

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ СТОМАТОЛОГІЇ
ТА ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ХІРУРГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

СКИБА В. Я., ШНАЙДЕР С. А.

**СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ТКАНИНАХ
ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

ОДЕСА 2022

УДК 612.015.02. 614+616.31-08-039.71

ББК
Ш

В.Я. СКИБА, С.А. ШНАЙДЕР

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ В ТКАНИНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Одеса: вид-во КП ОГТ, 2022 – 270 стр. з іл.

Рецензенти: Борисенко А. В. – д-р мед. наук, проф.
Мазур І.П. – д-р мед. наук, проф.

Монографія присвячена вивченню структурно-метаболических порушень, які виникають в порожнині рота при гепатобіліарній патології як в експерименті так і в клініці.

В монографії представлені результати дослідження, котрі дозволили розробити та запропонувати в клініці засоби для профілактики структурно-метаболических змін в тканинах порожнини рота у хворих з гепатобіліарною патологією.

Ця інформація необхідна всім, хто займається вивченням патогенезу стоматологічних захворювань з метою розробки нових патогенетичних засобів для їх профілактики та лікування основних стоматологічних захворювань.

Монографія призначена для наукових співробітників які вивчають цю проблему, лікарів-стоматологів та студентів стоматологічних факультетів.

Рекомендовано до друку:

Вченою радою ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України" (м. Одеса),
протокол №__ від _____ 2022 р.

Вченою радою стоматологічного факультету
Одеського національного медичного університету,
протокол № __ від _____ 2022 р.

ISBN

**Список співробітників, які приймали активну участь у виконанні
фрагментів досліджень:**

Скиба В.Я.

Шнайдер С.А.

Скиба О.В

Деньга О.В

Дем'яненко С.О.

Борис Г.З.

Зубачик В.М.

Бабеня Г.О.

Левицький А.П.

Макаренко О.А.

Рожко П.Д.

Хромагіна Л.М.

Деньга Е.М.

Седлецька А.О.

Лепський В.В.

Пустовойт О.П.

Ткачук Н.І.

ЗМІСТ

Розділ 1

ВПЛИВ РІЗНИХ ФАКТОРІВ НА СТАН ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ТА РОЛЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ І ПЕЧІНКИ НА РОЗВИТОК ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА

Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Бабеня Г.О., Скиба О.В.

Розділ 2

ПЕЧІНКА ТА ЇЇ РОЛЬ В ПІДТРИМЦІ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ

Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Скиба О.В., Бабеня Г.О., Пустовойт О.П.

Розділ 3

СТАН СЛИННИХ ЗАЛОЗ ТА ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Борис Г.З., Скиба В.Я., Зубачик В.М., Седлецька А.О., Рожко П.Д.

Розділ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ПОЄДНАННІ З ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Борис Г.З., Зубачик В.М., Левицький А.П., Хромагіна Л.М., Ткачук Н.І.

Розділ 5

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СІАЛОЗОМ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Борис Г.З., Зубачик В.М., Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Макаренко О.А., Седлецька А.О.

**Розділ 6 РОЗВИТОК ДИСБІОЗУ І ЗАПАЛЕННЯ У СЛИЗОВІЙ
ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ДИСБІОЗІ, ГЕПАТИТІ ТА ЇХ ПОЄДНАННІ**

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Рожко П.Д., Скиба О.В., Лепський В.В

Розділ 7

**ВПЛИВ КИШКОВОГО ЕНДОТОКСИНА НА СТАН СЛИЗОВОЇ
ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

Дем'яненко С.О., Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Левицький А.П., Лепський В.В.

Розділ 8

**ВПЛИВ ПРЕБІОТИКІВ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ
ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ
І ГЕПАТИТІ**

Демяненко С.О., Макаренко О.А., Скиба В.Я., Левицький А.П., Седлецька А.О.

Розділ 9

**ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ НА СТАН
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕН-
ТАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ І ГЕПАТИТІ**

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Деньга О.В., Хромагіна Л.М., Скиба О.В.

Розділ 10

**ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДІВ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ**

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Бабеня Г.О., Левицький А.П.

Розділ 11

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ТА МУКОЗОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ
КСЕНОН-КАТОМАСУ (КАТОКСЕНА)**

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Левицький А.П., Хромагіна Л.М.

Розділ 12

**РОЗРОБКА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ
МУКОЗОАДГЕЗИВНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПЛІВОК І ГЕЛІВ
З ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ**

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Деньга Е.М., Макаренко О.А., Хромагіна Л.М.

Розділ 13

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ І ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Дєньга О.В., Дєньга Е.М., Скиба О.В.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

РОЗДІЛ 1

ВПЛИВ РІЗНИХ ФАКТОРІВ НА СТАН ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ТА РОЛЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ПЕЧІНКИ НА РОЗВИТОК ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА

Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Бабеня Г.О., Скиба О.В.

Ще на зорі існування людства людей цікавили механізми розвитку захворювань різних органів і систем організму. Довгий час вважалося, що причиною багатьох захворювань вважали вплив на організм, органи і тканини організму зовнішніх хвороботворних чинників. Надалі, після епохи великих відкриттів, були сформульовані нові погляди на причини виникнення захворювань різних органів і систем організму. З'явилися підстави розглядати залежність їх виникнення від присутності в живих організмах різних хімічних сполук, правильна структура та функція яких забезпечує здоровий стан, неправильна - хвороби. Центр тяжкості пошуку причин виникнення захворювань перемістився з шкідливих чинників навколишнього середовища на сам організм, точніше, не сам організм, стан організму і його органів і систем, а на його молекулярні, морфологічні та біохімічні зміни.

Приступивши до написання даної монографії ми поставили перед собою мету показати прояви патологічних процесів в порожнині рота при захворюваннях гепатобіліарної системи.

Захворювання тканин і органів порожнини рота є до теперішнього часу однією з актуальних проблем медицини, що обумовлено як відсутністю чітких уявлень про етіологію і патогенез багатьох з них і їх проявів в порожнині рота, а також відсутністю ефективних патогенетичних методів їх профілактики та лікування, заснованих на познанні глибоких механізмів виникнення патологічних процесів.

Вирішення проблем профілактики та лікування захворювань тканин і органів порожнини рота є актуальною проблемою не тільки народної охорони здоров'я і має не тільки медичний, але і важливий економічний аспект, так як тривалий час хворі можуть перебувати на лікарняному не займаючись трудовою діяльністю.

Аналіз світової літератури показує, що незважаючи на велику кількість проведених досліджень, присвячених різним питанням профілактики і лікування захворювань тканин і органів порожнини рота, теоретичні та практичні розробки проблем, що виникають в повному обсязі не вирішені. У той же час клінічні спостереження свідчать, що частота проявів захворювань тканин і органів в порожнині рота в останні роки значно зростає, що зв'язано з зростанням впливу несприятливих факторів на організм людини: збільшенням числа стресових впливів, суттєвими змінами екологічного середовища,

порушенням харчування, зростанням ендокринних захворювань, що призводить до зниження неспецифічної резистентності організму.

Прояв захворювань в порожнині рота є наслідком контакту організму і тканин порожнини рота з різними етіологічними факторами. Тривалий час розвиток патологічних процесів в порожнині рота розглядалися як місцевий процес і тільки з 30-х років двадцятого століття до них почали підходити з позицій вивчення цілісності організму.

Загальноприйнято вважати, що для виникнення захворювання необхідний вплив на організм етіологічних і ушкоджуючих чинників. Фактор, що ушкоджує - це зовнішній або внутрішньо довготривалий, що різко відрізняється по інтенсивності вплив, який викликає порушення структури і призводить до дисфункції клітин або тканин порожнини рота. При цьому фактори, що ушкоджують можуть впливати на клітини прямо або опосередковано.

Етіологічні чинники, що викликають захворювання тканин і органів порожнини рота можна розділити на 3 категорії: фізичні, хімічні та біологічні. До фізичних факторів слід віднести травми, термічні впливи, променеву і іонізуючу енергію, різні види стресу.

До хімічні чинники - це вплив на тканини і органи порожнини рота кислот і лугів, солей, які викликають некрози або різні види інтоксикацій. До цього ж ряду відносяться і лікарські препарати, дія яких може проявлятися у вигляді алергій та анафілактичних реакцій.

До біологічних факторів слід віднести вивільнення з уражених тканин активних речовин (гормонів, ферментів, медіатори запалення і ін.), які відіграють важливу роль у патогенезі захворювань тканин та органів порожнини рота.

Прояв захворювань тканин порожнини рота пов'язують з порушеннями функцій різних органів і систем: нервової, ендокринної, імунної систем, захворюваннями крові та різними травмуючими факторами.

Численними клінічними і експериментальними дослідженнями встановлено, що при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, цукровому діабеті у хворих практично завжди присутня стоматологічна патологія обумовлена наявністю діабету (Бабіна О.О., Барер Г.М., 2006). Одним з найбільш ранніх і частих проявів цукрового діабету на слизовій оболонці порожнини рота є порушення секреторної функції слинних залоз, що приводить до ксеростомії, яка супроводжується скаргами на сухість в порожнині рота (Ордаша Х.А., 1997; Орехова Л.Ю., 2003).

Найбільше значення в патогенезі розвитку запалення пародонту у хворих на цукровий діабет мають ангіопатії. Пусковим моментом діабетичних мікроангіопатій є порушення вуглеводного обміну, а також порушення обміну глікозамінів, що визначають функціональну і структурну цілісність базальної мембрани судин.

Виразний зв'язок прослідковують між станом гепатобіліарної системи і органами порожнини рота, на які мають патологічний вплив токсини, жовчні кислоти, недоокислені продукти та мікроорганізми. У хворих на гепатобіліарну

систему, зазвичай, відмічають наявність таких стоматологічних захворювань як пародонтит, атрофічний гінгівіт, глосит, гіпосалівація, ксеростомія, карієс та гіперестезія емалі і дентину, афтозні та герпетичні ураження слизової оболонки щік, губ, язика, кандидоз (Baum В. J., 2003; J. A. Merida-Velasco, 2004). При патології гепатобіліарної системи ушкодження тканин пародонту присутнє в 100 % випадків.

Встановлено, що у хворих на генералізований пародонтит на тлі патології гепатобіліарної системи розвивається значна бактеріємія, а при хронічних ураженнях печінки присутня, також, ендотоксинемія (Кашівська Р. С., 2015; Фадеєнко Г.Д., 2013). У разі хронічних гепатитів і цирозу печінки діагностовано істотно більшу частоту виникнення патології органів та тканин порожнини рота через значне ураження судин мікроциркуляторного русла, у комплексі з дистрофічними змінами в епітелії та стромі ясен (Бухарин О. В., 2011). У таких хворих виявляють виражену гіпосалівацію та, навіть, ксеростомію, що формується внаслідок зниження функціональної активності печінки. У 77 % хворих на гепатит в'язкість ротової рідини підвищена, а в 60 % пацієнтів - залишається такою ж навіть після проведеного лікування (Семенюк Г.Д., 2016). Високий приріст інтенсивності карієсу та генералізованого пародонтиту при патології гепатобіліарної системи після санації спостерігається через низький рівень базового слиновиділення Тимофєєв(А.А., Весова А.І., 2011; Qin N., 2014).

Серед різноманітних захворювань слизової оболонки порожнини рота первинно виникаючі ураження зустрічаються рідко. У більшості випадків зміни в порожнині рота виникають на тлі порушень різних органів і систем організму. Нерідко патологія слизової оболонки порожнини рота є симптомом захворювань внутрішніх органів. При цьому захворювання слизової оболонки порожнини рота в 44,5 % випадків розвиваються на тлі патології органів шлунково-кишкового тракту.

В 1898 році Павлов І.П. показав, що після оперативних втручань на шлунку у собак на слизовій оболонці порожнини рота виникають виразкові ураження. Після опублікування результатів проведених досліджень І.П. Павлова в літературі широко почали обговорюватися питання про механізми зв'язку захворювань тканин порожнини рота з патологією органів шлунково-кишкового тракту. І.П. Павлов вважав, що в основі цього зв'язку лежить порушення трофіки тканин порожнини рота в результаті змін нервово-трофічних впливів органів шлунково-кишкового тракту. У той час з подібними уявленнями погодилися провідні стоматологи-клініцисти: Лукомський І.Г., Рибаків А.І., Платонов Е.Е..

Разом з тим, як справедливо вказував академік Рибаків А.І., прямих доказів цього зв'язку тривалий час не було. Незабаром за його пропозицією Чемисовим В.Г. були проведені спеціальні дослідження, в рамках яких було підтверджено вищенаведене припущення Павлова І.П. про визначальну роль рефлексорних реакцій в патогенезі стоматиту, який виникав на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту.

Автор на експериментальній моделі стоматиту, викликаного шляхом перев'язки загальної жовчної протоки, вивчав значення рефлекторних реакцій при пошкодженні печінки в розвитку стоматиту. При цьому було відзначено, що при пошкодженні нервових шляхів, які пов'язували печінку з ротовою порожниною у експериментальних тварин стоматит не розвивався.

Спостереженнями клініцистів було встановлено, що при хронічних захворюваннях шлунково-кишкового тракту часто виникають ураження слизової оболонки порожнини рота. Починаючи з шістдесятих років до вивчення питань патології слизової оболонки порожнини рота стали підходити з позицій взаємозв'язку з внутрішніми органами і системами організму.

Муковозов І.Н., Горенштейн Я.І. проводили обстеження стану слизової оболонки порожнини рота у хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Отримані авторами дані свідчать про те, що у переважної більшості пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту мають місце зміни слизової оболонки порожнини рота. Це безперечні клінічні факти існування тісного зв'язку захворювань слизової оболонки порожнини рота з патологією шлунково-кишкового тракту.

За даними клінічних спостережень. Єпішева В.А і Мамедової Ф.М. у 471 хворого стоматитом з 536 обстежених (87,9 %) були різні порушення шлунково-кишкового тракту.

Проводячи клінічні і лабораторні дослідження 102 хворих хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом (ХРАС) Терехова Н.П. встановила, що захворювання печінки відмічаються в 20 % обстежених.

Хазанова В.В. та Ляліна М.І. при клінічному обстеженні хворих на ХРАС супутні захворювання органів травної системи виявили в 79 % випадків.

Згідно з даними Рибаківа А.І., Челідзе Л.Н. близько 60 % уражень слизової оболонки порожнини рота виникають внаслідок захворювань внутрішніх органів і систем організму.

Рибаків А.І., Кулікова В.С. при обстеженні хворих отримали дані, що свідчать про те, що в 46 % випадків хронічно рецидивуючий афтозний стоматит патогенетично пов'язаний з «функціонально зміненою» печінкою.

В результаті клінічних спостережень за виникненням захворювань слизової оболонки порожнини рота у людини були розроблені моделі стоматитів на експериментальних тваринах, коли елементи ураження були дуже схожі з такими у людини.

Інтерес до експериментальних досліджень, на наш погляд, викликаний двома серйозними обставинами: перш за все характер клінічного перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту такий, що практично повністю виключає можливість забору клінічного матеріалу, а також слизової оболонки

порожнини рота для проведення необхідних досліджень; по-друге, в експерименті (а трохи пізніше і в умовах звичайного мешкання тварин) вдалося отримати захворювання слизової оболонки порожнини рота, подібні за клініко-морфологічного комплексу із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота у людини.

У 1961 році Банченко Г.В. вперше відтворив експериментальний стоматит у собак, моделюючи коліт шляхом введення в товсту кишку 80 %-ного розчину оцтової кислоти. У гострій період розвитку коліту в порожнині рота собак відзначався гінгівіт, а при переході процесу в хронічну стадію на слизовій оболонці порожнини рота з'являлися ділянки десквамації епітелію і афти. Автор вважав, що в механізмі розвитку стоматиту важливу роль відіграють білкові фракції крові, нервова трофіка і місцевий імунітет слизової оболонки порожнини рота.

Рибаков А.І. та співавт. розробили декілька моделей експериментального відтворення стоматиту у собак при ізольованому ураженні печінки і жовчного міхура. З метою отримання експериментального гепатиту собакам підшкірно вводили чотирихлористий вуглець. Експериментальний холецистит отримували при введенні в порожнину жовчного міхура скипідару. Модель гепатохолецистита отримували шляхом введення в порожнину жовчного міхура скипідару і подальшим підшкірним введенням чотирихлористого вуглецю. У різні терміни від початку дослідів у всіх собак на слизовій оболонці порожнини рота були виявлені патологічні зміни. Патологічні елементи в області ретромолярного простору нагадували виразки, в діаметрі 0,3 x 1 см. На слизовій щоки патологічні елементи частіше розташовувалися по лінії прикусу.

Важливим етапом у вивченні патогенезу виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота з'явилися дослідження Панікаровського В.В. і співавторів, в яких встановлено, що стоматит, який спостерігається у людини, а також виникає спонтанно і відтворений при захворюваннях шлунково-кишкового тракту у собак не має принципових відмінностей.

В. Г. Чемисовим була розроблена модель експериментального стоматиту у собак шляхом лігування загального жовчовивідного протока капроною ниткою. По мірі наростання гепатиту на слизовій ротової порожнини з'являлися патологічні елементи, що нагадували афти, котрі спостерігаються при хронічному рецидивуючому стоматиті у людини. Ця модель виключає токсичну дію чотирихлористого вуглецю безпосередньо на слизову оболонку порожнини рота, а також на інші органи і системи.

Відтворення стоматиту експериментальним шляхом, а також встановлення факту виникнення у безпородних собак «спонтанного» стоматиту мало велике значення для теоретичної і практичної стоматології. З'явилася реальна можливість отримувати важливі для розкриття механізму захворювання відомості, добути які в умовах клініки дуже складно, а то й просто неможливо.

Треба, однак, сказати, що дослідження «спонтанного» стоматиту взагалі нечисленні, а біохімічні дослідження практично не проводилися.

Панікаровський В.В. і співавт. вивчали морфогенез «спонтанних» і індукованих стоматитів у собак. Гістологічними дослідженнями патологічних елементів у собак зі «спонтанним» стоматитом було встановлено, що розвиток афтозних елементів починається з поверхневих шарів епітелію. Розвиток елемента починається з дистрофії клітин поверхневих відділів епітелію, а потім процес вступає в фазу виражених деструктивних змін, клітини піддаються некрозу, що призводить до формування ерозії або афти. Автори вказують на те, що і при індукованих стоматитах первинні зміни спостерігаються також в епітеліальних покровах.

Знову підкреслюється факт, що за своїми клінічними і морфологічними проявами стоматити, які спостерігаються у людини, а також виникають спонтанно і відтворюються в експериментах на собаках, аналогічні.

При електронномікроскопічному дослідженні фрагментів слизової оболонки порожнини рота собак з модельним стоматитом Панікаровський В.В. і співавт. виявили ряд структурних змін в епітелії вже в перший день спостережень: явища маргінації в ядрах, набухання і сплюснення матриксу мітохондрій, дезінтеграцію спеціалізованих контактуючих структур. Цей стан напруги і поява початкових ознак пошкодження виявляється у всіх шарах епітелію.

