залоз.

Таблиця 5.2

Приріст маси тіла та відносна маса деяких органів щурів під впливом гелю «Квертулідон»

Групи	Приріст маси тіла, г	Маса, мг/г маси тіла		
		підшлункова залоза	селезінка	підщелепні слинні залози
С а м ц і				
Контроль	142,2±13,3	2,11±0,19	4,95±0,39	1,17±0,10
Дослід	159,0±12,7	2,17±0,12	5,11±0,32	1,28±0,09
С а м и ц і				
Контроль	120,3±10,7	2,38±0,21	4,59±0,32	1,15±0,11
Дослід	131,4±11,0	2,36±0,19	4,51±0,34	1,24±0,12

Результати досліджень складу периферичної крові при введенні гелю «Квертулідон» наведені в таблиці 5.3. Отримані дані свідчать про те, що досліджуваний препарат при тривалому введенні не завдає негативного впливу на гематологічні показники.

Про відсутність токсичної дії при тривалому введенні гелю «Квертулідон» судили також за вмістом білку та активністю деяких тканинспецифічних ферментів у сироватці крові (табл. 5.4).

Таблиця 5.3

Вплив хронічного введення гелю «Квертулідон» на гематологічні показники крові щурів

Показники	Контроль	Дослід
Гемоглобін, г/л	128,4±7,9	141,6±9,1 p>0,1
Еритроцити, x10 ¹² / л	5,0±0,2	5,2±0,2 p>0,3
Лейкоцитарна формула, %		
– еозінофіли	4,0	3,9
– паличкоподібні	3,3	3,2
– сегментоядерні	34,7	34,0
– лімфоцити	60,4	58,1
– моноцити	3,3	3,4

Таблиця 5.4

Вплив гелю «Квертулідон» на вміст білку та активність ферментів у сироватці крові щурів

Показники	Контроль	Дослід
Вміст білку, г/л	69,2±6,0	76,9±5,8
Катепсини, рН 3,5 нкат/л	6,11±0,64	7,10±0,71
Лужна фосфатаза, мк-кат/л	0,72±0,06	0,80±0,08
Аланінтрансамілаза, мк-кат/л	12,0±1,0	13,4±1,5
Аспартаттрансамілаза, мк-кат/л	20,4±1,5	21,2±1,8

Дослідження нешкідливості гелю «Квертулідон» були доповнені макроскопічним оглядом внутрішніх органів тварин, що проводився зраз після забою. У піддослідних щурів не були виявлені які-небудь відхилення від норми.

Завершальним етапом було морфологічне вивчення життєво важливих органів щурів: печінки, нирок, селезінки, серця, легень, шлунку. Проведені дослідження показали, що гель не надає токсичної дії на тканини досліджуваних органів.

Таким чином, в результаті проведених токсикологічних досліджень можна зробити висновок, що гель «Квертулідон» не має токсичного впливу при багаторазовому введенні на структуру та функцію життєво важливих органів та є майже нешкідливим.

На рецептуру «Квертулідон» отримано дозвіл Міністерства охорони здоров'я України (РЦ У 20.4-13903778-032/8:2015 від 10.04.2015 р. Висновок № 05.03.02-07/15522).

5.1.2 Специфічна дія гелю «Квертулідон»

Н. pylori є провідним фактором в етіології та патогенезі виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. Використання для ерадикації цього патогену різних схем антихелікобактерної терапії (АХБТ), що включає сильнодіючі антибіотики, викликає побічні ефекти, обумовлені розвитком дисбіозу, ураженням печінки та інших органів.

Метою цього дослідження стало визначення лікувальної профілактичної дії нового антидисбіотичного препарату «Квертулідон», що містить імуностимулятор імудон [166], пребіотик інουλін [125], біофлавоноїд кверцетин і цитрат кальцію.

В експерименті було використано 30 білих щурів лінії Вістар (самиці, 10 місяців, жива маса 300 ± 12 г), розподілених між 3 рівними групами: 1а - контроль (норма), 2-а + 3-а групи отримували *per os* щоденно АХБТ (омепразол дозою 1,3 мг/кг, амоксил дозою 50 мг/кг і кларитроміцин дозою 7,5 мг/кг) протягом 8 днів. Щури 3-ї групи додатково з першого дня досліду

отримували щоденно аплікації на слизову оболонку порожнину рота фітогелю «Квертулідон» (виробництво НВА «Одеська біотехнологія») дозою 0,5 мл на щура впродовж 11 днів.

Евтаназію тварин здійснювали на 12-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. У крові визначали вміст нейтрофілів і лімфоцитів [179] та розраховували лімфоцитарний індекс (співвідношення лімфоцити/нейтрофіли) [180].

У сироватці крові, в гомогенатах тканин (печінки, ясен, слизових щоки та шлунку) встановлювали рівень маркерів запалення [168]: вміст малонового діальдегіду, активність уреазі (показник мікробного обсіменіння) [172], активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету) бактеріологічним методом [173]. За співвідношенням відповідної активності уреазі та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким [175].

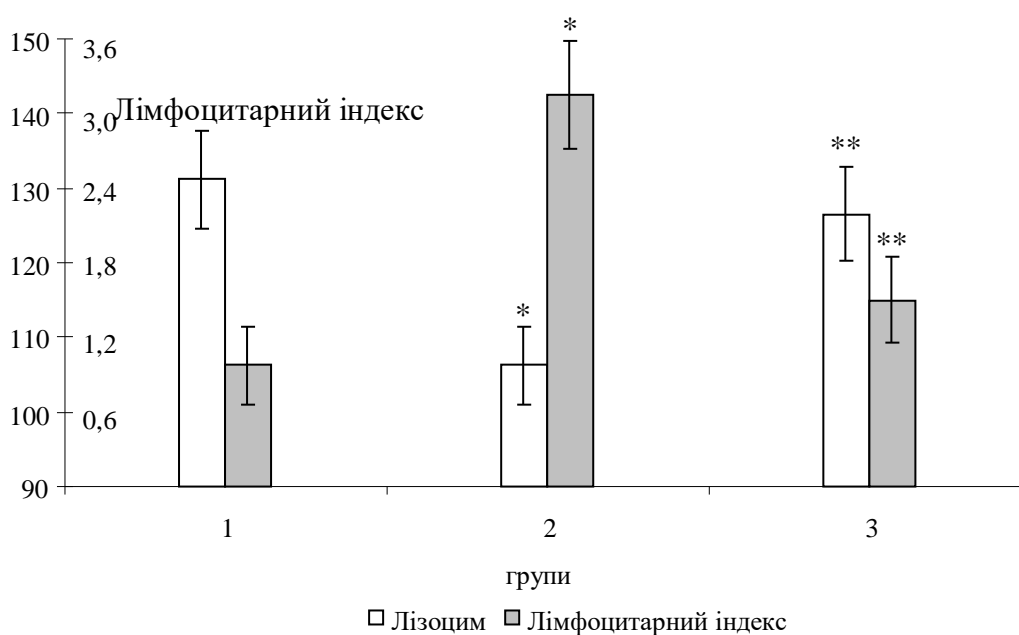


Рис. 5.1 - Вплив оральних аплікацій гелю «Квертулідон» (гр. 3) на активність лізоциму в сироватці крові та лімфоцитарний індекс крові щурів, які отримували АХБТ (гр. 2 і 3) * - $p < 0,05$ у порівнянні з гр. 1; ** - $p < 0,05$ у порівнянні з гр. 2

На рис. 5.1 зображено, як змінюються показники імунітету (лізоциму сироватки та лімфоцитарний індекс) після АХБТ і після аплікації гелю «Квертулідон».

З цих даних видно, що АХБТ викликає достовірне зниження активності лізоциму (на 18,3 %) і майже 3-разове збільшення лімфоцитарного індексу (головним чином за рахунок зниження числа нейтрофілів). Це свідчить про суттєве зниження після АХБТ рівня неспецифічного імунітету та певне посилення специфічного. Оральні аплікації гелю «Квертулідон» практично нормалізують рівень лізоциму та достовірно знижують лімфоцитарний індекс.

Таблиця 5.5

Вплив оральний аплікацій гелю «Квертулідон» на вміст МДА в тканинах щурів, які отримували АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

Тканини	Групи		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулідон
Сироватка крові, ммоль/л	$0,56 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,03$ $p < 0,05$	$0,60 \pm 0,03$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
Печінка, ммоль/кг	$20,7 \pm 3,0$	$33,9 \pm 3,1$ $p < 0,01$	$30,2 \pm 2,9$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
Шлунок, ммоль/кг	$9,5 \pm 0,5$	$11,6 \pm 1,1$ $p < 0,05$	$10,4 \pm 0,7$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$
Щока, ммоль/кг	$15,4 \pm 1,5$	$23,8 \pm 2,8$ $p < 0,05$	$18,9 \pm 2,5$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
Ясна, ммоль/кг	$13,2 \pm 1,2$	$19,2 \pm 1,5$ $p < 0,05$	$14,1 \pm 1,5$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$

Примітки: p – порівняно з гр. № 1; p_1 – порівняно з гр. № 2.

У таблицях 5.5 і 5.6 наведені результати визначення біохімічних маркерів запалення: МДА та еластази. З даних таблиці 5.5 видно, що вміст

МДА в тканинах достовірно зростає після АХБТ, а після оральних аплікацій препарату знижується, причому в сироватці крові та в яснах достовірно.

З таблиці 5.6 видно, що після АХБТ в усіх досліджуваних тканинах достовірно зростає рівень другого маркера запалення – активність еластази, яка достовірно в усіх тканинах знижується (аж до норми) після аплікацій гелю «Квертулідон».

Таблиця 5.6

Вплив оральних аплікацій гелю «Квертулідон» на активність еластази в тканинах щурів, які отримували АХБТ (M±m, n=10)

Тканини	Групи		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулідон
Сироватка крові, нкат/л	141 ± 8,8	177 ± 5,6 p < 0,05	149 ± 10 p > 0,3 p ₁ < 0,05
Печінка, нкат/кг	254 ± 6,0	306 ± 9 p < 0,01	258 ± 8 p > 0,3 p ₁ < 0,01
Шлунок, нкат/кг	67 ± 3	94 ± 3 p < 0,01	80 ± 5 p > 0,05 p ₁ < 0,05
Щока, нкат/кг	20 ± 2	28 ± 3 p < 0,05	21 ± 2 p > 0,3 p ₁ < 0,05
Ясна, нкат/кг	20 ± 1	33 ± 2 p < 0,01	23 ± 2 p > 0,1 p ₁ < 0,05

Примітки: див. табл. 5.5.

Ці дані свідчать про високу протизапальну ефективність оральних аплікацій антидисбіотичного препарату «Квертулідон».

У таблиці 5.7 наведені результати визначення біохімічного маркера мікробного обсіменіння – активності уреаз. З цих даних видно, що після АХБТ спостерігається підвищення активності уреаз на 17,6-134 %, а в сироватці крові навіть у 6,5 разів. Оральні аплікації гелю «Квертулідон»

знижують активність уреаз на 11-39 %, що свідчить про антимікробну дію квертулідону.

Таблиця 5.7

Вплив оральних аплікацій гелю «Квертулідон» на активність уреаз в тканинах щурів, які отримували АХБТ (M±m, n=10)

Тканини	Групи		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулідон
Сироватка крові, нкат/л	0,20 ± 0,01	1,30 ± 0,01 p < 0,001	1,20 ± 0,02 p < 0,001 p ₁ < 0,05
Печінка, нкат/кг	210 ± 20	320 ± 20 p < 0,05	240 ± 20 p > 0,3 p ₁ < 0,05
Шлунок, нкат/кг	106 ± 11	248 ± 15 p < 0,01	151 ± 18 p < 0,05 p ₁ < 0,01
Щока, нкат/кг	418 ± 42	648 ± 43 p < 0,01	567 ± 32 p < 0,05 p ₁ > 0,05
Ясна, нкат/кг	323 ± 23	380 ± 29 p > 0,05	339 ± 24 p > 0,3 p ₁ > 0,05

Примітки: див. табл. 5.5.

У таблиці 5.8 наведені результати визначення активності лізоциму, з яких видно, що в усіх тканинах після АХБТ достовірно знижується активність цього маркера неспецифічного імунітету (на 18-53%). Оральні аплікації гелю «Квертулідон» підвищують активність лізоциму на 20-58 %, що свідчить про наявність імуностимулюючих властивостей у цього препарату.

Результати визначення ступеню дисбіозу в тканинах щурів, які отримували АХБТ, наведені в таблиці 5.9, з якої видно, що в усіх досліджуваних тканинах ступінь дисбіозу зростає в 2,5-5 разів, що ще раз свідчить про продисбіотичну дію АХБТ. Оральні аплікації гелю в 1,4-1,8 рази знижують ступінь дисбіозу, особливо в слизовій шлунку.

Таблиця 5.8

Вплив оральних аплікацій гелю «Квертулідон» на активність лізоциму в тканинах щурів, які отримували АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

Тканини	Групи		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулідон
Сироватка крові, од/л	131 ± 8	107 ± 4 $p < 0,05$	126 ± 4 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
Печінка, од/кг	104 ± 12	41 ± 8 $p < 0,01$	53 ± 9 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$
Шлунок, од/кг	39 ± 7	19 ± 2 $p < 0,01$	30 ± 5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
Щока, од/кг	300 ± 40	140 ± 40 $p < 0,05$	240 ± 50 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$
Ясна, од/кг	151 ± 11	103 ± 10 $p < 0,05$	124 ± 11 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: див. табл. 5.5.

Таблиця 5.9

Вплив оральних аплікацій гелю «Квертулідон» на ступінь дисбіозу в тканинах щурів, які отримували АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

Тканини	Групи		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулідон
Сироватка крові	1,00 ± 0,10	4,01 ± 0,41 $p < 0,01$	1,50 ± 0,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
Печінка	1,00 ± 0,15	3,87 ± 0,35 $p < 0,01$	2,23 ± 0,24 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Шлунок	1,00 ± 0,15	5,10 ± 0,78 $p < 0,01$	1,35 ± 0,20 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
Щока	1,00 ± 0,25	3,39 ± 0,22 $p < 0,001$	1,59 ± 0,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
Ясна	1,00 ± 0,15	2,51 ± 0,33 $p < 0,05$	1,85 ± 0,24 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: див. табл. 5.5.

Таким чином, отримані нами дані ще раз підтверджують результати раніше проведених досліджень, що свідчать про розвиток дисбіозу та запалення після АХБТ, причому ці ускладнення мають генералізований характер.

Проведені дослідження впливу комплексного антидисбіотичного засобу «Квертулідон» показали його здатність надавати імуностимулюючу, антидисбіотичну та протизапальну дії, тим самим даючи підстави рекомендувати його застосування для профілактики ускладнень після АХБТ.

Висновки

1. Експериментальна антихелікобактерна терапія за даними біохімічних досліджень викликає розвиток імунодефіциту, дисбіозу та запалення в слизовій оболонці шлунку.

2. Оральні аплікації гелю «Квертулідон», що містить імудон, кверцетин, інουλін і цитрат кальцію, здійснюють гастропротекторну дію за рахунок зниження імунодефіциту та ступеня дисбіозу.

5.2 Порівняльна гастропротекторна дія фітогелів Квертулідону та Квертуліну при експериментальній АХБТ

Метою цього дослідження стало визначення ймовірної продисбіотичної дії АХБТ і можливих дисбіотичних порушень у слизовій шлунку, а також дослідження можливості їх профілактики за допомогою антидисбіотичних препаратів, що містять кверцетин. Ми зупинили свою увагу на двох комплексних препаратах – квертуліні (кверцетин + інουλін + цитрат кальцію) та квертулідоні (квертулін + імудон). Перший з них містить біофлавоноїд квертулін і пребіотик інουλін, а другий додатково містить імуностимулятор імудон.

Дослідження були проведені на 40 білих щурах лінії Вістар (самиці 10 місяців, середня жива маса 300 г), розподілених між 4 рівними групами: 1-а - контроль, 2-а, 3-а та 4-а групи отримували щоденно per os упродовж 8 днів АХБТ (суміш омепразолу, амоксилину та кларитроміцину) дозою омепразол 1,33 мг/кг, амоксил 50 мг/кг і кларитроміцин 7,5 мг/кг. 3-а група додатково отримувала оральні аплікації гелю «Квертулін» дозою 0,5 мл на щура протягом 12 днів, починаючи з першого дня досліду, а 4-а група отримувала оральні аплікації гелю «Квертулідон» у такому ж дозуванні. Гель «Квертулін» виробництва НВА «Одеська біотехнологія», ТУ 20.4-13903778-032:2012. Гель «Квертулідон» виробництва ТОВ «Біохітех», ТУ У 20.4-13903778-032:2012.

Евтаназію тварин здійснювали на 14-й день під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серцю. В крові визначали вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу, у гомогенаті слизової шлунку - активність уреазы (маркер мікробного обсіменіння), лізоциму (показник неспецифічного імунітету), рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність еластази. Крім того, визначали активність антиоксидантного ферменту каталази та за співвідношення активності каталази та вмісту МДА розраховувати антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ.

Визначали також активність пепсину по розщепленню гемоглобіну при рН 1,5 та зміні вмісту продуктів, які містять тирозин [171].

Ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким у слизовій шлунку розраховували за співвідношенням відповідної активності уреазы та лізоциму.

У таблиці 5.10 наведені результати визначення вмісту лейкоцитів і лейкоцитарної формули в крові щурів, які отримували АХБТ та оральний гель з квертуліном. З цих даних видно, що АХБТ викликає значні зміни в лейкоцитарній формулі: у 2 рази знижується доля нейтрофілів та у 1,5 рази збільшується доля лімфоцитів, що збільшує лімфоцитарний індекс

(співвідношення лімфоцити/нейтрофіли) в 3 рази. Спостерігається зниження доли моноцитів (на 30 %).

Оральні аплікації гелю «Квертулін» достовірно збільшують вміст лейкоцитів, в 1,5 рази збільшують долю нейтрофілів і у 2 рази знижують лімфоцитарний індекс. Ще більше знижується доля моноцитів (порівняно з нормою більше ніж у 2 рази) і достовірно знижується доля еозінофілів.

