

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.01.2014. Revised 27.02.2015. Accepted: 12.03.2015.

УДК 616.33+342.092

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА КВЕРТУЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

KVERTULIN HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES IN EXPERIMENTAL THERAPY OF H. PYLORI

И. Н. Шухтина

I N Shuhtina

ГП «Украинский НИИ медицины транспорта» МЗ Украины
GP Ukrainian Research Institute of medical transport of Ministry of health of Ukraine

Abstract

The Aim. Determination of hepatoprotective action in experimental drug AHBT "Kvertulin" containing quercetin, inulin and citrate kaltion.

Research methods. Rats were treated for 8 days FHBТ (omepra-sol 1.3 mg / kg, Amoxil 50 mg / kg of clarithromycin and 7.5 mg / kg). After sacrifice on the 12th day of the experiment was determined in liver elastase activity, alkaline phosphatase (ALP), urease, lysozyme, catalase, and malonic dialdeguide (MDA). In blood serum, except for the above long-indicators, activity alanintransaminazy (ALT). One group of rats, semichavshay AHBT additionally performed oral gel application "Qwerty-ling" within 14 days.

The Results. Increase of the liver in rats treated AHBT, levels of inflammatory markers (MDA and elastase), elevated alkaline phosphatase (indicator of cholestasis), urease (an indicator of microbial contamination), and reducing the activity of lysozyme (nonspecific immunity). The degree of dysbiosis (ratio relative activities of urease and lysozyme) withdrawn Chiva-3.7 times.

Rats treated AHBT, increases in serum ALT and AP activity, indicating the development of hepatitis. Gel application "Kvertulin" reduce hepatic markers of inflammation, the degree of dysbiosis, "liver" indicators in the blood serum.

Conclusion. AHBT causes the development of dysbiosis and, as a consequence of hepatitis. Kvertulin has antidisbiotic and hepatoprotective action.

Keywords: *H. pylori* therapy, liver, dysbiosis, hepatitis, quercetin, inulin.

Реферат

Цель. Определение гепатопротекторного действия при экспериментальной АХБТ препарата «Квертулин», содержащего кверцетин, инулин и цитрат кальция.

Методы исследования. Крысы получали в течение 8 дней ФХБТ (омепразол 1,3 мг/кг, амоксил 50 мг/кг и кларитромицин 7,5 мг/кг). После умерщвления на 12-й день опыта определяли в печени активность эластазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), уреазы, лизоцима, каталазы и содержание малонового диальдегида (МДА). В сыворотке крови определяли, кроме вышеперечисленных показателей, активность аланинрансаминазы (АЛТ). У одной группы крыс, получавшей АХБТ, дополнительно проводили оральные аппликации геля «Квертулин» в течение 14 дней.

Результаты. Установлено повышение в печени крыс, получавших АХБТ, уровня маркеров воспаления (МДА и эластаза), повышение активности ЩФ (показатель холестаза), уреазы (индикатор микробного обсеменения) и снижение активности лизоцима (показатель неспецифического иммунитета). Степень дисбиоза (соотношение относительных активностей уреазы и лизоцима) увеличивается в 3,7 раза. У крыс, получавших АХБТ, в сыворотке крови возрастает активность АЛТ и ЩФ, что свидетельствует о развитии гепатита. Аппликации геля «Квертулин» снижают в печени уровень маркеров воспаления, степень дисбиоза, «печеночные» показатели в сыворотке крови.

Заключение. АХБТ вызывает развитие дисбиоза и, как следствие, гепатита. Квертулин обладает антidisбиотическим и гепатопротекторным действием.

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, печень, дисбиоз, гепатит, кверцетин, инулин.

В патогенезе язвенной болезни желудка и ее осложнений решающую роль играет инфекция *Helicobacter pylori* [1]. Однако патогенное действие этой бактерии не ограничивается слизистой оболочкой желудка, а затрагивает и другие органы, в том числе и печень [2, 3].

В настоящее время общепризнанным методом лечения язвенной болезни является антихеликобактерная терапия (АХБТ) с использованием ингибиторов протонной помпы, антибиотиков и других антимикробных средств [4, 5].

К сожалению, побочным действием АХБТ может быть развитие кишечного дисбиоза, негативно влияющего на состояние печени [6].

Имеются данные о благоприятном лечебно-профилактическом действии на печень препаратов биофлавоноидов [7]. Гепатопротекторное действие этих соединений усиливается при одновременном введении антидисбиотических средств, прежде всего, про- и пребиотиков [8].

Таким препаратом, сочетающим в себе биофлавоноиды и антидисбиотическое средство, является Квертулин, в состав которого входят кверцетин, инулин и цитрат кальция [9].

Целью настоящего исследования стало изучение гепатопротекторного действия препарата Квертулин при экспериментальной АХБТ.

Материалы и методы исследования.