Laszardo-Baptista провів вивчення матеріалу біопсій елементів ураження в перші дні появи їх і встановив, зокрема, збільшення освіти в клітинах лізосом.

Гістохімічну картину слизової оболонки порожнини рота на різних стадіях розвитку експериментального стоматиту у собак вивчав Ель Абани Магеда Хассан. У перші дні досліду помітні зміни виявлені в сполучнотканинній основі - розвивається набряк, кровonosні судини розширені, еластичний каркас їх місцями піддається руйнуванню. Зміни спостерігалися і в слинних залозах - розширення вивідних проток, явище дистрофії, некрозу і некробіозу в ацінозних клітинах. По мірі розвитку захворювання відзначаються дистрофічні зміни і явища міжклітинного набряку. Судинні явища в сполучній тканині наростають. У ерозивно-виразковій фазі спостерігаються розпушення епітеліального пласта і відторгнення його клітин з утворенням виразкового дефекту. Деструктивні зміни поширюються на глибокі відділи підслизового шару і захоплюють м'язовий шар.

Григор'ян А.С. і співавт. цитохімічним методом вивчали ультраструктуру слизової оболонки порожнини рота собак в нормі і при експериментальному стоматиті. У нормі активність кислої фосфатази зосереджена в лізосомоподібних структурах. В міжклітинному просторі слизової - її немає. У той же час в проміжній речовині субепітеліальної сполучнотканинної основи відзначається досить значна ферментативна активність.

У проморбідній стадії експериментального стоматиту в епітелії слизової оболонки порожнини рота виявляються дезінтегральні зміни. В результаті набухання, збільшення проникності мембран та їх розриву ферменти проникають з лізосоноподобних структур в цитоплазму. Міжклітинні простору розширені і в них виявляється кисла фосфатаза. Весь комплекс структурних і ензімологічних змін слизової оболонки порожнини рота являється наслідком порушення основних ланок клітинного метаболізму.

Разом з тим, як показує вивчення вітчизняної та зарубіжної спеціальної літератури, ферментативні механізми ураження тканин порожнини рота і стоматитів вивчені мало.

Рібаков А.І. і співавт. досліджували зміни активності фосфатаз сироватки крові паротидної слини при токсичному гепатиті у собак і встановили, що вже через кілька годин після підшкірного введення чотирихлористого вуглецю в сироватці крові тварин спостерігається збільшення активності кислої і лужної фосфатаз. При цьому відбувається збільшення активності обох досліджуваних ферментів і в слині. На 5-6 добу після введення чотирьоххлористого вуглецю на слизовій оболонці порожнини рота собак з'явилися патологічні елементи і в цей же період спостерігався максимальний рівень активності досліджуваних ферментів. Те, що відбувається при цьому збільшення активності обох фосфатаз в паротидній слині можуть сприяти, на думку авторів, зміни трофічних властивостей слизової оболонки порожнини рота.

Вивчення активності лізоциму в тканинах слизової оболонки порожнини рота, сироватці крові та паротидної слині собак в нормі, при спонтанному стоматиті, а також в динаміці розвитку експериментального стоматиту провела Цепелева А.С.. Результати її дослідження свідчать про те, що у здорових собак лізоцим в різних ділянках слизової оболонки порожнини рота розподілений нерівномірно. У собак з стоматитом в місцях локалізації патологічних елементів рівень лізоциму підвищувався в залежності від вираженості патологічного процесу. Зазначалося також достовірне збільшення активності цього ферменту в сироватці крові і слині тварин. Збільшення активності лізоциму у собак з експериментальним стоматитом автор пов'язує з токсичною дією CCl_4 на організм піддослідних.

Що стосується вивчення активності інших ферментів в тканинах слизової оболонки порожнини рота при експериментальному стоматиті, то ми зустріли одну роботу В.С. Кликова і співавт. Автори відзначають збільшення активності нуклеаз в ранніх термінах розвитку експериментального стоматиту, яке вони пов'язують з розривом або збільшенням проникності лізосомальних мембран клітин.

Особливий інтерес представляє вивчення патогенезу стоматитів в імунологічному аспекті. За даними Рібакова А.І. і Банченко В.Г. слизова оболонка порожнини рота є однією з найбільш реактивних алергогенних зон організму. Через неї всмоктуються харчові, бактеріальні, вірусні антигени і

лікарські речовини. Постійний контакт слизової оболонки порожнини рота з антигенами створює передумови для розвитку конфліктних аутоімунних ситуацій. Можливість іммунопатогенеза афтозного стоматиту підтверджується клінічними і експериментальними спостереженнями.

Ісаєв В.Н. і Кирьянов В.Г. при вивченні антигенного спектра слизової оболонки порожнини рота здорових собак і собак зі «спонтанним» стоматитом виявили в патологічно зміненій слизовій оболонці порожнини рота специфічний компонент, відсутній в тканинах здорових собак.

В подальшому Ісаєв В.Н. і Сеєдре Т.П. виділили цей специфічний компонент (названий ен-антигеном) з слизової оболонки щоки собак з експериментальним стоматитом. У здорових собак цей компонент виявлявся тільки в слизовій оболонці м'якого піднебіння і тканинах нижчих відділів шлунково-кишкового тракту. Автори вважають, що поява ендодермального антигену в слизовій оболонці порожнини рота при стоматиті обумовлено дерепресією в геномі ектодермальних клітин, що може відбуватися під дією вірусів або інших чинників.

У своїх подальших дослідженнях Ісаєв В.Н. і співавт. виявили ен-антиген в секреті великих слинних залоз хворих ХРАС і при інших хронічних захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.

Дослідження комплексу імунологічних показників, що характеризують загальну і місцеву неспецифічну резистентність організму, провели Хазанова В.В. і Лялина М.И. встановила, що при стоматитах у хворих спостерігається різке зниження бар'єрних функцій слизової оболонки рота, місцевих захисних механізмів і значні зрушення загальної неспецифічної резистентності.

Вивченню ролі авітамінозів в патогенезі стоматитов присвячена велика кількість робіт Виленский В.М., Фридман Я.Л., Аркинд, С.В. Вейс, Студеницкая Е.А., Strauss, Х.И. Сайдакбарова, Р.В. Казакова, Roller.

Roller причиною розвитку захворювання вважав недолік в організмі вітаміну А. У всіх обстежених хворих Виленский В.И., Фридман Я.Л. виявили значний С-гіпоавітаміноз, причому ступінь С-гіпоавітамінозів відповідала вираженості захворювання. На думку авторів, порушення С-вітамінного обміну призводить до порушення регуляції біохімічних процесів, оскільки вітамін С бере участь в окисно-відновних реакціях, впливає на стан стінок капілярів.

Сайдакбарова Х.И. у своїй роботі показала, що зміни слизової оболонки порожнини рота при захворюванні шлунково-кишкового тракту носять постійний характер і в більшості випадків відбуваються на тлі дефіциту вітамінів РР і В2 в організмі. При цьому ступінь порушення вітамінного балансу відповідає тяжкості клінічної картини основного захворювання, а ступінь ураження слизової оболонки порожнини рота відповідає тяжкості основного захворювання.

Безумовно, особливе місце в розвитку стоматологічної патології займає печінка - найбільший внутрішній орган людини, що виконує велике число життєво важливих функцій, перш за все метаболічних (це - "центральна біохімічна лабораторія організму") антитоксичних, регуляторних (Elias E.,

Mills, 2007; Ивашкін В.Т., 2009 року; Crispe 2009). З'явилася велика кількість робіт про зв'язок печінки зі станом інших органів і системи. Відомі так звані печінкові енцефалопатії, гепато-лієнальний, гепато-ренальної і гепато-пульмональний синдроми (Ивашкін В.Т.і ін., 2008; Мамаєв С.Н., , Каримова С.О., 2008; Ruiz-del-arbol et al., 2005; Подимова С.Г., 1997).

В останні роки дослідники прийшли до переконання, що печінка відіграє дуже важливу роль в мікробній ендоекології людини (Черкасов та ін., 2009; Исаєв В.Н., 2008). Жовч, що утворюється в печінці, бере участь в регуляції кишкового мікробіоценозу (Elias E, Mills, 2007). Макрофагальна система печінки виконує бар'єрну функцію на шляху проходження бактерій і їх токсинів з кишківника через порталну систему в велике коло кровообігу. Порушення цієї бар'єрної функції печінки призводять до транслокації бактерій в інші органи і тканини (в тому числі і ротової порожнини), приводячи в крайніх випадках до системної ендотоксінемії і сепсису (Яковлев М.Ю., 2003; Петухов В.А., 2006; Пак С.Г. та ін., 2008). Порушення антимікробної функції печінки, безумовно, відіграють надзвичайно важливу роль у виникненні дисбіотичних станів багатьох органів, що сприяє розвитку різних захворювань, в тому числі і стоматологічних.

Дослідження ролі дисбіотичних факторів в патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота, що виникають в результаті гепатобіліарної патології, являються актуальною проблемою сучасної стоматології, вирішення якої буде сприяти створенню нового напрямку в терапії не тільки стоматологічних, але гастроентерологічних захворювань - антидисбіотичної гепатопротекції.

Протягом тривалого часу в виконанні НДР ДУ «Інститут стоматології та щелепно-ліцевої хірургії НАМН» під керівництвом А.П. Левицького проводилися експериментальні дослідження по вивченню впливу захворювань гепатобіліарної системи та дисбіозу на тканини порожнини рота.

Метою дослідницької роботи стало обґрунтування дисбіотичних концепції патогенезу уражень слизової оболонки порожнини рота при захворюваннях гепатобіліарної системи та на цій основі запропонувати їх профілактику і лікування за допомогою пребіотических гепатопротекторів.

Слинні залози чуйно реагують на різні зміни в організмі і відображають патологічні процеси, в ньому протікають. Клінічно це проявляється у вигляді розвитку реактивно-дистрофічного процесу слинних залоз на тлі соматичної патології (Ромачева І.Ф., 1973, Афанасьєв В.В., 1993 і ін.)

Добре відомо, що слинні залози беруть участь в регуляції травної діяльності шлунка. Багато авторів відзначали розвиток сіаладеноза у хворих з порушеннями вуглеводного обміну, хронічною нирковою недостатністю, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, з порушеннями з боку статевої сфери, патологією щитовидної залози.

Разом з тим, до теперішнього часу є лише поодинокі повідомлення про взаємозв'язок печінки і слинних залоз. Так Апросина З.Г. (1976) у деяких

хворих на хронічний гепатит виявила синдром Шегрена. За даними Мелева Н.С., (1983) видаленні великих слинних залоз знижувався рівень секреції жовчі.

У той же час Mandel L. et all (1997), Carda Z. et all (2004), при вивченні патоморфологічної картини біоптатів великих слинних залоз (СЖ) хворих з алкогольним цирозом печінки встановили наявність в них вираженої стромальної жирової і ацинозної гіперплазії, цитокератінізацію, зменшення обсягу ацинарних клітин. Vagan J.V. et all (1998) виявили у хворих з цирозом печінки (переважно алкогольної етіології) збільшення швидкості салівації паротидної слини, зменшення концентрації Na, збільшення вмісту K, а так само протеїнів і імуноглобулінів в слині.

Експериментальними дослідженнями встановлено, що незважаючи на різноманітність етіологічних факторів, в основі патогенезу уражень тканин порожнини рота лежать загальні закономірності розвитку патологічних процесів, що включають етапність і строго часову послідовність з включенням нейрогуморальних механізмів всього організму.

РОЗДІЛ 2

ПЕЧІНКА ТА ЇЇ РОЛЬ В ПІДТРИМЦІ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ОРГАНІЗМУ

Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Скиба О.В., Бабен Г.О. Пустовойт О.П.

Печінка є великою залозою зовнішньої секреції. Печінка бере участь практично у всіх внутрішніх процесах і відіграє величезну роль в роботі життєдіяльності людського організму. Стабільна робота організму безпосередньо залежить від здоров'я цього органу. Функції печінки широкі і різноманітні.

Печінка в організмі людини виконує багато функцій - травну і нетравну.

Основні нетравні функції печінки наступні:

Детоксикаційна функція печінки зводиться до знешкодження різних чужерідних речовин алергенів, отрут і токсинів, надлишків гормонів, медіаторів, вітамінів шляхом перетворення їх в нешкідливі, менш токсичні сполуки які легше видаляються з організму.

Кровотворна - дозрівання кліток крові в організмі; гормональна - участь в синтезі гормонів.

Травна функція - в печінці відбувається синтез холестерину, жовчних кислот, ліпідів; синтез і зберігання вітамінів А, D, В12.

Жовчогінна функція - в печені утворюється жовч, яка поступаючи в 12-палу кишку бере участь у травленні, а також нормалізує моторну і секреторну функції тонкого кишечника.

Печінка відіграє провідну роль у вуглеводному, білковому і ліпідному обміні. Тільки в печінці утворюється необхідний організму білок альбумін, багато факторів згортання крові. У ній утворюється і накопичується глікоген - джерело енергії для організму.

Участь у вуглеводному обміні пов'язано з глюкостатичною функцією печінки (підтримання нормального рівня глюкози в крові). У печінці відбувається синтез глікогену з глюкози при підвищенні її концентрації в крові. З іншого боку, при зниженні рівня глюкози в крові в печінці відбувається викид глюкози в кров за рахунок розпаду глікогену або глікогеноліз - синтез глюкози з залишків амінокислот.

Участь печінки в білковому обміні пов'язана з, синтезом білків крові (альбуміну, глобулінів, фібриногену), факторів згортаючої та протизгортаючої систем крові.

Печінка приймає участь в ліпідному обміні, пов'язана з утворенням і розпадом ліпопротеїнів і їх компонентів (холестерину, фосфоліпідів), поповненням і зберіганням (депо) деяких вітамінів (особливо великі в печінці запаси жиророзчинних вітамінів А, D, водорозчинного вітаміну В12). Печінка також безпосередньо бере участь у метаболізмі вітамінів А, В, С, D, Е, К, РР і фолієвої кислоти;

Печінка бере активну участь в нормалізації кишкової флори (пригнічує гнильні процеси), а також в знешкодженні мікрофлори проникаючих в кров портальної вени. При цьому частина мікрофлори знищується печінковими макрофагами, а інша мікрофлора з жовчю повертається в кишечник. Продуцирована печінкою жовч також має бактеріостатичну дію.

Печінка також бере участь в забезпеченні імунітету (секреція імуноглобуліну А).

Все вищенаведене свідчить про важливу роль печінки в життєдіяльності організму, а порушення функції печінки призводить до суттєвих змін в різних органах і системах організму, які визначаються як синдроми. Одним з таких синдромів є гепато-оральний синдром.

Величезну роль на стан печінки відіграє раціон харчування та шкідливі звички.

Захворювання печінки (гепатопатія) представляють собою захворювання різного ступеня тяжкості - від безпечного і оборотного стеатоза до гепатоцелюлярної карциноми (рак печінки), також включають запалення печінки (НАСГ), гепатит, фіброз і цирозу. Безсимптомні, в своїх менш важких формах, захворювання печінки можуть проявлятися жовтяницею, нудотою і лихоманкою на пізніх стадіях захворювання.

Однією з невірусних етіології ураження печінки є алкогольний і лікарські гепатити при яких спостерігається дисбактеріоз кишечника. Дисбактеріоз кишечника є фактором ризику виникнення метаболічних захворювань печінки.

Серед причин захворювань печінки зловживання алкоголем є найбільш відомою причиною (алкогольна хвороба печінки або АБП), проте надмірна вага і ожиріння менш відомі. Метаболічний стеатоз (*НАЖБП*), який вони викликають, є основною причиною хронічних захворювань печінки у людей в промислово розвинених країнах. Цироз печінки розвивається в основному у людей які перенесли вірусний гепатит і зловживають алкоголь.

Цироз печінки є однією із основних причин дисбактеріозу кишечника. При цирозі печінки відбувається уповільнення моторики кишечника, зниження секреції жовчі та зниження її бактерицидності, що призводить до утворення надлишкового кількості бактерій. Транслокація кишкових бактерій і їх токсинів в систему портальної вени призводить до контакту ліпосахаридів кишкових бактерій з печінковими макрофагами, що викликає продукцію прозапальних цитокінів, які викликають некроз гепатоцитів і прогресування фіброзу печінки.

Виходячи з вищенаведеного для впливу на причини виникнення дисбактеріозу кишечника необхідно нормалізувати порушений дисбаланс мікрофлори шляхом призначення пробіотиків. Пробіотики не тільки перешкоджають колонізації патогенної мікрофлори в кишечнику, але і перешкоджають проникненню бактерій в печінку.

Мікрофлора травного тракту являє собою складну екосистему і містить більше ніж 500 видів різних мікробів, які фіксовані до специфічних рецепторів

ентероцитів слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. У здорових людей склад мікрофлори є постійним. У тонкому кишечнику міститься невелика кількість грампозитивних аеробів і факультативних анаеробів (лактобактерії, ентерококи). Товстий кишечник в силу своєї високої мікробної контамінації несе найбільше навантаження в порівнянні з іншими біотопами і містить неспороутворюючі анаероби (біфідумбактерії, еубактерії, аероби) і факультативні анаероби (стрептококи, лактобактерії, ентеробактерії і грибки).

За характером метаболізму мікрофлора товстої кишки підрозділяється на протеолітичну і амілолітичну. Більшість протеолітичних мікроорганізмів є умовно патогенними та викликають запалення слизової оболонки кишечника, діареї.

Амілолітичні бактерії (лактобацили і біфідобактерії), які складають основну масу мікрофлори товстого кишечника підтримують гомеостаз і нейтралізують негативний вплив протеолітичної мікрофлори. Важливою функцією амілолітичних бактерій, крім синтезу вітамінів В1, В2, В6, є також участь їх у активізації захисних місцевих і загальних імунних реакцій.

До основних факторів, що призводить до пошкодження кишкового бар'єру і транслокації кишкової мікрофлори, заселення кишечника умовно патогенними та патогенними мікроорганізмами, є прийом антибіотиків та інших лікарських препаратів, дієт, які призводять до диспепсії, захворювання шлунково-кишкового тракту.

Захисна і імунізуючі функції нормальної мікрофлори спрямовані на підтримку колонізаційної резистентності слизової оболонки кишечника до умовно-патогенної і патогенної мікрофлори (В.М. Бандаренко, 2003).

Дисбактеріоз кишечника - порушення якісного і кількісного складу кишкової мікрофлори. В результаті зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки щодо патогенної та умовно-патогенної мікрофлори створюються умови які призводять до порушення кишкового бар'єру з подальшим проникненням мікрофлори за межі кишечника - в лімфатичні вузли і кров з подальшим розвитком захворювань різних органів і систем організму.

При тривалому перебігу дисбактеріозу можуть розвиватися метаболічні захворювання печінки - неалкогольний стеатоз, гепатити, холестази та інші захворювання (Wigg A.J., 2001).

Розвиток неалкогольного стеатогепатиту виникає в результаті надмірного постачання або синтезу жирних кислот в гепатоцитах з порушенням їх окиснення. Розвиток стеатозу печінки відбувається в результаті надлишкового надходження в гепатоцити з кишечника продуктів гідролізу жирних кислот, ліпідів, глюкози, галактози. В результаті надлишкової концентрації жирних кислот і порушення глюконеогенезу відбувається посилений синтез тригліцеридів і перевантаження гепатоцитів вільними жирними кислотами.

