

Petrenko A. A., Levitsky A. P. Gastroprotective action of Quertulyne in rats with toxic hepatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(12):866-874. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.254426>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4186>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 754 (09.12.2016).
754 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, 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/4.0/>) 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/4.0/>) 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: 05.12.2016. Revised 20.12.2016. Accepted: 25.12.2016.

UDC 616.33+342.092

GASTROPROTECTIVE ACTION OF QUERTULYNE IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS

A. A. Petrenko, A. P. Levitsky

SE «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the NAMS of Ukraine»

Odessa, Ukraine

flavan@mail.ru

Summary

Aim: To investigate of gastroprotective action of Quertulyne in rats with toxic hepatitis.

Materials and methods: The toxic hepatitis was reproduced in rats by hydrazine sulphate. Quertulyne (quercetine + inulin + citrate Ca) introduced per os in dose of 300 mg/kg during 14 days. The state of gastric mucosa was determined by the levels of biochemical markers of inflammation (MDA, elastase), the degree of microbial contamination (urease), index of non-specific immunity (lysozyme), antioxidant defence (catalase, index API), hepatitis existence was determined by the serum levels of liver markers (bilirubine, ALT, alkaline phosphatase). The dysbiosis degree was calculated by relation urease and lysozyme.

Results: The levels of liver markers and the degree of dysbiosis in serum was increased at hepatitis. After introducing of Quertulyne these indices were reduced to nearly norm. The levels of inflammation markers and urease were raised into mucosa of stomach of rats with hepatitis. After in traducing of Quertulyne the indices were reduced to norm.

The conclusion: The toxic hepatitis develop gastritis, which may be prevent by Quertulyne.

Key words: hepatitis, stomach, gastritis, Quertulyne, enzymes.

ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРТУЛИНА У КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

А. А. Петренко, А. П. Левицкий

**ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной
академии медицинских наук Украины», г. Одесса**

flavan@mail.ru

Резюме

При токсическом гепатите развивается гастрит, который можно предотвратить введением квертулина (кверцетин + инулин + цитрат кальция).

Ключевые слова: гепатит, желудок, гастрит, квертулин, ферменты.

Введение

Печень занимает центральное место в обмене веществ и осуществлении многих физиологических функций организма [1-4]. Поэтому любые нарушения состояния гепато-билиарной системы несомненно скажутся на состоянии других органов и систем (так называемые гепато-органные синдромы) [5-8].

Не является исключением в этом плане и желудок, который, как правило, реагирует на различные патологические процессы в печени и в желчевыводящих путях [9-11].

Предложенный нами гепатопротектор квертулин, содержащий кверцетин, инулин и цитрат кальция [12], оказался весьма эффективным терапевтическим средством при гепато-оральном и гепато-ренальном синдромах [13, 14], а также при гепатогенной патологии толстой кишки [15].

Целью настоящего исследования стало определение гастропротекторного действия квертулина при токсическом гепатите.

Материалы и методы исследования

Токсический гепатит воспроизводили у белых крыс линии Вистар (самки, 7 месяцев, живая масса 216 ± 12 г) путем в/брюшинного введения гидразин сульфата в дозе 50 мг/кг в течение трех дней (на 8-й, 9-й и 10-й дни опыта) [16]. Всего в опыте было использована 21 крыса, распределенные в 3 группы: 1-я – интактная (норма), 2-ая – токсический гепатит и 3-я – токсический гепатит, но с первого дня получавшая с кормом препарат квертулин в дозе 300 мг/кг ежедневно в течение 14 дней.

Был использован препарат «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология» (ТУ У 10.8-13903778-040:2012).

Эвтаназию животных осуществляли на 15-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Получали сыворотку крови. Желудок промывали холодным 0,9 %-ным раствором хлористого натрия и соскабливали слизистую оболочку, которую хранили до исследования при минус 30 °С.

В сыворотке крови определяли уровень печеночных маркеров: содержание билирубина [17], активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) [17], активность щелочной фосфатазы (ЩФ) [18], активность уреазы [19] и активность лизоцима [20]. В гомогенате слизистой желудка определяли уровень биохимических маркеров воспаления [18]: содержание малонового диальдегида (МДА) [18] и активность эластазы [18], а также активность уреазы [19] и каталазы [18]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [21], а по соотношению активности каталазы и содержанию МДА – антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [18].

Результаты исследований подвергали статобработке [22].

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты определения печеночных маркеров в сыворотке крыс с токсическим гепатитом. Видно, что у крыс введение гидразин сульфата вызывает достоверное увеличение содержания билирубина (на 40 %), активности АЛТ (на 85 %) и активности ЩФ (в 4 раза), что свидетельствует о развитии гепатита и холестаза. Введение квертулина полностью нормализует уровень билирубина и АЛТ, однако незначительно снижает активность ЩФ (всего на 16,8 %). Это может указывать на сильное цитопротекторное действие квертулина, однако слабое действие на холестаза.

