

7-го тижня в усіх серіях досліду (див. табл. 1).

Таким чином, дослідження показали, що у динаміці розвитку експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту відбувається нагромадження ЦІК у селезінці, вірогідні зміни якого починаються з 7-го тижня досліду, тобто у період, коли елімінація імунних комплексів знижена відносно їх утворення. Однією з причин цього нагромадження є те, що переважна частка ЦІК, які утворюються у динаміці цієї патології, припадає на комплекси середніх, найбільш патогенних, розмірів. Саме тому одним із лікувально-профілактичних засобів може бути запобігання або знешкодження ЦІК на ранніх етапах розвитку хронічного бронхіту токсико-пилової етіології.

Висновки

1. Нагромадження загальних ЦІК у селезінці у динаміці експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового бронхіту носить дозо-експозиційний характер.

2. Для патогенезу експериментального токсичного, пилового та токсико-пилового брон-

хіту характерні утворення та нагромадження у селезінці ЦІК середніх, найбільш патогенних, розмірів.

3. Найбільш стимулюючий ефект утворення та нагромадження патогенних ЦІК у селезінці мають оксиди азоту у поєднанні з аморфним гідрофобним діоксидом кремнію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кундіев Ю. И. Медицина труда на Украине на пороге XXI века / Ю. И. Кундіев // Медицина труда и промышленная экология. — 1998. — № 6. — С. 9-13.

2. Основні наукові дослідження за останні роки та перспективи розвитку імунотоксикологічних досліджень у гігієні / О. І. Винарська, Н. О. Ніконова, Л. Є. Григоренко, С. В. Лук'ячук // Довкілля та здоров'я. — 2006. — № 3. — С. 28-32.

3. Дмитруха Н. М. Стан імунної системи у працюючих, експонованих свинцем / Н. М. Дмитруха, Т. К. Короленко, І. М. Андрусишина // Український журнал з проблем медицини праці. — 2006. — № 1. — С. 31-36.

4. *The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles* / R. D. Handy, F. Kammer, J. R. Lead [et al.] // *Ecotoxicol.* — 2008. — Vol. 17. — № 4. — С. 287-317.

5. Balbus J. M. Meeting Report: Hazard assessment for nanoparticles — Report from an interdisciplinary Workshop / J. M. Balbus, A. D. Maynard,

V. L. Colvin // *Envir. Health Persp.* — 2007. — Vol. 115, N 11. — P. 1664-1669.

6. Патент на винахід № 21538А, UA, А61В 10/00. Спосіб моделювання хронічного токсико-пилового бронхіту / Карнаух М. Г., Крушевський В. Д., Луговський С. П., Беднарик О. М.; заявник і патентовласник Криворізь. наук.-досл. ін-т праці і профзахворвань. — № 95010030; заявл. 02.01.95; опубл. 30.04.98, Бюл. № 2.

7. *Морфофункціональні зміни в легенях лабораторних тварин у патогенезі експериментального хронічного бронхіту токсичної та пилової етіології* / М. Г. Карнаух, В. Д. Крушевський, С. П. Луговський, М. А. Комаров // Гігієна населених місць. — 2003. — Вип. 41. — С. 53-58.

8. *Методические указания на фотометрическое определение двуокиси азота в воздухе* № 1638-77. Утверждены МЗ СССР 18 апреля 1977 г.

9. *Методические указания на фотометрическое определение сернистого ангидрида* № 1642-77. Утверждены МЗ СССР 13 апреля 1977 г.

10. Белокриницкий Д. В. Методы клинической иммунологии / Д. В. Белокриницкий // *Лабораторные методы исследования в клинике* / под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 292.

11. *Изменения физико-химических свойств иммунных комплексов при гемосорбции* / П. В. Стручков, Н. А. Константинова, А. Г. Чучалин [и др.] // *Советская медицина.* — 1985. — № 1. — С. 35-39.