Трансформація стеатоза в стеатогепатит виникає в результаті надлишкового надходження вільних жирних кислот, а також підвищенням продукції TNF-а жировою тканиною, що володіють цитотоксическим ефектом

на мембрани гепатоцитів. В результаті прогресування стеатогепатиту формується фіброз печінки, що в кінцевому підсумку призводить до цирозу печінки.

Провідна роль у формуванні нормального складу мікрофлори належить пробіотиками - метаболітам нормальних бактерій, основними з яких є коротколанцюгові жирні кислоти і молочна кислота.

Відомо, що коротколанцюгові жирні кислоти є джерелом харчування епітелію кишечника, сприяють його регенерації, впливають на його моторику.

Молочна кислота пригнічує ріст колонізацію слизовою оболонкою патогенної мікрофлори, перешкоджає її адгезії до слизової, запобігає транслокації бактерій у внутрішню середу (Schaafsma G., 1996).

При патології тонкого кишечника необхідно призначати пребіотики які містять аеробну мікрофлору (лактобактерії та ентерококи), а при патології товстого кишечника анаеробну мікрофлору (біфідобактерії).

Дисбіоз кишечника - кофактор при захворюванні печінки. Кофактори - важлива частина нашого життя про яку багато хто і не підозрює. Кофактор умовно поділяють на кофермент (коензим) легкодиссоціюючу і простетичну групу. Білкову частина складних білків ферментів; називають апоферментом, а небілкову частина - кофактором. Кофермент легко приєднується до різних апоферментів, а простетична група з'єднується тільки з одним і тим же апоферментом. Кофактор термостабільний, стабілізує апофермент, бере участь в каталізі. У ролі кофактора можуть виступати іони *металів* (Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , Fe^{+2}) і *мікроелементи* (Mn^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} та ін.).

Кофактор - небілкове (і не похідне від амінокислот) з'єднання (часто це іон металу), яке потрібно білку для його біологічної діяльності. Ці білки зазвичай є ферментами, тому кофактор називають «молекулами-помічниками», які беруть участь в біохімічних перетвореннях. Мабуть, цих факторів ризику недостатньо, щоб самостійно викликати гепатопатію. Також впливає наявність дисбалансу в кишковій мікробіоті. Про це свідчить те, що у всіх пацієнтів із захворюваннями печінки, незалежно від їх причини, спостерігається дисбіоз і змінений кишковий бар'єр. Чим серйозніше пошкодження печінки, тим більш значним є дисбіоз.

Численні клінічні спостереження та проведені експериментальні дослідження виконані в Інституті стоматології свідчать про те, що патологія гепатобіліарної системи в значній мірі впливає на стан багатьох органів та систем організму, в тому числі і на тканини порожнини рота, що дозволило сформулювати концепцію гепатобіліарного синдрому (Guttoni et al. 2004; Склад В.Ю., 1983; Скиба В.Я., 1983, 1996; Левицкий А.П., Демяненко С.А. 2012; Поліщук С.С., 2019; Фурдичко А.І.). Автори, які запропонували даний термін вважають, що в основі патогенезу цього синдрому також лежить порушення антимікробної функції печінки (Левицкий А.П., 2011).

РОЗДІЛ 3

СТАН СЛИННИХ ЗАЛОЗ ТА ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ГЕПАТОБІЛІАРНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Борис Г.З., Скиба В.Я., Зубачик В.М., Седлецька А.О., Рожко П.Д.

У людини є три пари великих слинних залоз і багато малих слинних залоз. До великих належать привушна, піднижньощелепна і під'язикова залози. За добу всі залози виділяють в порожнину рота від 0,5 до 1,5 л секрету, званого слиною. Слинні залози здійснюють секреторну, рекреторну, екскреторну, інкреторну та регуляторну функції. В процесі травлення слина зволожує їжу, сприяє формуванню харчової *грудки*. Вона містить велику кількість ферментів: амілазу, гіалуронідазу, ліпазу, естеразу, протеази, фосфатази, ДНКазу, РНКазу та інші які розщеплюють вуглеводи, білки, жири і нуклеїнові кислоти.

Слина забезпечує також захисно-трофічну функцію; змиває залишки їжі із поверхні слизової оболонки та зубів, формує бар'єр з муцину і антитіл типу А, підтримує рН в ротовій порожнині, виявляє протективну дію емалі зубів, місцевий неспецифічний гуморальний і клітинний імунітет, а також руйнує віруси за рахунок ферментативних систем.

Інкреторна і регуляторна функції секретів слинних залоз полягають в синтезі гормоноподібних речовин, серед яких мають значення такі як фактор зростання нервів, паротин, інсулоподібний білок, епідермальний фактор росту епідермісу та ін.

Привушная залоза найбільша та відноситься до числа серозних. Вона розташована в позадіжнечелюстній ямці, досередини поширюється в окологлоточний простір, зовні покриває зовнішню поверхню власне жувальних м'язів. У порожнині рота вона відкривається сосочком привушної протоки на рівні молярів верхньої щелепи. Покрита околоушно-жувальної фасцією, що віддає відроги в залозу. У товщі залози знаходиться 6-8 лімфатичних вузлів, що грають роль у розвитку запалення. Через привушну залозу проходять внутрішня і зовнішня сонні артерії, задніжнечелюстна і внутрішня яремна вени, стовбур лицьового нерва, який в товщі залози ділиться на п'ять кінцевих гілок, іннервую мімічну мускулатуру. Парасимпатична іннервація здійснюється ушно-скроневого нервом, симпатичними гілками,

Піднижньощелепна слинна заліза є змішаною (серозно-слизова). Розташовується в піднижньощелепному трикутнику, обмежена переднім і заднім брешками двубрюшної м'язи, щелепно-під'язиковим м'язом і шкірою. Подніжечелюстна протока, огинаючи задній край щелепно-під'язикової м'язи, проникає в під'язикову область, де відкривається на вершині слинного сосочка. Залоза не містить лімфатичних вузлів. Іннервирується гілками вегетативного підчелюстного вузла і язичного нерва. Кровоснабжається гілками лицьової, а також язичною і підпідбородочною артеріями. Іноді через залозу проходять лицьові артерія і вена.

Під'язикова слинна залоза також змішана. Локалізується на дні порожнини рота в під'язиковій області між внутрішньою поверхнею нижньої щелепи і бічної стінки язика. Рідко має нижній відросток, який через щелепно-під'язикову м'яз проникає в поднижнечелюстну область, утворюючи з підщелепної слинної залози єдину железистую тканину. Тісно прилягає до піднижньощелепної протоки і зазвичай відкривається на рівні його гирла, рідше - самостійно. На рівні другого - третього моляра латерально від її задньої частини розташовується язичний нерв, який перехрещує поднижнечелюстною протоку.

Малі слинні залози - губні, щічні, мовні, піднебінні і різцеві - розташовуються у відповідних ділянках підслизового шару. На їх частку припадає 31% секрету. Кількість малих слинних залоз на нижній губі в 1,5 рази більше, ніж на верхній. Вони посилено функціонують при вираженому подразненні, що говорить про їх резервну функцію.

Відомо, що стоматологічне здоров'я в значній мірі залежить від функціонального стану слинних залоз. Слинні залози являються секреторно-інкреторними залозами, які відіграють важливу роль не тільки в травленні, а й в підтримці гомеостазу порожнини рота, забезпечені імунного та бактеріального захисту. Секретована слинними залозами слина містить велику кількість антимікробних речовин (лізоцим, пероксидаза, РНКазы, ДНКазы, гістатини, секреторний імуноглобулін А), ряд травних ферментів (амілаза, протеази, фосфатази, ліпаза, гіаулонідаза), кальцій, фосфор (Банченко Г.В., 1991; Клітинська О.В. і співавт.; Крамарев С.О. 2010; , Матвійчук Х.Б. 2015; Рейзвіх О.Е. і співавт., 2018; Семенюк Г.Д., 2016). Слинні залози виконують і інкреторну функцію, продукуючи такі гормональні речовини, як фактор росту нервів, фактор росту епідерміса, паротин, калікреїн (Т. Д. Звягинцева і співавт., 2015; Матвійчук Х. Б. 2015; Сікора В. З. і співавт., 2013).

Захворювання слинних залоз складають більш ніж 2% від всіх стоматологічних хірургічних захворювань (Лісова І.Г, 2002).

Слинні залози дуже часто реагують на зміни в організмі як фізіологічного характеру, так и при захворюваннях різних органів та систем організму, в тому числі при клімаксі, ендокринних розладах, цукровому діабеті, захворюваннях шлунково-кишкового тракту (Афанасьєв В.В., Ромачев І.В., 1984; Афанасьєв В.В., 1993;). Ці зміни можуть бути як дистрофічного так и запального характеру та проявлятися в вигляді сіалозів, сіалоаденітів.

Сіалозом (сіаладеноз) називаються патологічні зміни слинних залоз неzapального характеру.

Термін "сіалоз" був введений Rauch S. в 1956 р Під цим терміном об'єднуються дистрофічні захворювання слинних залоз, які викликані загальними порушеннями в організмі і призводять до патологічних змін секретії. Запальні зміни в залозах розглядаються як вторинні, які виникають в результаті проникнення інфекції в залозу дуктогенним шляхом (внаслідок зниження слиновиділення). Цим терміном підкреслюється первинно неzapальна

природа захворювання. Термін прийнятий ВООЗ і включений до Міжнародної гістологічної класифікації пухлин слинних залоз в 1974 році, а також в групу "пухлиноподібні ураження" в 1991 році.

Етіологія і патогенез до кінця не з'ясовані. Іноді слинні залози реагують безболісним набряком на зміни в організмі фізіологічного (клімакс та ін.) і патологічного (цукровий діабет, захворювання травної, нервової та інших систем) характеру. В основі сіалоза лежить дистрофічний процес в залозі. Аналогічні зміни можуть визначатися і в інших органах. Вважають, що в цих випадках слинні залози частково беруть на себе функцію різних органів і систем, посилено виділяючи ті чи інші речовини, що сприяють протистоянню патологічного процесу.

Залежно від причин, які викликають дистрофічні зміни в великих слинних залозах сіалози поділялися багатьма вченими на окремі групи. До теперішнього часу запропоновано багато класифікацій сіалозов (Rauch S., 1959; Siefert G., 1966; Коваленко В.С., 1970; Ромачева І.Ф., 1973; Haubrich J., 1976; Семенченко Г.І., Коваленко А.Ф., 1982; Колесов В.С., 1987; Солнцев А.М. і співавт., 1991 та ін.).

В нашій клініці, ґрунтуючись на етіологічних принципах, ми користуємося класифікацією. Солнцева А.М і співавт. (1991), яка виділяє такі види сіалозов:

- ендокринні;
- нейрогенні;
- пов'язані з порушенням харчування (аліментарні);
- змішані;
- неясної етіології.

Ендокринні сіалози розвиваються при ендокринних захворюваннях, гормональних перебудовах та інших порушеннях в організмі (порушення функцій статевих залоз, при цукровому діабеті, дифузно-токсичному зобі, при настанні менопаузи і ін.). Нейрогенні сіалози виникають при остеохондрозі шийного відділу хребта, при психічних травмах, вегетоневрозі, діенцефальних синдромах та ін.

В патогенезі сіалозів важливу роль відіграє вегетативна дезрегуляція, обумовлена переважно симпатичною частиною вегетативної нервової системи. Аліментарні сіалози спостерігаються при схудненні, захворюваннях шлунково-кишкового тракту (гепатити, цироз печінки, коліт, панкреатит та ін.), при нераціональному голодуванні та ще багатьох хворобливих станах. Змішані сіалози виникають при поєднанні раніше перерахованих етіологічних факторів. Сіалози неясної етіології - причину захворювання яких невідома.

В даний час розроблені експериментальні моделі аутоімунного, метаболічного і нейро-циркулярного сіалозів (Seifert G., 1962; Чулак Л.Д., 1983 та ін.).

Розрізняють сіалоз інтерстиціальний, паренхіматозний і протоковий. При інтерстиціальному сіалозі з'являється м'яка і безболісна припухлість в області слинних залоз. Часто хворі її не помічають і до лікаря не звертаються. При паренхіматозному сіалозі зміни слинних залоз виявляють, проводячи диспансеризацію хворих із загальними захворюваннями. Першою ознакою протокового сіалоза може бути виділення в порожнину рота слини солоноватого присмаку.

Диференціальну діагностику різних форм сіалоза проводять за допомогою сіалографічних, морфологічних і біохімічних методів дослідження. Найчастіше хворі звертаються до лікаря з інтерстиціальним сіалозом. Надалі у них діагностують загальні захворювання (частіше цукровий діабет, хронічний простатит, аутоімунні захворювання сполучної тканини та ін.).

Етіологія і патогенез сіалозів вивчені мало. Деякі автори вважають, що це аутоімунне захворювання. Передбачається, що в результаті стресу, порушення функцій гормональних систем в генетично схильному організмі підвищується проникність клітинних мембран залозистих структур, зокрема ацинусів. Секрет, проникаючи в інтерстиціальну тканину, відіграє роль антигену по відношенню до слинної залози. Виникає аутоімунний процес, що призводить до деструкції клітинних елементів паренхіми, гіпосіалії і подальшого розвитку хронічного сіаладеніта. Деякі автори надають вирішальну роль цитомегаловірусній інфекції.

Багато дослідників відзначали розвиток сіаладеноза у хворих з порушеннями вуглеводного обміну (Добровольська Х.М., 1984; Лоскутова Т.У., 2004; Russoto S.B. та інші, 1981), хронічною нирковою недостатністю (Баранникова І.А., 1981, Москаленко О.А., 1995), захворюваннями шлунково-кишкового тракту (Фомічов Е. В., 1982, Лобастов і співавт., 1988, Афанасьєв В.В., 2006), патологією щитовидної залози (Labussiere A.S. et al., 1989), з порушеннями з боку статевої сфери (Рибакова М.Г., 1983, Постникова Т.І. і співавт., 1993; Zarebska A., 1981), з системними захворюваннями (Симонова М.В. і співавт., 2004; Weisenfeld D., Ferguson M.M., 1983)

Слинні залози чуйно реагують на різні зміни в організмі і відображають патологічні процеси, що в ньому протікають. Клінічно це проявляється у вигляді розвитку реактивно-дистрофічного процесу слинних залоз на тлі соматичної патології (Ромачева І.Ф., 1973; Афанасьєв В.В., 1993 та ін.)

Разом з тим, до теперішнього часу є лише поодинокі повідомлення про взаємозв'язок печінки та слинних залоз. Так Апросіна З.Г. (1976) у деяких хворих на хронічний гепатит виявила синдром Шегрена. Мелева Н.С. (1983) відмічала, що при видаленні великих слинних залоз у пацієнтів знижувався рівень секреції жовчі

У той же час Mandel L. et al (1997), Carda Z. et al (2004), при вивченні патоморфологічної картини біоптатів великих слинних залоз хворих з

алкогольним цирозом печінки встановили наявність в них вираженої стромальної жирової і ацинозної гіперплазії, цитокератинізації, зменшення обсягу ацинарних клітин. Bagan J.V. et all (1998) виявили у хворих з цирозом печінки (переважно алкогольної етіології) збільшення швидкості салівації паротидної слини, зменшення концентрації іонів Na, збільшення - іонів K, протеїнів і імуноглобулінів.

В літературі дуже мало повідомлень про зв'язок захворювань печінки з слиними залозами (Апросина З.Г,1976; Мелева Н.С., 1983; Bagan J. et al 1998; Деркач Н.В., 2003).

Не виключено, що патогенний вплив ураженої печінки може здійснюватись через її вплив на функцію слинних залоз. Однак це питання ще дуже мало вивчено. Існує невелика кількість наукових досліджень, в яких показано пригнічення секреторної функції слинних залоз і зниження їх антимікробної С.А і ремінералізуючої активності (Левицкий А.П., 2005; Демяненко, 2014; Левицкий А.П. и соавт., 2016; Шадрин О.Г. 2015).

Гепатобіліарна система є одним із найскладніших поліфункціональних механізмів організму людини, який забезпечує основні напрямки життєдіяльності: травлення, обмін речовин (енергозабезпечення, метаболізм білків, жирів, вуглеводів, гормонів, вітамінів, ферментів, води, електролітів, мікроелементів, пігментів), детоксикацію, антимікробний захист, імунні відповіді, а також кровообіг.

Ураження гепатобіліарної системи є доволі різноманітними: це вірусні гепатити, дискінезія жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, спадковий пігментний гепатоз, полікістоз печінки, холангіт, гострий та хронічний гепатити.

Клінічні спостереження, а також експериментальні дослідження проведені в Інституті стоматології Національної академії медичних наук України свідчать на те, що патологія гепатобіліарної системи впливає і на стан тканин порожнини рота та слинні залози (Левицкий А.П., 2008, 2012, 2017). Це дозволило сформулювати концепцію гепато-орального синдрому в основі якої лежить порушення антимікробної функції печінки.

Сіалози та сіалоаденіти, що виникають при гепатитах, являються вторинними та виникають в результаті проникнення інфекції в слинні залози.

Нами проведені експериментальні дослідження по впливу гепатобіліарної патології на стан великих слинних залоз з метою корекції виявлених порушень.

З метою вивчення впливу експериментального токсичного гепатиту (ЕТГ) та дисбіозу на стан слинних залоз піддослідних тварин нами було проведено експериментальні дослідження на 14 білих щурах лінії Вістар (самиці, віком 7 місяців, середня жива маса 216 ± 13 г). Досліджували стан великих слинних залоз (привушної та підщелепової) при дії комбінованої патології: гострого токсичного гепатиту та експериментального дисбіозу. Гострий токсичний гепатит відтворювали за допомогою гідразину сульфату, який вводили внутрішньочеревно щоденно впродовж 3-х днів дозою 50 мг/кг. Дисбіоз

моделювали за допомогою лінкоміцину, який дослідні тварини отримували з питною водою щоденно дозою 70 мг/кг впродовж 5-ти днів.

Евтаназію експериментальних тварин здійснювали на 5-й день досліду під тіопентаноловим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Отримували сироватку крові, виділяли привушну і підщелепову залози. З метою підтвердження відтворення гепатиту у сироватці крові щурів визначали печінкові маркери: вміст загального білірубіну (ЗБ), активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і лужної фосфатази (ЛФ). Гомогенати слинних залоз готували шляхом розтирання зі склом шматочків тканин (20-50 мг) в 4 мл трис-НСІ буфера рН 7,4. Використовували надосадкову рідину після центрифугування при 2500 g і температурі +4 °С. У гомогенатах залоз визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність еластази, уреази та каталази. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

Результати визначення рівня печінкових маркерів у сироватці крові експериментальних тварин при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Рівень печінкових маркерів у сироватці крові щурів при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі (M±m)

Показники	Групи тварин	
	контрольна, n=7	з токсичним гепатитом та дисбіозом, n=7
Вміст загального білірубіну, мк-моль/л	2,38±0,24	3,33±0,15 p<0,05
Активність АлАТ, мк-кат/л	0,39±0,05	0,72±0,04 p<0,01
Активність лужної фосфатази, мк-кат/л	1,60±0,11	6,56±0,40 p<0,001

Проведені експериментальні дослідження засвідчили, що гідразин сульфат значно впливає на показники сироватки крові досліджуваних об'єктів, а саме підвищує рівень усіх печінкових маркерів (табл. 1). Відтак вміст загального білірубіна у сироватці крові експериментальних тварин зріс на 40 % (1,4 раза), активність АлАТ на 85 % (1,8 раза) та активність лужної фосфатази - в 4 рази порівняно з показниками особин групи контролю. Отримані дані є критеріями, які свідчать про розвиток експериментального гепатиту.