В таблице 2 представлены результаты определения в сыворотке крови активности уреазы (маркер микробного обсеменения) и активности лизоцима

(показатель неспецифического иммунитета). Из этих данных видно, что при гепатите активность уреазы возрастает на 50 %, а активность лизоцима снижается на 35 %, что в конечном итоге дает увеличение степени дисбиоза в 2,3 раза. Введение квертулина полностью нормализует все показатели, что свидетельствует о его сильном антидисбиотическом действии.

Таблица 1

Влияние квертулина на печеночные маркеры в сыворотке крови крыс с гепатитом
($M \pm m$, $n=7$)

Показатели	1 гр.	2 гр.	3 гр.
	Норма	Гепатит	Гепатит +Квертулин
Билирубин, мк-моль/л	2,38±0,24	3,33±0,15 $p < 0,05$	2,39±0,35 $p > 0,9$; $p_1 < 0,05$
АЛТ, мк-кат/л	0,39±0,05	0,72±0,04 $p < 0,01$	0,41±0,02 $p > 0,3$; $p_1 < 0,01$
ЩФ, мк-кат/л	1,60±0,11	6,56±0,40 $p < 0,04$	5,46±0,36 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$

Примечание: p – в сравнении с гр.1, p_1 – в сравнении с гр. 2.

Таблица 2

Влияние квертулина на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в сыворотке крови крыс с гепатитом ($M \pm m$, $n=7$)

Показатели	1 гр.	2 гр.	3 гр.
	Норма	Гепатит	Гепатит +Квертулин
Уреаза, нкат/л	2,19±0,64	3,29±0,77 $p > 0,05$	2,33±0,60 $p > 0,6$; $p_1 > 0,05$
Лизоцим, ед/л	106±11	69±5 $p < 0,05$	98±11 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$
Степень дисбиоза	1,00±0,15	2,31±0,34 $p < 0,01$	1,15±0,19 $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$

Примечание: см. табл. 1.

В таблице 3 представлены результаты биохимического исследования слизистой желудка крыс с токсическим гепатитом. Видно, что при гепатите достоверно возрастает уровень МДА (на 53 %) и эластазы (на 19 %), что свидетельствует о развитии гастрита. Возрастает также и активность уреазы (на 21 %, однако $p > 0,1$) и совершенно не изменяется активность каталазы. Введение квертулина оказывает противовоспалительный эффект, поскольку достоверно снижает уровень

биохимических маркеров воспаления (МДА и эластазы), однако не влияет на активность уреазы и даже несколько повышает активность каталазы (на 22 %). Наблюдаемое при гепатите снижение в слизистой желудка индекса АПИ полностью восстанавливается после введения квертулина.

Таблица 3

Влияние квертулина на биохимические показатели слизистой желудка крыс с гепатитом ($M \pm m$, $n=7$)

Показатели	1 гр.	2 гр.	3 гр.
	Норма	Гепатит	Гепатит +Квертулин
МДА, ммоль/кг	5,13±0,43	7,87±0,44 $p < 0,05$	6,15±0,44 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$
Эластаза, мк-кат/кг	67,3±2,6	79,8±3,6 $p < 0,05$	67,1±2,0 $p > 0,9$; $p_1 < 0,05$
Уреаза, мк-кат/кг	1,77±0,37	2,15±0,14 $p > 0,1$	2,13±0,26 $p > 0,3$; $p_1 > 0,9$
Каталаза, мкат/кг	1,05±0,12	1,05±0,12 $p = 1$	1,28±0,06 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$
АПИ	2,05±0,18	1,33±0,16 $p < 0,05$	2,08±0,19 $p > 0,7$; $p_1 < 0,05$

Примечание: см. табл. 1.

Таким образом, проведенные нами исследования подтвердили данные о развитии воспалительного процесса в слизистой желудка (гастрита) при токсическом гепатите, возможно, за счет дисбиоза. Квертулин оказался не только гепатопротектором, но и гастропротектором, что позволяет его рекомендовать для клинического применения в качестве профилактического средства, тем более, что на его применение имеется разрешение Минздрава Украины (гигиеническое заключение № 05.03.02-06/44464 от 17.05.2012 г.).

Выводы

1. Токсический гепатит вызывает развитие гастрита с дисбиотическими явлениями.
2. Квертулин оказывает не только гепатопротекторное, но и гастропротекторное действие.

Литература

1. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 864 с.