УДК 613.34-008.87+616.34-002-022-07:616.31-018.73

А. П. Левицький, В. Я. Скиба, С. О. Дем'яненко,
О. А. Макаренко, Л. М. Розсаханова

ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ КВЕРЦЕТИНУ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ПРИ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ НА ФОНІ ДИСБІОЗУ

Державна установа «Інститут стоматології АМН України», Одеса

У нашій попередній роботі [1] було показано, що на фоні дисбіозу значно посилюються патологічні явища у слизовій оболонці порожнини рота за умов моделювання стоматити.

Враховуючи, що в антимікробному захисті організму суттєву роль відіграє печінка і при її захворюваннях дуже часто спостерігаються патологічні явища в ротовій порожнині [2; 3], ми вирішили дослідити вплив по-

єднаної патології (гепатит на фоні дисбіозу) на стан слизової оболонки та визначити можливість профілактики і лікування виникаючих порушень за допомогою препарату кверцетин. Останній належить до біофла-



воноїдів, для нього характерний дуже широкий спектр біологічної дії (антиоксидантна, мембранопротекторна, антизапальна) [4; 5].

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження було проведено на 24 білих щурах-самцях лінії Вістар віком 1 міс. (жива маса (50 ± 3) г). Усіх щурів було поділено на 3 групи (по 8 особин у кожній):

1-ша — інтактні тварини (норма), які отримували стандартний раціон віварію протягом 22 днів;

2-га — дослідна група, в якій тварини з 13-го дня з питною водою отримували антибіотик лінкоміцин дозою 50 мг/кг живої маси протягом 5 днів (метод відтворення дисбіозу [6]). На 21-й день експерименту внутрішньом'язово вводили гідразин гідрохлорид дозою 100 мг/кг для моделювання гепатиту [7];

3-тя — дослідна група, яка з 1-го дня досліді отримувала *per os* кверцетин (кверцетин-гранули, виробництво Борщівського ХФЗ) дозою 4 мг кверцетину на 1 кг живої маси. Починаючи з 13-го дня досліді, тварини цієї групи додатково отримували з питною водою лінкоміцин дозою 50 мг/кг протягом 5 днів, а на 21-й день досліді одноразово гідразин гідрохлорид дозою 100 мг/кг.

Евтаназію всіх тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) на 23-й день досліді шляхом тотального кровопускання з серця. За добу до евтаназії щури не отримували ніяких препаратів, були позбавлені їжі, однак мали доступ до води.

У тварин виділяли слизові оболонки щоки і язика та зберігали їх при -30°C .

У гомогенатах слизової оболонки, які готували з розрахунку 50 мг/мл 0,05М тріс-НСІ буферу рН 7,5, використовували надосадову рідину після центрифугування при 2500 об/хв протягом 30 хв при температурі

$+4^\circ\text{C}$. Визначали рівень маркерів запалення: концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [8], загальну протеолітичну активність (ЗПА) [9], активність антиоксидантного ферменту каталази [10], активність уреаз, яка має мікробне походження [11], активність лізоциму бактеріолітичним методом [12], а також концентрацію розчинного білка за методом Лоурі [13].

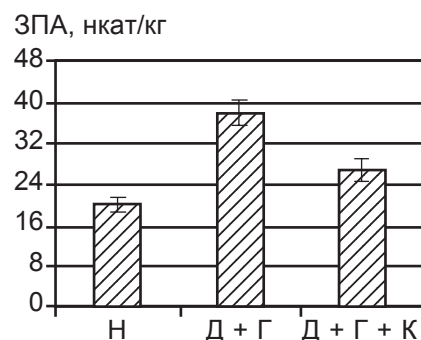
За співвідношенням активності каталази (К) та концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ за формулою [14]:

$$\text{АПІ} = \frac{10 \cdot \text{К}}{\text{МДА}}$$

За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом Левицького і співавторів [15].

Результати дослідження та їх обговорення

На рис. 1 наведено результати визначення маркерів запалення



ня (ЗПА і МДА) у слизовій оболонці щоки щурів, у яких відтворювали токсичний гепатит на фоні кишкового дисбіозу. З цих даних видно, що при зазначеній патології спостерігається вірогідне підвищення рівня обох маркерів запалення. Введення кверцетину суттєво знижує рівень маркерів, причому концентрацію МДА навіть вірогідно нижче показника здорових тварин.