У таблиці 2 наведено результати визначення біохімічних показників у гомогенатах привушних слинних залоз щурів з токсичним гепатитом та

дисбіозом. Отримані дані свідчать про суттєве зростання маркерів запалення у привушних залозах експериментальних тварин з токсичним гепатитом та дисбіозом порівняно з показниками тварин контрольної групи.

Так відмічалось збільшення на 36 % вмісту МДА та активності еластази на 33 %. Водночас спостерігали невірогідне зменшення активності каталази у щурів з токсичним та дисбіозом, що вплинуло на зниження індексу АПІ у особин цієї групи на 32 % ($p < 0,01$). Також у 2,3 раза зросла активність уреазы у гомогенатах тварин з токсичним гепатитом, який розвинувся на тлі дисбіозу.

Таблиця 2

Біохімічні показники у гомогенатах привушних залоз щурів при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	контрольна, n=7	з токсичним гепатитом та дисбіозом, n=7
Вміст МДА, ммоль/кг	23,4±1,5	31,9±2,7 p<0,05
Активність еластази, мк-кат/кг	32,3±2,3	62,2±1,6 p<0,001
Активність уреазы, мк-кат/кг	0,35±0,06	0,80±0,21 p<0,05
Активність каталази, мкат/кг	4,28±0,10	4,00±0,11
Індекс АПІ	1,83±0,06	1,25±0,05 p<0,01

В таблиці 3 представлено біохімічні показники гомогенатів підщелепових слинних залози експериментальних тварин, у яких моделювали токсичний гепатит та дисбіоз.

Таблиця 3

Біохімічні показники у гомогенатах підщелепових залоз щурів при гострому токсичному гепатиті та дисбіозі ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	
	контрольна, n=7	з токсичним гепатитом та дисбіозом, n=7

Вміст МДА, ммоль/кг	14,3±0,4	15,2±0,7
Активність еластази, мкат/кг	2,90±0,39	3,97±0,17 p<0,05
Активність уреазы, мк-кат/кг	0,92±0,25	1,21±0,23
Активність каталази, мкат/кг	6,21±0,10	5,95±0,20
Індекс АПІ	4,34±0,13	3,91±0,15 p<0,05

Ми відмічаємо, що хоча зростання вмісту МДА та зниження активності каталази в гомогенатах підщелепових залоз щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу не було значним, проте розрахуток антиоксидантно-прооксидантного індексу показав вірогідно зменшення у особин цієї групи на 10 % (p<0,05) порівняно з результатом у групі контролю.

Показник активності уреазы у гомогенатах підщелепових залоз тварин з ТГ та дисбіозом хоч і зросли однак вірогідно не відрізнялися від даних у групі контролю. Про розвиток запального процесу у вказаних залозах щурів свідчить також збільшення рівня активності еластази у зразках піддослідних тварин з ТГ на тлі дисбіозу, а саме на 37 % (p<0,05).

В наступному дослідженні нами проведено вивчення стану слинних залоз при експериментальному неалкогольному стеатогепатиті та дисбіозі

Стеатогепатит – запальний процес печінки, що виникає на тлі її жирового переродження. Існують три види стеатогепатитів: алкогольна хвороба печінки, метаболічний стеатогепатит та лікарський стеатогепатит, які нарідко перекликаються між собою.

Неалкогольний стеатогепатит – ураження печінки у людей котрі не злоупотребляють алкоголем та характеризується поєднанням жирової дистрофії і гепатиту.

Патогенез неалкогольного стеатогепатита невідомий. Вважається, що основними механізмами розвитку неалкогольного стеатогепатита є накопичення в печінці вільних жирних кислот, тригліцеридів, активація вільнорадикального окиснення ліпідів в печінці, що призводить до накопичення токсичних проміжних продуктів, які стимулюють розвиток запалення в печінці, накопичення жиру в печінці призводить також до стимуляції фіброзоутворення в печінці.

Захворювання в більшості випадках протікає безсимптомно і тільки лабораторні дослідження вказують на підвищений рівень амінотрансфераз.

Характерними признаками неалкогольного стеатогепатиту в біоптатах печінки є помірна чи виражена жирова дистрофія, клітинна запальна

інфільтрація (нейтрофільна, лімфоцитарна, змішана). При тяжкому перебігу захворювання в подальшому може формуватися фіброз чи цироз печінки.

Серію експериментальних досліджень нами було проведено на 20 білих щурах лінії Вістар (самиці, 3 міс., жива маса 150 ± 10 г), яких поділили на 2 рівноцінні групи по 10 тварин у кожній: 1-а контрольна (інтактні), та 2-а група – експериментальний стеатогепатит (ЕСГ), який відтворювали за допомогою утримування щурів на високожироваму раціоні (ВЖР), шляхом додавання до стандартного комбікорму тварин 15 % соняшникової олії. Одночасно відтворювали кишковий дисбіоз, за допомогою введення впродовж перших 5-ти днів в питну воду антибіотика лінкоміцину дозою 70 мг/кг.

Евтаназію піддослідних тварин здійснювали на 21 день дослідження під тіопентаноловим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

У гомогенатах привушної та підщелепової залоз визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст МДА і активність еластази, показника мікробного обсіменіння за визначенням активності ферменту уреазі. У гомогенаті підщелепової залози визначали активність лізоциму, який є показником неспецифічного імунітету, а за співвідношенням відносних активностей уреазі та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу (СД) методом який запропонований А.П. Левицьким.

У таблиці 4 представлено біохімічні показники у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз щурів із ЕСГ та дисбіозом.

Таблиця 4

Біохімічні показники у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом ($M \pm m$)

Групи тварин	Привушна залоза	Підщелепова залоза
вміст МДА, ммоль/кг		
Контрольна, n=10	$95,7 \pm 6,0$	$16,8 \pm 0,2$
ЕСГ+дисбіоз, n=10	$112,4 \pm 6,4$ $p > 0,05$	$19,4 \pm 0,3$ $p > 0,001$
активність еластази, мк-кат/кг		
Контрольна, n=10	$0,11 \pm 0,01$	$2,57 \pm 0,14$
ЕСГ+дисбіоз, n=10	$0,12 \pm 0,01$	$2,52 \pm 0,10$
активність уреазі, мк-кат/кг		
Контрольна, n=10	$0,63 \pm 0,10$	$0,13 \pm 0,03$

ЕСГ+дисбіоз, n=10	1,73±0,13 p<0,001	0,26±0,02 p<0,01
-------------------	----------------------	---------------------

Результати дослідження вмісту МДА в гомогенатах привушних залоз щурів, свідчать про те що даний показник у тварин із ЕСГ та дисбіозом є вищим від показників особин контрольної групи на 17,4 % ($p>0,05$), а у гомогенатах підщелепової залози він перевищує цей показник контрольної групи на 15,5 % ($p>0,001$). Слід зазначити, що рівень МДА у гомогенатах привушних залоз майже у 6 разів перевищує цей показник у гомогенатах підщелепових залоз.

Результати визначення другого маркера запалення – активність фермента еластази у гомогенатах великих слинних залоз, показали його суттєве зростання у підщелепових залозах, що значно перевищує (у 25 разів) його активність в гомогенатах привушних залоз.

Проведені дослідження визначення активності уреазу у гомогенатах великих слинних залоз білих щурів, показали, що за умов моделювання у них ЕСГ та дисбіозу даний фермент зростає у гомогенатах привушних слинних залоз у 2,7 рази ($p<0,001$), а у гомогенатах підщелепових залоз – у 2,0 рази ($p<0,01$).

У таблиці 5 представлено результати визначення у гомогенатах підщелепових залоз експериментальних тварин активності лізоциму та розрахований за методом А. П. Левицького ступінь дисбіозу.

Таблиця 5

Активність лізоциму та ступінь дисбіозу в гомогенатах підщелепових слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом (M±m)

Групи тварин	Активність лізоциму, од./кг	Ступінь дисбіозу, од.
Контрольна, n=10	54±8	1,0±0,2
ЕСГ+ дисбіоз, n=10	7±5 p<0,01	21,5±2,1 p<0,001

Результати досліджень, які наведено у таблиці 5, засвідчили зниження активності лізоциму у гомогенатах підщелепових слинних залоз піддослідних тварин у 7,7 рази ($p<0,01$), що у свою чергу спровокувало суттєве зростання ступеню дисбіозу – у 21,5 рази ($p<0,001$).

Результати експериментальних досліджень, які отримані нами раніше, свідчать про те, що у щурів головним джерелом антимікробного фермента лізоциму є великі слинні залози (привушна і підщелепова).

Було встановлено, що при гострому токсичному гепатиті, який розвивається на тлі дисбіозу, у сироватці крові експериментальних тварин зростають усі «печінкові» маркери та маркери запалення у гомогенатах великих слинних залоз. Водночас спостерігається зниження активності каталази та показника АПІ у гомогенатах привушних та підщелепових залоз.

Було показано, що експериментальний стеатогепатит та дисбіоз, також сприяють зростанню маркерів запалення, які оцінювали за визначенням вмісту МДА та визначенню активності еластази. При цьому в гомогенатах великих слинних залоз піддослідних тварин збільшується показник мікробного обсіменіння (активність уреаз). Натомість, у гомогенатах підщелепових слинних залоз знижується активність лізоциму і, як наслідок, зростає ступінь дисбіозу.

В наступних серіях експерименту нами проведено вивчення лікувально-профілактичної дії поліфункціональних антидисбіотичних засобів (АДЗ) при експериментальній гепатобіліарній патології

Для корекції виявлених змін в досліджених тканинах слинних залоз нами були запропоновані антидисбіотичні засоби, які наділені антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією, а саме «Лізоцим-форте» до складу якого входять: лізоцим, кверцетин, інουλін, желатин та цитрат кальцію і «Леквін» в склад якого входять: лецетин, кверцетин, інουλін та цитрат кальцію. Препарати отримали дозвіл на клінічне застосування.

З метою вивчення реакції організму експериментальних тварин з ЕСТ на вплив антидисбіотичних засобів АДЗ «Леквін» та «Лізоцим-форте», оцінювали результати біохімічних показників, отриманих при дослідженні гомогенатів

Експериментальні дослідження нами було проведено на 40 білих щурах лінії Вістар (саміці, 3 міс., жива маса 150 ± 10 г), яких поділили на 4 рівноцінні групи по 10 тварин у кожній: 1-а контроль (інтактні), 2-а, 3-я та 4-а групи – експериментальний стеатогепатит, який відтворювали за допомогою утримування щурів на високожировому раціоні (ВЖР), шляхом додавання до стандартного комбікорму тварин 15 % соняшникової олії. Одночасно у них моделювали кишковий дисбіоз, за допомогою введення впродовж перших 5-ти днів з питною водою антибіотика лінкоміцину дозою 70 мг/кг. Щурі 3-ї групи отримували разом з кормом АДЗ «Леквін» (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) дозою 300 мг/кг, а щурі 4-ї групи отримували з кормом засіб «Лізоцим-форте» (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) дозою 300 мг/кг у перерахунку на лізоцим гідрохлорид.

Евтаназію піддослідних тварин здійснювали на 21 день досліджень під тіопентаноловим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця.

У гомогенатах привушної та підщелепової залоз визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст МДА і активність еластази, показника мікробного обсіменіння – активність ферменту уреаз. У гомогенаті підщелепової залози визначали активність лізоциму, який є показником

неспецифічного імунітету, а за співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за Левицьким А. П.

Отримані нами результати дослідження представлені в табл. 6

Таблиця 6

Вплив антидисбіотичних засобів на вміст МДА у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом (M±m)

Групи тварин	Вміст МДА, ммоль/кг	
	привушна залоза	підщелепова залоза
Контрольна, n=10	95,7±6,0	16,8±0,2
Експериментальний стеатогепатит, n=10	112,4±6,4 p>0,05	19,4±0,3 p>0,001
Експериментальний стеатогепатит + «Леквін», n=10	95,6±4,4 p ₁ <0,05	17,4±0,4 p ₁ <0,05
Експериментальний стеатогепатит + «Лізоцим-форте», n=10	96,8±5,5 p ₁ >0,05	18,2±0,5 p<0,05 p ₂ >0,05

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з контрольною групою; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з групою «стеатогепатит»; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з групою «стеатогепатит + «Леквін»». Представлені p= чи <0,05.

У табл. 6 наведено дані визначення вмісту МДА у гомогенатах привушних та підщелепових слинних залоз щурів із експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом, які отримували антидисбіотичні засоби.

У результаті проведених експериментальних досліджень встановили, що при застосуванні АДЗ «Леквін» та «Лізоцим-форте», у гомогенатах привушних слинних залоз піддослідних тварин знижувався вміст МДА – у 1,2 раза, а у гомогенаті підщелепових слинних залоз – у 1,1 раза.

У табл. 7 наведено результати визначення активності еластази у піддослідних тварин з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом.

Таблиця 7

Вплив антидисбіотичних засобів на активність еластази у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом (M±m)

Групи тварин	Активність еластази, мк-кат/кг	
	привушна залоза	підщелепова залоза

Контрольна, n=10	0,11±0,01	2,57±0,14
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз, n=10	0,12±0,01	2,52±0,10
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз + «Леквін», n=10	0,12±0,01	2,55±0,16
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз + «Лізоцим-форте» n=10	0,09±0,01 p ₂ <0,05	2,55±0,09 p ₁ <0,03

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з контрольною групою; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з групою «стеатогепатит»; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з групою «стеатогепатит + «Леквін». Представлені p= чи <0,05.

Активність еластази в гомогенатах підщелепових залоз у 21 раз перевищує рівень цього ферменту в гомогенатах привушних залоз. Однак, даний показник в обох залозах не змінюється при моделюванні експериментального стеатогепатиту та при введенні антидисбіотичних засобів. Лише засіб «Лізоцим-форте» знижує активність еластази у гомогенатах привушних залоз щурів на 33,3 %.

В табл. 8 наведені зміни активності уреазу при ЕСГ та дисбіозі, а також вплив на активність даного ферменту АДЗ у гомогенатах великих слинних залоз експериментальних тварин. Отже, за умов ЕСГ та дисбіозу активність уреазу зростає у 2–2,5 раза. Антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» знижує активність ферменту уреазу в гомогенатах привушних залоз у 1,3 раза (p<0,05), а у гомогенатах підщелепових залоз – у 2,6 раза (p<0,01), що свідчить про виражену антимікробну дію цього засобу.

Таблиця 8

Вплив антидисбіотичних засобів на активність уреазу у гомогенатах великих слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом (M±m)

Групи тварин	Активність уреазу, мк-кат/кг	
	привушна залоза	підщелепова залоза
Контрольна, n=10	0,63±0,10	0,13±0,03
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз, n=10	1,73±0,13 p<0,001	0,26±0,02 p<0,01
Експериментальний	1,38±0,15	0,14±0,02

стеатогепатит + дисбіоз + «Леквін», n=10	p<0,01	p ₁ <0,01
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз + «Лізоцим-форте», n=10	1,33±0,13 p<0,01 p ₁ <0,05	0,10±0,04 p ₁ <0,01

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з контрольною групою; p₁ – показник вірогідності у порівнянні з групою «стеатогепатит»; p₂ – показник вірогідності у порівнянні з групою «стеатогепатит + «Леквін». Представлені p= чи <0,05.

У таблиці 9 представлено результати визначення в гомогенатах підщелепових залоз активності лізоциму і ступеня дисбіозу у тварин з ЕСГ та дисбіозом, які отримували антидисбіотичні засоби.

Проведені нами дослідження свідчать, що при застосуванні засобу «Леквін» активність лізоциму у гомогенатах підщелепових залоз експериментальних тварин зростає у 2,8 раза (p<0,05). Введенням засобу «Лізоцим-форте» вдалось досягнути збільшення показника даного ферменту у досліджуваних об'єктах у 6,6 раза (p<0,01). Натомість, під впливом АДЗ «Леквін» ступінь дисбіозу знижувалась у 3,6 раза (p<0,01), а під дією АДЗ «Лізоцим-форте» – у 8,6 раза (p<0,01).

.Таблиця 9

Вплив антидисбіотичних засобів на активність лізоциму і ступінь дисбіозу в гомогенатах підщелепових слинних залоз щурів з експериментальним стеатогепатитом та дисбіозом (M±m)

Групи тварин	Активність лізоциму, од./кг	СД, од.
Контрольна, n=10	54±8	1,0±0,2
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз, n=10	7±5 p<0,01	21,5±2,1 p<0,001
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз + «Леквін», n=10	20±1 p<0,01 p ₁ <0,05	6,0±0,8 p<0,01 p ₁ <0,01
Експериментальний стеатогепатит + дисбіоз + «Лізоцим-форте», n=10	46±14 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	2,5±0,4 p<0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,005

Примітки: p – показник вірогідності у порівнянні з гр. 1; p₁ – показник вірогідності у

Проведені нами дослідження послуговували підґрунтям для застосування «Леквіну» та «Лізоцим-форте» у хворих с сіалозами на тлі захворювань гепатобіліарної системи.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АНТИДИСБІОТИЧНОГО ЗАСОБУ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У ПОЄДНАННІ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Боріс Г.З., Зубачик В.М., Левицький А.П., Хромагіна Л.М., Ткачук Н.І.

Гепатобіліарна патологія супроводжується такими захворюваннями, як пародонтит, глосит, гіпосалівація, гіперестезія емалі та дентину (Левицький А.П., 2005, 2012, 2016). Було встановлено, що в патогенезі захворювань органів порожнини рота (твердих тканин зубів, ясен, пародонту, слинних залоз та інших), суттєву роль відіграють системні соматичні патології організму людини, що призводить до порушення стоматологічного гомеостазу та структурних уражень зубо-щелепової системи. Великий вплив на стан органів порожнини рота відіграє гепатобіліарна патологія (Левицький А.П., 2005). Захворювання печінки та жовчного міхура займають провідне місце в патології організму. Взаємозв'язок між захворюваннями ГБП та стоматологічною патологією зумовлений порушенням бар'єрної та антимікробної функції печінки, внаслідок чого відбувається транслокація умовно-патогенних бактерій у органи та тканини організму людини, в тому числі і в порожнину рота. У хворих із захворюваннями печінки (неалкогольний стеатогепатит, хронічний гепатит, холецистит та інші) виявляли множинний карієс зубів та дистрофічно-запальні процеси в пародонті та слинних залозах, які корелювали з тяжкістю основного захворювання (Кашівська Р.С., 2015). Також показано, що стан тканин ротової порожнини значною мірою залежить від функціональної активності слинних залоз (Афанасьєв В.В., 2011).