В опытах было использовано 30 белых крыс линии Вистар (самки, 10 месяцев, средняя живая масса 300 г), разделенных на 3 равные группы: 1-ая – контроль (норма), получавшая полноценный комбикорм, 2-ая и 3-я – опытные, получавшие дополнительно *per os* смесь из следующих средств АХБТ: омепразола («Фармак», Киев) в дозе 1,3 мг/кг, амоксила («Киевмедпрепарат», Киев) в дозе 50 мг/кг и кларитромицина («Киевмедпрепарат») в дозе 7,5 мг/кг в течение 8 дней. Крысы 3-ей группы с первого дня опыта получали аппликации на слизистую оболочку полости рта геля «Квертулин» (производства НПА «Одесская биотехнология», Одесса) в дозе 0,5 мл на крысу в течение 11 дней.

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

В крови определяли содержание лейкоцитов, долю нейтрофилов и лимфоцитов [10] и рассчитывали показатель иммунодефицита по соотношению лимфоциты/нейтрофилы. В сыворотке крови определяли уровень «печеночных» маркеров: активность аланинрансаминазы (АЛТ) [11] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [12], уровень маркеров воспаления [12]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы, а также

активность двух защитных ферментов: лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [13] и антиоксидантного фермента каталазы [12]. В гомогенате печени (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) определяли содержание МДА, активность эластазы, ЩФ, каталазы, лизоцима и уреазы (показатель микробного обсеменения) [13]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [12], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по Левицкому [13].

Статобработку полученных результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями [14] и представляли в виде средней величины (M) и ошибки средней величины ($\pm m$).

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты определения в крови крыс, получавших АХБТ и квертулин, содержания лейкоцитов и соотношения лимфоциты/нейтрофилы. Из этих данных видно, что АХБТ мало влияет на общее содержание лейкоцитов, однако достоверно (в 3 раза) увеличивает соотношение лимфоциты/нейтрофилы, свидетельствующее об активации специфического иммунитета. Квертулин достоверно увеличивает содержание лейкоцитов (за счет нейтрофилов) и снижает в 2 раза соотношение лимфоциты/нейтрофилы.

Таблица 1

Влияние геля «Квертулин» на уровень лейкоцитов
в крови крыс после антихеликобактерной терапии (АХБТ) ($M \pm m$, $n=10$)

№№ пп	Группы	Лейкоциты, г/л	Лимфоциты/Нейтрофилы
1	Контроль (норма)	$13,3 \pm 0,3$	$1,07 \pm 0,05$
2	АХБТ	$14,0 \pm 0,3$ $p > 0,05$	$3,14 \pm 0,09$ $p < 0,01$
3	АХБТ+Квертулин	$17,3 \pm 0,4$ $p < 0,01; p_1 < 0,01$	$1,58 \pm 0,10$ $p < 0,05; p_1 < 0,01$

Примечание. В этой и следующих таблицах: p – в сравнении с группой 1, p_1 – в сравнении с группой 2.

В таблице 2 показан уровень в печени крыс маркеров воспаления: МДА и эластазы. Оба маркера повышают свой уровень после АХБТ, гель «Квертулин» снижает оба показателя, т. е. оказывает противовоспалительное действие.

Таблица 2

Влияние геля «Квертулин» на уровень маркеров воспаления в печени крыс
после АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ пп	Группы	МДА, ммоль/кг	Эластаза, мкат/кг
1	Контроль (норма)	$20,7 \pm 3,0$	$0,25 \pm 0,01$
2	АХБТ	$33,9 \pm 3,1$ $p < 0,05$	$0,31 \pm 0,02$ $p < 0,05$
3	АХБТ+Квертулин	$26,0 \pm 3,0$ $p > 0,1; p_1 > 0,05$	$0,26 \pm 0,01$ $p > 0,3; p_1 < 0,05$

В таблице 3 представлены результаты определения в печени крыс активности ЩФ и каталазы. Видно, что после АХБТ активность ЩФ достоверно возрастает, а аппликации геля «Квертулин» возвращают этот показатель к норме, что свидетельствует об устраниении явлений холестаза в печени, которые возникают под влиянием АХБТ.

Таблица 3

Влияние геля «Квертулин» на активность ЩФ и каталазы в печени крыс
после АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№№ пп	Группы	ЩФ, мк-кат/кг	Каталаза, мкат/кг
1	Контроль (норма)	$5,16 \pm 0,42$	$6,33 \pm 0,08$
2	АХБТ	$6,56 \pm 0,50$ $p < 0,05$	$6,26 \pm 0,06$ $p > 0,3$
3	АХБТ+Квертулин	$5,62 \pm 0,50$ $p > 0,3; p_1 > 0,05$	$6,33 \pm 0,36$ $p = 1,0; p_1 > 0,3$

В таблице 4 показаны результаты определения в печени активности уреазы и лизоцима. Из этих данных видно, что АХБТ в 1,5 раза увеличивает активность уреазы, что свидетельствует об увеличении микробной обсемененности печени после АХБТ. Введение Квертулина снижает активность уреазы (однако, $p > 0,05$). Напротив, после АХБТ активность лизоцима снижается в 2,5 раза. Однако после аппликаций Квертулина она в 1,6 раза возрастает, хотя и не достигает нормы.