На відміну від квертуліну, квертулідон не підвищує суттєво вміст лейкоцитів, трохи знижує долю нейтрофілів і підвищує лімфоцитарний індекс, достовірно підвищує долю моноцитів і виявляє явну тенденцію до нормалізації доли еозінофілів.

Таблиця 5.10

Вплив гелів, що містять кверцетин, на вміст лейкоцитів і лейкоцитарну формулу крові щурів, які отримували АХБТ ($M \pm m$, все $n=10$)

№ п/п	Групи	Лейкоцити, г/л	Нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Л/Н	Моноцити, %	Еозінофіли, %
1	Контроль	13,3±0,3	42,4±1,0	45,2±1,6	1,07±0,05	8,8±0,5	3,2±0,3
2	АХБТ	14,0±0,3 $p > 0,05$	21,0±0,9 $p < 0,001$	66,0±2,8 $p < 0,01$	3,14±0,09 $p < 0,01$	6,2±0,9 $p < 0,05$	2,6±0,6 $p > 0,3$
3	АХБТ+ кверцетин	17,3±0,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	36,4±2,0 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	57,4±5,7 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,57±0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	4,2±0,6 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	2,0±0,5 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$
4	АХБТ+ квертулідон	14,9±0,8 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	31,2±2,0 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	58,6±1,3 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,5$	1,88±0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	7,4±1,0 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$ $p_2 < 0,05$	2,8±0,3 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,05$

Примітки: p – порівняно з гр. 1; p_1 – порівняно з гр. 2; p_2 – порівняно з гр. 3.

У таблиці 5.11 зображені змінення в слизовій шлунку активності уреаз та лізоциму, а також розрахована за цими показниками ступінь дисбіозу. Як видно, АХБТ достовірно (у 2,5 рази) збільшує активність уреаз, що свідчить про ріст мікробного обсіменіння.

Звертаємо увагу на ту обставину, що продуцентом уреазу є не тільки *H. pylori*, але й інші грам-від'ємні та умовно-патогенні мікроби. Тому судити про наявність *H. pylori* за рівнем уреазу не зовсім коректно.

Аплікації обох гелів достовірно знижують активність уреазу в слизовій шлунку, причому суттєвої різниці між двома препаратами немає.

Таблиця 5.11

Вплив гелів, що містять кверцетин, на активність уреазу, лізоциму та ступінь дисбіозу за Левицьким у слизовій оболонці шлунку щурів, які отримували АХБТ ($M \pm m$, все $n=10$)

№ п/п	Групи	Уреазу, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу
1	Контроль	$0,10 \pm 0,01$	39 ± 7	$1,00 \pm 0,15$
2	АХБТ	$0,25 \pm 0,02$ $p < 0,001$	19 ± 2 $p < 0,01$	$5,10 \pm 0,78$ $p < 0,01$
3	АХБТ+квертулін	$0,13 \pm 0,01$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	22 ± 4 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	$2,32 \pm 0,33$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	АХБТ+квертулідон	$0,15 \pm 0,02$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,3$	30 ± 5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$1,35 \pm 0,20$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Примітки: див. табл. 5.10.

На відміну від уреазу, активність лізоциму в слизовій шлунку щурів, які отримували АХБТ, знижується в 2 рази, що свідчить про суттєве зниження неспецифічного імунітету. Аплікація гелю «Квертулін» не завдають суттєвого впливу на активність лізоциму, тоді як аплікації «Квертулідону» достовірно (аж до норми) збільшують активність лізоциму, що свідчить про імуностимулюючу дію цього препарату (мабуть, за рахунок імудону).

Розрахована за відносною активністю уреазу та лізоциму ступінь дисбіозу за Левицьким у щурів, які отримували АХБТ, зростає більш ніж у 5

разів. Аплікації гелю «Квертулін» знижують її більш ніж у 2 рази, однак не повертають до норми, тоді як аплікації гелю «Квертулідон» знижують ступінь дисбіозу в 3,8 разів, практично повертаючи його до норми. Це свідчить про більш сильну антидисбіотичну дію гелю «Квертулідон».

У таблиці 5.12 наведені результати визначення в слизовій шлунку рівня маркерів запалення: МДА та еластази. Видно, що обидва показники зростають (правда, достовірно лише активність еластази). Підвищення рівня маркерів запалення свідчить про розвиток запалення в слизовій шлунку (гастрит?) під впливом АХБТ. Аплікації гелів знижують обидва показники запалення (правда, достовірно лише еластазу), та суттєвих відмін у дії двох гелів не виявлено.

Таблиця 5.12

Вплив гелів, що містять кверцетин, на рівень біохімічних маркерів запалення в слизовій оболонці шлунку щурів, які отримували АХБТ (M±m, все n=10)

№ п/п	Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1	Контроль	9,5±0,5	0,067±0,003
2	АХБТ	11,6±1,2 p > 0,05	0,094±0,03 p < 0,01
3	АХБТ+квертулін	10,4±0,8 p > 0,3 p ₁ > 0,3	0,078±0,007 p > 0,05 p ₁ < 0,05
4	АХБТ+квертулідон	10,4±0,8 p > 0,3 p ₁ > 0,3 p ₂ = 1,0	0,080±0,05 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,5

Примітки: див. табл. 5.10.

У таблиці 5.13 зображено змінення в слизовій шлунку активності каталази та індексу АПІ. Видно, що АХБТ достовірно знижує й активність каталази та індекс АПІ, що свідчить про порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних систем на користь других.

Аплікації гелів підвищують обидва показники (однак, достовірно, лише квертулін), при цьому обидва показники після впливу препаратів достовірно не відрізняються від норми. Важливо відмітити, що і дії обох препаратів суттєво не відрізняється одна від одної.

Таблиця 5.13

Вплив гелів, що містять кверцетин, на активність каталази та індекс АПІ в слизовій оболонці шлунку щурів, які отримували АХБТ (M±m, все n=10)

№ п/п	Група	Каталаза, мкат/кг	АПІ
1	Контроль	3,45±0,11	3,63±0,28
2	АХБТ	2,90±0,08 p < 0,01	2,50±0,20 p < 0,05
3	АХБТ+квертулін	3,52±0,09 p > 0,4 p ₁ < 0,05	3,39±0,31 p > 0,3 p ₁ < 0,05
4	АХБТ+квертулідон	3,17±0,20 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	3,05±0,27 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,3

Примітки: див. табл. 5.10.

У таблиці 5.14 наведені результати встановлення в слизовій шлунку активності пепсину. З цих даних видно, що АХБТ суттєво (в 1,7 рази) збільшує активність пепсину. Обидва гелі знижують активність пепсину, однак не повертають її до норми. Та знову, обидва препарати мало відрізняються один від одного за своєю здатністю знижувати активність пепсину.

Таким чином, проведені дослідження показали, що АХБТ суттєво змінює спрямованість імунітету, збільшуючи лімфоцитарний (специфічний) та знижуючи нейтрофільний (неспецифічний). Наслідком цього є розвиток дисбіозу, на тлі якого відбуваються запально-дистрофічні процеси (розвиток

гастриту?) та знижується рівень захисних систем (неспецифічного імунітету та антиоксидантної системи).

Таблиця 5.14

Вплив гелів, що містять кверцетин, на активність пепсину в слизовій оболонці шлунку щурів, які отримували АХБТ ($M \pm m$, все $n=10$)

№ п/п	Група	Пепсин, мк-кат/кг
1	Контроль	$25,7 \pm 1,7$
2	АХБТ	$43,7 \pm 2,1$ $p < 0,001$
3	АХБТ+квертулін	$35,2 \pm 3,7$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	АХБТ+квертулідон	$37,2 \pm 3,6$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,5$

Примітки: див. табл. 5.10.

Оральні аплікації гелів, що містять антидисбіотичні засоби (кверцетин, інουλін), суттєво покращують стан слизової шлунку (зменшують ступінь дисбіозу, рівень маркерів запалення та збільшують рівень захисних систем - неспецифічного імунітету та антиоксидантної системи). Відмінність препаратів полягає в тому, що квертулідон (за рахунок імудону) більшою мірою стимулює неспецифічний імунітет і показує більш високу антидисбіотичну активність.

Що стосується виявленого нами суттєвого збільшення в слизовій шлунку активності пепсину, то це можна розглядати не стільки як позитивний, скільки негативний фактор, що свідчить про посилення протеолітичного і, отже, ульцерогенної дії.

На підставі отриманих нами даних потрібно вважати доцільним застосування антидисбіотичної профілактики про проведенні АХБТ.

Висновки

1. АХБТ викликає зниження рівня неспецифічного імунітету та антиоксидантного захисту, що призводить до розвитку в слизовій оболонці шлунку дисбіозу.

2. На цьому дисбіотичному тлі розвивається запалення в слизовій оболонці шлунку.

3. Оральні аплікації антидисбіотичних гелів, що містять кверцетин («Квертулін» і «Квертулідон»), посилюють неспецифічний імунітет, підвищують рівень антиоксидантного захисту і тим самим знижують ступінь дисбіозу та запалення.

4. «Квертулідон», що відрізняється від «Квертуліну» тим, що містить додатково імудон, посилює більшою мірою імунітет та надає більш сильну антидисбіотичну дію.

5. АХБТ підвищує в слизовій оболонці шлунку активність пепсину, яка знижується під впливом оральних гелів, що містять кверцетин.

Матеріали, представлені в даному розділі, надруковано в наступних джерелах:

1. 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.

2. Шухтина И. Н., Петренко А. А., Успенский О. Е., Гоженко А. И. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон» // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – v. 6, № 6. – P. 619-628.

3. Левицкий А. П., Петренко А. А., Успенский О. Е. Стоматогенная профилактика дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших

антихеликобактерную терапию // Вісник стоматології. – 2018. – т. 27, № 1(102). – С. 2-7.

РОЗДІЛ 6

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ОРАЛЬНИХ АПЛІКАЦІЙ КВЕРТУЛІНУ ТА ЦИТОФЛАВІНУ В ЩУРІВ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

При залізодефіцитній анемії виникає тканинна гіпоксія, яка визначає характер патологічних змін в усіх тканинах й органах [218, 219]. Для усунення патогенної дії гіпоксії приймають антигіпоксанти [220-224]. Одним з антигіпоксантів є цитофлавін, що містить янтарну кислоту, вітаміни РР і В₂, а також інозин [225, 226].

Метою цього дослідження стало встановлення гастропротекторної дії оральних аплікацій пасти, що містить цитофлавін, при залізодефіцитній анемії. В якості порівняння було використано препарат «Квертулінгель».

Досліди були проведені на 28 білих щурах лінії Вістар (самиці, 4 місяці, середня жива маса 198 ± 12 г), розподілених між 4 рівними групами: 1-а - контроль (норма), отримувала стандартний раціон; 2-а, 3-а та 4-а групи отримували залізодефіцитний раціон (ЗДР) [192] (табл. 6.1). Щури 3-ї групи з першого дня дослідження отримували оральні аплікації гелю «Квертулін» дозою 0,5 мл на щура. Щури 4-ї групи з першого дня дослідження отримували оральні аплікації пасти, що містить цитофлавін, дозою 0,5 мл на щура. Склад пасти: цитофлавін – 40 мг, хлоргексидин і метронідазол по 5 мг, біла глина – 40 мг. Тривалість дослідження склала 22 дні.

Умертвіння тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. У крові визначали число еритроцитів і вміст гемоглобіну [179]. У шлунку після промивання фізрозчином зіскрібали слизову оболонку. У гомогенаті слизової визначали активність уреаз (показник вмісту *H. pylori* та ряду інших мікробів [172]), активність еластази (біохімічного маркера запалення) [170]. Крім того

визначали активність антиоксидантного ферменту каталази [174], вміст кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) [169], та за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [168].

Таблиця 6.1

Склад стандартного та залізодефіцитного раціонів для щурів (г/кг)

Компонент раціону	Нормальний раціон	Залізодефіцитний раціон (ЗДР)
Крохмаль кукурудзяний	610	610
Соевий шрот	150	150
Овальбумін	50	50
Цукор	90	90
Соняшникова олія	50	50
Мінеральна суміш	40	–
Мінеральна суміш без заліза	–	40
Вітамінна суміш	10	10

У таблиці 6.2 наведені результати досліджень числу еритроцитів і вмісту гемоглобіну в крові щурів, які отримували ЗДР, ЗДР + Квертулін або ЗДР + пасту з цитофлавіном. Видно, що в щурів, які отримували ЗДР, знижується й число еритроцитів на 29 % і відмічається явна тенденція до зниження вмісту гемоглобіну (на 17 %). Це дає підставу вважати, що вживання ЗДР призводить до розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) [167]. Оральні аплікації гелю «Квертулін» або пасти з цитофлавіном декілька підвищують число еритроцитів і майже нормалізують рівень гемоглобіну.

У таблиці 6.3 наведені результати встановлення в слизовій шлунку щурів активності уреазы та еластази. З цих даних видно, що в щурів з ЗДА зростає активність уреазы (проте $p > 0,05$), що може вказувати, в якійсь мірі, на тенденцію до росту мікробного обсіменіння слизової шлунку.

Вплив цитофлавіну на гематологічні показники щурів, які отримували залізодефіцитний раціон (ЗДР) ($M \pm m$, $n=7$ в усіх групах)

№№ пп	Групи	Еритроцити, $\times 10^9$	Гемоглобін, г/л
1	Контроль (норма)	$6,3 \pm 0,2$	$160 \pm 8,5$
2	ЗДР	$4,5 \pm 1,0$ $p < 0,05$	$133,5 \pm 14,6$ $p > 0,05$
3	ЗДР+Квертулін-гель	$5,6 \pm 0,2$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$187 \pm 18,9$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	ЗДР+цитофлавін	$5,2 \pm 0,7$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$ $p_2 > 0,3$	$158,5 \pm 6,8$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Вплив цитофлавіну на рівень уреазы та еластази в слизовій оболонці шлунку щурів із ЗДР ($M \pm m$, $n=7$ в усіх групах)

№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Еластаза, мк-кат/кг
1	Контроль (норма)	$2,21 \pm 0,25$	$143,8 \pm 11,5$
2	ЗДР	$2,58 \pm 0,20$ $p > 0,05$	$188,2 \pm 11,2$ $p < 0,05$
3	ЗДР+Квертулін-гель	$2,65 \pm 0,62$ $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	$148,4 \pm 14,5$ $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$
4	ЗДР+цитофлавін	$1,80 \pm 0,24$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$117,5 \pm 7,6$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$

Квертулін не впливав на цей показник, тоді як оральні аплікації пасти з цитофлавіном достовірно знижують активність уреазы, що може свідчити про сприятливу дію цитофлавіну на слизову шлунку. Більш показовими є результати встановлення активності еластази (маркеру запалення): активність

еластази достовірно зростає у щурів з ЗДА (на 31 %), а під впливом квертуліну та цитофлавіну знижується на 21 % і 38 % відповідно.

У таблиці 6.4 зображено змінення в слизовій шлунку активності каталази, вмісту МДА та індексу АПІ. З цих даних видно, що при ЗДА кілька зростає активність каталази (проте $p > 0,05$) і достовірно знижується рівень МДА (на 33 %), що може свідчити про зниження інтенсивності перекисного окислення. Індекс АПІ при ЗДА збільшується на 60 %, тим самим свідчить про превалювання антиоксидантних процесів над оксидантними. Аплікації пасти з цитофлавіном ще більше збільшують активність каталази (на 26 % у порівнянні з контролем і на 18 % у порівнянні з групою № 2). Ймовірно, саме збільшення антиоксидантної активності призводить до значного зниження вмісту МДА та, отже, до зниження інтенсивності перекисного окислення ліпідів [169]. В результаті цього індекс АПІ зростає у 2,8 рази порівняно з нормою і в 1,8 рази порівняно з групою № 2. Квертулін-гель більшою мірою знижує вміст МДА і тим самим більше ніж цитофлавін збільшує індекс АПІ (проте $p > 0,05$).

Таблиця 6.4

Вплив цитофлавіну на рівень каталази, МДА та антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ в слизовій оболонці шлунку щурів із ЗДР (M±m, n=7 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	МДА, ммоль/кг	АПІ
1	Контроль (норма)	3,76±0,11	24,17±1,25	1,56±0,15
2	ЗДР	4,02±0,14 $p > 0,05$	16,12±1,04 $p < 0,05$	2,49±0,27 $p < 0,05$
3	ЗДР+Квертулін-гель	4,15±0,11 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	8,24±0,86 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	5,04±0,37 $p < 0,0001$ $p_1 < 0,01$
4	ЗДР+цитофлавін	4,74±0,08 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	10,84±1,12 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	4,37±0,39 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Таким чином, утримання тварин на ЗДР призводить до розвитку залізодефіцитної анемії, збільшенню мікробного обсіменіння слизової шлунку, розвитку в ній запалення (гастрит?). Збільшення в слизовій шлунку рівня антиоксидантного захисту можна розглядати як захисну реакцію організму, яка суттєво зростає під впливом оральних аплікацій пасти, що містить цитофлавін. Оскільки квертулін і цитофлавін не містить заліза, можна вважати, що їх лікувальний ефект обумовлено зниженням патогенної дії гіпоксії за рахунок активізації окислювальних процесів під впливом енерготропних речовин, що входять до складу цитофлавіну та квертуліну.

Висновки

1. Утримання щурів на залізодефіцитному раціоні викликає розвиток залізодефіцитної анемії та гастриту.
2. Адаптоген цитофлавін, який містить янтарну кислоту та вітаміни, що застосовується у вигляді оральних аплікацій, надає гастропротекторну дію, не поступаючись в цьому квертуліну.

Матеріали, представлені в даному розділі, надруковано в наступному журналі:

1. Петренко А. А., Воловик И. А., Левицкий А. П. Гастропротекторное действие оральных аппликаций цитофлавина у крыс с железодефицитной анемией // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3(72).– С.37-41.

РОЗДІЛ 7
СТОМАТОГЕННА ДІЯ АДРЕНАЛІНУ, КВЕРТУЛІНУ І
ЛІЗОЦИМА-ФОРТЕ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ
ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ

7.1 Біохімічні дослідження впливу адреналіну і квертуліну

Відомий вплив вегетативної нервової системи на шлунок, зокрема, стимуляція шлункової секреції під дією *n. vagus* [46, 237]. Відомо також, що медіатори симпатичної нервової системи секретуються слинними залозами [238, 239]. Встановлено, що екстирнація підщелепних залоз у щурів викликає ульцерогенну дію на шлунок [240].