При проведенні клінічних досліджень нами було проведене біохімічне дослідження сироватки крові та клінічне дослідження стану порожнини рота хворих із сіалоаденітом привушної залози на тлі ГБП

Супутні хвороби, які виникають при захворюваннях гепатобіліарної системи, послабляють захисні сили організму та створюють предумови виникнення захворювань різних органів та систем, в тому числі і слинних залоз. Серед оглянутих пацієнтів з ГБП, зокрема хворих на хронічний холецистит, у 19 осіб було діагностовано гострий сіалоаденіт.

Для детального аналізу впливу цих патологій на організм людини, було проведено порівняльну характеристику показників біохімічного дослідження сироватки крові та клінічних індексів порожнини рота.

Встановлено, що показники печінкових маркерів в сироватці крові були суттєво підвищені у хворих з ГБП та хворих з ГБП та гострим сіалоаденітом (табл. 10).

Таблиця 10

Печінкові маркери в сироватці крові хворих на гострий сіалоаденіт на тлі хронічного холециститу та хворих на хронічний холецистит (M±m)

Досліджувані показники	Контрольна група (n=11)	Хворі на хронічний холецистит (n=10)	Хворі на гострий сіалоаденіт+хронічний холецистит (n=19)
Вміст загального білка, г /л	29,91±1,70	81,80±4,99*	81,53±4,14*
Активність АсАТ, од/л	27,82±1,85	53,60±4,60*	59,05±3,50*
Активність АлАТ, од/л	27,82±6,90	68,40±5,30*	65,05±3,59*
Активність лужної фосфатази, од/л	198,09±6,47	341,40±16,26*	316,58±10,16*

Примітка: * - вірогідна різниця ($p < 0,01$) в порівнянні з групою контролю.

Вміст загального білка в сироватці крові хворих з хронічним холециститом, так як і у пацієнтів з гострим сіалоаденіт на тлі хронічного холециститу, суттєво відрізнявся від даних групи контролю (підвищувався у 2,7 раза).

У хворих на хронічний холецистит та хворих на гострий сіалоаденіт у поєднанні з хронічним холециститом активність АсАТ у сироватці крові була достовірно вища (у 1,9 раза та 2 рази відповідно), ніж у групі контролю. Таку ж тенденцію до суттєвого зростання активності АлАТ спостерігали у хворих з хронічним холециститом та хворих на гострий сіалоаденіт у поєднанні з хронічним холециститом, а саме 2,5 раза ($p < 0,01$) та 2,3 раза ($p < 0,01$) у порівнянні з показником у групі контролю.

У зразках сироватки крові пацієнтів з сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу та хворих з лише хронічним холециститом показники активності лужної фосфатази були достовірно вищими ($p < 0,01$), ніж у контрольній групі.

Досліджувані показники сироватки крові у хворих з ГБП та ГБП з сіалоаденітом суттєво не відрізнялися.

Поряд з біохімічними дослідженнями було проведено оцінку стану органів та тканин порожнини рота (таб. 11). Встановлено, що дані індексу Гріна-Вермільйона були найгіршими у групі хворих на гострий сіалоаденіт з

хронічним холециститом ($2,06 \pm 0,11$ бала) та перевищували показники у групі контролю ($1,14 \pm 0,16$ бала при $p < 0,01$) та результати хворих на хронічний холецистит ($1,40 \pm 0,15$ бала при $p < 0,01$).

Індекс гігієни Федорова-Володкіної був значно гіршим у хворих на гострий сіалоаденіт із хронічним холециститом ($3,27 \pm 0,23$ бала) й у 2 рази ($p < 0,01$) перевищував дані групи контролю і у 1,3 раза ($p < 0,01$) дані пацієнтів з хронічним холециститом.

Ступінь гіпосалівації був найбільше виражений у пацієнтів із гострим сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу ($84,21 \pm 8,37$ %) та суттєво ($p < 0,01$) різнився з даними групи хворих на хронічний холецистит ($30,00 \pm 14,49$ %) і осіб групи контролю. Також, у хворих на хронічний холецистит ступінь гіпосалівації був суттєво ($p < 0,05$) більшим ніж результат у групі контролю.

Таблиця 11

Індекси гігієни порожнини рота та показники слиновиділення у хворих на гострий сіалоаденіт на тлі хронічного холециститу та хворих на хронічний холецистит ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Контрольна група (n=11)	Хворі на хронічний холецистит (n=10)	Хворі на гострий сіалоаденіт + хронічний холецистит (n=19)
ОНІ-S, бали	$1,14 \pm 0,16$	$1,40 \pm 0,15$	$2,06 \pm 0,11^{**\#\#}$
Індекс Федорова-Володкіної, бали	$1,62 \pm 0,30$	$2,50 \pm 0,23^{**}$	$3,27 \pm 0,23^{**\#\#}$
Гіпосалівація, %	0,00	$30,00 \pm 14,49^*$	$84,21 \pm 8,37^{**\#\#}$
Ксеростомія, %	0,00	0,00	$26,32 \pm 10,10^{*\#}$

Примітки: * – наявна вірогідна різниця ($p < 0,05$) з групою контролю. ** – наявна вірогідна різниця ($p < 0,01$) з групою контролю; # – наявна вірогідна різниця ($p < 0,05$) з групою хворих на хронічний холецистит; ## – наявна вірогідна різниця ($p < 0,01$) з групою хворих на хронічний холецистит.

Виражену ксеростомію спостерігали лише у хворих на гострий сіалоаденіт з хронічним холециститом ($26,32 \pm 10,10$ %), а в інших групах цю патологію не виявляли.

Під час опитування пацієнти найчастіше скаржилися на патологічні прояви, пов'язані із захворюваннями гепатобіліарної системи, а саме: підвищення температури тіла, загальна слабкість, нудота та блювання. У 7 % пацієнтів спостерігали ознаки жовтяниці.

У хворих, в яких діагностовано гострий сіалоаденіт на тлі хронічного холециститу, спостерігали симетричну припухлість у ділянці привушних слинних залоз, болісну при пальпації. Оглянуті нами хворі скаржилися на біль за вухом, сухість, неприємний присмак в порожнині рота.

Отже, при клінічному дослідженні виявили, незадовільний рівень гігієни порожнини рота у хворих з гострим сіалоаденітом на тлі хронічного холециститу та у пацієнтів з хронічним холециститом, а також розвиток гіпосалівації та ксеростомії внаслідок чого мікробний фактор переважає над захисними властивостями зокрема ротової рідини. Було встановлено, що стоматологічний статус значно гірший у хворих на гострий сіалоаденіт із хронічним холециститом.

В клініці нами були вивчені зміни біохімічних показників ротової рідини у хворих з аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології під впливом антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте».

Для оцінки результатів впливу антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» на біохімічні та клінічні параметри було проведено лікування 66 хворих у яких діагностовано аліментарний сіалоз на тлі захворювань гепатобіліарної системи, яких розділили на дві групи: основну групу (36) та групу порівняння (30), а для співставлення результатів використали дані 24 практично здорових осіб.

У таблиці 12 представлено результати визначення у ротовій рідині хворих з аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології вмісту МДА, активності каталази, розрахунку індексу антиоксидантного захисту.

Результати дослідження свідчать, що рівень МДА у ротовій рідині у хворих основної групи та групи порівняння до лікування був суттєво вищим у 2,2 раза ($p < 0,05$) та у 2,1 раза ($p < 0,05$) відповідно, порівняно з показниками групи контролю, що свідчить про збільшення запального процесу у слинних залозах при гепатобіліарній патології. Одразу після лікування рівень МДА в основній групі вірогідно ($p < 0,05$) знизився у 1,9 раза порівняно з даними до лікування. У групі порівняння різниця після лікування, також, була значною у 1,2 раза ($p < 0,05$), від результату до лікування, однак, достовірно відрізнялася від показника у основній групі у 1,5 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 12

Динаміка змін рівня МДА, активності каталази та АПІ у ротовій рідині хворих із аліментарним сіалозом на тлі ГБП внаслідок дії антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Терміни спостереження	Основна група, n=36	Група порівняння n=30	Контрольна група, n=24
Вміст МДА,	до лікування	0,41±0,005*	0,40±0,006*	0,19±0,03

ммоль/л	3 тижні після лікування	0,22±0,007#	0,33±0,02*# °	
	6 міс. після лікування	0,21±0,005#	0,34±0,02*# °	
Активність каталази, мк-кат/л	до лікування	0,11±0,03*	0,11±0,02*	0,25±0,006
	3 тижні після лікування	0,23±0,005#	0,16±0,03* °	
	6 міс. після лікування	0,25±0,003#	0,16±0,003* °	
АПІ, од	до лікування	2,45±0,06*	2,46±0,06*	4,08±0,07
	3 тижні після лікування	4,15±0,06#	2,77±0,08*# °	
	6 міс. після лікування	4,16±0,07#	3,29±0,14*# °	

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування; ° – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Через 6 місяців після лікування рівень МДА у ротовій рідині хворих основної групи зменшився у 2 рази (з $0,41 \pm 0,005$ ммоль/л до $0,21 \pm 0,005$ ммоль/л $p < 0,05$), а у хворих групи порівняння значення цього показника хоч і зменшилось у 1,2 рази (з $0,40 \pm 0,006$ до $0,34 \pm 0,02$ ммоль/л при $p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування, проте вірогідно відрізнялося від результату у основній групі.

Базове лікування знижує запальний процес в слинних залозах, проте у осіб основної групи, у якій використовували окрім основного лікування, препарат «Лізоцим-форте», рівень малонового діальдегіду є більш вірогідно наближеним до показників у групі практично здорових осіб.

Активність каталази у ротовій рідині хворих у обох групах до лікування була значно нижчою (у 2,3 рази $p < 0,05$) порівняно з даними групи контролю. Через 3 тижні після проведеної терапії, активність цього ферменту достовірно зросла у основній групі у 2,1 рази (з $0,11 \pm 0,030$ до $23 \pm 0,005$ мк-кат/л при $p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,5 рази (з $0,11 \pm 0,02$ до $0,16 \pm 0,03$ мк-кат/л при $p > 0,05$). Через 6 місяців після лікування активність каталази у основній групі збільшилась у 2,3 рази (з $0,11 \pm 0,030$ до $23 \pm 0,005$ мк-кат/л при $p < 0,05$) у порівнянні із значенням до лікування, а у групі порівняння залишалась на цьому ж рівні ($0,16 \pm 0,003$ мк-кат/л) та вірогідно різнилась з даними основної групи.

Про стан окисно-відновних процесів у порожнині рота свідчать показники розрахунку індексу АПІ. До лікування у хворих основної групи та

групи порівняння показники цього індексу були меншими у 1,7 раза ($p < 0,05$) відносно результатів осіб у групі контролю. Одразу після терапії значення АПІ у хворих основної групи зросло у 1,7 ($p < 0,05$) раза та у групі порівняння у 1,1 ($p < 0,05$) раза. Через 6 місяців після лікування дані АПІ у хворих основної групи становив $4,16 \pm 0,07$ од та був суттєво вищим порівняно з результатами до лікування. У пацієнтів групи порівняння через півроку після терапії значення індексу було $3,29 \pm 0,14$ од, що хоч і різнилося від даних отриманих до лікування, однак, вірогідно різнилося ($p < 0,05$) від результатів хворих основної групи та осіб у групі контролю.

Дослідження біохімічних показників, які характеризують ступінь дисбіозу наведені у табл. 13. Показники активності уреазу у ротовій рідині хворих основної групи та групи порівняння до лікування були збільшеними відносно до даних осіб групи контролю майже у 4 раза ($p < 0,05$) та 3,7 ($p < 0,05$) раза відповідно, що свідчить про розвиток дисбіозу у порожнині рота. Одразу після лікування активність уреазу у основній групі зменшилась на 87,5 %, а у групі порівняння на 53,8 %. Різниця у показниках активності цього ферменту між хворими вказаних груп становила 33,7 %.

Через 6 місяців після проведеної терапії рівень активності уреазу у хворих основної групи знизився у 3,9 раза (від $0,27 \pm 0,004$ до $0,07 \pm 0,002$ мк-кат/л) та наближався до показників осіб групи контролю. А у групі порівняння активність уреазу понизилась в 2,7 раза (з $0,26 \pm 0,01$ до $0,10 \pm 0,01$ мк-кат/л) та суттєво відрізнялася від даних пацієнтів основної групи.

При аналізі результатів визначення активності лізоциму у ротовій рідині хворих на аліментарний сіалоз на тлі ГБП та її динаміки при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте» встановили, що активність даного ферменту значно нижча у хворих основної групи (у 3,5 раза) та групи порівняння (у 3,6 раза) відносно показників осіб групи контролю, що свідчить про зниження рівня неспецифічного імунітету порожнини рота.

Через 3 тижні після лікування показник активності лізоциму у основній групі збільшився у 3,5 раза (від $44,83 \pm 0,60$ до $154,5 \pm 2,01$ од/л) та у групі порівняння у 2,4 раза (з $44,20 \pm 0,92$ до $105,3 \pm 3,01$ од/л), що у 1,1 раза менше від значення у хворих основної групи.

Через півроку активність лізоциму ротової рідини хворих основної групи та групи порівняння зросла, проте у пацієнтів, які отримували АДЗ «Лізоцим-форте» результати суттєво різнилися з даними до лікування та не відрізнялися від показників осіб групи контролю, на відміну від результатів отриманих у пацієнтів групи порівняння.

Визначення ступеню дисбіозу ротової рідини засвідчило зростання його рівня у хворих основної групи у 6,5 раза та групи порівняння у 6,3 раза відносно результату осіб групи контролю.

Динаміка змін активності уреазы, лізоциму та ступеня дисбіозу у ротовій рідині хворих із аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології внаслідок дії антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» (M±m)

Досліджувані показники	Терміни спостереження	Основна група n=36	Група порівняння n=30	Контрольна група n=24
Активність уреазы, мк-кат/л	до лікування	0,27±0,004*	0,26±0,01*	0,07±0,003
	3 тижні після лікування	0,08±0,003#	0,13±0,01*# °	
	6 міс. після лікування	0,07±0,002#	0,10±0,01# °	
Активність лізоциму, од/л	до лікування	44,83±0,60*	44,20±0,92*	158,6±1,87
	3 тижні після лікування	154,5±2,01#	105,3±3,01*#°	
	6 міс. після лікування	156,2±1,92#	111,4±2,47*#°	
Ступінь дисбіозу, од	до лікування	7,09±0,05*	6,96±0,06*	1,10±0,03
	3 тижні після лікування	1,83±0,08#*	4,24±0,06*# °	
	6 міс. після лікування	1,81±0,05#*	4,17±0,05*# °	

*Примітки: * – показник вірогідності (p<0,05) порівняно із контрольною групою; # – показник вірогідності (p<0,05) у порівнянні з показниками до лікування; ° – показник вірогідності (p<0,05) між основною групою та групою порівняння.*

Застосування АДЗ «Лізоцим-форте» у комплексному лікуванні хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП призвело до зниження ступеня дисбіозу у ротовій рідині у 3,8 раза (від 7,09±0,05 до 1,83±0,08 од при p<0,05), а у хворих, яким проводили базове лікування – у 1,6 раза (з 6,96±0,06 до 4,24±0,06 од при p<0,05).

Через 6 місяців ступінь дисбіозу у ротовій рідині хворих основної групи знизився у 4 раза (p<0,05) порівняно з показниками до лікування і наближувався до значень осіб групи контролю, а у пацієнтів групи порівняння – у 1,7 раза

($p < 0,05$). Результат розрахунку ступеню дисбіозу у хворих групи порівняння після терапії вірогідно різнився з показниками основної групи та даними осіб групи контролю.

Результати проведених досліджень вказують на те, що застосування у комплексній терапії хворих з аліментарним сіалозом на тлі патології гепатобіліарної системи антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» достовірно знижує рівень МДА та підвищує активність каталази у ротовій рідині та, як наслідок, веде до зростання антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, визначенням, якої є АПІ. Також, використання цього засобу значно підвищує рівень лізоциму та знижує активність уреаз, що позитивно впливає на ступінь дисбіозу ротової рідини хворих.

Динаміка печінкових маркерів у сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП при застосуванні АДЗ «Лізоцим-форте».

Згідно класифікації Солнцева А.М. и співавторів (1991), розрізняють наступні види сіалозів: ендокрині, нейрогені, пов'язані з порушеннями харчування (аліментарні), змішені та невиясненої етіології.

Аліментарні сіалози досить часто зустрічаються при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (гепатитах, цирозах печінки).

У табл. 14 представлені результати визначення печінкових маркерів: активність АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази та вмісту загального білка в сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі ГБП та їх зміни при застосуванні антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» у різні терміни спостереження.

До лікування рівень загального білка у сироватці крові хворих обох груп був значно збільшений: в основній групі у 2,5 раза ($p < 0,05$) та у групі порівняння - у 2,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними групи контролю. Одразу після пройденого лікування його вміст в сироватці крові пацієнтів основної групи зменшився у 2,3 ($p < 0,05$) раза, а у групі порівняння – у 1,4 раза ($p < 0,05$) відносно показників до лікування. Дані групи порівняння вірогідно відрізнялися від значень основної групи у 1,6 раза ($p < 0,05$) та групи контролю у 1,7 раза ($p < 0,05$).

Таблиця 14

Динаміка печінкових маркерів у сироватці крові хворих з аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Терміни спостереження	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)
Вміст загального білка, г/л	до лікування	40,94±0,52*	39,93±0,59*	16,96±0,27
	3 тижні після лікування	17,37±0,31#	28,89±0,08*#°	
	6 міс. після	17,17±0,24#	27,19±0,72*#°	

	лікування			
Активність АлАТ, од/л	до лікування	37,08±0,44*	36,70±0,51*	24,21±0,25
	3 тижні після лікування	24,53±0,19#	29,30±0,47*#°	
	6 міс. після лікування	24,33±0,17#	27,60±0,46*#°	
Активність АсАТ, од/л	до лікування	57,10±1,45*	57,10±1,45*	24,29±0,24
	3 тижні після лікування	24,67±0,19#	32,80±0,50*#°	
	6 міс. після лікування	24,22±0,16#	31,33±0,70*#°	
Активність лужної фосфатази, од/л	до лікування	69,50±1,004*	67,97±1,50*	31,88±0,71
	3 тижні після лікування	32,08±0,33#	47,83±0,59*#°	
	6 міс. після лікування	31,92±0,34#	44,60±1,23*#°	

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування; ° – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Через півроку після терапії показник загального білка в сироватці крові у хворих, які приймали АДЗ «Лізоцим-форте» зменшився у 2,4 раза (з $40,94 \pm 0,52$ до $17,17 \pm 0,24$ мкмоль/л) та наближався до даних групи контролю. У пацієнтів групи порівняння через 6 місяців після лікування цей показник зменшився у 1,5 раза (з $39,93 \pm 0,59$ до $27,19 \pm 0,72$ мкмоль/л при $p < 0,05$), однак, отриманий результат суттєво різнився від значень хворих у основній та контрольній групах.