Таблица 4

Влияние геля «Квертулин» на активность уреазы и лизоцима в печени крыс
после АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№ пп	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1	Контроль (норма)	$0,21 \pm 0,02$	104 ± 12
2	АХБТ	$0,32 \pm 0,02$ $p < 0,01$	41 ± 8 $p < 0,01$
3	АХБТ+Квертулин	$0,26 \pm 0,03$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$	67 ± 8 $p < 0,05; p_1 < 0,05$

Рассчитанная по методу Левицкого [13] степень дисбиоза (рис.) увеличивается после АХБТ почти в 3,9 раза, а после аппликаций геля «Квертулин» снижается в 2 раза.

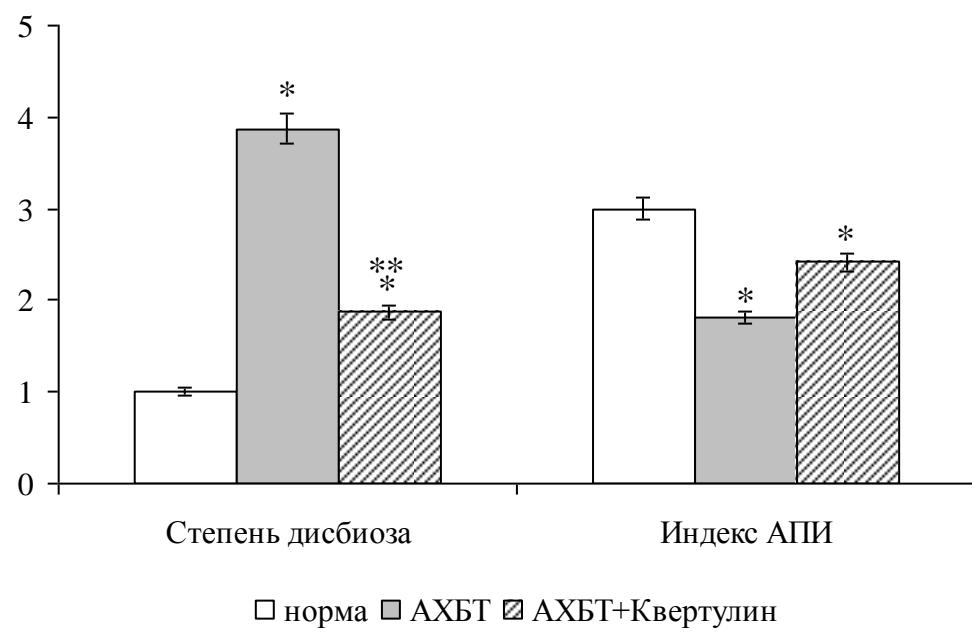


Рис. Влияние геля «Квертулин» на степень дисбиоза и индекс АПИ в печени крыс после АХБТ (* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. «Норма»; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. «АХБТ»)

Индекс АПИ (рис.) после АХБТ достоверно снижается, что свидетельствует о нарушении баланса антиоксидантно-прооксидантной систем в пользу последней. Аппликации Квертулина увеличивают индекс АПИ (однако, $p > 0,05$).

В таблице 5 показаны результаты определения в сыворотке «печеночных» маркеров. Видно, что после АХБТ достоверно возрастает уровень обоих маркеров, что может свидетельствовать о развитии гепатита. Аппликации геля «Квертулин» снижают оба показателя, что может указывать на его гепатопротекторные свойства.

Таблица 5

Влияние геля «Квертулин» на активность АЛТ и ЩФ в сыворотке крови крыс
после АХБТ ($M \pm m$, $n=10$)

№ пп	Группы	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1	Контроль (норма)	$0,38 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,08$
2	АХБТ	$0,57 \pm 0,04$ $p < 0,05$	$1,45 \pm 0,12$ $p < 0,05$
3	АХБТ+Квертулин	$0,40 \pm 0,02$ $p > 0,3; p_1 < 0,05$	$1,24 \pm 0,11$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$

Таким образом, проведенные исследования показали патогенное действие АХБТ на печень (развитие гепатита и холестаза как следствие дисбиоза). Аппликации на слизистую полости рта геля «Квертулин» оказывают антидисбиотическое и гепатопротекторное действие.

Литература:

1. Щодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции / Г. В. Щодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
2. Исаева Г. Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – № 4. – С. 14-22.
3. Мікроциркуляторні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний Н. *Pylori*-асоційований ерозивний гастрит у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом в процесі лікування / А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, О. Г. Курик [та ін.] // Лікарська справа. – 2013. – № 2. – С. 48-56.
4. Скрыпник И. Н. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения / И. Н. Скрыпник // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 5 (25). – С. 111-115.
5. Харченко Н. В. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу / Н. В. Харченко, М. А. Барчук // Журн. практ. лікаря. – 2001. – № 3. – С. 24-27.
6. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. – Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
7. Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.

8. Левицкий А. П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2014. – № 4. – С. 80-88.
9. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
10. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.
11. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский – изд. 3-е. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
12. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
13. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.