

хлорметіл -2',7'-дихлордигідрофлюоресцеїна, ацетиловий ефір (СМ-Н2DCFDA, С6827) використовувався для виміру рівня клітинного окиснення в клітках епітелію кришталиків. Рівні вмісту АФК вимірювалися моніторингом яскравості люмінесцентного випромінювання відносно контрольних культур під флюоресцентним мікроскопом. Нуклеїнові кислоти були забарвлені йодидом пропідія.

**Результати дослідження:** Дія сигаретного диму в культуральному середовищі під негативним тиском, оптичні властивості кришталиків і структурні зміни виявилися в зменшенні світлопроникності, зростанні мінливості фокусної відстані і зменшенні морфологічної цілісності, такому як гіперплазія і гіпертрофія кліток епітелію. Група, яка піддавалася дії NAC і DFO, продемонструвала менші оптичні зміни, представлені мен-

шими пошкодженнями кришталика. Зміни об'єму кришталиків практично не виявилися. Проте, вихідний рівень люмінесцентного випромінювання контрольної групи був різним в різних експериментах. Також було очевидним збільшення утворення АФК в культурах залежно від дози.

**Висновки:** Було продемонстровано, що збільшення дії ПС за відносно невеликий час викликає різке зростання кількості пошкоджень кришталика. Куріння як незалежний чинник ризику, залежить від дози. Воно викликає морфологічні і функціональні зміни кришталика. Грунтуючись на незалежній дії NAC і DFO пропонується їх можливе використання як засобів профілактики і лікування катаракти у завзятих курців.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2013 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 517.112:612.8+615.462.03

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРАЛЬНЫХ АППЛИКАЦИЙ МУКОЗАЛЬНЫХ ГЕЛЕЙ С ПРО- И ПРЕБИОТИКАМИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИСБИОЗОМ

*Левицкий А.П.<sup>1</sup>, Селиванская И.А.<sup>1</sup>, Воронкова А.В.<sup>2</sup>, Гончарук С.В.<sup>1</sup>, Левченко Е.М.<sup>1</sup>*

*ГУ "Институт стоматологии НАМН" (г. Одесса)<sup>1</sup>*

*ВГУУ "Украинская медицинская стоматологическая академия" (г. Полтава)<sup>2</sup>*

При экспериментальном дисбиозе у крыс, вызванном линкомицином, существенно повышается в сыворотке крови уровень маркеров воспаления (эластазы, МДА), снижается активность каталазы и индекс АПИ, растёт активность уреазы и снижается активность лизоцима, что приводит к резкому увеличению степени дисбиоза. Аппликации геля с пробиотиками («Симбитер») или с пребиотиками («Квертулин») снижает степень дисбиоза и воспаления, увеличивает активность каталазы и индекс АПИ. По антидисбиотическому действию более эффективным оказался гель «Квертулин».

*Ключевые слова: дисбиоз, воспаление, пробиотики, пребиотики, кверцетин.*

### **Введение**

Общеизвестно, что в организме человека и теплокровных животных обитает огромное количество микробов, выполняющих ряд полезных функций, позволяющих считать их особым мик-

робным «организмом» и рассматривать как физиологическую микробную систему [1, 2]. Нарушение видового состава и количественного содержания микроорганизмов, обитающих в человеческом организме, определяется как дисбиоз

(дисбактериоз) [3, 4].

Установлено, что дисбиоз возникает в результате нарушения питания, при интоксикациях, стрессах, после применения антибиотиков, после перенесенных инфекционных заболеваний [5, 6].

Можно считать вполне доказанным развитие многих заболеваний как следствие дисбиоза [7-9].

Для устранения дисбиоза используются препараты пробиотиков (живые пробиотические бактерии) или препараты пребиотиков (вещества, стимулирующие рост пробиотических бактерий) [10, 11].

**Целью** настоящего исследования стало сравнительное изучение лечебного действия препаратов про- и пребиотиков при их аппликации на слизистую оболочку полости рта в виде гелей.

#### **Материалы и методы исследования**

В работе были использованы: препарат пробиотиков «Симбистер» (мультипробиотик, содержащий 4 вида содружественных бактерий (лактобациллы, пропионибактерии, бифидумбактерии и уксуснокислые бактерии) производства ООО «О.Д. Пролисок», Украина) [12], препарат пребиотиков «Кверцетин» (содержащий инулин, кверцетин и цитрат кальция, производства НПА «Одесская биотехнология») [13].

Оба препарата использовались в виде мукозальных гелей на основе 3 %-ной карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) натриевой соли: «Симбистер» – 10 %-ный гель, «Квертулин» – 2 %-ный гель [14].