Активність АлАТ сироватки крові пацієнтів у основній групі та групі порівняння була значно вища відносно даних осіб групи контролю (у 1,6 раза та 1,7 раза відповідно). Через 3 тижні після лікування активність цього ферменту у сироватці крові хворих основної групи знизилась у 1,5 раза ($p < 0,05$), а у хворих групи порівняння – у 1,2 раза ($p < 0,05$). Через 6 місяців після проведеної терапії активність АлАТ у хворих основної групи наближалася до даних осіб групи контролю та вірогідно різнилася з результатами отриманими у пацієнтів групи порівняння ($24,33 \pm 0,17$ проти $27,60 \pm 0,46$ од/л при $p < 0,05$).

Результати визначення активності АсАТ в сироватці крові хворих вказують на її вірогідне зростання у хворих основної групи ($57,10 \pm 1,45$ од/л) та групи порівняння ($57,10 \pm 1,45$ од/л). Через 3 тижні після проведеного лікування у пацієнтів основної групи активність ферменту зменшилась у 2,3 раза ($p < 0,05$), а у групі порівняння у 1,7 раза ($p < 0,05$). Через 6 місяців активність АсАт у сироватці крові хворих, які приймали АДЗ «Лізоцим-форте» становила $24,22 \pm 0,16$ од/л і наблизилась до значень осіб групи контролю ($24,29 \pm 0,24$ од/л)

та суттєво різнилася з показником хворих, які отримували тільки базову терапію ($31,33 \pm 0,70$ од/л).

У хворих активність лужної фосфатази у сироватці крові була збільшена в 2,2 рази ($p < 0,05$) у основній групі та 2,1 рази ($p < 0,05$) у групі порівняння. Одразу після лікування активність ферменту в обстежених основної групи знизилася у 2,1 рази ($p < 0,05$), а у групі порівняння - у 1,4 рази ($p < 0,05$). Через півроку після проведеної терапії його активність у сироватці крові пацієнтів основної групи та групи порівняння суттєво різнилися з даними до лікування, проте, відзначали суттєву відмінність між результатами цих двох груп.

Отримані результати досліджень свідчать про те, що включення АДЗ «Лізоцим-форте» до комплексного лікування хворих з захворюванням слиних залоз на тлі гепатобіліарної патології має значно позитивніші результати порівняно з застосуванням тільки базової терапії.

Нами також було проведено вивчення впливу антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» на фізичні властивості ротової рідини хворих з аліментарними сіалозом на тлі гепатобіліарної патології.

Про функціональний стан слинних залоз свідчать швидкість слиновиділення та рН ротової рідини, що є надважливим питанням при дослідженні хворих з аліментарними сіалозом на тлі ГБП. Одними з визначальних чинників, що сприяє порушенню місцевих механізмів захисту порожнини рота в осіб із ГБП є зниження слиновиділення, спричинене впливом фонового захворювання, що безпосередньо впливає на виникнення та інтенсивність запальних та дистрофічних явищ у слинних залозах.

Слина має значний вплив на підтримку гомеостазу органів порожнини рота. Соматичні захворювання, медикаментозні середники, несприятливі впливи навколишнього середовища, екстремальні ситуації, стреси та характер харчування можуть змінювати склад і властивості ротової рідини, що призводить до погіршення самоочищення органів порожнини рота, впливає на активність ферментів і мікрофлори, сприяє посиленому утворенню зубних відкладень. При гіпосалівації, знижується очисна здатність слини, її протимікробна, буферна та ремінералізуюча функції.

Результати вивчення швидкості слиновиділення та рН ротової рідини, у хворих з аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології наведені у таблиці 15. Отримані дані засвідчують, що у пацієнтів обох груп до лікування, швидкість слиновиділення була значно знижена порівняно до даних осіб групи контролю.

Таблиця 15

Динаміка фізичних критеріїв ротової рідини хворих з аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології під впливом АДЗ «Лізоцим-форте» ($M \pm m$)

Досліджувані	Терміни	Основна	Група	Контрольна
--------------	---------	---------	-------	------------

показники	спостереження	група (n=36)	порівняння (n=30)	група (n=24)
Швидкість салівації, мл/хв	до лікування	0,41±0,002*	0,43±0,002*	0,62±0,04
	через 3 тижні після лікування	0,60±0,03#	0,50±0,02*#°	
	6 міс. після лікування	0,61±0,02#	0,49±0,02*#°	
рН ротової рідини	до лікування	5,42±0,015*	5,43±0,17*	6,70±0,02
	через 3 тижні після лікування	6,68±0,02#	6,18±0,02*#°	
	6 міс. після лікування	6,69±0,02#	6,21±0,02*#°	

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування; ° – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Через 3 тижні після проведеного лікування у хворих основної групи швидкість салівації зросла до $0,60 \pm 0,03$ мл/хв, а через 6 місяців значення цього показника було $0,61 \pm 0,02$ мл/хв, що наближало його до даних осіб групи контролю ($0,62 \pm 0,04$ мл/хв) та суттєво різнилося з показником до лікування. Результат проведеної терапії у пацієнтів групи порівняння також мав позитивну динаміку, проте, значно менше виражену. Дані хворих, які отримували тільки базову терапію суттєво (у 1,2 раза) різнилися від показників пацієнтів у комплексному лікуванні яких, застосовували АДЗ «Лізоцим-форте».

Результати дослідження рН ротової рідини у обстежуваних осіб вказали на зниження рН ротової рідини у обох групах у 1,2 раза ($p < 0,05$) порівняно з даними групи контролю.

Показник визначення рН ротової рідини у хворих основної групи одразу після лікування значно зріс у 1,2 раза (від $5,42 \pm 0,015$ до $6,68 \pm 0,02$ при, $p < 0,05$) і через півроку результат залишався стійким ($6,69 \pm 0,02$). У групі порівняння значення рН через 3 тижні ($6,18 \pm 0,02$) та через 6 місяців ($6,18 \pm 0,02$) після терапії також зросло, однак вони все ще суттєво різнилися з даними осіб групи контролю ($6,70 \pm 0,02$; $p < 0,05$) та хворих основної групи.

Проведені дослідження демонструють нам стоматопротекторну ефективність антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте», при порушенні функціонального стану слинних залоз.

Таким чином проведені нами дослідження свідчать, що захворювання гепатобіліарної системи є значним обтяжуючим фактором, який впливає на перебіг захворювання слинних залоз. Результати досліджень вказують на те, що

у хворих з сіалоаденітом та аліментарним сіалозом на тлі гепатобіліарної патології у сироватці крові та ротовій рідині суттєво зростають маркери, які характерні при розвитку запального процесу, зміщуються у негативну сторону фізико-хімічні характеристики ротової рідини. Для цієї групи хворих характерне порушення антиоксидантно-прооксидантної рівноваги, що відображається у погіршенні значень АПІ та зростання спеню дисбіоза.

Застосування у комплексній терапії захворювань слинних залоз, зокрема аліментарного сіалозу на тлі, антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» позитивно вплинуло на фізико-хімічні показники ротової рідини та сироватки крові. Отриманий виражений позитивний результат вдалося зберегти тривалий термін, що суттєво відрізнялося від результатів отриманих у групі хворих, де застосовували лише базову терапію.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДИСБІОТИЧНОГО ЗАСОБУ «ЛІЗОЦИМ-ФОРТЕ» У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ СІАЛОЗОМ СЛИННИХ ЗАЛОЗ НА ТЛІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ ПАТОЛОГІЇ

**Борис Г.З., Зубачик В.М., Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Макаренко
О.А., Седлецька А. О.**

За даними експериментальних та клініко-лабораторних методів дослідження встановлено, що найбільш ефективним антидисбіотичним засобом виявився препарат «Лізоцим-форте».

Ефективність терапії ґрунтується на результатах досліджень стоматологічних індексів, даних УЗД слинних залоз до та після лікування хворих основної групи та групи порівняння, що характеризують стан здоров'я пацієнта на різних етапах його обстеження після проведення комплексного лікування гепатобіліарної патології. Найближчі результати дослідження оцінювали через 3 тижні після початку лікування.

У результаті визначення рівня лізоциму в гомогенатах великих (привушної та підщелепової) слинних залоз в умовах експерименту на білих щурах ми спостерігали зниження його активності, збільшення рівня уреаз (мікробного обсіменіння) і ступеню дисбіозу. В результаті цього стає зрозумілою необхідність підвищення активності лізоциму в слинних залозах для того, щоб забезпечити достатній рівень тканинного імунітету.

В якості компенсації дефіциту лізоциму в слинних залозах та як наслідок усунення орального дисбіозу, покращення стоматологічного статусу, відновлення орального гомеостазу органів порожнини рота у хворих на тлі ГБП нами було запропоновано використовувати антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте», який захищає від патогенної дії протеаз.

Таблетована форма засобу «Лізоцим-форте» дозволена до застосування Міністерством охорони здоров'я: Додаток дієтична «Лізоцим-форте». Технічні умови. ТУ У 10.8-37420386-004:2016. Висновок МОЗУ № 602-123-202/5734 від 22.12.2016 р.

Приймаючи антидисбіотичний засіб (АДЗ) «Лізоцим-форте» перорально по 2 таблетки двічі на добу впродовж 14 днів, пацієнти не спостерігали ніяких патологічних та алергічних реакцій в організмі, що підтверджено результатами клінічних та експериментальних досліджень.

У даному розділі роботи представлено результати клінічних досліджень терапевтичної ефективності даного препарату на дистрофічні захворювання слинних залоз, які розвинулись на тлі зниженого імунного захисту у хворих з різними нозологіями гепатобіліарного тракту.

Нами також були проведені дослідження клінічної ефективності антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» при лікуванні хворих на дистрофічні захворювання слинних залоз на тлі гепатобіліарної патології.

Для оцінки клінічної ефективності антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» до дослідження було залучено 66 осіб, з сіалозом привушної та підщелепової слинної залози на тлі ГБП. Для порівняння отриманих даних було обстежено 24 практично здорові особи.

Перед початком лікування в обох групах провели санацію порожнини рота. Усім пацієнтам було визначено стоматологічні індекси (ОНІ–S, РМА та РВІ), проведено професійну гігієну порожнини рота, здійснено стоматологічне лікування за показами та дано рекомендації по догляду за зубами та пародонтом.

Хворим, які знаходились на стаціонарному лікуванні, було проведено комплексне лікування (антибіотикотерапію, дезінтоксикацію організму, призначено протизапальну та загальнозміцнюючу терапію).

У результаті опитування у пацієнтів найчастіше були скарги, пов'язані із захворюваннями гепатобіліарної системи (підвищення температури тіла, загальна слабкість, біль у правому підребер'ї, відсутність апетиту, скарги на печію; у 7 % пацієнтів спостерігався розвиток жовтяниці, майже у всіх проявлялися нудота та блювання).

Таблиця 16

Клінічні симптоми у хворих з сіалозом слинних залоз

Симптом	Кількість хворих (n=66)	
	абсолютна	%
Гіпосалівація	47	71,21
Хронічна тріщина нижньої губи	11	16,67
Асиметрія обличчя	39	59,09
Гіперемія устя вивідної протоки привушної слинної залози	19	28,79
Ксеростомія	5	7,58
Утруднене вживання їжі	25	37,88

При зовнішньоротовому стоматологічному обстеженні даних пацієнтів, які страждали від поєднання гепатобіліарної патології з сіалозом слинних залоз було виявлено порушення симетричності обличчя внаслідок двостороннього безболісного збільшення привушної слинної залози (59 %), згладженість носогубних складок.

При внутрішньоротовому обстеженні у хворих спостерігалось почервоніння вічка вивідної протоки привушної слинної залози (28,8 %), зниження салівації (71,2 %). Майже у всіх хворих була підвищена в'язкість слини, що, у свою чергу, знижує її функціональну активність. Слизова

оболонка порожнини рота гіперемована, поганого зволоження, язик вкритий білим нальотом, червона облямівка губ покрита кірочками. У 16,67 % хворих біла наявна хронічна тріщина нижньої губи, погане зволоження органів порожнини рота.

Проведене клініко-інструментальне дослідження стану порожнини рота пацієнтів показало, що гігієнічні індекси в обстежуваних вказують на дуже низький рівень гігієни ротової порожнини.

За допомогою проведених клініко-лабораторних досліджень ми переконались, що при гіпосалівації збільшується ймовірність виникнення стоматологічних захворювань. У результаті зменшення об'єму слини знижується її кількість у ротовій порожнині, як наслідок, мікробний фактор переважає над захисними властивостями порожнини рота. Також результати експериментальних досліджень показали, що кількість слиновиділення прямо залежить від стану гепатобіліарної системи.

Клінічна ефективність стоматопротекторної дії антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» оцінювалась за результатами визначення стоматологічних індексів (РМА, РВІ та ОНІ-S), які визначались до лікування, відразу (через 3 тижні) та через 6 місяців після медикаментозної терапії.

Нами проведений порівняльний аналіз динаміки показників стоматологічних індексів трьох груп обстежених осіб – основної, порівняльної та групи контролю до лікування, через 3 тижні та 6-ть місяців після лікування. Порівняльний аналіз показників стоматологічних індексів обстежених трьох груп проводили між пацієнтами відповідної підгрупи. У табл. 17 представлені результати визначення стоматологічних індексів.

Вірогідність різниць між обстеженими відповідних груп ($p > 0,05$).

Таблиця 17

Динаміка клінічних індексів у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування ($M \pm m$)

Стоматологічні індекси	Терміни виконання	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)
ОНІ-S, бали	до лікування	1,61 ± 0,04*	1,58 ± 0,03*	0,44±0,07
	3 тижні після лікування	0,15 ± 0,02*#	0,36 ± 0,04# °	
РМА, %	до лікування	47,19 ± 1,93*	46,36 ± 1,91*	0
	3 тижні після лікування	5,18 ± 0,19*#	7,59 ± 0,75*# °	
РВІ, бали	до лікування	1,79 ± 0,04*	1,83 ± 0,03*	0

	3 тижні після лікування	0,17 ± 0,01*#	0,34 ± 0,03*# °	

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Зворотній розвиток патологічного процесу у хворих після проведеного курсу лікування знайшов своє відображення в нормалізації показників клінічних та додаткових методів дослідження. Пацієнти основної групи, які додатково до основного лікування приймали «Лізоцим-форте», відзначали покращення загального самопочуття, зникнення неприємних відчуттів у порожнині рота: сухості, болю та кровоточивості ясен, неприємного запаху з рота. Слизова оболонка ясен у них набула блідо-рожевого кольору, ущільнювалася, устя вивідної протоки привушної слинної залози без ознак патології, нормального кольору та зволоження.

Клінічна ефективність комплексного лікування хворих із хворобами слинних залоз та ГБП була підтверджена математичною оцінкою вірогідності отриманих результатів.

Як видно з даних, представлених в табл. 17 через 3 тижні від початку проведеного лікування значення індексу РВІ достовірно знизилась у основній та порівняльній групах. Порівняння індексів РВІ між пацієнтами основної групи та групи порівняння відразу після лікування показало найбільше зниження індексів РВІ, у порівнянні із значеннями до лікування, серед пацієнтів основної групи.

Результат дослідження: індекса ОНІ-S у обох групах до лікування достовірно був збільшений, а саме у основній групі він підріс у 3,7 ($p < 0,05$) та групі порівняння у 3,6 ($p < 0,05$) рази, що свідчить про погану гігієну порожнини рота у даних людей. Відразу після закінчення медикаментозної терапії даний показник гігієни рота значно підріс у 10,7 раз ($p < 0,05$) у основній та у 4,4 ($p < 0,05$) у порівняльній групах та становив $0,15 \pm 0,02$ та $0,36 \pm 0,04$ бала відповідно (рис. 1).

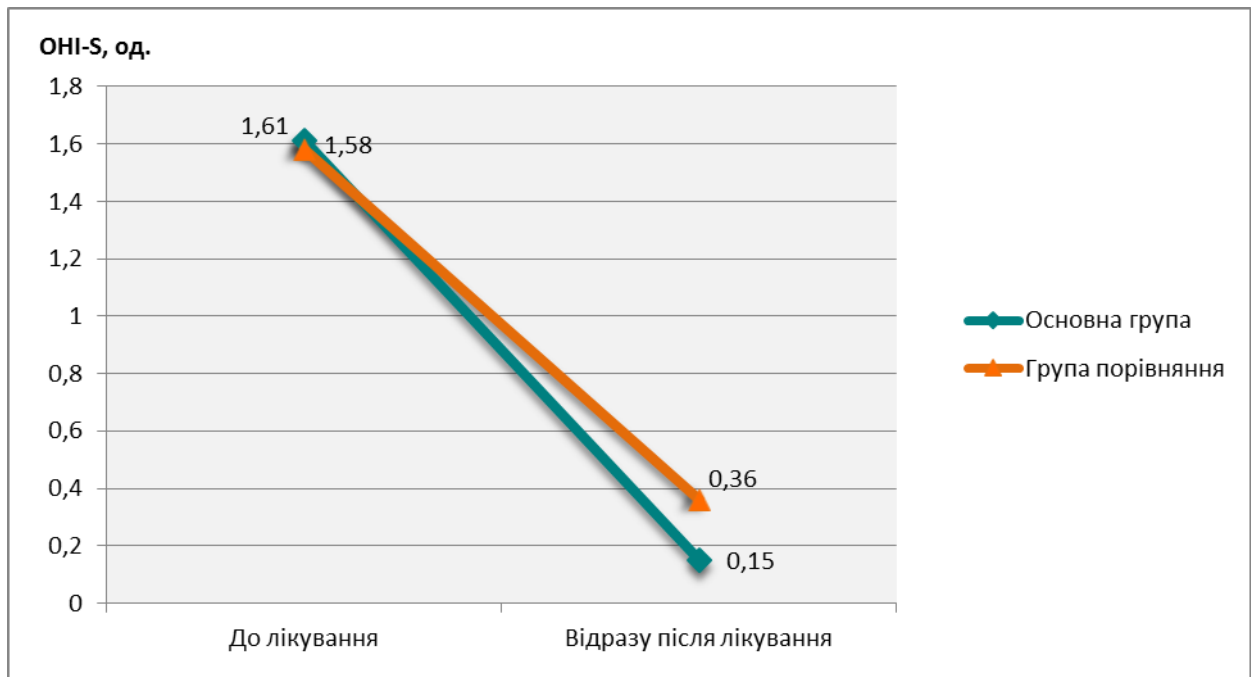


Рис.1 Динаміка клінічного індексу ONI-S у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування.

Індекс РМА у результаті досліджень був збільшений у двох групах у 47 ($p < 0,05$) та 46 ($p < 0,05$) рази. Після лікування рівень РМА у основній групі знизився у 5 ($p > 0,05$) раз та становив $5,18 \pm 0,19$ %, у групі порівняння показник становив $7,59 \pm 0,75$ %, що у 7,6 ($p < 0,05$) разів менше, ніж до лікування та на 68 % > основної групи (рис. 2.)