Метою даного розділу роботи стало визначення впливу адреналіну, адреноблокаторів та квертуліну на стан слизової оболонки шлунка щурів, у яких викликали дисбіоз за допомогою лінкоміцина [241]. Останній вводили з питною водою в дозі 60 мг/кг на протязі перших 5 днів досліду. Адреналін, адреноблокатори та квертулін використовували у вигляді мукозо-адгезивних гелів, склад яких представлено у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Дози використаних засобів у вигляді гелів

Гелі	Діючий фактор	Доза, мг/кг
Адреналін	Епінефрін гідротартрат	0,36
Адреноблокатори	Зоксон	0,1
	Ніцерголін	0,4
	Сібазон	0,1
Квертулін	Кверцетин	0,34
	Інулін	12
	Цитрат кальцію	8

Гелі з вмістом біологічно активних речовин вводили у вигляді аплікацій на ясна в дозі 0,5 мл на щура.

В роботі було використано 35 білих щурів лінії Вістар (самиці, 12 місяців, середня жива маса 310 ± 15 г), яких було поділено у 5 рівних груп: 1-а – контроль, 2-а – дисбіоз, який викликали за допомогою лінкоміцина, 3-я – дисбіоз + адреналін у вигляді оральної аплікації, 4-а – дисбіоз + адреноблокатори, також у вигляді оральної аплікації і 5-а група з дисбіозом отримувала аплікації геля «Квертулін».

Тривалість досліду склала 10 днів.

Після евтаназії тварин в слизовій оболонці шлунка (СОШ) визначали активність уреаз, лізоцима, каталази, еластази і вміст МДА. За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ, а за співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоцима розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким.

В таблиці 7.2 показано рівень уреаз і лізоцима в СОШ щурів, у яких відтворювали дисбіоз і робили оральні аплікації гелів з адреналіном, адреноблокаторами або квертуліном. Як видно з цих даних, за умов дисбіозу майже втричі зростає активність уреаз, що свідчить про зростання чисельності бактерій, і на 35 % знижується активність лізоцима, який є фактором неспецифічного антимікробного захисту. Застосування гелю адреналіна дещо знижує активність уреаз, але вдвічі збільшує активність лізоцима. Введення адреноблокаторів проявляє тенденцію до зниження активності уреаз і лізоцима, однак в обох випадках $p > 0,05$. Аплікації геля з квертуліном достовірно знижують рівень уреаз і достовірно підвищують активність лізоцима.

Активність уреазы і лізоцима в слизовій оболонці шлунка щурів з експериментальним дисбіозом та при стоматогенній дії адреналіну, адреноблокаторів і квертуліну

№№ пп	Групи	Уреазы, мк- кат/кг	Лізоцим, од/кг
1	Контроль	0,20±0,04	118±10
2	Дисбіоз	0,58±0,10 p<0,05	77±8 p<0,05
3	Дисбіоз + адреналін	0,47±0,09 p<0,05 p ₁ >0,3	153±12 p<0,05 p ₁ <0,01
4	Дисбіоз + адреноблокатори	0,37±0,11 p>0,05 p ₁ >0,05	94±9 p>0,05 p ₁ >0,05
5	Дисбіоз + Квертулін	0,26±0,06 p>0,05 p ₁ <0,05	129±11 p>0,3 p ₁ <0,05

Примітки: p – в порівнянні з гр. 1, p₁ – в порівнянні з гр. 2.

На рисунку 7.1 представлено результати визначення ступіня дисбіоза в СОШ. Видно, що у щурів, які отримували лінкоміцин, ступінь дисбіозу зростає в 4,5 разів. Оральні аплікації гелів знижують ступінь дисбіозу, причому в найбільшій мірі квертулін.

В таблиці 7.3 представлено результати визначення в СОШ активності каталази та індексу АПІ. Видно, що за умов дисбіозу достовірно знижується активність каталази та індекс АПІ, при застосуванні адреналіну або квертуліну ці показники достовірно зростають, в той же час аплікації адреноблокаторів суттєво не вплинули на рівень каталази і індексу АПІ.

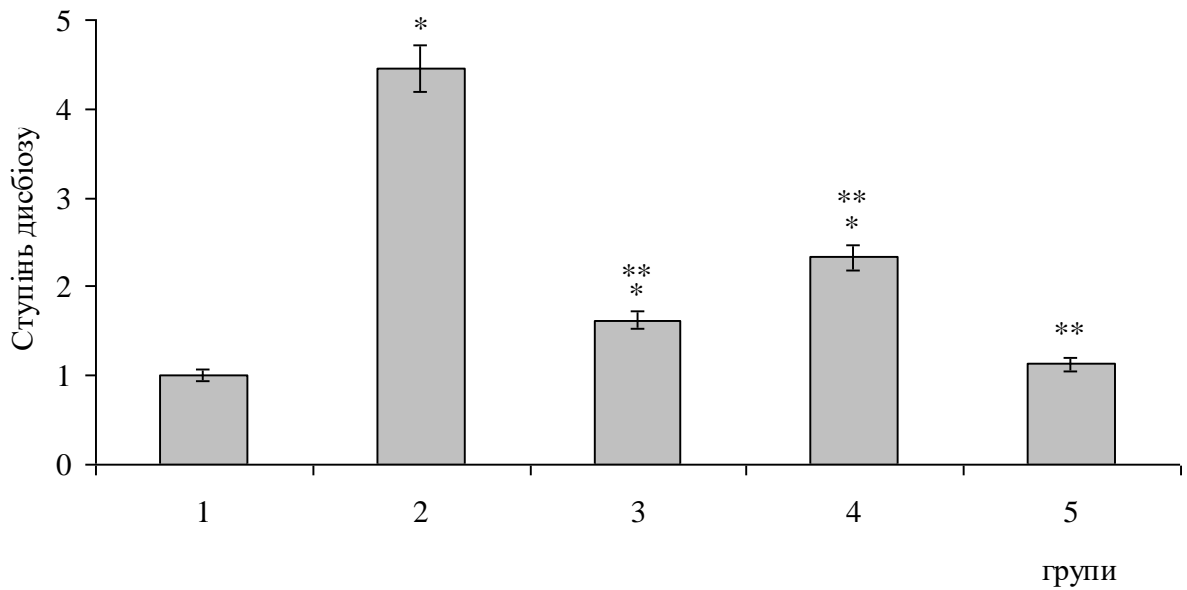


Рис. 7.1 - Ступінь дисбіоза в СОШ щурів з експериментальним дисбіозом (2-5) та при стоматогенній дії адреналіну (3), адреноблокаторів (4) і квертуліну (5); * – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. й; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гр. 2

Таблиця 7.3

Активність каталази та індекс АПІ в слизовій оболонці шлунка щурів з експериментальним дисбіозом та при стоматогенній дії адреналіну, адреноблокаторів і квертуліну

№№ пп	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ
1	Контроль	4,07±0,14	4,24±0,10
2	Дисбіоз	3,01±0,13 $p < 0,01$	2,45±0,09 $p < 0,01$
3	Дисбіоз + адреналін	3,79±0,13 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,75±0,11 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$
4	Дисбіоз + адреноблокатори	3,37±0,12 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,42±0,08 $p < 0,01$ $p_1 > 0,5$
5	Дисбіоз + Квертулін	3,99±0,13 $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$	3,69±0,12 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$

Примітки: див. табл. 7.2.

В таблиці 7.4 представлено результати визначення рівня біохімічних маркерів запалення. Видно, що за умов дисбіозу достовірно зростають обидва показники. Введення адреналіна достовірно, майже до норми, знижує ці показники, на відміну від адреноблокаторів, які їх збільшують. Квертулін знижує ці показники в порівнянні з групою № 2, однак в обох випадках $p > 0,05$.

Таким чином, можна зробити висновок, що адреналін здійснює на СОШ в умовах дисбіозу позитивну дію: знижує ступінь дисбіозу за рахунок підвищення активності лізоцима, збільшує рівень антиоксидантного захисту і виявляє антизапальну дію. Ефекти, що подібні до дій адреналіну викликає квертулін, але адреноблокатори виявляють в певній мірі прозапальну дію, не впливають суттєво на антиоксидантний захист і в меншій мірі знижують ступінь дисбіозу в СОШ.

Таблиця 7.4

Рівень маркерів запалення в слизовій оболонці шлунка щурів з експериментальним дисбіозом та при стоматогенній дії адреналіну, адреноблокаторів і квертуліну

№№ пп	Групи	Еластаза, мк- кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	41,2±2,7	9,6±0,7
2	Дисбіоз	73,5±5,8 $p < 0,01$	12,3±0,8 $p < 0,05$
3	Дисбіоз + адреналін	55,5±3,8 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	10,1±0,6 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
4	Дисбіоз + адреноблокатори	89,7±7,5 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	13,9±1,1 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
5	Дисбіоз + Квертулін	61,3±4,6 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	10,8±0,7 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: див. табл. 7.2.

7.2 Біохімічні дослідження впливу квертуліну і лізоцима-форте

Нами встановлено, що при дії різних патогенних чинників на організм спостерігається суттєве зниження активності лізоцима (див. розділи 3, 4, 5 і 6), причому не тільки в слизовій оболонці шлунка, але й в усіх інших органах. На цій підставі, враховуючи важливу роль лізоциму в неспецифічному імунитеті [173, 267], нами було розроблено рецептуру полівалентного антидисбіотичного засобу з вмістом не тільки біофлавоноїда кверцетина і пребіотика інуліна, але й з вмістом лізоцима [269]. Цей препарат отримав назву лізоцим-форте і виявив лікувально-профілактичну дію на стан тканин ротової порожнини, печінки і кишечника щурів в умовах експериментальної патології [270].

Метою даного підрозділу роботи стало дослідження гастропротекторної ефективності лізоцима-форте при експериментальному дисбіозі у щурів. В якості препарату порівняння був обраний квертулін.

Досліди було проведено на 24 білих щурах лінії вістар (самці, 7-8 місяців, жива маса 235 ± 15 г), яких було поділено на 4 рівні групи: 1-а – контроль, 2-а, 3-я і 4-а групи отримували з питною водою антибіотик лінкоміцин (60 мг/кг щоденно) на протязі перших 5 днів.

Щурі 3-ої групи отримували *per os* квертулін в дозі 300 мг/кг щоденно, починаючи з першого дня по 15-й.

Щурі 4-ої групи отримували *per os* лізоцим-форте в дозі 300 мг/кг з 1-го по 15-й день досліджу.

Після евтаназії тварин на 16-й день в гомогенаті слизової оболонки шлунка щурів визначали активність еластази, каталази, уреаз, лізоцима, вміст МДА і розраховували індекс АПІ та ступінь дисбіозу.

В таблиці 7.5 представлено результати визначення в слизовій оболонці шлунка рівня маркерів запалення, а саме активність еластази і вміст МДА. З

цих даних видно, що у щурів з дисбіозом достовірно зростає активність еластази (на 79 %) і вміст МДА (на 62 %). Введення квертуліну достовірно знижує обидва показники, однак не поаертає їх до рівня контролю. На відміну від квертуліну, лізоцим-форте практично нормалізує обидва маркера запалення.

В таблиці 7.6 представлено результати визначення в слизовій оболонці шлунка активності антиоксидантного фермента каталази та антиоксидантно-прооксидантного індекса АПІ. Видно, що у щурів з дисбіозом активність каталази знижується на 24,5 %, а індекс АПІ в 2,1 разів, що свідчить про порушення балансу антиоксидантних і прооксидантних систем на користь останніх.

Обидва засоби нормалізують активність каталази і суттєво підвищують індекс АПІ, причому достовірних відмін в підвищенні індексу АПІ для обох препаратів немає.

Таблиця 7.5

Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці шлунка щурів з експериментальним дисбіозом (n=6 в усіх групах)

№№ гп	Групи	Еластаза, мк- кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	62,3±2,5	8,6±0,3
2	Дисбіоз (Д)	111,4±3,8 p<0,01	13,9±0,5 p<0,01
3	Дисбіоз + квертулін	89,2±4,0 p<0,05 p ₁ <0,05	9,8±0,4 p<0,05 p ₁ <0,05
4	Дисбіоз + лізоцим-форте	71,1±3,4 p>0,05 p ₁ <0,01; p ₂ <0,05	9,0±0,4 p>0,3 p ₁ <0,05; p ₂ >0,05

Примітки: p – в порівнянні з гр. 1, p₁ – в порівнянні з гр. 2, p₂ – в порівнянні з гр. 3.

В таблиці 7.7 представлено результати визначення в слизовій оболонці шлунка активності уреазі, лізоцима і ступеня дисбіозу. З цих даних видно, що у щурів з дисбіозом активність уреазі зростає в 2,5 разів, що свідчить про зростання бактеріального обсіменіння. Обидва засоби знижують активність уреазі (правда, для квертуліну $p > 0,05$). Активність лізоцима, навпаки, у щурів з дисбіозом суттєво знижується, а під дією засобів нормалізується.

Таблиця 7.6

Вплив антидисбіотичних засобів на активність каталази та індекс АПІ в слизовій оболонці шлунка щурів з експериментальним дисбіозом (n=6 в усіх групах)

№№ пп	Групи	Каталаза, ммоль/кг	АПІ
1	Контроль	5,18±0,24	6,02±0,31
2	Дисбіоз (Д)	3,91±0,30 $p < 0,01$	2,81±0,29 $p < 0,01$
3	Дисбіоз + квертулін	4,86±0,35 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	4,96±0,30 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
4	Дисбіоз + лізоцим-форте	4,73±0,38 $p > 0,2$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,5$	5,25±0,43 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,3$

Примітки: див. табл. 7.5.

Розрахована за цими показниками ступінь дисбіозу (табл. 7.7) зростає у щурів з дисбіозом у 4 рази і достовірно знижується при застосуванні квертуліну (в 2 рази) і більш ніж у 3 рази при застосуванні лізоцима-форте.

Такимчином, використання полівалентного антидисбіотичного засобу з вмістом лізоцима значно підвищило лікувально-профілактичну ефективність квертуліну.

Препарат «Лізоцим-форте» випускається НВА «Одеська біотехнологія» у відповідності до ТУ У 10.8-37420386-004:2016.

Вплив антидисбіотичних засобів на активність уреазы, лізоцима і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці шлунка щурів з експериментальним дисбіозом (n=6 в усіх групах)

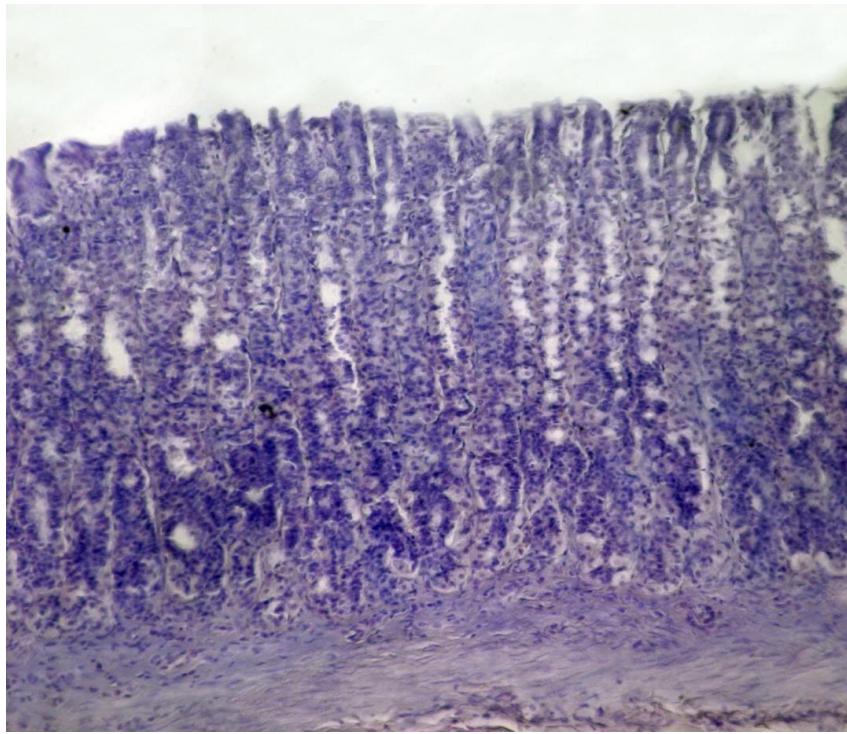
№№ пп	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу
1	Контроль	0,90±0,16	102±12	1,00±0,16
2	Дисбіоз (Д)	2,41±0,33 p<0,01	67±10 p<0,05	4,06±0,52 p<0,01
3	Дисбіоз + квертулін	1,57±0,28 p>0,05 p ₁ >0,05	88±13 p>0,3 p ₁ >0,05	2,02±0,23 p<0,05 p ₁ <0,05
4	Дисбіоз + лізоцим-форте	1,11±0,22 p>0,3 p ₁ <0,05; p ₂ >0,3	96±12 p>0,5 p ₁ >0,05; p ₂ >0,3	1,31±0,20 p>0,1 p ₁ <0,01; p ₂ <0,05

Примітки: див. табл. 7.5.

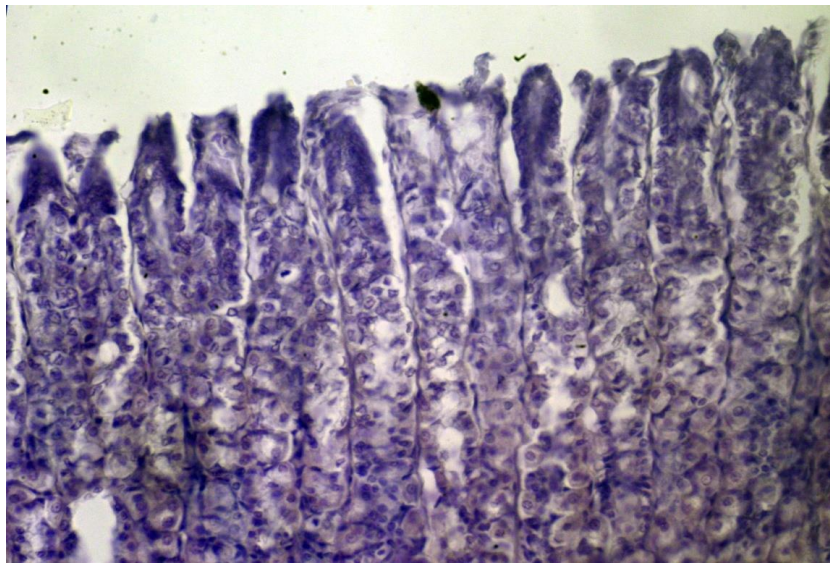
7.3. Гістологічні дослідження

7.3.1. Контроль

Будова слизової оболонки і підслизового шару шлунку щурів у інтактних тварин звичайне. Чітко диференціюються ямки і клітинні елементи епітелію. У стромі не визначається запальної інфільтрації (рис. 7.2).