2. Гарбузенко Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 6. – С. 14-21.
3. Анохіна Г. Ентерогепатоцелюлярна теорія харчування / Г. Анохіна // Ліки України. – 2004. – № 4. – С. 12-15.
4. Усынин И. Ф. Механизмы формирования фенотипической гетерогенности гепатоцитов / И. Ф. Усынин, Л. Е. Панин // Биохимия. – 2008. – т. 73, № 4. – С. 453-468.
5. Подымова С. Д. Гепатогенная энцефалопатия / С. Д. Подымова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 88-91.
6. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 2. – С. 12-17.
7. Маммаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С. Н. Маммаев, А. И. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – т. 18, № 6. – С. 4-13.
8. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь: Тарпан, 2012. – 140 с.
9. 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.
10. Мікроциркуляторні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний Н. руплорі-асоційований ерозивний гастрит у поєднанні з неалкогольним стетогепатитом в процесі лікування / А. С. Свінцицький, Г. А. Соловйова, О. Г. Курик [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2013. – № 2. – С. 48-56.
11. 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.
12. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
13. Биофлавоноидные гепатопротекторы / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Е. М. Левченко [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2014. – 86 с.

14. Ренопротекторное действие квертулина при экспериментальном иммунодефиците у крыс / А. П. Левицкий, И. П. Пустовойт, О. А. Макаренко [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2013. – № 4(34). – С. 129-132.
15. Мукозопротекторное действие на кишечник крыс фитопрепарата «Леквин» при неалкогольном стеатогепатите / А. П. Левицкий, А. В. Бочаров, О. А. Макаренко [и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2016. – № 1. – С. 30-33.
16. Пустовойт П. И. Ферментные сдвиги в крови и печени при гидразиновой интоксикации / П. И. Пустовойт, Н. Г. Антипов. // III съезд фармакологов УССР. Тезисы докладов. – Винница, 1977. – С. 5.
17. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 616 с.
18. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.
19. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С. 49-50.
20. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
21. Патент на корисну модель № 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.]. № u 2008 15092 від 26.12.2008. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.
22. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Статистика» / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа сфера, 2002.

References

1. Sherlock Sh., Duli Dzh. Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey [The liver and biliary tract diseases]. Moskva, GEOTAR-Meditsina, 1999: 864.
2. Garbuzenko D. V. Mechanisms of compensation of structure and function of the liver when it is damaged and their practical significance. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 6: 14-21.
3. Anohina G. Entero-hepatocellular theorie of alimentation. Liky Ukrainy. 2004; 4: 12-15.
4. Usynin I. F., Panin L. E. Mechanisms of forming of phenotypic heterogeneity of hepatocytes. Biokhimiya. 2008; 73(4): 453-468.

5. Podymova S. D. Hepatogenic encephalopathy. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1997; 1: 88-91.
6. Ivashkin V. T., Morozova M. A., Maevskaya M. V. Hepatopulmonic syndrome: diagnostics, pathogenesis, clinical symptoms and methods of treatment. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 2: 12-17.
7. Mammaev S. N., Karimova A. M. Hepato-renal syndrome 1 and 2 types: modern situation of the problem. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; 18(6): 4-13.
8. Levitsky A. P., Demyanenko S. A. Gepato-oralny sindrom [Hepato-oral syndrome]. Simferopol, Tarpan, 2012: 140.
9. Skrypnyk I. N. Substantiation of complex therapia for treatment of patients with peptic ulcer and attendant diseases of digestive organs. Ukrain's'kyj medychnyj chasopys. 2001; 5(25): 111-115.
10. Svincic'kyj A. S., Solovjova G. A., Kuryk O. G. [et al.]. Microcirculatory changes of gastric mucosa into patients with chronic H. pylori-associated erosive gastritis and non-alcoholic steatohepatitis during treatment. Likars'ka sprava. Vrachebnoe delo. 2013; 2: 48-56.
11. Korolenko R. N., Avramenko A. A., Shukhtina I. N. The influence of dyskinesia of cholegogic ways on the manifestation Helicobacter pylori into gastritis patients. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2015; 1(41-1)(3): 35-39.
12. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Kvertulin: Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor [“Querthulin”: Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.
13. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Levchenko O. M. [et al.]. Bioflavonoidnye gepatoprotektory [Bioflavonoid hepatoprotectors]. Odessa: KP OGT, 2014: 86.
14. Levitsky A. P., Pustovoyt I. P., Makarenko O. A. [et al.]. Kvertulin has protective effect of the kidney in experimental rats' immunodeficiency. Aktualnye problemy transportnoy meditsiny. 2013; 4(34): 129-132.
15. Levitsky A. P., Bocharov A. V., Makarenko O. A. [et al.]. The mucosoprotective action of phytopreparation lequin on the rat intestine with non-alcoholic steatohepatitis. Fitoterapija. Chasopys. 2016; 1: 30-33.
16. Pustovoyt P. I., Antipov N. G. Enzyme changes in the blood and liver with hydrazine intoxication. III Congress of pharmacologists of Ukraine. Abstracts. – Vinnitsa. 1977: 5.

17. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics]. Odessa, Ekologiya, 2005:616.
18. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.
19. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue: 49-50.
20. Levitsky A. P. Lizotsym vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
21. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
22. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program "Statistika" [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]. Moskva, Media Sfera, 2002.