На рис. 2 наведено аналогічні дані для слизової оболонки язика, з яких видно, що остання має більш високий рівень ЗПА навіть у здорових тварин (порівняно зі слизовою оболонкою щоки). При відтворенні гепатиту на фоні дисбіозу спостерігається вірогідне підвищення рівня обох маркерів запалення, а після введення кверцетину суттєво зниження, воно особливо сильне щодо МДА — концентрація цього маркера запалення знизилася майже в 5 разів.

У табл. 1 і 2 наведено результати визначення деяких біохімічних показників слизової обо-

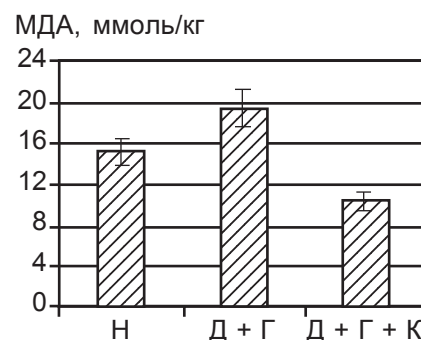


Рис. 1. Вплив кверцетину на рівень маркерів запалення у слизовій оболонці щоки щурів при дисбіозі та гепатиті: Н — норма; Д + Г — дисбіоз + гепатит; Д + Г + К — дисбіоз + гепатит + кверцетин

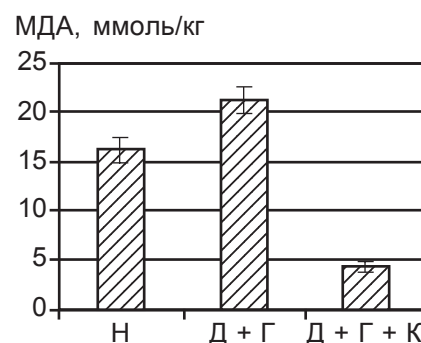
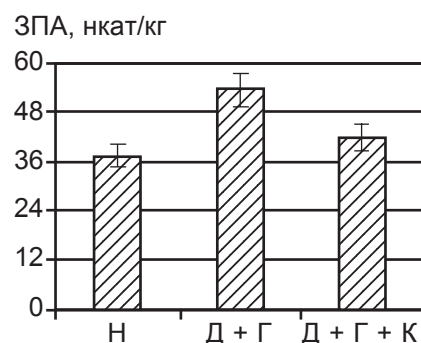


Рис. 2. Вплив кверцетину на рівень маркерів запалення у слизовій оболонці язика щурів при моделюванні дисбіозу і гепатиту: Н — норма; Д + Г — дисбіоз + гепатит; Д + Г + К — дисбіоз + гепатит + кверцетин



Вплив кверцетину на біохімічні показники слизової оболонки щоки щурів при моделюванні дисбіозу + гепатиту, M±m

Моделювання дисбіозу	Розчинний білок, г/кг	Каталаза, мкат/кг	Уреаза, мкат/кг	Лізоцим, од/кг	Індекс АПІ	Ступінь дисбіозу
Норма	29,3±3,1	9,0±0,1	1,50±0,26	620±57	5,7±0,3	1,0±0,2
Дисбіоз + гепатит	33,90±2,21 P>0,1	8,3±0,2 P<0,05	2,22±0,28 P>0,05	391±39 P<0,05	4,2±0,3 P<0,01	2,4±0,2 P<0,001
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	27,0±1,3 P>0,1 P ₁ <0,05	9,1±0,2 P>0,7 P ₁ <0,01	1,69±0,18 P>0,3 P ₁ >0,05	357±22 P<0,05 P ₁ >0,4	9,7±0,5 P<0,001 P ₁ <0,001	2,0±0,2 P<0,001 P ₁ >0,05

Примітка. У табл. 1 і 2: P — показник вірогідності відмінностей з нормою; P₁ — показник вірогідності відмінностей з групою Д + Г.