а



б

Рис. 7.2. Слизова оболонка шлунку інтактних тварин в нормі. а – будова всіх шарів слизової і підслизової оболонок шлунку (гематоксилін-еозін; х 70); б – особливості будови слизової оболонки шлунку в ділянці ямки (гематоксилін-еозін; х 160)

7.3.2 Адреналін-гель

Морфологічні зміни епітелію слизової оболонки шлунку експериментальних щурів в пілоричному відділі представлені вакуольною дегенерацією клітин покривного епітелію з формуванням псевдокіст, дегенерацією і некрозом епітеліальних клітин з їх ексфоціацією. Зменшується кількість парієтальних клітин. У базальній частині залоз визначається зменшення кількості зімогенних клітин. Ознак утворення виразки епітелію і запальної інфільтрації не визначається (рис. 7.3).

7.3.3. Лінкоміцин + адреналін-гель.

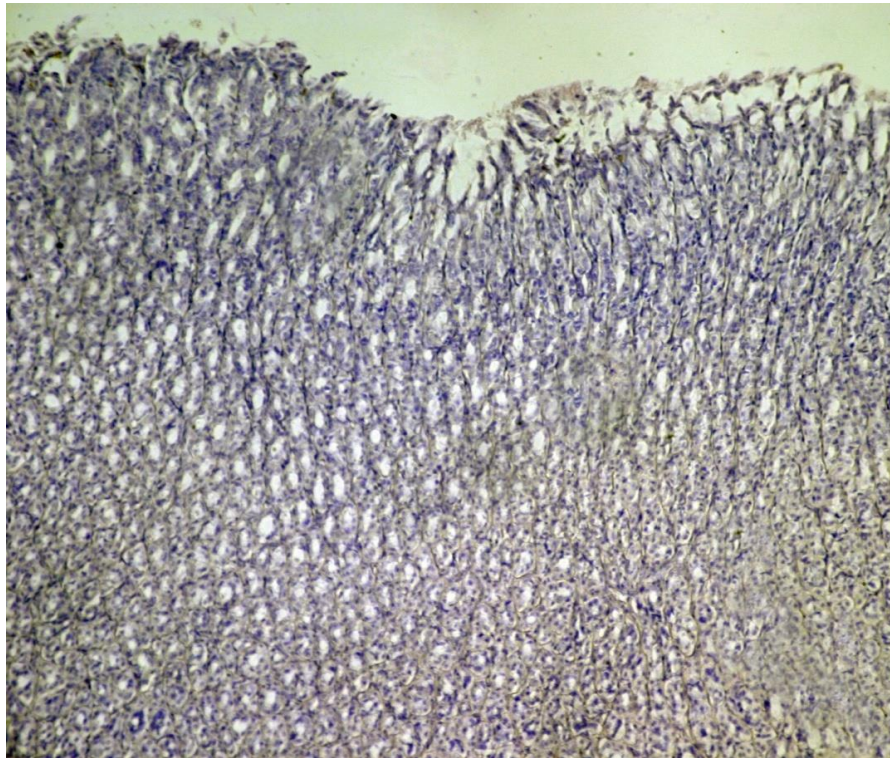
Патоморфологічні зміни аналогічні по проявах і мірі вираженості змінам, виявленим при використанні адреналін-гелю. Відмічається вакуолізація і ексфоціація поверхневих клітин слизової оболонки шлунку. При цьому утворюються ділянки порушення архітекtonіки ямок слизової, гіперхромія частини парієтальних клітин (рис. 8.4).

7.3.3. Лінкоміцин + адреналін-гель.

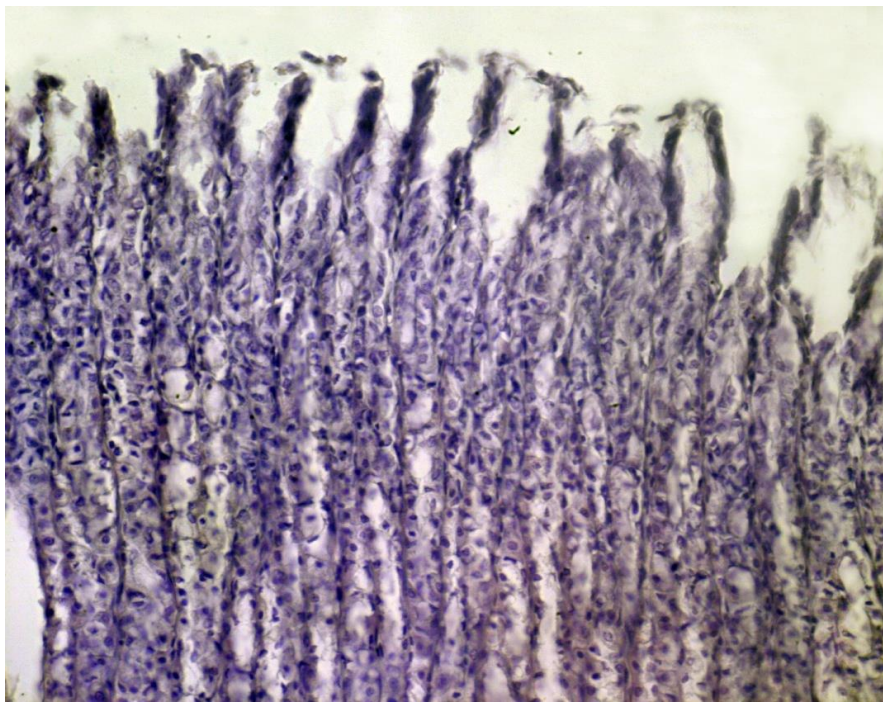
Патоморфологічні зміни аналогічні по проявах і мірі вираженості змінам, виявленим при використанні адреналін-гелю. Відмічається вакуолізація і ексфоціація поверхневих клітин слизової оболонки шлунку. При цьому утворюються ділянки порушення архітекtonіки ямок слизової, гіперхромія частини парієтальних клітин (рис. 7.4).

7.3.4. Лінкоміцин + квертулін-гель.

Патоморфологічні зміни аналогічні по проявах і мірі вираженості змінам, виявленим при використанні адреналін-гелю. Відмічається вакуолізація і ексфоціація поверхневих клітин слизової шлунку. При цьому утворюються ділянки порушення архітекtonіки ямок слизової, гіперхромія частини парієтальних клітин. Звертає на себе увагу ущільнення епітеліальних клітин базальної частини фундальних залоз із зменшенням кількості зімогенних клітин. Ознак запальної інфільтрації епітеліального шару і підслизового шару не виявляється (рис. 7.5).



а



б

Рис. 7.3 - Слизова оболонка шлунку експериментальних тварин при використанні адреналін-гелю. а – набряк, дегенерація і ексфоціація внутрішніх клітин покривного епітелію пілоричного відділу, а також порушення звичайної архітектоники глибших шарів (гематоксилін-еозин; х 70). б – ексфоціація внутрішніх шарів покривного епітелію шлунку. Зменшення кількості парієтальних клітин і практично відсутність слизових (гематоксилін-еозин; х 180)

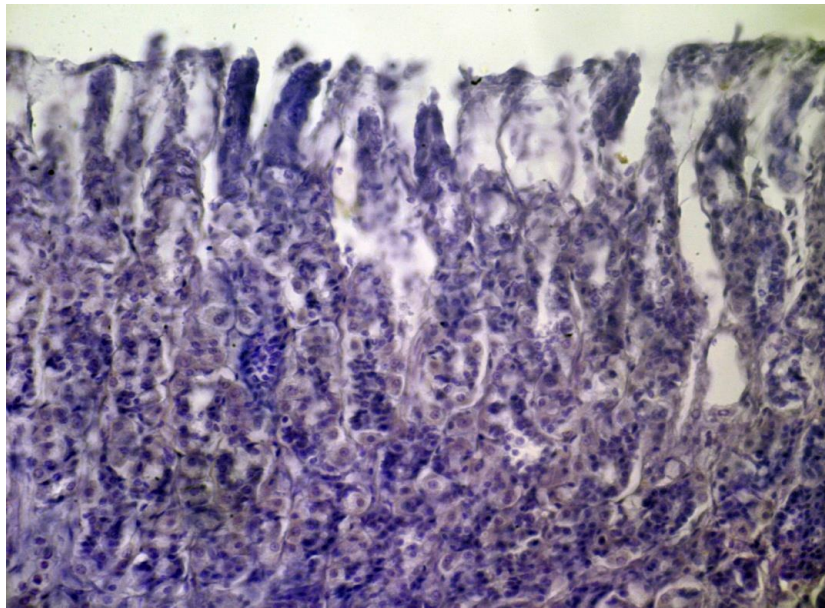
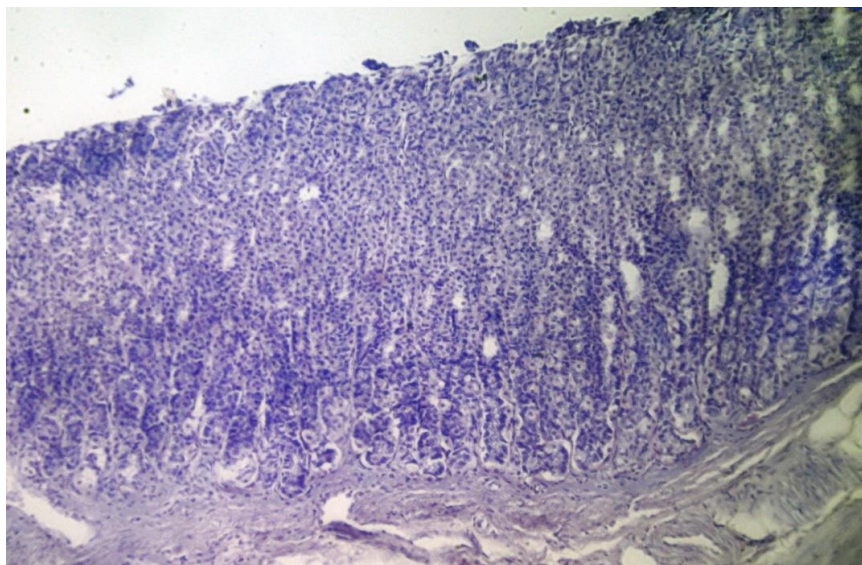


Рис. 7.4 - Слизова шлунку експериментальних тварин при використанні комбінації адреналін-гель + лінкоміцин. Визначається середньої вираженості набряк клітин покривного епітелію і порушення архітектоніки ямок слизової шлунку. Гіперхромія ядер епітеліальних клітин (гематоксилін-еозин; x 120)



а

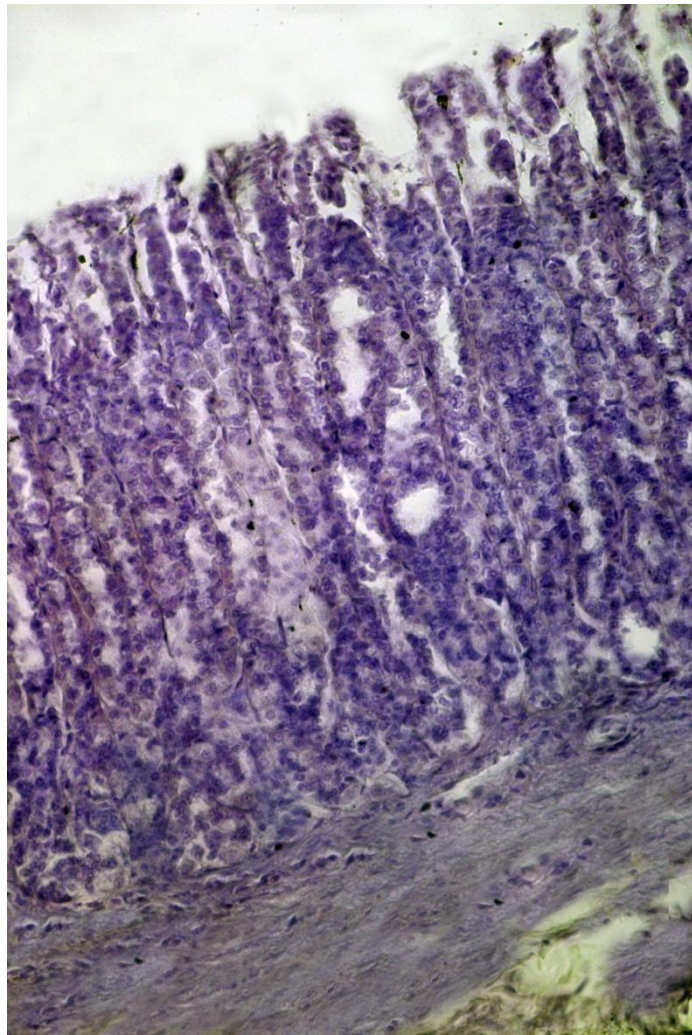


Рис. 7.5 - Слизова оболонка шлунку експериментальних тварин при використанні комбінації лінкоміцин + квертулін-гель. а – архітектоніка слизової оболонки без істотних змін. Відмічається незначний набряк субепітеліальної стромы. Нерівномірний розподіл парієтальних клітин (гематоксилін-еозін; х 40); б – більше збільшення попереднього рисунка (гематоксилін-еозін; х 180)

7.3.5 Лінкоміцин + адреноблокатори-гель

Відмінністю змін слизової шлунку експериментальних тварин є наявність змін базальної частини залоз. Зводяться вони до набряку епітеліальних клітин, зменшенню кількості зімогенних клітин, появи нерівномірно розподілених порожнеч (псевдокіст) між тяжами епітеліальних клітин (рис. 7.6).

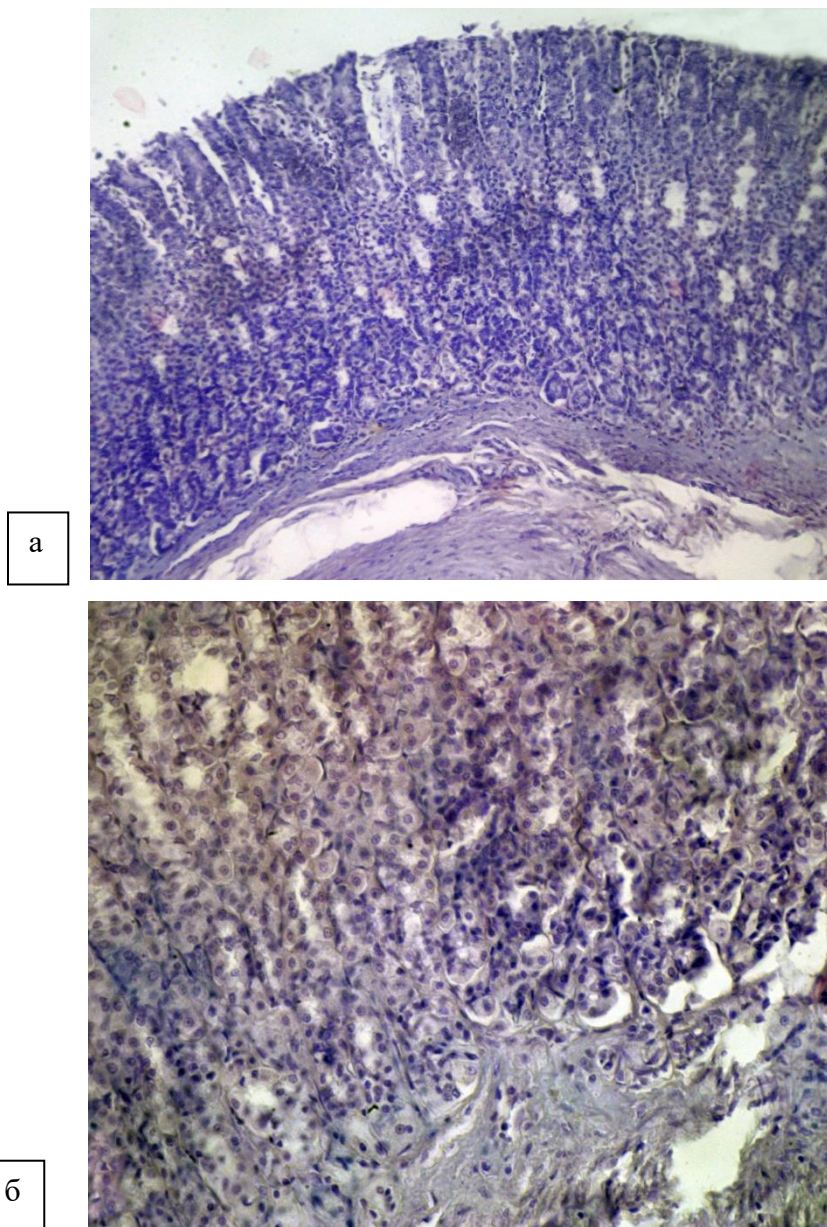


Рис. 7.6 - Слизова оболонка шлунку експериментальних тварин при використанні комбінації лінкоміцин + адреноблокатори-гель. а – всі шари слизової і підслизової оболонок шлунку без істотних структурних змін. Відмічається лише трохи виражена ексфоціація клітин покривного епітелію (гематоксилін-еозін; x 40); б – більше збільшення попереднього препарату. Визначається базальна частина фундальних залоз з явищами набряку, а також поява псевдокіст (гематоксилін-еозін; x 180)

Висновки

1. Встановлено, що адреналін здійснює гастропротекторну дію, знижуючи ступінь запалення в СОШ щурів з дисбіозом.

2. За своєю антизапальною і антидисбіотичною дією адреналін не поступається квертуліну.