Эксперименты были проведены на 28 крысах линии Вистар (самки, 13 месяцев, живая масса 330±15 г), разделенных на 4 группы: 1-ая – норма, 2-ая, 3-ья и 4-ая – с экспериментальным дисбиозом, который воспроизводили путем введения с питьевой водой антибиотика линкомицина в дозе 60 мг/кг в день в течение 5 дней [15].

Крысам 2-ой группы делали оральные аппликации «пустым» гелем КМЦ

(плацебо) в дозе 0,5 мл на крысу за 30 минут до еды; крысы 3-ей группы получали оральные аппликации геля «Симбистер» и крысы 4-ой группы – аппликации геля «Квертулин» в такой же дозировке. Все аппликации гелей начинали делать с 8-го дня опыта и продолжали их делать в течение 7 дней.

Крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) в соответствии с «Европейской конвенцией о защите животных, которые используются для экспериментов» путем тотального кровопускания из сердца.

Для оценки лечебного действия препаратов использовали сыворотку крови, в которой определяли активность эластазы и концентрацию малонового диальдегида (МДА) – биохимических маркеров воспаления [16], активность антиоксидантного фермента каталазы [16] и антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [16].

Кроме того, в сыворотке крови определяли активность антимикробного фермента лизоцима [17], активность уреазы (маркер микробного обсеменения) [17] и по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по Левицкому [18].

#### **Результаты и их обсуждение**

На рис. 1 представлены результаты определения уровня биохимических маркеров воспаления в сыворотке крови крыс с экспериментальным дисбиозом, получавших аппликации мукозальных гелей на слизистую полости рта. Как видно из этих данных, при дисбиозе достоверно возрастает уровень обоих маркеров. Аппликации геля «Симбистер» существенно снижают активность эластазы и содержание МДА, однако гель «Квертулин» снижает достоверно лишь содержание МДА.

На рис. 2 представлены результаты определения активности каталазы и индекса АПИ. У крыс с дисбиозом достоверно снижается активность каталазы и еще больше – индекс АПИ. Аплика-

ции геля «Симбитер» повышают активность каталазы (однако  $p > 0,05$ ) и достоверно повышают индекс АПИ. Гель «Квертулин», как и следовало ожидать, достоверно повышал и активность каталазы, и еще больше – индекс АПИ.

На рис. 3 представлены результаты определения активности лизоцима и показателя степени дисбиоза. Из этих данных видно, что при дисбиозе достоверно снижается активность лизоцима и резко (в 17,8 раза) увеличивается степень дисбиоза. Аппликации обоих гелей мало влияют на активность лизоцима (видна лишь тенденция к повышению), однако достоверно снижают степень дисбиоза, причем «Квертулин» снижает

значительно сильнее, чем гель «Симбитер». Тем не менее, ни один из гелей не устранял полностью дисбиотические явления в сыворотке крови.

Рис. 3. Влияние оральных аппликаций мукозальных гелей «Симбитер» и «Квертулин» на активность лизоцима и степень дисбиоза в сыворотке крови крыс с экспериментальным дисбиозом (\* и \*\* – см. рис. 1)

Таким образом, проведенные исследования показали, что оба препарата (и пробиотиков, и пребиотиков) оказывают противовоспалительное действие, повышают уровень защитных систем и в определенной степени снижают степень дисбиоза. Из двух препаратов более эффективным в плане снижения степени дисбиоза оказался «Квертулин», причем он был использован в дозе в 5 раз меньшей дозы «Симбитера».

Возможно, это объясняется удачным сочетанием в «Квертулине» пребиотика инулина, биофлавоноида кверцетина и цитрата кальция, каждый из которых, кроме пребиотического действия, оказывает и другие положительные эффекты (антиоксидантные, мембранопротекторные, иммуностимулирующие) [13].

### Литература

1. O2 Hara A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O2 Hara, F. Shanahan / EMBO Rep. – 2006. – v. 7, № 7. – P. 688-693.