Таблиця 2

Вплив кверцетину на біохімічні показники слизової оболонки язика щурів при моделюванні дисбіозу + гепатиту, M±m

Моделювання дисбіозу	Розчинний білок, г/кг	Каталаза, мкат/кг	Уреаза, мкат/кг	Лізоцим, од/кг	Індекс АПІ	Ступінь дисбіозу
Норма	39,3±1,4	4,3±0,1	2,14±0,15	205±25	2,7±0,1	1,0±0,1
Дисбіоз + гепатит	42,7±2,7 P>0,1	3,7±0,1 P<0,001	2,33±0,27 P>0,4	20±5 P<0,01	1,8±0,1 P<0,001	10,9±1,4 P<0,001
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	36,7±1,2 P>0,1 P ₁ >0,05	4,1±0,1 P>0,05 P ₁ <0,05	2,25±0,13 P>0,3 P ₁ >0,4	100±11 P<0,01 P ₁ <0,01	26,0±0,8 P<0,001 P ₁ <0,001	2,1±0,2 P<0,001 P ₁ <0,001

лонки порожнини рота щурів, у яких відтворювали дисбіоз + гепатит. З цих даних видно, що при моделюванні дисбіозу + гепатиту проявляється тенденція до збільшення концентрації розчинного білка, а під дією кверцетину цей показник повертається до норми. Навпаки, активність каталази і лізоциму в слизових оболонках рота вірогідно знижується, а під впливом кверцетину повертається до норми (за винятком лізоциму).

Активність уреазы, що корелює з мікробним обміненням тканин, дещо збільшується при зазначеній патології, а під впливом кверцетину проявляє тенденцію до зниження.

Більш наочно реагують на патологічний стан і лікування показники АПІ та ступінь дисбіозу: перший показник вірогідно знижується при патології та значно підвищується при введенні кверцетину, а другий показник, навпаки, збільшується за умов

моделювання дисбіозу + гепатиту, але під впливом кверцетину знижується, особливо у слизовій оболонці язика.

Таким чином, моделювання дисбіозу з гепатитом спричинює розвиток запально-дистрофічних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини, про що свідчить зростання рівня маркерів запалення та зниження рівня антиоксидантної системи, яку представляє в даному разі каталаза. Патологічний стан, який розвивається у слизовій оболонці рота і призводить до росту мікробного обміненія цієї тканини, можна пояснити значним зниженням рівня антимікробного ферменту лізоциму.

Кверцетин, як один із найбільш активних біофлавоноїдів, суттєво підвищує рівень антиоксидантного захисту (каталаза) і пригнічує процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, про що свідчить дуже значне зниження концентрації МДА.

Висновки

1. Моделювання кишкового дисбіозу в поєднанні з гепатитом спричинює розвиток запально-дистрофічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота.

2. Біофлавоноїд кверцетин проявляє лікувально-профілактичну дію щодо слизової оболонки порожнини рота при гепатиті + дисбіозі, що дає підстави рекомендувати його для подальшого вивчення в клініці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Левицький А. П. Вплив дисбіозу на розвиток експериментального стоматиту у щурів / А. П. Левицький, С. О. Дем'яненко, Ю. Г. Романова // Одеський медичний журнал. — 2009. — № 2 (112). — С. 15-17.

2. Яковлев М. Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления / М. Ю. Яковлев // Казанский медицинский журнал. — 1988. — Т. 69, № 5. — С. 353-358.

3. Guarner C. Bacterial translocation and its consequence in patients with cirrhosis / C. Guarner, G. Soriano // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17, N 1. — P. 27-31.

4. Максютіна Н. П. Новий лікарський препарат «Гранули кверцетину» та його застосування в онкології / Н. П. Максютіна, Т. П. Сиваченко, Р. А. Абизов // Ліки. — 1996. — № 4. — С. 75-80.

5. Nakamura J. Effects of quercetin and rutin on serum- and hepatic lipid concentrations, fenol stored excretion and serum antioxidant properties / J. Nakamura, S. Ishimitsu, Y. Tonogai // J. Health Sci. — 2000. — Vol. 46, N 4. — P. 229-240.