Матеріали, представлені в цьому розділі, опубліковано в наступній статті:

Levitsky A. P., Petrenko A. A. The gastroprotective action of the oral gel “Quertulin” on rats which received adrenalin at background dysbiosis // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – v. 7, № 2. – P. 674-681.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Гастропатія – одна з найбільш поширених хвороб сучасної людини, яка проявляється у вигляді дисфункції шлунка з проявами гастриту, гастроезофагеального синдрому, порушеннями фізіології травлення та обміну речовин [11, 15, 46].

Аналіз наукової літератури, присвяченої проблемі гастропатій та виразковій хворобі шлунка, показав, що найбільш глибоко вивчені два аспекти цієї проблеми – роль *Helicobacter pylori* та ускладнення від застосування нестероїдних протизапальних засобів (НСПЗЗ) [228-233].

Що стосується *H. pylori*, яку більшість вчених вважають етіологічним фактором гастриту, виразкової хвороби та їх ускладнення (карцинома шлунка) [255, 256], то є ряд фактів, які не узгоджуються з цими постулатами. По-перше, *H. pylori* знаходиться в організмі людей, у яких відсутні хвороби шлунка і, навпаки, не завжди виявляють *H. pylori* у хворих на гастрит або виразкову хворобу [257]. Встановлено, що у осіб з наявністю *H. pylori* в 2 рази менше ризик виникнення стравоходу Барретта, ускладненням якого є аденокарцинома стравоходу [258].

Багато запитань викликає антихелікобактерна терапія хворих на гастрит або виразкову хворобу. По-перше, використання в складі АХБТ антибіотиків стає причиною розвитку синдрому надмірного росту бактерій в кишечнику [259]. Інгібітори протонної помпи, які обов'язково входять до складу АХБТ, також є сильними індукторами дисбактеріозу [260-262].

Стан слизової оболонки шлунка ми оцінювали за рівнем біохімічних показників запально-дистрофічних процесів, а саме за активністю протеолітичного фермента еластази [170], за вмістом малонового діальдегіда (МДА) [169], за активністю антиоксидантного фермента каталази [174] та за

співвідношенням активності каталази і вмісту МДА (антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ) [168]. В деяких серіях дослідів ми використовували підрахунок виразок та ерозій в слизовій шлунка або гістологічне дослідження слизової облонки [264].

Для встановлення бактеріального обсіменіння слизової оболонки шлунка ми обрали визначення активності уреазу, фермента, який продукується не тільки *H. pylori*, але й значною кількістю інших бактерій, головним чином, умовно патогенних [265, 266].

Важливо підкреслити, що власні клітини макроорганізму не виробляють уреазу, тому наявність її активності в тій чи іншій тканині свідчить про наявність мікробіоти.

В якості показника стану неспецифічного імунітету ми обрали активність ферменту лізоцим, головним продуцентом якого є слизові оболонки [173]. Було показано, що при дії різних патогенів активність лізоцима суттєво знижується [267]. Це знайшло підтвердження і в нашій роботі при дослідженні слизової оболонки шлунка.

Стан дисбіозу ми розраховували за співвідношенням відносних активностей уреазу і лізоцима (метод А. П. Левицького, рекомендований Державним фармакологічним центром України [194, 269]). Переваги цього способу полягають в тому, що він більш об'єктивний, технологічний і надзвичайно швидкий, на відміну від посівних і практично не кількісних методів визначення.

В нашій роботі ми звернули увагу на ті аспекти розвитку гастропатій, які не настільки явно виявлялися, однак їх зростаюча частота та нерідко недооцінка патогенетичних механізмів їх розвитку створювали серйозні проблеми на шляху їх профілактики та лікування.

Тому нами були вибрані 5 експериментальних моделей гастропатій (преднізолонова, АХБТ, печінкова, лінкоміцинова та залізодефіцитна анемія). Схожість цих, здавалося б, різних за формою експериментальних

моделей полягає в тому, що всі вони в підсумку призводять до розвитку дисбіозу (рис. 8.1). Причому розвивається не тільки генералізований дисбіоз (в крові), але й в слизовій оболонці шлунку, що корелює за характером змін з генералізованим. Збільшення ступеню дисбіозу в крові та в СОШ відбуваються в силу різних причин (табл. 8.1). При дії преднізолону відбувається збільшення дисбіозу за рахунок пригнічення лімфопоєзу (зниження індексу ЛІ) та зниження активності лізоциму (показник неспецифічного імунітету). При АХБТ провідними факторами є пригнічення нейтрофілогенезу та зниження активності лізоциму. При ЗДА головним фактором є лейкопенія (зниження майже в 6 разів!) (рис. 8.1).

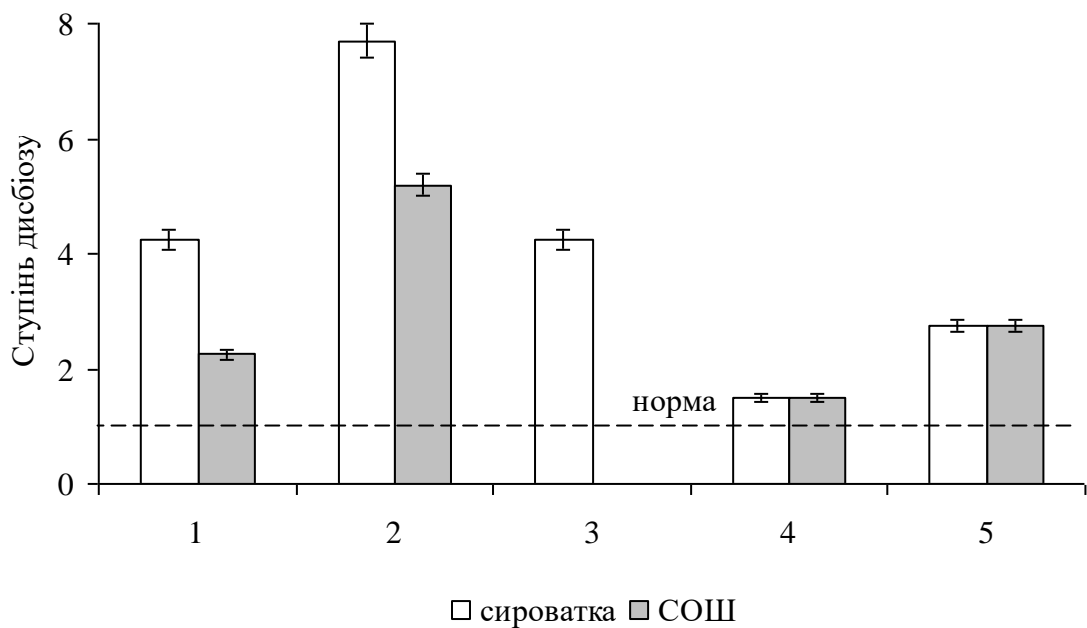


Рис. 8.1 - Ступінь дисбіозу в сироватці крові та в СОШ щурів з різними моделями гастропатій (1 – преднізолон, 2 – АХБТ, 3 – ГГ, 4 – ЗДА, 5 – дисбіоз)

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

Модель гастропатії	ЛП	Нейтрофіли	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. ЗДА	+110,0	-45,0	-12,0	-21,1
5. Дисбіоз	-	-	-30,0	-19,0

Різні патогени підвищують в слизовій оболонці шлунка рівень уреаз: гідразин на 20,3 %, преднізолон на 35,2 %, лінкоміцин на 52,3 %, АХБТ на 127,3 % і залізодефіцитна анемія на 16,7 %. Одночасно ці ж патогени суттєво знижують в слизовій оболонці шлунка активність лізоцима: преднізолон на 39,1 %, лінкоміцин на 24,1 %, АХБТ на 51,3 % і залізодефіцитна анемія на 21,1 %. В результаті в усіх випадках значно зростає ступінь дисбіозу, особливо при дії лінкоміцину і АХБТ (в 4-5 разів).

В підсумку, незважаючи на різницю у шляхах зниження імунітету при різних моделях гастропатій, ми спостерігаємо суттєве збільшення мікробного обсіменіння за рахунок, головним чином, *H. pylori*, про що свідчить достовірне збільшення уреазної активності як в крові, так і в СОШ. Саме дивовижне, це те, що найбільший ріст уреазної активності (найбільш характерної для *H. pylori*) спостерігається після АХБТ. Може, цим пояснюється низька ефективність цієї терапії та висока частота ускладнень [234, 235]? Слід пам'ятати, що уреаз – не тільки маркер *H. pylori*, але це – й самостійний мікробний токсин [236], що гідролізує інертну сечовину, яка утворюється в організмі, і призводить до появи аміаку, який є цитотоксикантом.

На підставі всього вищевикладеного можна уявити собі послідовність подій, які призводять в кінці до будь-яких негативних впливів на імунну систему організму, до розвитку дисбіозу, на тлі якого спостерігається ріст численності бактерій *H. pylori*, збільшення ними продукції токсичної уреазу, наслідком чого є розвиток запалення, в тому числі й в слизовій шлунку (рис. 8.2).



Рис. 8.2 - Схема розвитку гастропатій з участю *H. pylori*

Наявність дисбіозу в слизовій оболонці шлунка і в усьому організмі, які виникають як наслідок дії багатьох причин, створює сприятливий фон для розвитку запально-дистрофічних процесів [247].

Головний біохімічний маркер запалення – активність еластази, зростає в слизовій оболонці шлунка при дії усіх досліджених патогенів: гідразина (на 18,6 %), преднізолону (на 20,7 %), лінкоміцину (на 26,4 %), АХБТ (на 40,3 %) і ЗДА (на 65,4 %).

Для профілактики дисбіозу і попередження розвитку гастропатій (і не тільки останньої, але й більшості неінфекційних хвороб) використовують антидисбіотичні засоби (АДЗ) [245]. Особливу увагу серед АДЗ привертають пребіотики, які стимулюють ріст пробіотичних бактерій [125], та

імуномодулюючі засоби, що усувають найважливішу причину дисбіозу – імунодефіцит по відношенню до умовно патогенних бактерій [136].

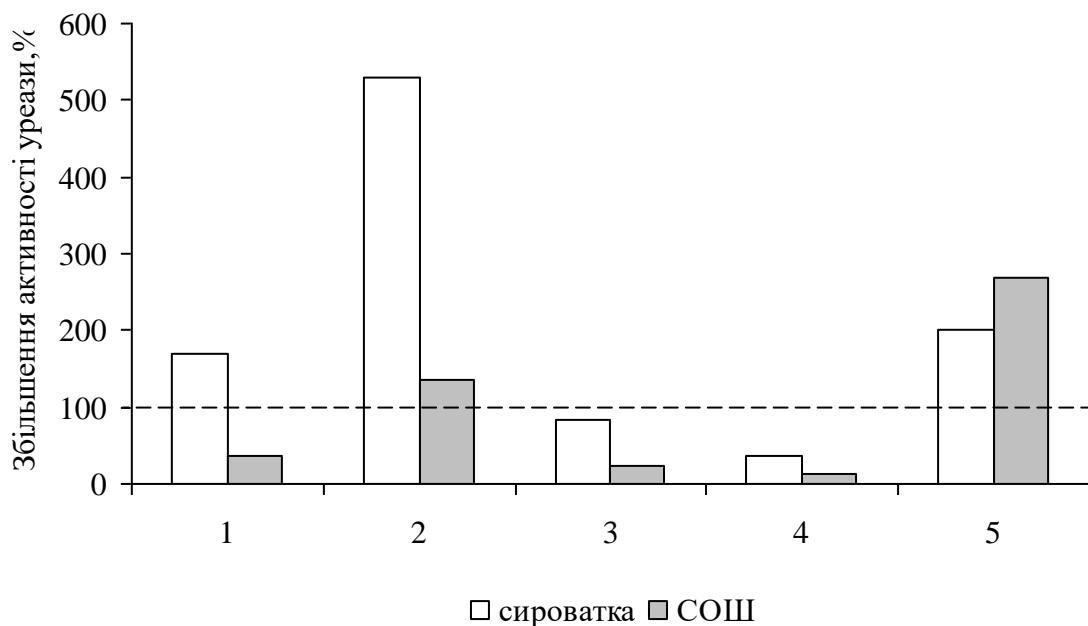


Рис. 8.3 - Вплив різних чинників гастропатій на приріст активності уреазы в сироватці крові й у СОШ (1 – преднізолон, 2 – АХБТ, 3 – ГГ, 4 – ЗДА, 5 – дисбіоз)

В розвитку генералізованого дисбіозу важливу роль відіграє стан проникності гісто-гематичних бар'єрів, важливим регулятором якої є Р-вітамінні сполуки, зокрема біофлавоноїди [134].

Найбільш відомий АДЗ представлений композицією з пребіотика інуліна, біофлавоноїда кверцетина і цитрата кальцію (дієтична добавка «Квертулін», запропанована проф. А. П. Левицьким [203, 204]).

Ми прийняли участь в розробці нових більш ефективних АДЗ, таких як леквін (лецитин + кверцетин + інулін + цитрат кальцію), лекасил (лецитин + макуха розторопші + цитрат кальцію), квертулідон (кверцетин + інулін + імудон + цитрат кальцію). На ці три АДЗ розроблені технічні умови і отримано дозвіл МОЗУ на їх застосування з профілактичною метою [205].

На моделі гепатогенної гастропатії нові препарати (леквін і лекасил) виявилися більш ефективними не тільки гастропротекторами, але й більш ефективними гепатопротекторами.

Застосування при гідразиновому гепатиті поліфункціонального АДЗ квертуліну знизило в слизовій оболонці шлунка активність еластази на 15,9 %, застосування леквіну – на 21,6 % і лекасилу – на 38,3 %.

На моделях інших гастропатій, які викликали АХБТ, преднізолоном або ЗДР, було вивчено профілактичну ефективність оральних аплікацій гелів з вмістом АДЗ. Так, при АХБТ в слизовій оболонці шлунка активність еластази квертулін знижував на 17 %, квертулідон на 14,9 %. Активність уреазы квертулін знизив на 48 %, а квертулідон на 40 %. Ступінь дисбіозу в слизовій шлунка квертулін знизив на 34,5 %, а квертулідон на 73,5 %.

При преднізолоновій гастропатії активність еластази в слизовій оболонці шлунка гель «Біотрит» знизив на 13,5 %, а гель «Виноградний» на 12,6 %. Активність уреазы «Біотрит» на 17,8 %, а гель «Виноградний» на 24,7 %. Ступінь дисбіозу гель «Біотрит» знижував на 30,4 %, а гель «Виноградний» на 34,8 %.

При відтворенні ЗДА ефективними виявились квертулін і цитофлавін, які достовірно знижували активність еластази в слизовій оболонці шлунка.

На експериментальній лінкоміциновій моделі гастропатії нами вперше була виявлена антизапальна дія орального геля з вмістом адреналіна, який за своєю ефективністю не поступався квертуліну.

Розроблений з нашою участю поліфункціональний антидисбіотичний засіб лізоцим-форте виявився більш ефективним гастропротекторним засобом ніж квертулін, що пояснюється наявністю у лізоцима антиендотоксичної активності [271, 272]. Ендотоксин (ЛПС) зв'язується з лізоцимом і втрачає свою прозапальну активність, за рівнем якої він переважає усі досліджені нами патогенні чинники в сотні разів, коли

перерахувати прозапальну дію (тобто ступінь підвищення активності еластази) на 1 г діючої речовини [273].

Отримані нами дані дають певні підстави для наукової гіпотези, що введені в організм патогенні чинники викликають бактеріолізис грам-негативних бактерій з утворенням ЛПС у відповідності до схеми, запропонованої проф. А. П. Левицьким [274] (рис. 8.4).

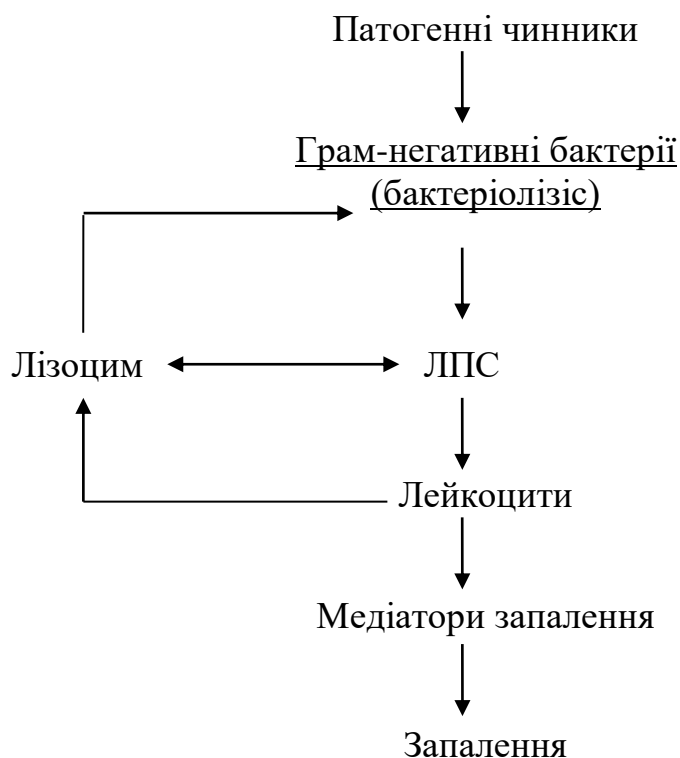


Рис. 8.4 - Роль бактерій в розвитку запального процесу [274]

Порівнюючи два шляхи введення в організм препарату квертулін: інтрагастрально в дозі 400 мг/кг і у вигляді оральних аплікацій в дозі 150 мг/кг за здатністю знижувати в СОШ рівень маркера запалення еластази, було встановлено, що в перерахунку на 1 г/кг квертуліну аплікаційний спосіб в 7 разів більш ефективний.