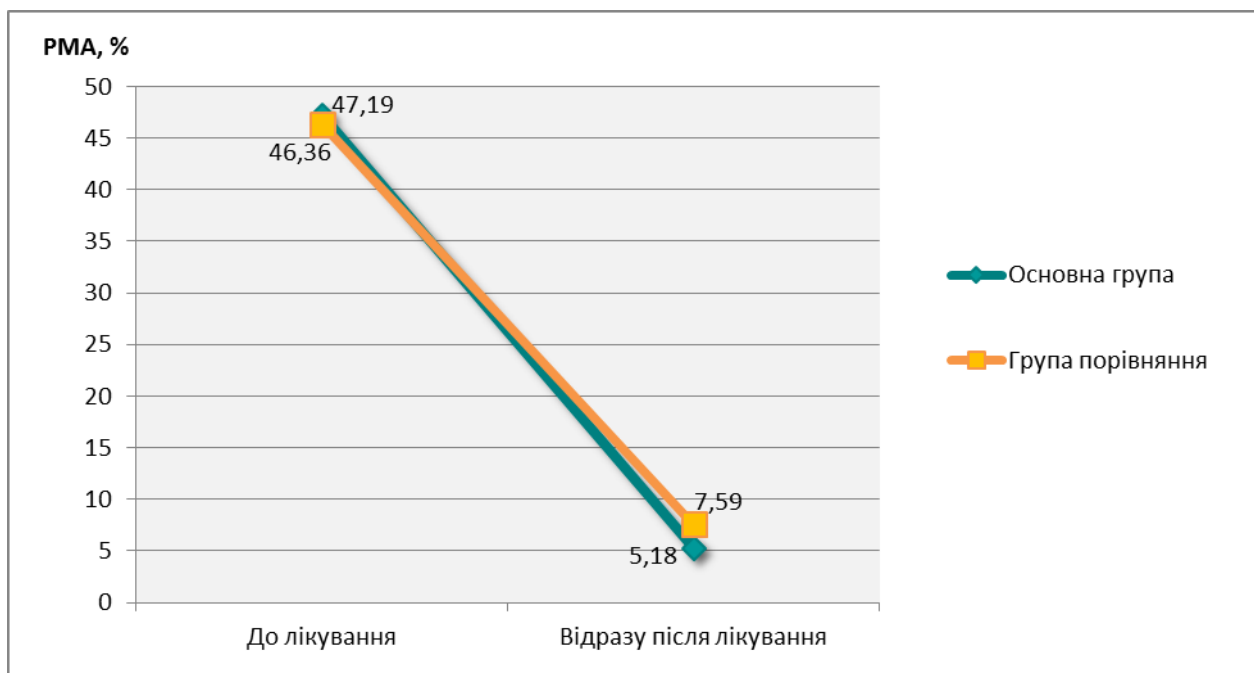


Рис. 2 Динаміка клінічного індексу РМА у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування.

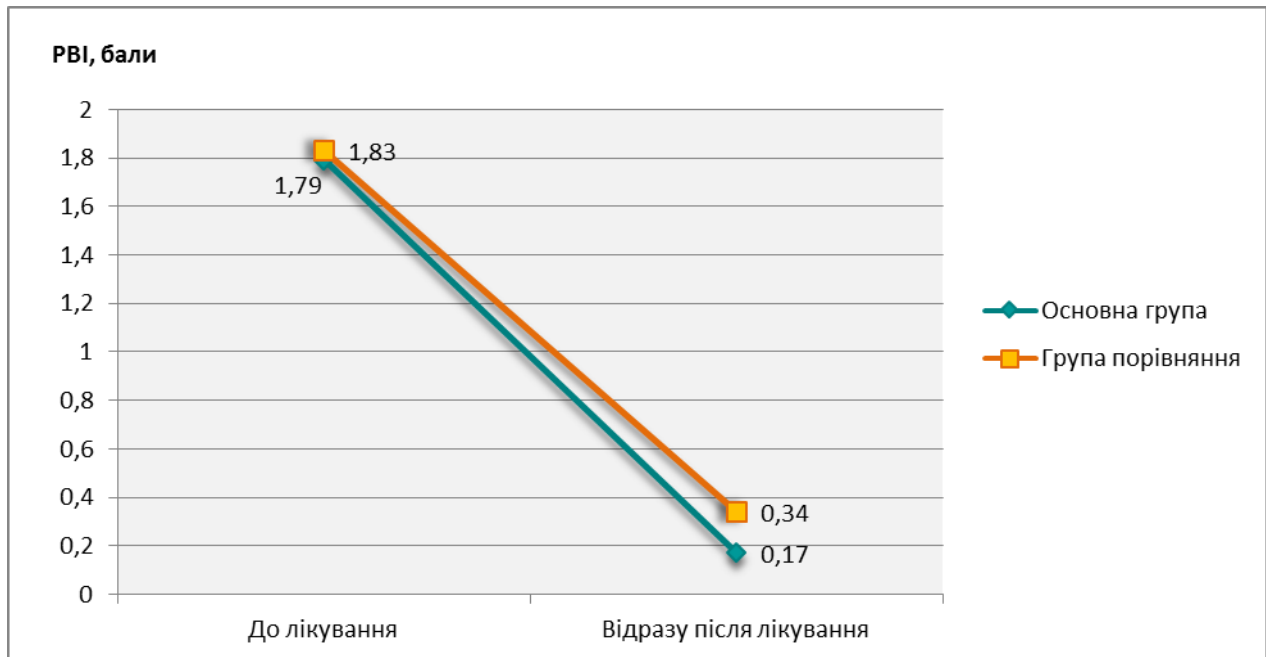


Рис. 3 Динаміка клінічного індексу РВІ у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи до та відразу після лікування.

До лікування величини індексу РВІ свідчили про наявність середнього ступеня кровоточивості ясен у хворих на гепатобіліарну патологію та сіалозом слинних залоз. Клінічна ефективність комплексного лікування хворих із хворобами пародонта та слинних залоз була підтверджена математичною оцінкою вірогідності отриманих результатів. Як видно з даних таблиці 17 через (3 тижні) після проведеного лікування значення індексу РВІ вірогідно знизилась у двох груп. Найбільші показники зниження індексів РВІ були зареєстровані у пацієнтів основної групи, які знизилась у 10,5 ($p < 0,05$) раза та становили $0,17 \pm 0,01$ бала. У групі порівняння рівень індексу кровоточивості зменшився у 5,4 ($p < 0,05$) раза, порівняно із показниками до лікування і становив $0,34 \pm 0,03$ бала (рисунок. 3).

Віддалені результати спостереження стоматопротекторної ефективності АДЗ «Лізоцим-форте» у відновленні функціональної активності слинних залоз у хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи

Стоматопротекторну дію препарату можна вважати у випадку зняття запального процесу, відсутності суб'єктивних ознак захворювання. Ґрунтуючись на лікувально-профілактичних властивостях АДЗ «Лізоцим-форте», що висвітлені в огляді літератури, а також опираючись на результати

власних експериментальних досліджень можна стверджувати про високу ефективність АДЗ «Лізоцим-форте».

Суб'єктивно пацієнти відзначали відсутність неприємних відчуттів, печіння та набряку слизової оболонки ротової порожнини та неприємного запаху з порожнини рота. Об'єктивно: обличчя симетричне, пропорційне. Ясна мали блідо-рожевий колір, були щільні, не кровоточили при механічному подразненні. Слизова оболонка добре зволожена, вічка вивідної протоки привушної залози без видимої патології, з виділенням чистої слини без домішок слизу та поганого запаху.

Через 6 місяців після лікування (рисунок 4.) індекс ОНІ-S становив $0,21 \pm 0,02$ бала у основній та $0,42 \pm 0,03$ бала у групі порівняння.

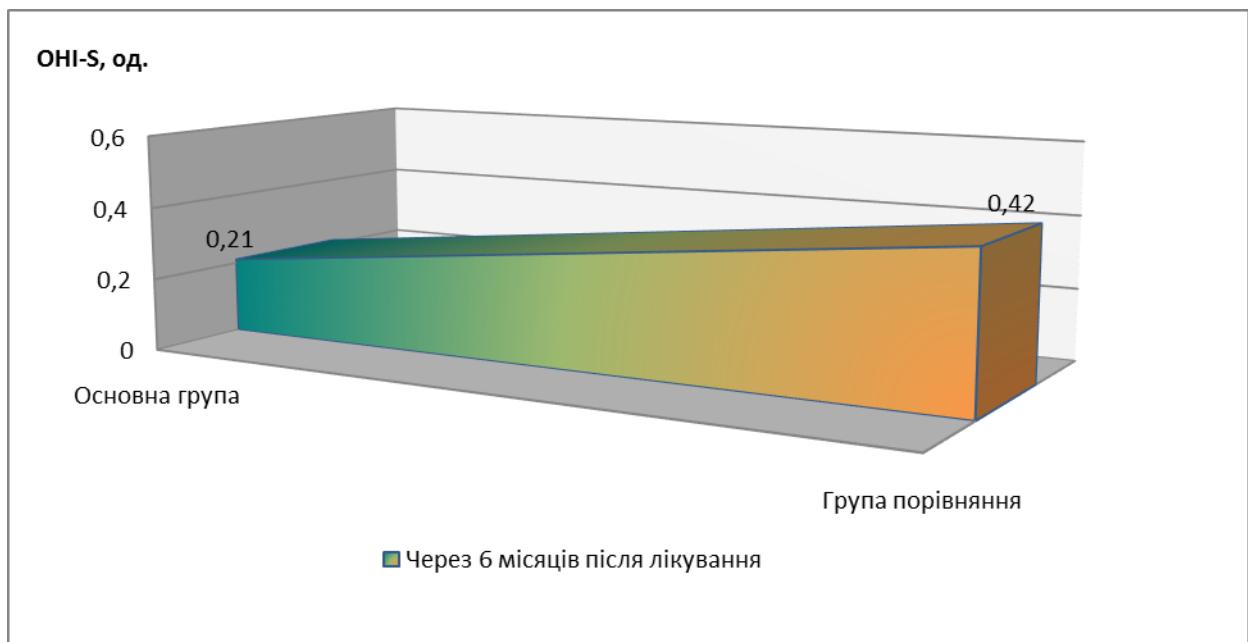


Рис. 4 Динаміка клінічного індексу ОНІ-S через 6-ть місяців після лікування

Індекс РМА (рисунок 5) у результаті досліджень був збільшений у двох групах у 4,7 ($p < 0,05$) та 4,6 ($p < 0,05$) рази. Через 6-ть місяців він становив 6 % та 9,39 % ($p < 0,05$) відповідно.

Індекс РВІ у віддалені терміни спостереження становив $0,26 \pm 0,03$ бала та $0,56 \pm 0,01$ бали (рисунок 6).

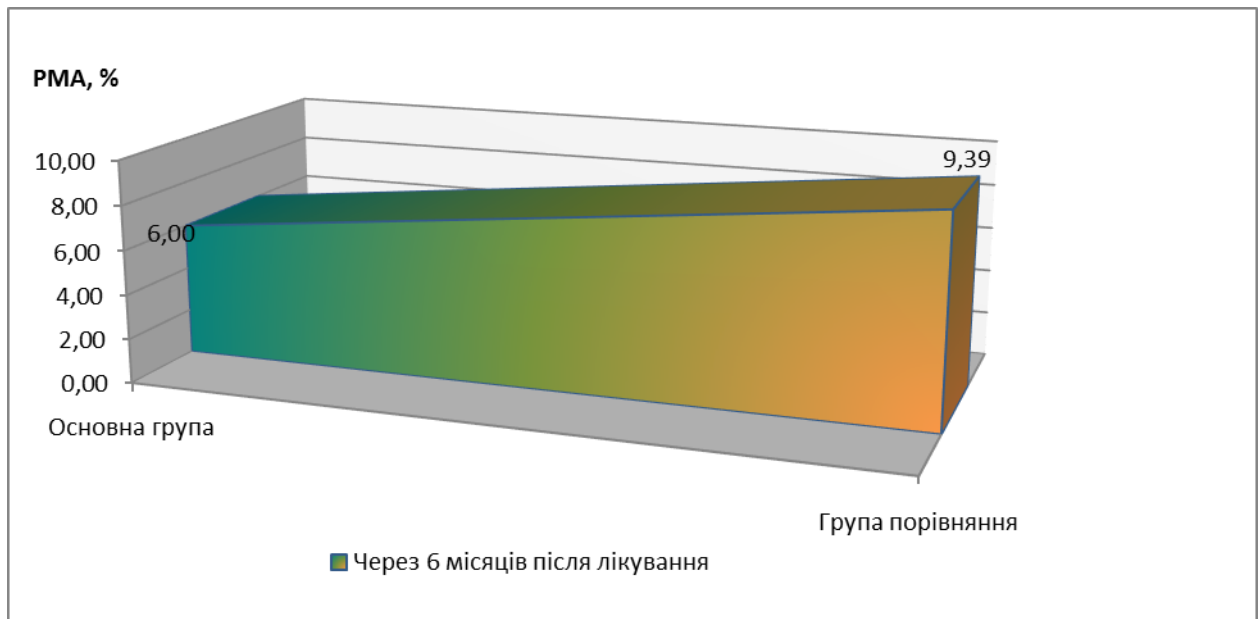


Рис. 5 Динаміка клінічного індексу RMA через 6-ть місяців після лікування

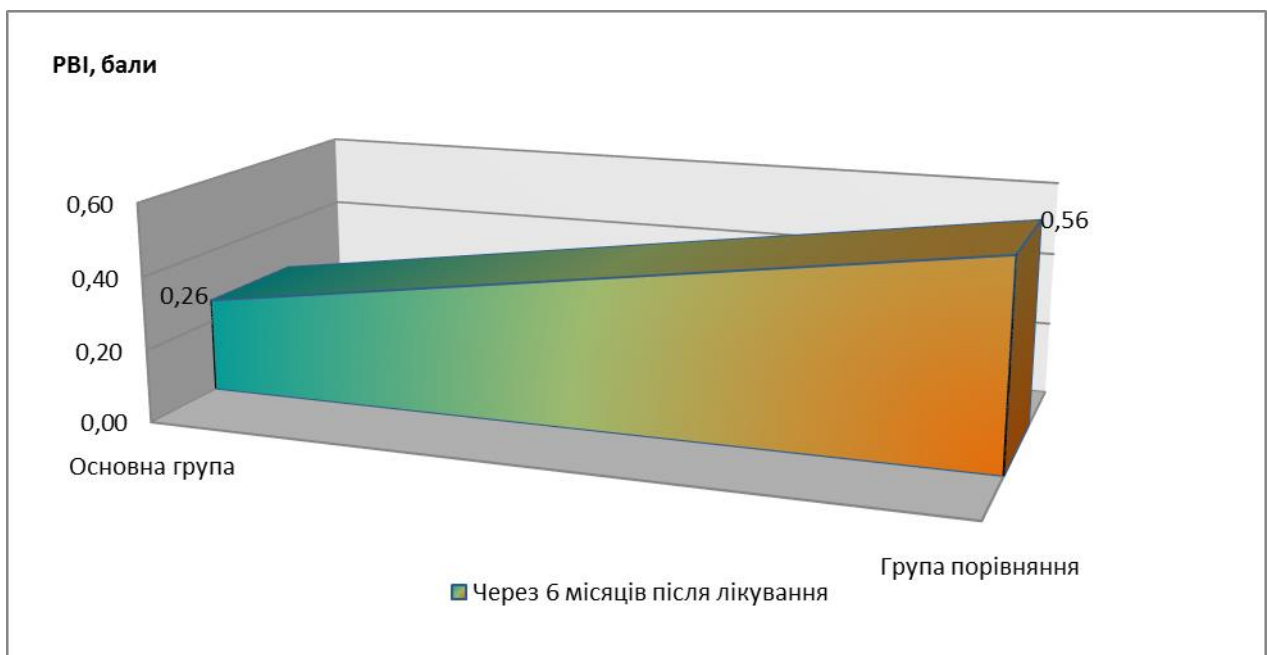


Рис. 6 Динаміка клінічного індексу RVI через 6-ть місяців після лікування/

Таблиця 17

Динаміка клінічних індексів у хворих з захворюваннями слинних залоз та гепатобіліарної системи через 6 місяців після лікування (M±m)

Клінічний індекс	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=24)

ОHI-S, бали	0,21 ± 0,02#	0,42 ± 0,03# °	0,44±0,07
PMA,%	6,00 ± 0,29*#	9,39 ± 0,91*# °	0
PBI, бали	0,26 ± 0,03*#	0,56 ± 0,01*# °	0

Примітки: * – показник вірогідності ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками до лікування; # – показник вірогідності ($p < 0,05$) між основною групою та групою порівняння.

Дані результати проведеного обстеження (таблиця 17) показують високу стоматопротекторну ефективність АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз та тканини порожнини рота.

Клінічна ефективність комплексного лікування хворих із хворобами пародонта та слинних залоз була підтверджена математичною оцінкою вірогідності отриманих результатів.

За результатами УЗД слинних залоз та за клініко-лабораторними дослідженнями можна стверджувати, що використання препарату «Лізоцим-форте», як підтримуюча терапія значною мірою призупиняє розвиток патологічного процесу в слинних залозах і як наслідок органів порожнини рота і тим самим підвищує ефективність реабілітації хворих з ГБП.

Результати клінічної ефективності впливу АДЗ «Лізоцим-форте» на стан слинних залоз за даними УЗД

Виписка з історії хвороби №2583.

Хвора Л., 24 років, звернулась зі скаргами на сухість у порожнині рота, незначну припухлість у підщелеповій ділянці.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперемійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень. Значення ясенних індексів: PMA – 25 %; PBI – 1,9 бала; ГІ Гріна-Вермільйона – 1,9 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. При зовнішньоротовому обстеженні – припухлість у підщелеповій ділянці, не болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

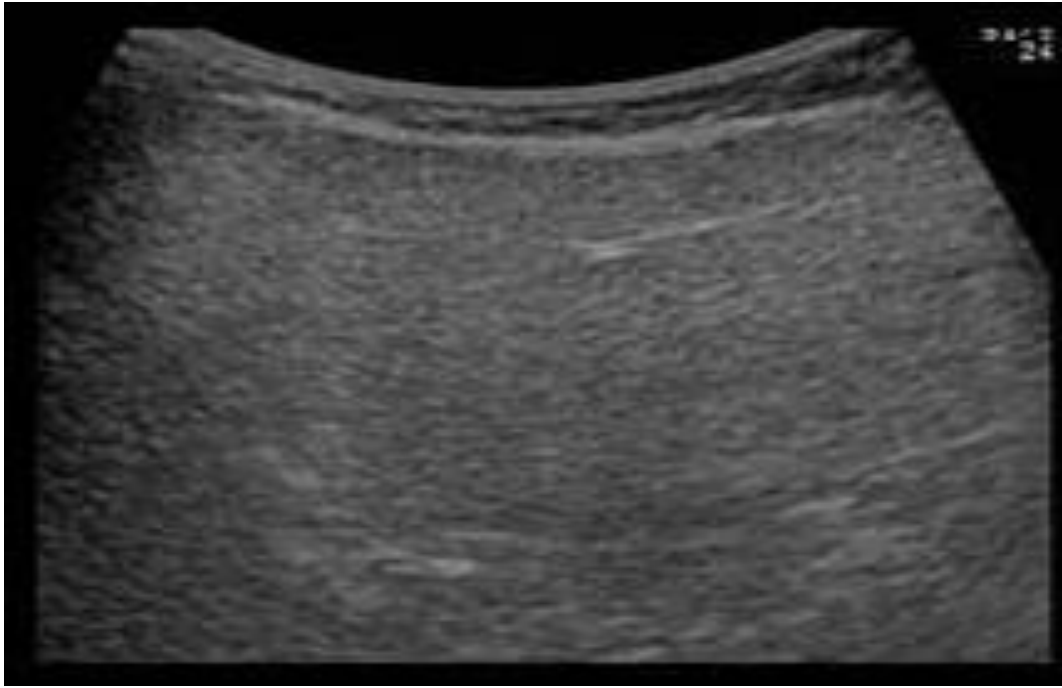


Рис. 7 Фото хворої Л., 24 роки. № 2583. Ds: аліментарний сіалоз лівої підщелепової залози. Стан до лікування.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі слинної залози (рис. 7).