6. Пат. № 31012 Україна, МПК (2006) А61Р31/00. Спосіб моделювання дисбіозу (дисбактеріозу) / Левицький А. П., Селиванська І. О., Цісельський Ю. В., Почтар В. М., Розсаханова Л. М., Гулавський В. Т.; заявник і патенто-власник ДУ «Інститут стоматології АМН України»; опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6.

7. Пустовойт П. И. Клинико-экспериментальное обоснование применения ингибиторов протеаз при заболеваниях желчевыводящих путей: дис. ... канд. мед. наук / П. И. Пустовойт. — Одесса, 1983. — 210 с.

8. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.

9. Барабаш Р. Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность



слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р. Д. Барабаш, А. П. Левицкий // БЭБИМ. — 1973. — № 8. — С. 65-67.

10. *Гирин С. В.* Модификация метода определения активности каталазы в биохимических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. — 1999. — № 4. — С. 45-46.

11. *Гаврикова Л. М.* Уреазная активность ротовой жидкости у больных

с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. — 1996. — Спец. вып. — С. 49-50.

12. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. — Одесса : КП ОГТ, 2005. — 74 с.

13. *Protein measurement with Folin phenol reagent* / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. Z. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

14. *Антиоксидантно-прооксидантный* индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко [та ін.] // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 6. — С. 22-25.

15. *Ферментативный* метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / сост. : А. П. Левицкий [и др.]. — К. : ГФЦ, 2007. — 22 с.

УДК 616.36-002.12-099-06:616.438-001

О. В. Сивоконюк, А. И. Даниленко

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Одесский государственный медицинский университет

Признание существенной роли иммунных механизмов в патогенезе большинства заболеваний печени, стремительное развитие экспериментальной и клинической иммунологии определили необходимость формирования новой медицинской дисциплины, задача которой заключается в разработке фармакологической регуляции нарушенных функций иммунной системы с применением различных средств [1].

В связи с тем, что при патологии печени существенно изменяются иммунные процессы, немаловажным является наличие иммуномодулирующих свойств у гепатопротекторов, что приводит к лучшему лечебному эффекту [2].

Гепатопротекторы улучшают функциональное состояние печени и ее дезинтоксикационную функцию, способствуют сохранению и восстановлению структуры гепатоцитов и их высокой функциональной активности [3]. Эти препараты приобрели особое значение, поскольку сегодня заболевания печени очень распространены. И это связано не только с повреждающим действием отдельных лекарственных препаратов на гепатоциты, но и с неправильным питанием и чрез-

мерным употреблением алкоголя, а также в связи с возросшим уровнем заболеваний вирусными гепатитами [4–6].

Таким образом, фармакотерапия болезней печени требует осторожного и корректного выбора лекарственных средств, и нормализация иммунологических функций — необходимое условие для эффективного лечения данных заболеваний.

Цель настоящей работы — исследование динамики иммуногистохимических особенностей основных популяций иммунных клеток, располагающихся в тимусе, а также степень выраженности апоптоза при курсовом введении гептрала в дозе 20 мг/кг в условиях острого химического повреждения печени CCl_4 . В связи с тем, что пик морфогистохимических изменений приходится на 3-и сутки острого токсического гепатита (ОТГ), этот временной промежуток был избран нами для исследований, результаты которых изложены в данной работе.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на 126 белых крысах линии Вистар массой 180–250 г. Животных

содержали на стандартном рационе вивария в условиях свободного передвижения и доступа к воде. Работу с лабораторными крысами выполняли с соблюдением общепринятых нормативных и биолого-этических требований [7].

Были сформированы следующие опытные группы:

а) интактные животные (контроль);

б) крысы с ОТГ;

в) животные с курсовым введением гептрала внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг в условиях ОТГ.

Острый токсический гепатит вызывали однократным внутрижелудочным введением 50%-го масляного раствора CCl_4 в дозе 5 мл/1000 г. Животных выводили из эксперимента на 3-и сутки путем декапитации под легким эфирным наркозом. После фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина и спиртовой проводки кусочки тимуса заливали в целлоидин-парафин, изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах непрямым методом Кунса по методике Brosman (1979). Им-