В результаті проведених нами дослідів було показано, що аплікації АДЗ на слизову оболонку ротової порожнини здійснюють гастропротекторну

дію, більш 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 дослідження 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 обсіменіння – активність уреаз: 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 гастропатій 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 гастропатій 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 уреаз: 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 уреаз на 48,0 % (квертулін) і на 40 % (квертулідон), та зниження ступіня дисбіоза 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 уреаз 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 уреаз 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. Запропановано експериментальні методи відтворення імунodefіцитних станів з використанням цитостатиків, преднізолонa, лінкоміцина, 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. Запропановано експериментальні методи відтворення гастропатій з використанням гідразин сульфата, преднізолонa 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, уреазы 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.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ткач С. М. Современные стратегии в лечении пептических язв / С. М.Ткач // Проблемы медицины. – 1999. – № 3. – С. 15-18.
2. Леськів Б. Б. Комплексна реабілітація хворих, оперованих з приводу ускладненої виразкової хвороби / Б. Б. Лесків, П. Д. Фомін, Є. М. Шепетько // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2001. – № 5-6. – С. 83-85.
3. Терещенко С. Ю. Диагностика хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей / С. Ю. Терещенко, И. А. Ольховский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 48-53.
4. Способи моделювання виразок шлунка (огляд літератури і власні дослідження) / В. М. Василюк, С. Г. Фаренюк, В. В. Василюк [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 1997. – № 3. – С. 36-40.
5. Иммобилизационный стресс как модель язвенных поражений пищеварительного канала и объект изучения фармакологических и физических воздействий на живой организм / А. Али Хижази, М. В. Мадоян, К. А. Сытникова [и др.] // Врачебное дело. – 1998. – № 2. – С. 13-18.
6. Скрипник І. М. Біохімічні механізми розвитку виразки шлунка за умов стресу / І. М. Скрипник // Український біохімічний журнал. – 2001. – т. 73, № 1. – С. 110-114.
7. Сбойчаков В. Б. Пищевая сенсбилизация и частота рецидивов у больных с хроническими эрозиями желудка / В. Б. Сбойчаков, А. В. Москалев, С. Н. Шулянин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 15-18.
8. Mobarok Ali A. T. M. Prevention of ammonia-induced gastric lesions in rats by national honey / Ali A. T. M. Mobarok // J. Nutr. and Environ Med. – 2003. – 13, № 4. – P. 239-246.

9. Трубицына И. Е. Экспериментальная модель язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: ее возможности и ограничения / И. Е. Трубицына, Б. З. Чикунова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 86-92.

10. Redox-sensitive transcription factors EGR-1 and SP1 in the pathogenesis of experimental gastric ulcer / S. M. Boregovyi, T. M. Chervinska, A. S. Dranitsina [et al.] // Ukr. Biocem. J. – 2015. – v. 87, № 4. – P. 70-77.

11. Тарасенко Л. М. Патогенетичні механізми зниження резистентності слизового бар'єра шлунка за умов хронічного стресу / Л. М. Тарасенко, І. М. Скрипник // Журнал АМН України. – 1998. – т. 4, № 4. – С. 671-677.

12. Апоптоз и заболевания желудочно-кишечного тракта / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. Н. Кожевников [и др.] // Клінічна фармація. – 2001. – т. 5, № 1. – С. 10-13.

13. Скрипник И. П. Взаимосвязь стоматологических и фаринголарингенальных проявлений у пациентов с ГЭПБ / И. П. Скрипник, Н. Ю. Емельянова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1(45). – С. 18-20.

14. Becker J. C. Current aproadus to prevenet NSAID-induced gastropathy-COX selectivity and beyond / J. C. Becker, W. Domschke, T. Pohle // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – v. 58, № 6. – P. 587-600.

15. Исаков В. А. Гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: патогенез, лечение и профилактика / В. А. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 14. – С. 17-23.

16. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice / R. A. Moore, S. Deny, C. J. Phillips [et al.] // Biomed Central Musculoskeletal Disorders. – 2006. – v. 7, № 79. – P. 1471-1484.

17. Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs / I. Moodley // Cardiovascul. J. Adr. – 2008. – v. 19, № 1. – P. 102-107.

18. Подвигина Т. Т. Зависимость процесса заживления эрозий слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином, от содержания глюкокортикоидов в крови у крыс / Т. Т. Подвигина, А. И. Богданов, Л. П. Филаретова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 2. – С. 29-32.

19. Clark A. R. Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids? / A. R. Clark // J. Endocrinology. – 2003. – v. 178, № 1. – P. 5-12.

20. Быков И. Л. Обоснование применения L-карнитина в терапии алкоголизма / И. Л. Быков, А. В. Белковец // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – т. 67, № 5. – С. 51-55.

21. Бульда В. І. Хронічне вживання алкоголю та підвищений артеріальний тиск / В. І. Бульда, О. Є. Корсунська // Внутрішня медицина. – 2008. – № 3(9). – С. 67-69.

22. Квасницька О. Б. Фармакотерапія функціональних диспепсичних розладів у пацієнтів з хронічним гепатитом токсичної етіології / О. Б. Квасницька // Бюллетень XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого. – Одесса, 2017. – С. 150-151.

23. Стан мікрофлори товстої кишки у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу / В. М. Чернобровий, І. Г. Палій, С. В. Заїка [та ін.] // Сімейна медицина. – 2007. – № 2. – С. 78-81.

24. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны / В. В. Чернин, В. М. Бондаренко, В. М. Червинец [и др.]. – М.: МИА, 2011. – 144 с.

25. Терапия дисбактериоза мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при ее воспалительно-эрозивно-язвенных поражениях / В. В. Чернин, В. М. Червинец, В. М. Бондаренко [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. – № 2. – С. 12-16.

26. Чернин В. В. Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны / В. В. Чернин, С. Н. Базлов, В. М. Червинец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 6. – С. 58-62.
27. Рябчук Ф. Н. Диагностика микст-форм персистирующих инфекций у детей с гастродуоденальной патологией / Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова // Педиатр. – 2013. – т. 4, № 3. – С. 56-60.
28. Преимущества и недостатки современных стратегий лечения язвенной болезни / В. Т. Передерий, С. М. Ткач, О. В. Швец [и др.] // Фармакологічний вісник. – 1999. – № 5. – С. 38-43.
29. Гриценко І. І. Антихелікобактерна терапія гастродуоденальної патології: успіхи, недоліки, шляхи підвищення ефективності / І. І. Гриценко, М. Б. Щербиніна // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 50-52.
30. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter* рулогі-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
31. Перетц А. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / А. Г. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
32. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – № 1. – С. 61-65.
33. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий кишечника в полиорганной патологии человека / В. М. Бондаренко. – М.: Триада, 2007.
34. Дисбиоз и современные подходы к их профилактике / Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, Р. А. Моисеенко [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 3. – С. 143-151.
35. Микробиом человека и современные методы его оздоровления (обзор литературы) / Д. С. Янковский, В. П. Ширококов, А. П. Волосовец [и др.] // Журнал НАМН України. – 2013. – т. 19, № 4. – С. 411-420.

36. Редькин Ю. В. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Ю. В. Редькин, О. А. Мирошник, В. В. Лобов. – Омск: ОМА, 2002. – 100 с.

37. Review article: Is there a link between micronutrient malnutrition and *Helicobacter pylori* infection? / J. Salqueiro, M. Zubillaga, C. Goldman [et al.] // *Alim. Pharmacol. And Ther.* [КЭ]. – 2004. – 20, № 10. – P. 1029-1034.

38. Мазанкова Л. Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей / Л. Н. Мазанкова, И. М. Захарова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2010. – № 5. – С. 8-11.

39. Pattison C. Ph. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease: Evolution to revolution to resolution / C. Ph. Pattison, M. J. Combs, B. J. Marshall // *Amer. J. Roentgenol.* – 1997. – 168, № 6. – P. 1415-1420.

40. Ломов С. Ю. Современное представление о гастрите, вызванном *Helicobacter pylori* / С. Ю. Ломов // *Врачебное дело. Лікарська справа.* – 1997. – № 5. – С. 3-8.

41. Микробиоценоз желудка при хроническом гастрите у детей / А. А. Казимилова, Д. К. Волосников, Л. И. Бахарева [и др.] // *ЖМЭИ.* – 2007. – № 2. – С. 71-75.

42. Подходы к лечению аутоиммунного гастрита у детей / Г. В. Волынец, Л. Я. Беляев, Т. В. Виноградова [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2007. – т. 52, № 6. – С. 73-81.

43. Рябчук Ф. Н. Персистирующие инфекции у детей внутриутробного, неонатального и постнатального происхождения / Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова, З. И. Пирогова. – СПб, 2012. – 180 с.

44. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2010. – № 6. – С. 69-75.

45. Рябчук Ф. Н. Диагностика микст-форм персистирующих инфекций у детей с гастродуоденальной патологией / Ф. Н. Рябчук, В. А. Александрова // Педиатр. – 2013. – т. 4, № 3. – С. 56-60.

46. Яремчук А. Я. Современные представления об этиологии и патогенезе острых поражений желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / А. Я. Яремчук, А. С. Зотов // Проблемы медицины. – 1999. – № 5(9-10). – С. 36-40.

47. Амиров Н. Ш. Ферментативные механизмы в этиопатогенезе желудочного язвообразования (обзор экспериментальных исследований) / Н. Ш. Амиров, И. Е. Трубицына // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 1. – С. 46-55.

48. Gastric acid production, pancreatic secretions and blood levels of higher alcohols in patients with fungal-type dysbiosis of the gut / K. K. Eaton, H. C. Gaier, M. Howard [et al.] // J. Nutr. and Environ. Med. – 2002. – 12, № 2. – P. 107-112.

49. Decreased gastric bacterial killing and up-regulation of protective genes in small intestine in gastrin-deficient mouse / F. J. Sun, S. Kaur, S. Kaur [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2003. – 48, № 5. – P. 976-985.

50. Характеристика популяции *Helicobacter pylori* у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / А. Б. Жебрун, А. В. Сварваль, О. А. Балабаш [и др.] // ЖМЭИ. – 2013. – № 2. – С. 90-96.

51. Marshall B. J. Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and gastric ulceration / B. J. Marshall, J. R. Warren // Lancet. – 1984. – v. 1. – P. 1311-1315.

52. Chen Y. Inverse association of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy / Y. Chen, M. J. Blaser // Arch. Inter. Med. – 2007. – v. 167. – P. 821-827.

53. New onee-daiby, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study / L. G. V. Coelho, L. D.

Moretrohn, W. L. S. Vieira [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – v. 21. – P. 783-787.

54. Effect of pretreatment antibiotic resistences to metronidazole and clarithromycin on outcome of Helicobacter therapy: A meta-analytical a proach / M. P. Dore, G. Leandro, G. Realdi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – v. 45, № 1. – P. 68-76.

55. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitromidazole triple therapy to cure-line therapies in a randomized study / V. Peitz, M. Sulliga, K. Wolle [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – v. 16, № 2. – P. 315-322.

56. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. – Одесса: ЧП «Фотосинтетика», 2004. – 336 с.

57. Авраменко А. А. Достоверность ступ-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А. А. Авраменко // *Сучасна гастроентерологія.* – 2014. – № 3(77). – С. 22-26.

58. Шухтина И. Н. Связь температурного режима и уреазной активности хеликобактер пилори при хроническом хеликобактериозе / И. Н. Шухтина, В. В. Шухтин, А. А. Авраменко // *Бюлл. XVI чтений им. В. В. Подвысоцкого.* – Одесса, 2017. – С. 391-393.

59. Shao-Kai Lin. Helicobacter pylori in Ulcerogenesis / Lin Shao-Kai, J. Lambert // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1995. – v.30, suppl. 210. – P. 64-69.

60. Скрыпник И. Н. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения / И. Н. Скрыпник // *Український медичний часопис.* – 2001. – № 5(25). – С. 111-115.

61. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации Helicobacter pylori у больных

с язвами двенадцатиперстной кишки / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, А. В. Воропаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 2. – С. 26-31.

62. Циммерман Я. С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 9-15.

63. Авраменко А. О. Вплив внутрішньоклітинного «депо» гелікобактерної інфекції на формування атрофічних змін у залозах слизової шлунку / А. О. Авраменко, А. І. Гоженко, І. М. Шухтіна // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2011. – № 16. – С. 83-85.

64. Авраменко А. А. Хеликобактерная инфекция и букальный эпителий / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 2-3.

65. Уразова Р. З. Состояние слизистой оболочки полости рта у детей при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / Р. З. Уразова, Н. Ш. Шамсутдинов, Т. Ю. Казанцева // Педиатрия (Россия). – 2002. – № 3. – С. 38-41.

66. Каспина А. И. Влияние инфицирования *Helicobacter pylori* на состояние слизистой оболочки рта / А. И. Каспина, В. А. Дрожжина, О. А. Керзиков // Институт стоматологии. – 2003. – № 4(21). – С. 68-69.

67. Барышникова Н. В. Эффективность пробиотической БАД в коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у больных с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* / Н. В. Барышникова // Вестник СПбГМА. – 2006. – № 2. – С. 89-92.

68. Патент 2330287 Россия, МПК⁷ G01N 33/50. ГОУВПО Самарский государственный медицинский университет. Способ определения показаний для назначения антихеликобактерной терапии у детей / Печкуров Д. В., Икомасова М. А., Порецкова Г. Ю. [и др.]. № 2007106802/15. Заявл. 22.02.2007. Оpubл. 27.07.2008.

69. Significance of colonization by *Helicobacter pylori*: The relationship between oral and stomach disease / Y. Ebihara, K. Ishihara, T. Miura [et al.] // Bull. Tokyo dent. Coll. – 2001. – v. 42, № 2. – P. 113-114.

70. Косюга С. Ю. Клинический случай десквамативного глоссита у пациента со слабой степенью обсемененности желудка *Helicobacter pylori* / С. Ю. Косюга, Л. М. Лукиных, С. Э. Варванина // Клиническая стоматология. – 2015. – № 2(74). – С. 10-13.

71. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при язвенной болезни / А. Н. Иванов, Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2006. – т. 14. – С. 35-39.

72. Айвазова Р. А. Комплексный подход к проблеме хеликобактериоза у детей с сочетанной патологией желудочно-кишечного тракта и полости рта / Р. А. Айвазова, А. К. Кулиева // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2014. – т. 13, № 1(48). – С. 60-64.

73. Цимбалистов А. В. Патологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта / А. В. Цимбалистов, Н. С. Робакидзе // Стоматология для всех. – 2005. – № 1. – С. 28-34.

74. Щербинина М. Б. Стоматологический статус при заболеваниях пищевода и гастродуоденальной зоны (обзор литературы) / М. Б. Щербинина, А. И. Чередник // Журнал АМН Украины. – 2008. – т. 14, № 2. – С. 323-335.

75. Показатели смешанной слюны при язвенной болезни / И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте, Л. А. Каминская [и др.] // В кн.: Труды Всероссийской конференции «Проблемы медицинской энзимологии». – М., 2002. – С. 71-72.

76. Houghton J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers / J. Houghton, T. Wang // Gastroenterology. – 2005. – v. 128. – P. 1567-1578.

77. 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.

78. Мікроциркуляторні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний Н. рyлогі-асоційований ерозивний гастрит у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом в процесі лікування / А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, О. Г. Курик [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2013. – № 2. – С. 48-56.

79. Короленко Р. Н. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом / Р. Н. Короленко, А. А. Авраменко, И. Н. Шухтина // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – т. 1 (41-1), № 3. – С. 35-39.

80. Цицюра Р. І. Особливості процесів ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту і цитолізу за умов гострої виразки шлунка та їх корекція / Р. І. Цицюра // Медична та клінічна хімія. – 2015. – т. 17, № 3. – С. 119-122.

81. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR / B. Farsak, A. Vildirir, Y. Akyon [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2000. – v. 38, № 12. – P. 4408-4411.

82. Ischaemic cardiovascular disease and *Helicobacter pylori*: where is the link? / R. Pellicano, E. Oliaro, N. Gandolfo [et al.] // J. of Cardiovascular Surgery (Torino). – 2000. – v. 41, № 6. – P. 829-833.

83. Infection with *Helicobacter pylori* and leukocyte response in patients with myocardial infarction / A. Galante, A. Pietrojusti, S. Carta [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – v. 19, № 4. – P. 298-300.

84. Helicobacter pylori infection in coronary heart disease in Japanese patients / H. Osawa, M. Kawakami, M. Fugii [et al.] // *Cardiology*. – 2001. – v. 95, № 1. – P. 14-19.

85. Барышникова Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – № 2. – С. 50-56.

86. 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.

87. Insulin resistance in H. pylori infection and its association with oxidative stress / M. Aslan, M. Horoz, Y. Nazligul [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – v. 12, № 42. – P. 6865-6868.

88. Insulin resistance in children with Helicobacter pylori infection / S. Ozdem, M. Akcam, A. Yilmaz [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2007. – v. 30, № 3. – P. 236-240.

89. Непорада К. С. Патологічні зміни в тканинах пародонта за поєднаної дії експериментальної виразки шлунка та цукрового діабету / К. С. Непорада, С. В. Давиденко // *Патологія*. – 2008. – т. 5, № 3. – С. 126.

90. Анализ инфицированности Helicobacter pylori у больных с аденокарциномой и язвой желудка методом полимеразной цепной реакции / С. Н. Храпцова, Г. И. Потапова, Т. И. Сухова [и др.] // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. – 1999. – № 2. – С. 33-35.

91. Uemura N. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer / N. Uemura // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – v. 345. – P. 784-789.

92. Аруин Л. И. Инфекция Helicobacter pylori и рак желудка / Л. И. Аруин // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2006. – № 1. – С. 15-23.

93. Энергообеспечение печени при язвенной болезни. Благоприятное влияние низких доз янтарной кислоты на функции печени и сердца у человека / А. Л. Микаелян, И. Р. Саакян, Л. Ф. Шердукалова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 5. – С. 82-85.
94. Кириллов В. А. Факторы персистенции *Helicobacter pylori* / В. А. Кириллов, О. Б. Дронова, О. В. Бухарин // ЖМЭИ. – 2003. – № 4. – С. 8-
95. Blaser M. Stop the killing of beneficial bacteria / M. Blaser // Nature. – 2011. – v. 476. – P. 393-394.
96. Levofloxacin – based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication / E. C. Hista, M. Candelli, M. A. Zocco [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – v. 101. – P. 1985-1990.
97. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures / J. P. Gisbert, J. L. Gisbert, S. Marcos [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – v. 2. – P. 1169-1174.
98. Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии / А. С. Свиницкий, Г. А. Соловьева, Е. Г. Курик [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2(82). – С. 7-14.
99. Фадеенко Г. Д. Эрадикація *Helicobacter pylori*: як досягти підвищення ефективності терапії? / Г. Д. Фадеенко, О. В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2(22). – С. 66-72.
100. Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей / Е. А. Лыкова, В. М. Бондаренко, Ю. А. Изачик [и др.] // ЖМЭИ. – 1996. – № 2. – С. 88-91.
101. Хомерики Н. М. Опыт применения пребиотика Дюфалак в курсе эрадикационной терапии / Н. М. Хомерики // Фарматека. – 2008. – № 2. – С. 75-78.