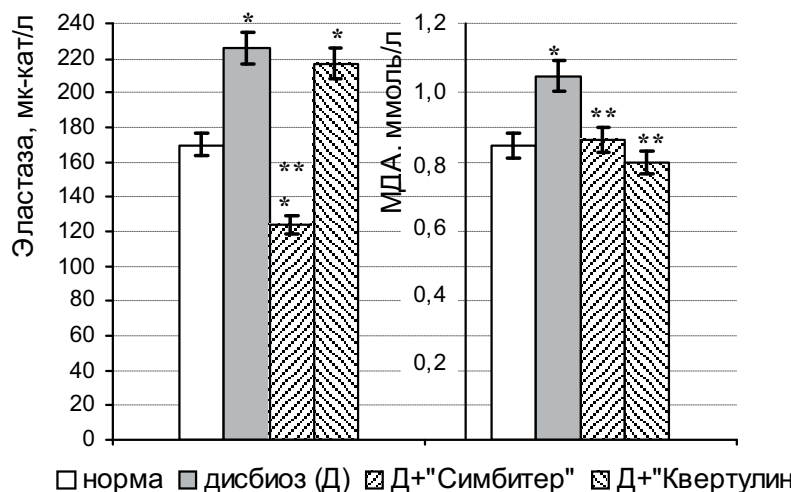


Рис. 1. Влияние оральных аппликаций мукозальных гелей «Симбитер» и «Квертулин» на уровень маркеров воспаления в сыворотке крови крыс с экспериментальным дисбиозом (\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Норма»; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой «Дисбиоз»)

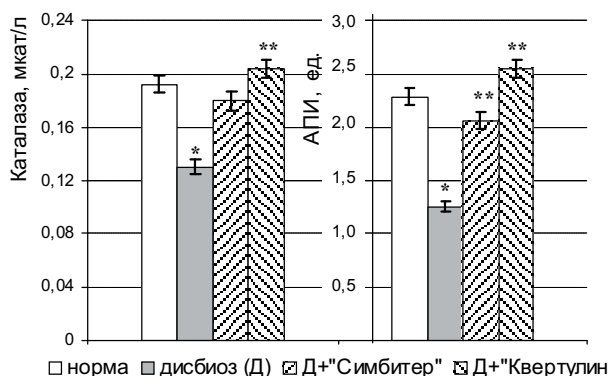


Рис. 2. Влияние оральных аппликаций мукозальных гелей «Симбитер» и «Квертулин» на активность каталазы и индекс АПИ в сыворотке крови крыс с экспериментальным дисбиозом (\* и \*\* – см. рис. 1)

2. Левицкий А.П. Физиологическая микробная система полости рта / А.П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6-11.
3. Барановский А.Ю. Дисбактериоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – М.: Питер, 2007. – 240 с.
4. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» / Я.С. Циммерман // Клин. мед. – 2005. – № 4. – С. 14-22.
5. Рябиченко Е.В. Роль кишечной бактериальной аутофлоры и ее эндотоксина в патологии человека / Е.В. Рябиченко, В.М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 3. – С. 103-111.
6. Скрыпник И.Н. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов / И.Н. Скрыпник, А.С. Маслова // Ліки України. – 2009. – № 6 (132). – С. 65-71.
7. Дмитриева С.М. Кишкові дисбіози – історія та сьогодення проблеми / С.М. Дмитриева // Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2. – С. 91-94.
8. Дисбиотические аспекты патогенеза, профилактики и лечения стоматологических заболеваний / А.П. Левицкий, А.К. Николишин, Е.П. Ступак [и др.] // Проблеми екології та медицини. – 2011. – т. 15, № 3-4 (додаток 1). – С. 103-
9. Левицький А.П. Роль дисбіозу в розвитку порушень стану печінки щурів за умов алоксанового діабету / А.П. Левицький, Ю.В. Цісельський, О.Ю. Білик // Одеський медичний журн. – 2012. – № 3 (131). – С. 9-12.
10. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В.М. Бондаренко, А.А. Воробьев // ЖМЭИ. – 2004. – № 1. – С. 84-92.
11. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан – Харьков: ЭДЭ-

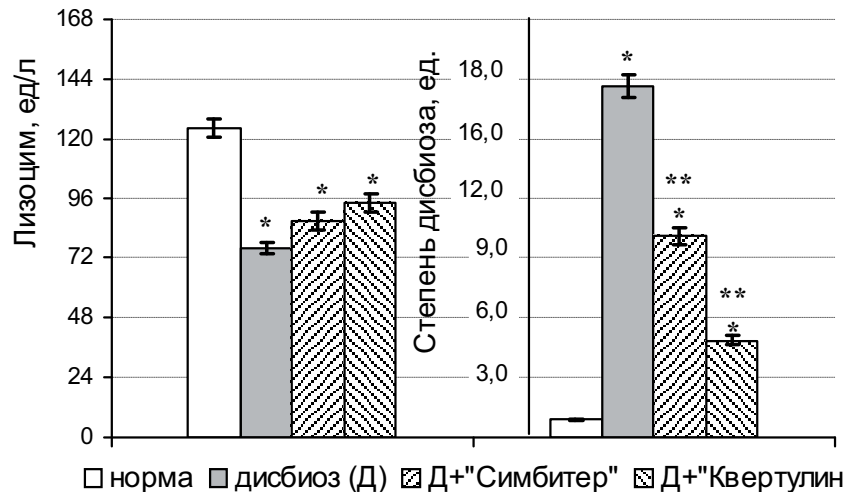


Рис. 3. Влияние оральных аппликаций мукозальных гелей «Симбитер» и «Квертулин» на активность лизоцима и степень дисбиоза в сыворотке крови крыс с экспериментальным дисбиозом (\* и \*\* – см. рис. 1)

НА, 2008. – 100 с.

12. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
13. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] - Одесса: КП ОМД, 2012. - 20 с.
14. Применение мукозальных гелей в стоматологии (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] - Одесса, 2012. - 20 с.
15. Декларацийний патент на корисну модель № 31012. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А. П., Селиванська І.О., Цісельський Ю.В. [та ін.] – № u 200711609; заявл. 22.10.2007; опубл. 25.03.2008. Бюл. № 6.
16. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] - Одесса, 2010. - 16 с.
17. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 26 с.
18. Декларацийний 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.] – № u200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.

### References

1. O'Hara A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. — 2006. — V. 7, № 7. — P. 688-693.
2. Levitsky AP Microbial physiological system of oral / AP Levitsky // News stomatologii. — 2007. — № 1. — P. 6-11.
3. Baranowski A. Intestinal dysbiosis / A. Baranovsky, EA Kondrashin. — M. Peter, 2007. — 240 P.
4. Y.S. Zimmermann. Dysbiosis (dysbiosis), bowel and / or " bacterial overgrowth syndrome " / JS Zimmerman // Mountain. honey. — 2005. — № 4. — P. 14-22.
5. Ryabichenko E.V. The role of the intestinal bacterial endotoxin and its autoflora in human pathology / E.V. Ryabichenko, V.M. Bondarenko // ZHMEI. — 2007. — № 3. — P. 103-111.
6. Skrypnyk I.N. The role of the gut microbiota disorders in the pathogenesis of diseases of the internal organs / I.N. Skrypnyk, A.S. Maslova // Medication of Ukraine. — 2009. — № 6 (132). — P. 65-71.
8. Disbiotic aspects of pathogenesis, prevention and treatment of dental diseases / A.P. Levytsky, A.K. Nykolyshyn, E.P. Stupak [ et al.] // Problems of ecology and medicine. — 2011. — V. 15, № 3-4 (Appendix 1). — P. 103
9. Levitsky A.P. The role of dysbiosis in the development of disorders of the liver of rats under conditions aloksanovoho Diabetes / A.P. Levitsky, V. Tsiselsky, O. Bilyk // Odessa Medical Journal. — 2012. — № 3 (131). — P. 9-12.
10. Bondarenko V.M. Dysbiosis and preparations with probiotic function / V.M. Bondarenko, A.A. Vorobiev // ZHMEI. — 2004. — № 1. — S. 84-92.
11. Levitsky A.P. Prebiotics and the problem of dysbiosis / A.P. Levitsky, J.L. Volyansky, K.V. Skidan — Kharkov: EDENA 2008. — 100 p.
12. Jankowski D.S. Microbial ecology of man: contemporary possibilities of its maintenance and repair / DS Jankowski — K. : Expert LTD, 2005. — 362.
13. Kvertulin : vitamin P, a prebiotic, hepatic / A.P. Levitsky, A. Makarenko, I.A. Selivanskaya [et al.] Odessa: KP OMD, 2012 — 20 p.
14. Mucosal application of gels in Dentistry (metod. recommendations) / A.P. Levitsky, A. Makarenko, I.A. Selivanskaya [et al. ] Odessa, 2012. 20.
15. Patent for useful model № 31012. A method of modeling dysbiosis (dysbiosis) / Levitsky AP, Selivanska IA, Tsiselsky Y. [et al.] — № u 200711609, appl. 22.10.2007, publ. 25.03.2008. Bull. Number 6.
16. Biochemical markers of inflammation of tissues of the oral cavity (metod. recommendations) / A.P. Levytsky, O.V. Dyenha, A.A. Makarenko [and others] Odessa, 2010. 16 p.
17. Enzymatic method for determining dysbiosis cavity PTA for screening pro- and prebiotics (metod. recommendations) / A.P. Levytsky, A. Makarenko, I.A. Selyvanskaya [and others] — K. HFTS, 2007. — 26 p.
18. Patent for useful model № 43140, MPK (2009) G01N 33/48 Method of assessing the degree of dysbiosis organ and tissue / Levitsky A.P., Dyenha O.V., Selivanska I.O. [et al. ] — № u200815092; appl. 26.12.2008, publ. 10.08.2009. Bull. Number 15.