102. Гурова М. М. Применение пробиотических препаратов для оптимизации лечения хронических гастродуоденитов у детей и подростков / М. М. гурова // Педиатрия. – 2010. – т. 89, № 2. – С. 81-85.

103. 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.

104. Успенский О. Е. Снижение неспецифического иммунитета и повышение дисбиоза и воспаления в слизистой оболочке полости рта крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их нормализация под влиянием кверцетина / О. Е. Успенский, К. В. Скидан // Вісник стоматології. – 2015. – № 1(90). – С. 21-24.

105. Лечебное действие препарата «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии / А. П. Левицкий, И. А. Селиванская, В. С. Иванов [и др.] // Бюллетень XIV чтений им. В. В. Подвысоцкого. – Одесса: Феникс, 2015. – С. 113-114.

106. Томилина Т. В. Кверцетин повышает неспецифический иммунитет и снижает дисбиоз и воспаление в пародонте крыс, получавших антихеликобактерную терапию / Т. В. Томилина // Вісник стоматології. – 2014. – № 1. – С. 19-23.

107. Induction and maintenance of immune effector cells in the gastric tissue of mice orally immunized to *Helicobacter pylori* requires salivary / Y. Shirai, Y. Wakatsuki, T. Kusumoto [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – v. 118, № 4. – P. 749-759.

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

109. Сивовол С. И. Гастрит как стоматологическая проблема / С. И. Сивовол // Стоматолог Инфо. – 2007. – октябрь. – С. 59.

110. Лукиных Л. М. Особенности лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, до и после эрадикации / Л. М. Лукиных, С. Ю. Косюга, С. Э. Енгулатова // Российская стоматология. – 2015. – т. 8, № 2. – С. 42-

111. Противоязвенное действие дибунола (токорола) / Р. Ф. Зарудий, В. А. Мышкин, Ф. С. Зарудий [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – 61, № 5. – С. 21-23.

112. Изучение эффективности синтетических антиоксидантов в печени больных язвенной болезнью (открытое контролируемое рандомизированное исследование) / В. Т. Подопрigorова, Л. С. Хибин, Н. Б. Козлов [и др.] Клиническая медицина. – 1999. – № 3. – С. 32-35.

113. Comparative effect of palm vitamin E and ranitidine on the healing of ethanol-induced gastric lesions in rats / K. Jaarin, M. Renuvathani, M. I. Nafeer [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 1999. – 80, № 5. – P. 259-263.

114. Французова С. Б. Экспериментальная превентивная фармакотерапия острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта / С. Б. Французова, А. С. Зотов, Л. И. Антоненко // Журнал АМН Украины. – 2001. – т. 7, № 1. – С. 183-192.

115. Використання антиоксиданту супероксиддисмутази при гострому виразковому ураженні шлунка / С. М. Дроговоз, Т. О. Куценко, Т. В. Картунова [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5(67). – С. 9-11.

116. Куценко Т. О. Вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази при різних режимах введення / Т. О. Куценко, С. М. Дроговоз, Н. І. Прокопишак // Вісник фармації. – 2003. – № 3(35). – С. 74-76.

117. Цицюра Р. І. Особливості процесів ліпідної пероксидації, антиоксидантного захисту і цитолізу за умов гострої виразки шлунка та їх

корекція / Р. І. Цицюра // Медична та клінічна хімія. – 2015. – т. 17, № 3. – С. 119-122.

118. Котляр В. А. Рекутан – фитопрепарат для применения в различных областях медицины. Сообщение 3. Экспериментальное обоснование применения в гастроэнтерологии / В. А. Котляр, В. Ф. Шенгур, Е. А. Васильченко // Фармаком. – 2001. – № 1. – С. 68-73.

119. Циклоферон в терапии язвы двенадцатиперстной кишки у крыс / В. В. Бульон, Л. К. Хныченко, Н. С. Сапронов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – т. 64, № 6. – С. 41-44.

120. Павлов Т. С. Новое свойство эндогенного иммуностимулятора тафтсина / Т. С. Павлов, Г. Е. Самонина // БЭБИМ. – 2004. – т. 138, № 8. – С. 185-187.

121. Перцов С. С. Мелатонин и язвообразование в желудке крыс при остром эмоциональном стрессе / С. С. Перцов, А. С. Сосновский, Г. В. Пирогова // БЭБИМ. – 1998. – т. 125, № 1. – С. 12-14.

122. Овсянников В. И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте / В. И. Овсянников. – СПб, 2003. – 310 с.

123. Заячківська О. С. Вплив кальцитонін-гесперідиненого пептиду на гастропротекцію, індуковану екстрактом зернят грейпфрута / О. С. Заячківська // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2005. – № 4. – С. 43-47.

124. Содержание эпидермального фактора роста в различных биологических субстратах у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. А. Колесов, Л. В. Коркоташвили, А. В. Спиридонова [и др.] // Медицинский альманах. – 2009. – № 1. – С. 86-89.

125. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.

126. Гастрозащитное действие некрахмальных полисахаридов природного происхождения / С. Г. Крылова, Ю. С. Хотимченко, Е. П. Зуева [и др.] // БЭБИМ. – 2006. – т. 142, № 10. – С. 437-440.

127. Можина Т. Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине (по материалам руководства «Probiotics and prebiotics», 2008) / Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1(45). – С. 05-13.

128. Усенко Д. В. Современные представления о роли микрофлоры желудочно-кишечного тракта, ее участии в развитии инфекционных заболеваний. Возможности применения пробиотиков / Д. В. Усенко, С. В. Николаева // РМЖ. – 2011. – т. 19, № 3. – С. 138-144.

129. Профілактична дія пробіотичних штамів *Bifidobacterium animalis* VKL і VKB на стресіндуковані ураження в слизовій оболонці шлунка щурів / М. Я. Співак, Л. Н. Лазаренко, Т. М. Фалалєєва [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2013. – т. 59, № 2. – С. 23-30.

130. Parr A. J. Review: Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile / A. J. Parr, G. P. Bolwell // J. Sci. Food Agric. – 2000. – v. 80. – P. 985-1012/

131. Polyphenols, dietary sources and bioavailability / M. D'Archivio, C. Filesi, R. Di Benedetto [et al.] // Ann. Ist. super sanità. – 2007. – v. 43, № 4. – P. 348-361.

132. Левицкий А. П. Структура и функция растительных полифенолов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2010. – Спецвипуск. – № 5(73). – С. 18-20.

133. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. Х. Батурич, Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. – 2004. – т. 73, № 6. – С. 43-48.

134. Andersen O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and application / O. M. Andersen, K. R. Markham. – New York: CRC Press, 2005. – 1256 p.
135. Мойбенко А. А. (ред.). Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / А. А. Мойбенко (ред.). – Киев: Наукова думка, 2012. – 274 с.
136. Левицкий А. П. Применение биофлавоноидов для профилактики и лечения диабетической ретинопатии: методические рекомендации / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский. – Киев: ГФЦ, 2008. – 20 с.
137. Тутельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутельян, А. Х. Батулин, Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. – 2004. – т. 73, № 6. – С. 43-48.
138. Макарова М. Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов / М. Н. Макарова // Вопросы питания. – 2011. – т. 80, № 3. – С. 4-12.
139. Духанин А. С. Актуальные вопросы применения ангиопротекторов / А. С. Духанин, Н. Л. Шимановский // Международный медицинский журнал. – 2015. – т. 21, № 2(82). – С. 79-85.
140. Клінічно-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О. А. Вигівська, М. І. Загородний, Н. О. Горчакова [та ін.] // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 8-12.
141. Makarenko O. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids / O. Makarenko, A. Levitsky // J. Pharmacy and Pharmacology. – 2016/ – v. 4, № 8. – P. 451-456.
142. Middleton E. Jr. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer / E. Jr. Middleton, S. Kandaswami, T. C. Theoharides // Pharmacol. Rev. – 2000. – v. 52, № 4. – 673-751.
143. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна [та ін.] // Ліки. – 2005. – № 3-4. – С. 19-27.

144. Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2011. – вип. 56. – С. 3-71.

145. Флавоноиды и резвератрол как регуляторы активности Ah-рецептора: защита от токсичности диоксина / В. А. Тутельян, М. М. Гаппаров, Л. Ю Телегин [и др.] // БЭБИМ. – 2003. – т. 136, № 12. – С. 604-611.

146. Modulation by flavonoids of PAF and related phospholipids in endothelial cells during oxidative stress / M. L. Balestrieri, D. Castaldo, C. Balestrieri [et al.] // J. Lipid Res. – 2003. – v. 44, № 2. – P. 380-387.

147. Великая Н. В. К вопросу о предупреждении развития апоптоза нейронов флавоноидами – фенолсодержащими соединениями растительных продуктов / Н. В. Великая, В. Н. Залесский // Проблемы харчування. – 2004. – № 1. – С. 44-52.

148. Крикова А. В. Эффективность диосмина и гесперидина при стрессе у крыс / А. В. Крикова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 2. – С. 45-47.

149. Макаренко О. А. Антиоксидантна активність біофлавоноїдів цитрусових / О. А. Макаренко // Медична хімія. – 2009. – т. 11, № 2. – С. 106-110.

150. Oxidative stress and mitochondrial damage precedes gastric mucosal cells death induced by etude administration / M. Hirokama, S. Minra, H. Yoshida [et al.] // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1998. – v. 22. – P. 111S-114S.

151. La Casa C. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions / C. La Casa, I. Villegas, C. Alarcon de la Lastra // J. Ethnopharmacol. – 2000. – v. 71, № 1-2. – P. 45-53.

152. Kahrman A. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions / A. Kahrman, N. Eileasap, T. Kaken // Toxikology. – 2003. – v. 183, P. 133-142.

153. Sisodia S. S. Gastric antiulcer activity of rutin and quercetin / S. S. Sisodia, Y. Tauwar, M. Bhatnagar // *The Indian Pharmacist*. – 2005. – v. 4, № 31. – P. 89-91.

154. Martin M. J. Quercetin and naringenin: effects on ulcer formation and gastric secretion in rats / M. J. Martin, V. Motilva // *Phytotherapy Research*. – 2006. – v. 7, № 2. – P. 150-153.

155. Профілактичний вплив флавоноїдів кверцетину й рутину, одержаних з надземних частин *Fagopyrum esculentum*, при етанольних ураженнях слизової оболонки шлунку щура / Л. Я. Штанова, Т. М. Говоруха, А. М. Косян [та ін.] // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. – 2010. – т. 5, № 3. – С. 159-164.

156. Порівняльна характеристика гастропротекторної, антисекреторної і антиоксидантної дії кверцетину, омепразолу та ранітидину / М. Ю. Макаруч, Т. П. Гарник, Н. Ю. Таран [та ін.] // *Фітотерапія. Часопис*. – 2010. – № 4. – С. 8-75.

157. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts / O. S. Zayachkivska, S. J. Konturek, D. Drozdowicz [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2005. – v. 56, № 1. – P. 219-231.

158. Gonzalez-Segovia R. Effect of the flavonoid quercetin on inflammation and lipid peroxidation induced by *Helicobacter pylori* in gastric mucosa of guineanis / R. Gonzalez-Segovia, J. L. Quintanar, E. J. Salinas // *J. Gastroenterol.* – 2008. – v. 13, № 6. – P. 441-447.

159. Шеремета Л. М. Вплив ліпосомального кверцетину (ліпофлавонолу) на інтегральні та морфологічні показники за умов експериментальної «аспіринової» виразки шлунка / Л. М. Шеремета // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2008. – № 1-3. – С. 44-47.

160. Вплив корвітину та секреторні процеси та кровотік у слизовій оболонці шлунка щура / Т. В. Вовкун, Л. І. Янчук, Л. Я. Штанова [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. – 2013. – т. 50, № 1. – С. 40-46.

161. Shimosawa N. Estrogen and isoflavone attenuate stress-induced gastric mucosal injury by inhibiting decreases in gastric tissue levels of CGRP in ovariectomized rats / N. Shimosawa, K. Okajima, N. Harada // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2007. – v. 292(2). – P. 615-619.

162. Патент на корисну модель, Україна 49571. Застосування препарату ізофлавонів «Ексо» як засобу профілактики гастропатій, викликаних нестероїдними протизапальними препаратами / Волощук Н. І., Пентюк О. О., Левицький А. П. [та ін.]. – Опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.

163. Волощук Н. І. Оцінка впливу препарату ЕКСО на фармакологічну ефективність та гастротоксичність диклофенаку натрію у самців та самок щурів / Н. І. Волощук // *Biomedical and Biosocial Anthropology.* – 2010. – 14. – P. 83-87.

164. Пустовойт П. И. Ферментные сдвиги в крови и печени при гидразиновой интоксикации / П. И. Пустовойт, Н. Г. Антипов // Тезисы докладов III съезда фармакологов УССР. – Винница, 1977. – С. 5.

165. Левицкий А. П. Влияние биологически активных веществ винограда на воспалительные и дисбиотические процессы в слизистой щеки крыс с преднизолоновым иммунитетом / А. П. Левицкий, В. Н. Почтарь, И. В. Гинжул // *Journal of Health Sciences.* – 2014. – т. 04, № 05. – С. 85-92.

166. Лечебное действие препарата «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии / А. П. Левицкий, И. А. Селиванская, В. С. Иванов [и др.] // Бюллетень XIV чтений им. В. В. Подвысоцкого, 27-28 мая 2015 г. – С. 113-114.

167. Воловик І. А. Вплив дентальної пасти з цитофлавіном на стан пародонту у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // *Інновації в стоматології.* – 2016. – № 2. – С. 1-9.

168. 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.

169. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили / В кн.: Современные методы в биохимии (под ред. Ореховича В. Н.) – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

170. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

171. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. П. Левицкий, В. М. Коновец, И. Ф. Львов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1973. – т. 19, № 6. – С. 633-638.

172. 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.

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

174. Гири С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гири // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45-46.

175. 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.

176. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – Киев: ГФЦ, 2005. – 50 с.

177. Reitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. A. Reitman, S. Frankel // Amer. J. Clin. Pathol. – 1957. – v. 28, № 1. – P. 56-63.

178. Protein measurement with Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // Biol. Chem. – 1951. – v. 193. – P. 265-275.

179. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун. – В кн.: Руководство по клинической лабораторной диагностике. – Ч. 2. – К.: Вища школа, 1982. – С. 35-52.

180. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1990.

181. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat / H. Shay, S. Komarov, S. S. Fels [et al.] // Gastroenterology. – 1945. – v. 5. – P. 43-61.

181a. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002.

182. Ляшук П. М. Основні принципи терапії глюкокортикоїдними препаратами (огляд) / П. М. Ляшук // Ліки. – 2000. – № 5. – С. 63-67.

183. Флейшер Г. М. Нежелательные эффекты, возникающие в полости рта при приеме лекарственных препаратов / Г. М. Флейшер // Стоматолог. – 2005. – № 6. – С. 7-14.

184. Дикий І. Л. Вплив глюкокортикоїдів на токсигенні властивості мікроорганізмів / І. Л. Дикий, Н. І. Філімонова // Клінічна фармація. – 2008. – т. 12, № 3. – С. 64-68.

185. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при стероидном остеопорозе у крыс / Л. Е. Зичаншина, З. А. Бурнашова, И. Х. Валеева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – т. 63, № 6. – С. 39-42.

186. Венгеровский А. И. Гепатопротекторы, содержащие фосфолипиды, ослабляют иммунодепрессивный эффект преднизолонa при экспериментальном хроническом гепатите / А. И. Венгеровский, Л. М. Огородова, Т. В. Перевозчикова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – т. 67, № 4. – С. 50-53.

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

188. Омельченко О. Е. Роль оксиду азоту в зниженні захисної функції слизової оболонки шлунка за умов гострого стресу в щурів з різним типом реагування / О. Е. Омельченко // Тези Всеукраїнської науково-практичної конференції «Досягнення і перспективи експериментальної і клінічної біохімії». – Тернопіль, 8-9 жовтня 2009. – Медична хімія. – 2009. – т. 11, № 3. – С. 80-82.

189. Підгірний В. В. Гепатотоксичні прояви лансопризолу, метронідазолу і клафитроміцину в експерименті / В. В. Підгірний // Медична хімія. – 2007. – т. 9, № 2. – С. 74-77.

190. Disturbance of apoptosis and DNA synthesis by *Helicobacter pylori* infection of hepatocytes / K. Ito, Y. Yamaoka, B. Yoffe [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2008. – v. 53, № 9. – P. 2532-2540.

191. Adherence, internalization and persistence of *Helicobacter pylori* in hepatocytes / K. Ito, Y. Yamaoka, H. Ota [et al.] // Dig. Diseases and Sci. – 2008. – v. 53, № 9. – P. 2541-2549.

192. Эггум Б. Методы оценки использования белка животными / Б. Эггум. – М.: Колос, 1977. – 190 с.
193. Volovik I. A. Periodontoprotective and cariesprohylactic effectS of cytoflavin and quertulin in rats with asiderotic anemia / I. A. Volovik, A. V. Borisenko, A. P. Levitsky // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – v. 7, № 8. – P. 813-822.
194. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.
195. Нижевич А. А. Уреаза *Helicobacter pylori*: введение в патогенез и патобиохимию гастрита / Нижевич А. А., Р. Ш. Хасанов // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. – 18 мая 1999 г. – УФА. – С. 1-9.
196. Осипов Г. А. Метаболом-метаболические контакты человека и его микробиоты / Г. А. Осипов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – т. 61, № 9. – С. 545-546.
197. Несмеянова Н. Н. Доклиническая оценка резистентности организма при воздействии токсических веществ / Н. Н. Несмеянова, Л. М. Соседова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 2. – С. 16-19.
198. Пенегин Б. В. Нейтрофилы: структура и функция / Б. В. Пенегин, А. Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – т. 6. – С. 374-382.
199. Клинико-иммунологическая характеристика общего иммунитета больных гингивитом / Н. А. Васильева, А. И. Булгакова, Э. А. Имельбаева [и др.] // Пародонтология. – 2015. – № 3(76). – С. 11-17.
200. Кайдашев И. П. Современные аспекты изучения мукозального иммунитета / И. П. Кайдашев, В. И. Шинкевич // Дентальные технологии. – 2006. – № 1-2. – С. 17-21.