### Резюме

#### ПОРІВНЯЛЬНА ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОРАЛЬНИХ АПЛІКАЦІЙ МУКОЗАЛЬНИХ ГЕЛЕЙ З ПРО- І ПРЕБІОТИКАМИ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ДИСБІОЗОМ

*Левицький А.П., Селіванська І.О.,  
Воронкова Г.В., Гончарук С.В.,  
Левченко О.М.*

При експериментальному дисбіозі у щурів, що був викликаний лінкоміцином, суттєво підвищується в сироватці крові рівень маркерів запалення (еластази, МДА), знижується активність каталази і індекс АПІ, зростає активність уреазі і знижується активність лізоциму, що приводить до різкого збільшення ступеню дисбіоза. Аплікації геля з пробіотиками («Симбітер») або з пребіотиками («Квертулін») знижає ступінь дисбіозу і запалення, збільшує активність каталази і індекс АПІ. За антидисбіотичною дією більш ефективним виявився гель «Квертулін».

*Ключові слова: дисбіоз, запалення, пробіотики, пребіотики, кверцетин.*

### Summary

#### COMPARATIVE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF THE ORAL APPLICATIONS OF MUCOSAL GELS WITH PRO- AND PREBIOTICS IN RATS WITH EXPERIMENTAL DYSBIOSIS

*Levitskiy A.P., Selivanskaya I.A., Voronkova A.V., Goncharuk S.V., Levcthenko E.M.*

In the experimental rats dysbiosis caused by lincomycin, the level of inflammatory markers (elastase, MDA) is significantly increased in the serum, reduced activity of catalase and the index

of the API, the urease activity increased and decreased the activity of lysozyme, which leads to a sharp increase in the degree of dysbiosis. Application of gel with probiotics ("Simbiter") or with prebiotics ("Kvertulin") reduces the degree of dysbiosis and inflammation, increases the activity of catalase and API index. Anti-dysbiotic action of gel "Kvertulin" was more effective.

*Keywords: dysbiosis, inflammation, probiotics, prebiotics, quercetin.*

*Впервые поступила в редакцию 01.02.2013 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.36-002-099-085.277.3]-092

### ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ АМІНОКИСЛОТ L-ОРНІТИНУ ТА L-АРГІНІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

*Креховська-Лепявко О.М., Гудима А.А., Городецький В.Є.*

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

В умовах гострої інтоксикації тетрахлорметаном в дозі 2 млЧкг<sup>-1</sup> маси тіла у піддослідних тварин відмічається розвиток ниркової недостатності, що проявляється зниженням добового діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, підвищення вмісту креатиніну як в сироватці крові, так і в сечі та зниження рівня його екскреції. Застосування з корегувальною метою L-орнітину (1000 мгЧкг<sup>-1</sup>) та L-аргініну (500 мгЧкг<sup>-1</sup>) супроводжується вираженим позитивним впливом на функціональний стан нирок, найбільша ефективність якого спостерігалась при поєднаному використанні.

**Ключові слова:** тетрахлорметан, печінка, нирки, L-орнітин, L-аргінін.

### Вступ

Незважаючи на значні успіхи у галузі сучасної гепатології, проблема лікування токсичних уражень печінки є складною і в ряді випадків далекою від ефективного вирішення. У патогенезі інтоксикацій першочергово розвивається патологія гепато-біліарної системи, оскільки печінка є центральними органом, який забезпечує процеси детоксикації організму, а нирки – виділення ендо- та екзогенних токсинів [1]. Зменшення виділення токсичних метаболітів, пов'язане з ураження паренхіми нирки, призводить до їх затримки в організмі й поглиблення інтоксикації, що

сприяє розвитку гострої або хронічної печінково-ниркової недостатності. Клінічні прояви поєданого токсичного ураження печінки й нирок зустрічаються більше, ніж у 30 % випадків гострих отруєнь [1, 2]. Зниження ефективності механізмів, які забезпечують водно-сольовий гомеостаз в умовах гострого токсичного гепатиту, залежить від тяжкості патологічних змін паренхіми печінки. Тому зміни функціонального стану нирок є супутнім і одним з ранніх діагностичних критеріїв функціональної недостатності печінки.

Перспективним напрямком корекції токсичного ураження печінки вважається