201. Шмагель К. В. Современные взгляды на иммунологию пародонтита / К. В. Шмагель, О. В. Беляева, В. А. Черешнев // Стоматология. – 2003. – т. 82, № 1. – С. 61-64.

202. Зайратьянц О. В. Роль иммунокомпетентных клеток десны, Toll-like рецепторов и других молекулярных механизмов в патогенезе воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта / О. В. Зайратьянц С. П. Бойкова, В. А. Смольяникова // пародонтология. – 2007. – № 3(44). – С. 12-19.

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

204. Патент на корисну модель № 71429 МПК А61Р 1/16. Гепатопротектор («Квертулін») / А. П. Левицкий, О. М. Левченко, М. І. Скидан [та ін.]. – заявка № u 2012 00359 від 12.01.2012, опубл. 10.07.2012. Бюл. № 13.

205. Патент на корисну модель № 108536. Антидисбіотичний засіб «Леквин» / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська [та ін.]. – заявка № u 2015 12750 від 23.12.2015, опубл. 25.07.2016.

206. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.

207. Шептулин А. А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 2. – С. 25-28.

208. Патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / А. П. Левицкий, І. О. Селіванська, Ю. В. Цісельський [та ін.]. – заявка № u 2007 11609 від 22.10.2007, опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.

209. Совершенствование неинвазивного метода исследования уреазной активности *Helicobacter pylori* и внедрение его в клиническую практику / Г.

В. Цодиков, А. М. Зякун, В. А. Исаков [и др.] // Вестник РАМН. – 2006. – № 2. – С. 35-41.

210. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 9-19.

211. Терещенко С. Ю. Диагностика хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей / С. Ю. Терещенко, И. А. Ольховский // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 2. – С. 48-53.

212. Ипатова Е. В. Особенности местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта у жителей Европейского Севера / Е. В. Ипатова, В. П. Зеновский, А. Г. Дьячкова // Экология человека. – 2007. – № 4. – С. 10-12.

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

214. Алешина Р. М. Синдром вторичной иммунной недостаточности: клиничко-лабораторная характеристика / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 2(7). – С. 17-20.

215. Полунина Т. Е. Клинические проявления гепатотоксического действия цитостатических препаратов / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 3. – С. 52-54.

216. Кормовая ценность муки из виноградной выжимки / А. П. Левицкий, И. В. Ходаков, И. А. Селиванская [и др.] // Зернові продукти і комбікорми. – 2013. – № 4(52). – С. 20-22.

217. Применение мукозальных гелей в стоматологии: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.

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

219. Орлов Ю. П. Метаболизм железа в биологических системах (биохимические, патофизиологические и клинические аспекты) / Ю. П. Орлов, В. Т. Долгих // Биомедицинская химия. – 2007. – т. 53, в. 1. – С. 25-38.

220. Александрова А. Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных соединений / А. Е. Александрова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2005. – т. 68, № 5. – С. 72-78.

221. 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.

222. Изучение постгипоксического кардиопротекторного и гепатопротекторного действия «фито ново-седа», силимара и мексидола на модели гипоксического гипоксии крыс / Н. В. Кондакова, Л. Б. Стрелкова, М. Ф. Минеева [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – № 1. – С. 33-39.

223. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах / В. В. Стельмах, В. Г. Радченко, В. К. Козлов // Терапевтический архив. – 2011. – № 2. – С. 67-71.

224. Стан і способи фармакологічної корекції киснезалежних процесів у тканинах пародонта при тривалому іммобілізаційному стресі / Г. В. Опанасенко, Л. В. Братусь, Б. Л. Гавенсускас [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2013. – т. 53, № 1. – С. 17-24.

225. Цитофлавин (Cytoflavin). Инструкция по медицинскому применению препарата. Р. №: Р№ 003135/01 от 21.11.2008 г. ООО «НТФФ Полисан», РФ, С.-Петербург.

226. Воловик І. А. Вплив дентальної пасти з цитофлавіном на стан пародонту у щурів з залізодефіцитною анемією / І. А. Воловик, А. В. Борисенко, А. П. Левицький // Інновації в стоматології. – 2016. – № 2. – С. 1-6.

227. Патогенез анемии при спленомегалии / В. И. Филимонов, Н. В. Степанова, И. Е. Сухомлинова [и др.] // Патология. – 2008. – т. 5, № 2. – С. 94.

228. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии): монография / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко, В. С. Гойдык. – Одесса: РА АРТ, 2008. – 304 с.

229. Трубицына И. Е. Экспериментальная болезнь язвы желудка и двенадцатиперстной кишки: ее возможности и ограничения / И. Е. Трубицына, Б. З. Чикунова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – С. 86-92.

230. Роль факторов внешней среды в формировании дисрегуляторного синдрома при язвенной болезни, возникшей вследствие действия ионизирующего излучения / Л. М. Пасиешвили, О. В. Сокруто, И. В. Летик [и др.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2001. – № 5-6. – С. 162-163.

231. 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.

232. Okabe S. An overview of acetic acid ulcer models – the history and state of the art of peptic ulcer research / S. Okabe, K. Amagase // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – v. 28, № 8. – P. 1321-1341.

233. Барышникова Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 50-56.

234. Хомерики Н. М. Опыт применения пребиотика Дюфалак в курсе эрадикационной терапии / Н. М. Хомерики // Фарматека. – 2008. – № 2. – С. 75-78.

235. 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.

236. The Helicobacter pylori VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia / F. Tombola, L. Morbiato, G. Del Giudice [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – v. 108, № 6. – P. 929-937.

237. Лапина Т. Л. Изжога: распространенность, клиническое значение, ведение пациентов / Т. Л. Лапина // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 10-15.

238. Михайлов В. В. Роль слюны в снабжении катехоламинами слизистой оболочки пищевода и желудка у крыс / В. В. Михайлов, В. Н. Матвеева, М. А. Гордеева // БЭБИМ. – 1998. – т. 125, № 2. – С. 143-145.

239. Михайлов В. В. Роль слюнных желез в механизме удаления излишков норадреналина в плазме крови / В. В. Михайлов, М. А. Гордеева, В. Н. Матвеева // БЭБИМ. – 1998. – т. 125, № 1. – С. 15-17.

240. Ферменты в диагностике и лечении заболеваний слюнных желез / А. П. Левицкий, А. Ф. Коваленко, Г. Б. Голуб [и др.]. – Душанбе: ИРФОН, 1991. – 208 с.

241. Патент на корисну модель Україна № 31012. МПК (2006) А61Р 31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А. П., Селіванська І. О., Цисельський Ю. В. [та ін.]. – Опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.

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

243. 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.

244. 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.

245. Петренко О. А. Гастропротекторна ефективність антидисбіотичних засобів у щурів з преднізолоновим імунодефіцитом / О. А. Петренко, І. В. Петренко, А. П. Левицький // Вісник морської медицини. – 2016. – № 1(70). – С. 105-110.

246. 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.

247. Development of dysbiosis and inflammation in rats treated with anti-helicobacter pylori therapy and prevention using antidysbiotic drug «quertulidon» / I. N. Shuhtina, A. A. Petrenko, O. E. Uspensky [et al.] // Journal of Education, Health and Sport – 2016. – v. 6, № 6. – P. 619-628.

248. 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.

249. 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.

250. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2016. – 20 с.

251. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитной патологии полости рта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Т. В. Томилина [и др.] // [В кн. Экспериментальная стоматология (часть 1) под ред. С. А. Шнайдера, А. П. Левицкого]. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 131-146.

252. Воспалительные процессы в слизистой оболочке желудка при антихеликобактерной терапии и их коррекция кверцетином / А. А. Петренко, И. Н. Шухтина, О. А. Макаренко [и др.] // Бюллетень XIV чтений им. В. В. Подвысоцкого, 27-28 мая 2015 г., г. Одесса . – С. 150-151.

253. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии / И. Н. Шухтина, А. А. Петренко, О. Е. Успенский [и др.] // Бюллетень ХМ чтений им. В. В. Подвысоцкого, 2016 г., г. Одесса – С. 225-226.

254. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии / О. А. Макаренко, И. В. Гинжул, А. А. Петренко [и др.] // Тезисы докладов VII Национального конгресса патофизиологов Украины с международным участием «Патофизиология и фармация: пути интеграции». 5-7 октября 2016 г., г. Харьков – С. 148.

255. Diversity of the human intestinal microbial flore / P. B. Eckburg, E. M. Bik, Ch. N. Bernstein [et al.] // Science. – 2005. – v. 308, № 5728. – P. 1635-1638.

256. Comparative effects of omeprazole, amaxycillin plus metronidazole versus omeprazole, claritromycin plus metramidazole on the oral, gastrocaul intestinal microflora in Helicobacter pylori-infected patients / I. Adamsson, C. E. Nord, P. Lundquist [et al.] // L. Antimicrob. Chenother. – 1999. – v. 441, № 5. – P. 629-640.

257. Ивашкин В. Т. Helicobacter pylori: биологические характеристики, патогенез, перспективі ерадикации / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – т. 7, № 4. – С. 21-30.

258. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A Case-Control Study / L. A. Fisehbach, D. Y. Graham, J. R. Kramer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – v. 109, № 3. – P. 357-368.

259. Влияние эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* на микробиоту человека: метагеномный анализ микробиома кишечника / Д. Р. Хуснудинова, М. И. Маркелова, Е. А. Булыгина [и др.] // *Ученые записки Казанского университета, серия «Естественные науки».* – 2017. – т. 159, № 2. – С. 217-231.

260. Повышенная частота синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишке на протяжении терапии ингибиторами протонной помпы / L. Lombardo, M. Foti, O. Ruggia [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology.* – 2010. – v. 8, № 6. – P. 1-6.

261. Lo W. K. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis / W. K. Lo, W. W. Chan // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – v. 11, № 5. – P. 483-490.

262. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта / Д. Е. Румянцева, А. С. Трухманов, А. В. Кудрявцева [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2018. – т. 28, № 1. – С. 78-88.

263. Левицкий А. П. Пищеварительные ферменты слюнных желез / А. П. Левицкий // Автореф. дис. ... д-ра биол. д. – Одесса, 1974. – 53 с.

264. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – М., 1996. – 544 с.

265. Авраменко А. А. Хеликобактериоз: монография / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. – Одесса: Фотосинтетика, 2004. – 336 с.

266. 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.

267. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii [et al.] // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – v. 7, № 8. – P. 1070-1081.

268. Биохимические методы определения степени дисбиоза в слизистых оболочках пищеварительного тракта / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Український біохімічний журнал. – 2010. – т. 82, № 4 (додаток 2). – С. 117.

269. Добавка дієтична «Лізоцим-форте». Технічні умови. ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗУ 602-123-20-2/5734 від 22.12.2016 р.

270. Профілактика стоматиту і гінгівіту з використанням лізоцима-форте / М. О. Остафійчук, Г. З. Борис, А. І. Фурдичко [та ін.] // Вісник стоматології. – 2017. – т. 25, № 3(100). – С. 6-11.

271. Lysis of Escherichia coli cells by lysozyme: discrimination between adsorbation and enzyme action / S. A. Sedov, N. G. Belogurova, S. Shioirskov [et al.] // Colloids Surf. B. Biointerfaees. – 2011. – v. 88, № 1. – P. 131-133.

272. Новый сорбент на основе ковалентного иммобилизованного лизоцима для удаления бактериального липополисахарида (эндотоксина) из биологических жидкостей / П. А. Леващов, Д. А. Матольгина, Е. Д. Овчинникова [и др.] // Биохимия. – 2019. – т. 84, № 1. – С. 100-108.

273. The influence of different pathogens on the lysozyme activity into tissues of rat oral cavity / A. P. Levitsky, M. A. Ostafiichuk, O. E. Uspenskii [et al.] // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – v. 7, № 8. – P. 1070-1081.

274. Левицкий А. П. Дисбиотический синдром: этиология, патогенез, клиника, профилактика, лечение / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2019. – № __. – С. ____.

275. Бочаров А. В. Стоматотропная профилактика гелем «Квертулин» гастроэнтерологических осложнений у крыс с железодефицитной анемией /

А. В. Бочаров, В. А. Петренко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2019.
– т. 31, № 1. – С. 23-27.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

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. Левицький А. П. Стоматогенная профилактика дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию / А. П. Левицький, 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 железодефицитной анемией / А. В. Бочаров, В. А. Петренко, А. П. Левицький // 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. Гинжол, 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).*

Продовження Додатку А

Апробація результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

– науково-практична конференція «XIV читання ім. В. В. Подвисоцького (м. Одеса, 27-28 травня 2015 р.) (*усна доповідь, публікація тез*);

– науково-практична конференція «XV читання ім. В. В. Подвисоцького» (м. Одеса, 26-27 травня 2016 р.) (*публікація тез*);

– VI науковий симпозіум «Рослинні поліфеноли і неспецифічна резистентність організму» (м. Одеса, 21-22 вересня 2016 р.) (*усна доповідь, публікація тез*);

– VII Національний конгресі патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (м. Харків, 5-7 жовтня 2016 р.) (*публікація тез*);

– науково-практична конференція «XVI читання ім. В. В. Подвисоцького (м. Одеса, 21-22 травня 2019 р.) (*публікація тез*);

Додаток Б
Акти впровадження
Додаток Б1



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ДП «Український
науково-дослідний інститут
медицини транспорту»,
д. мед. н., проф., _____
ГОЖЕНКО А. І.
« 14 » *чэрвня* 2017 р.

АКТ
про запровадження

1. Назва пропозиції про запровадження «Експериментальні методи відтворення імунodefіцитних станів»

2. Заклад-розробник, адреса, автори

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11, Петренко О. А., Левицький А. П., Макаренко О. А., Томіліна Т. В., Ступак О. П., Васюк В. Л., Бочаров А. В., Степан В. Т.

3. Джерело інформації:

Експериментальні методи воспроизведения иммунодефицитных состояний: методические рекомендации / 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.

4. Місце запровадження: ДП «Український НДІ медицини транспорту»

5. Термін запровадження: січень 2016 – по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 95 білих щурів лінії Вістар

7. Результати та ефективність запровадження:

Відмічається розвиток гепатопатії, нефропатії, гастропатії дисбіотичного характеру, про що свідчать ріст мікробного обсіменіння і ступінь дисбіозу та позитивний вплив антидисбіотичних фітогелів на розвиток дисбіозу та рівень запально-дистрофічних реакцій.

8. Пропозиції, зауваження:

Експериментальні методи відтворення імунodefіцитних станів рекомендуються для використання у структурних підрозділах науково-дослідних установ та учбових закладів, що займаються розробкою лікувально-профілактичних засобів антидисбіотичної дії, направлених на посилення імунітету, пригнічення рівня запально-дистрофічних реакцій організму.

Відповідальний за впровадження

« 14 » 12 2017 р.

Васюк В.Л.
Підпис _____

Додаток Б2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора з наукової роботи ДУ «ІСЦЛХ НАМН», д.біол.н., проф., чл.-кор. НААН

ЛЕВИЦЬКИЙ А.П.

«12» 12 2017 р.



АКТ

про запровадження

1. Назва пропозиції про запровадження «Експериментальні методи відтворення імунodefіцитних станів»

2. Заклад-розробник, адреса, автори

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України», 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11, Петренко О. А., Левицький А. П., Макаренко О. А., Томіліна Т. В., Ступак О. П., Васюк В. Л., Бочаров А. В., Степан В. Т.

3. Джерело інформації:

Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний: методические рекомендации / 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.

4. Місце запровадження: Лабораторія біохімії та віварій ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»

5. Термін запровадження: січень 2016 – по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 195 білих щурів лінії Вістар

7. Результати та ефективність запровадження:

Відмічається розвиток гепатопатії, нефропатії, гастропатії дисбіотичного характеру, про що свідчать ріст мікробного обсіменіння і ступінь дисбіозу та позитивний вплив антидисбіотичних фітогелів на розвиток дисбіозу та рівень запально-дистрофічних реакцій.

8. Пропозиції, зауваження:

Експериментальні методи відтворення імунodefіцитних станів рекомендуються для використання у структурних підрозділах науково-дослідних установ та учбових закладів, що займаються розробкою лікувально-профілактичних засобів антидисбіотичної дії, направлених на посилення імунітету, пригнічення рівня запально-дистрофічних реакцій організму.

Відповідальний за впровадження

Зав. лабораторією біохімії та віварія д.біол.н., с.н.с. Макаренко О.А.

«12» 12 2017 р.

Підпис

Додаток БЗ



ЗАТВЕРДЖУЮ
Генеральний директор
НВА «Одеська біотехнологія»,
МУСОНОВА І. О.
2017 р.

АКТ про запровадження

1. Назва пропозиції про запровадження «Мукозальний фітогель «Квертулідон» для профілактики гастропатій»
2. Заклад-розробник, адреса, автори
НВА Одеська біотехнологія, 65026, м. Одеса, вул. Рішельєвська, 11, Петренко О. А. Шухтіна І. М., Успенський О. Є., Гоженко А. І., Левицький А. П., Макаренко О. А. Селіванська І. О., Деньга О. В., Іванов В. С.
3. Джерело інформації:
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.
РЦ У 20.4-13903778-032/8:2015 «Фитогель «Квертулидон». Висновок № 05.03.02-07/1552: від 10.04.2015 р. / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська, О. В. Деньга, В. С. Іванов, О. А. Петренко.
4. Місце запровадження: НВА «Одеська біотехнологія»
5. Термін запровадження: квітень 2015 р. – по теперішній час
6. Загальна кількість виробництва: 150 флаконів фітогелю «Квертулідон»
7. Результати та ефективність запровадження: Відсутні рекламації
8. Пропозиції, зауваження: Поширити виробництво

Відповідальний за впровадження

-

« _____ » _____ 2017 р.

Зав. лабораторією технології НВА
«Одеська біотехнологія»
к. техн. н. Селіванська І. О.

Підпис _____