Діагноз: аліментарний сіалоз підщелепової слинної

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у слинній залозі (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);

збільшення слиновиділення та залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни

-

- електрофорез новокаїну, йоду;

- вітамінотерапія (вітамін Е);

- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

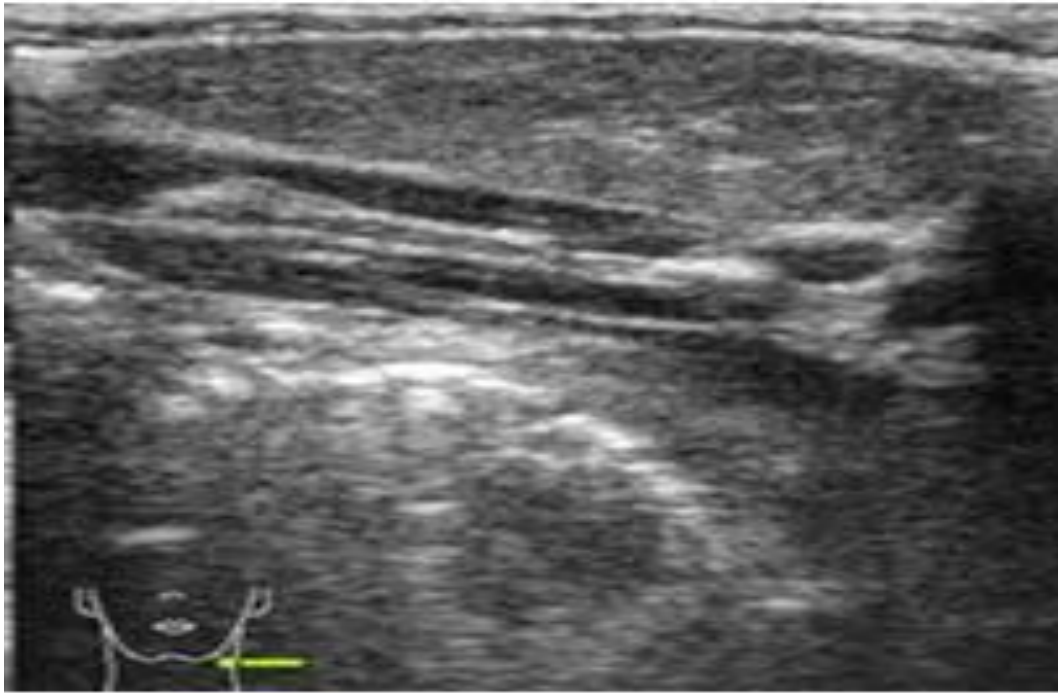


Рис. 8. Фото хворої Л., 24 роки. № 2583. Ds: аліментарний сіалоз лівої підщелепової слинної залози. Стан після лікування

Через два тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 5 %; РВІ – 1,0 бала, індекс Грін-Вермільйона – 0,9 бала. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова ротової порожнини щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні (рис. 8).

Виписка з історії хвороби № 1321.

Хвора М., 29 років, звернулась зі скаргами на сухість в порожнині рота, припухлість у заушній ділянці.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперемійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень.

Значення ясенних індексів: РМА – 30 %; РВІ – 1,3 бала ; індекс Гріна-Вермільйона – 1,2 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічка вивідної протоки привушної залози гіперемійоване, болюче при пальпації, з поганим виділенням слини. При зовнішньоротовому обстеженні – припухлість заушної ділянки, болюча при пальпації, змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози (рис. 9).

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у слинній залозі (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітамін Е);
- антибіотикотерапія;
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

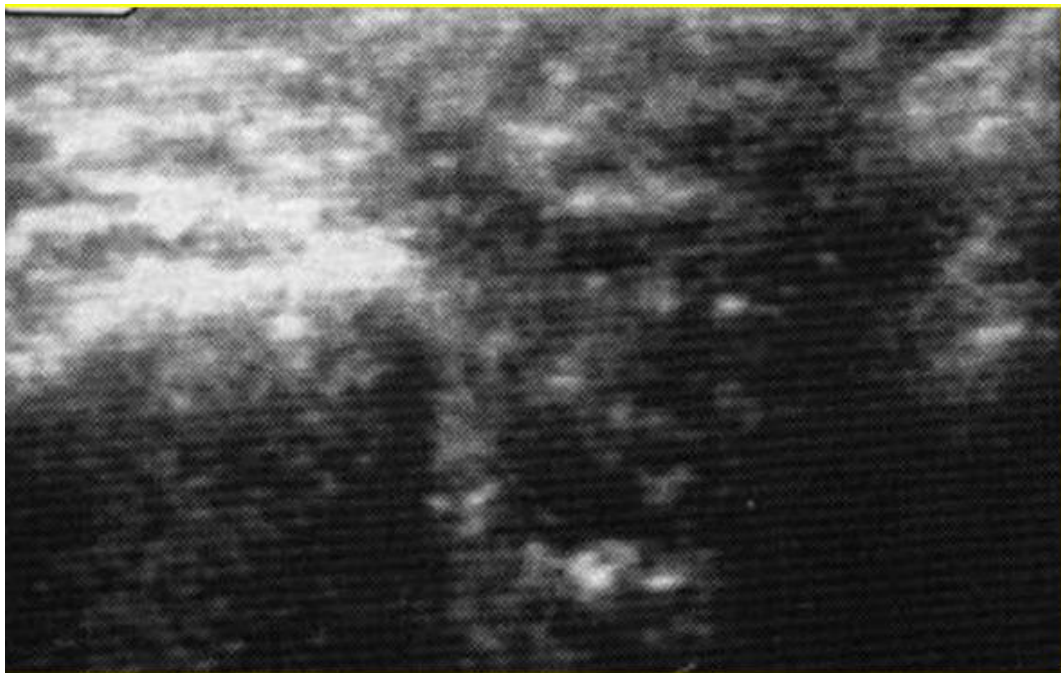


Рис. 9 Фото хворої М., 29 років. № 1321. Ds: Хронічний паренхіматозний паротит лівої привушної залози. Залоза неоднорідної структури за рахунок фіброзних змін в товщі залози. Стан до лікування.

Через два тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 5,7% ; кровоточивість – 1,0 бала, індекс Гріна-Вермільйона – 0,9 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, обличчя пропорційне.

Через 6 місяців після лікування – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рис. 10).

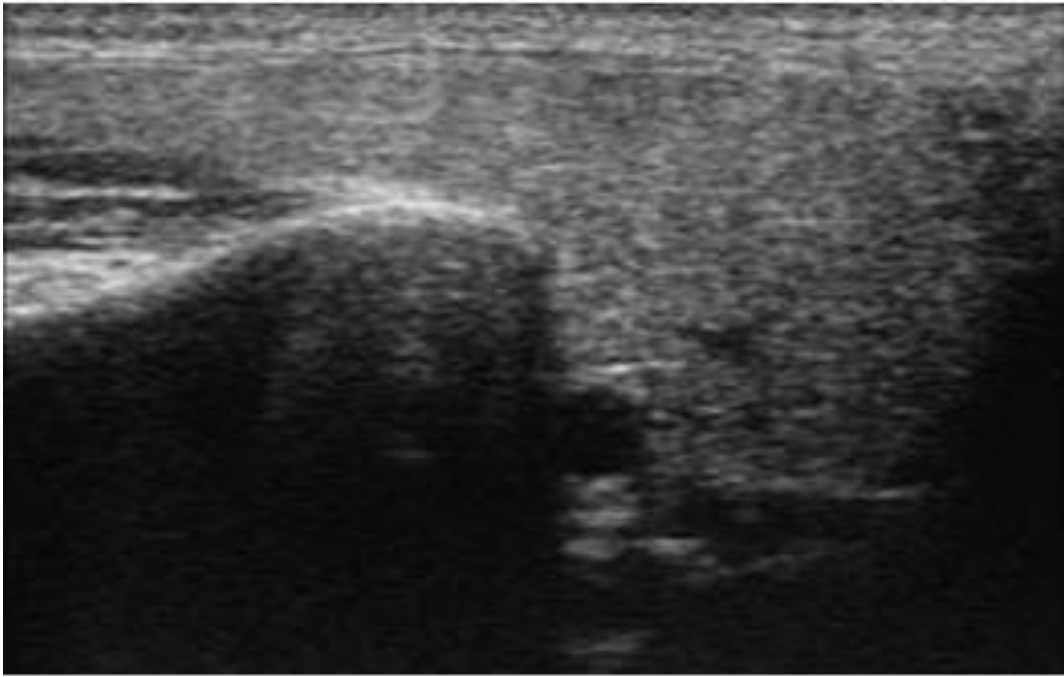


Рис.10 Фото хворої М., 29 років. № 1321. Ds: Хронічний паренхіматозний паротит лівої привушної залози. Стан після лікування.

Виписка з історії хвороби № 127.

Хворий І., 39 років, звернувся зі скаргами на сухість в порожнині рота, припухлість у заушній ділянці, болючій при пальпації, поганий запах з рота.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперміювана, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 25 %; РВІ – 1,5 бала; індекс Грін-Вермільйона – 2,0 бала.

Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічка вивідної протоки привушної залози гіперміюване, болюче при пальпації, з виділенням слини з домішками гнійного ексудату. При зовнішньоротовому обстеженні – припухлість заушної ділянки, болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози (рис. 11). Діагноз: Гострий паренхіматозний паротит правої привушної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

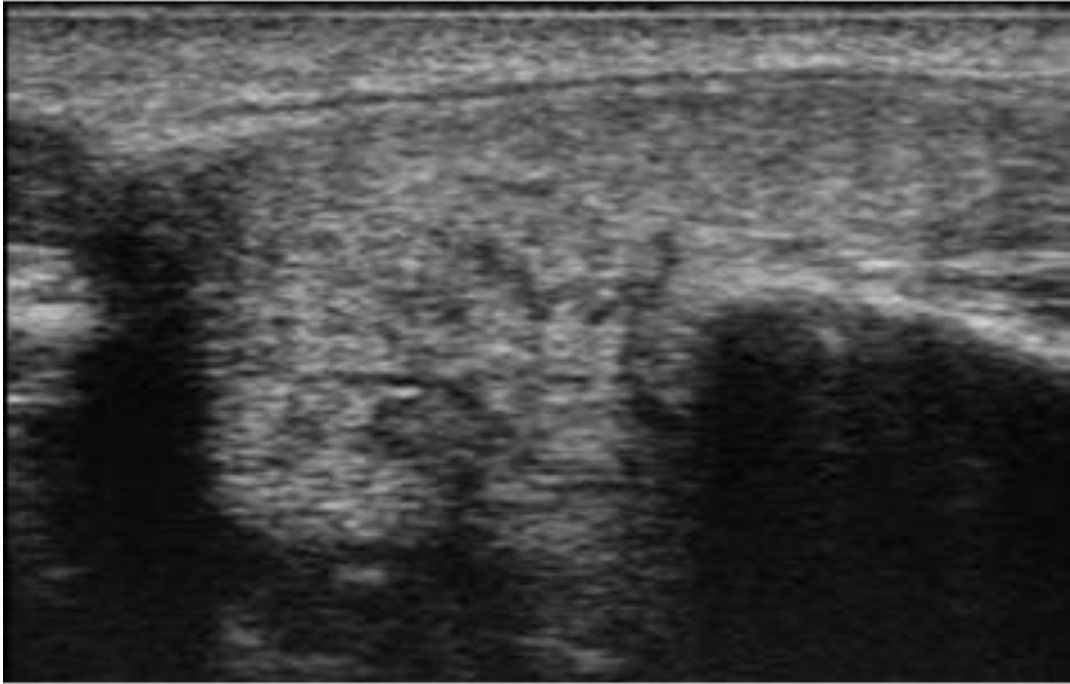


Рис. 11 Фото хворого І., 39 років. № 127. Ds: Гострий паренхіматозний паротит правої привушної залози (набряк залози). Стан до лікування

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у слинній залозі (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);

- збільшення слиновиділення;

- електрофорез новокаїну, йоду;

- вітамінотерапія (вітамін Е);

- антибіотикотерапію;

- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

Через три тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність.

Значення ясенних індексів: РМА – 10,0 %; кровоточивість – 1,0 бал, гігієнічний індекс Грін-Вермільйона – 1,0 бал. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рис. 12).

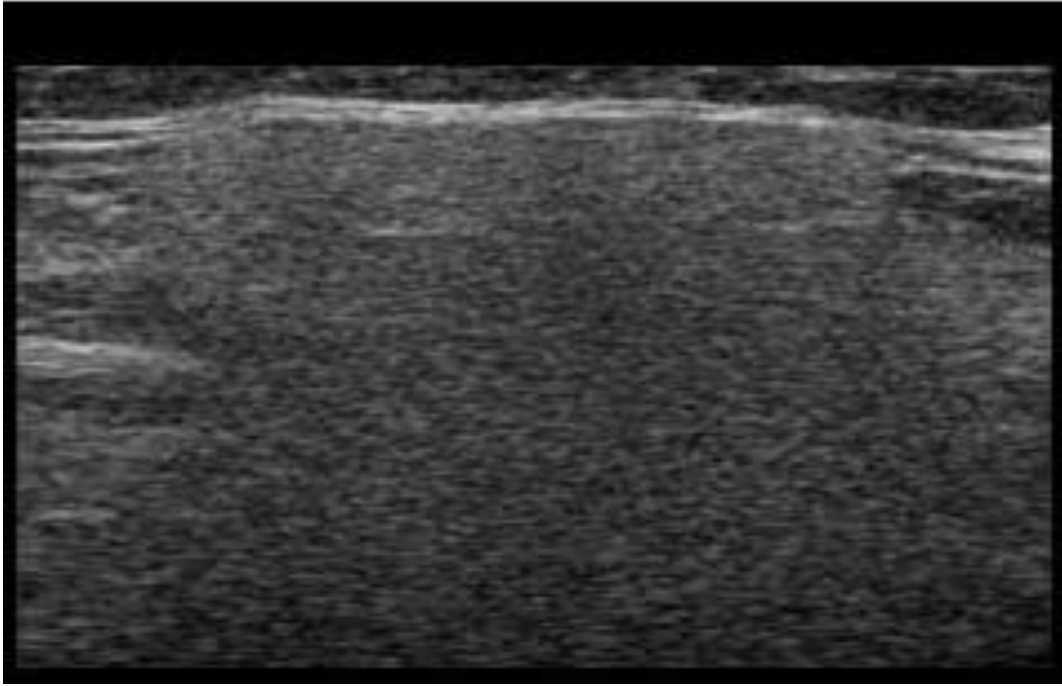


Рис. 12 Фото хворого І., 39 років. № 127. Ds : Гострий паренхіматозний паротит правої привушної залози (набряк залози). Стан після лікування

Виписка з історії хвороби № 4307.

Хворий К., 47 років, звернувся зі скаргами на сухість в порожнині рота, незначну припухлість у заушній ділянці.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперміювана, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 35 %; РВІ – 2,0 бала; індекс Гріна-Вермільйона – 3,1 бала.

Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Вічка вивідної протоки привушної залози гіперміюване, болюче при пальпації, з поганим виділенням слини. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, не болюча при пальпації, не змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози.

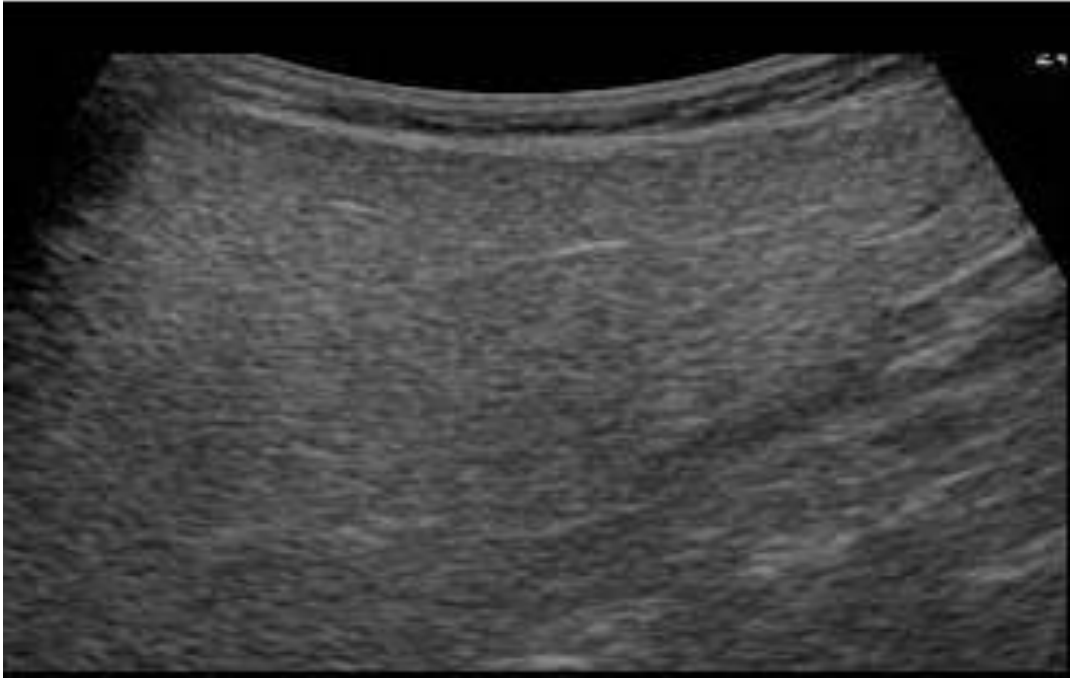


Рис. 13 Фото хворого К., 47 років. № 4307. Ds: реактивний сіалоз привушної слинної залози. Стан до лікування

Діагноз: двосторонній реактивний сіалоз привушної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів у слинній залозі (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);

- збільшення слиновиділення;
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітамін E);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

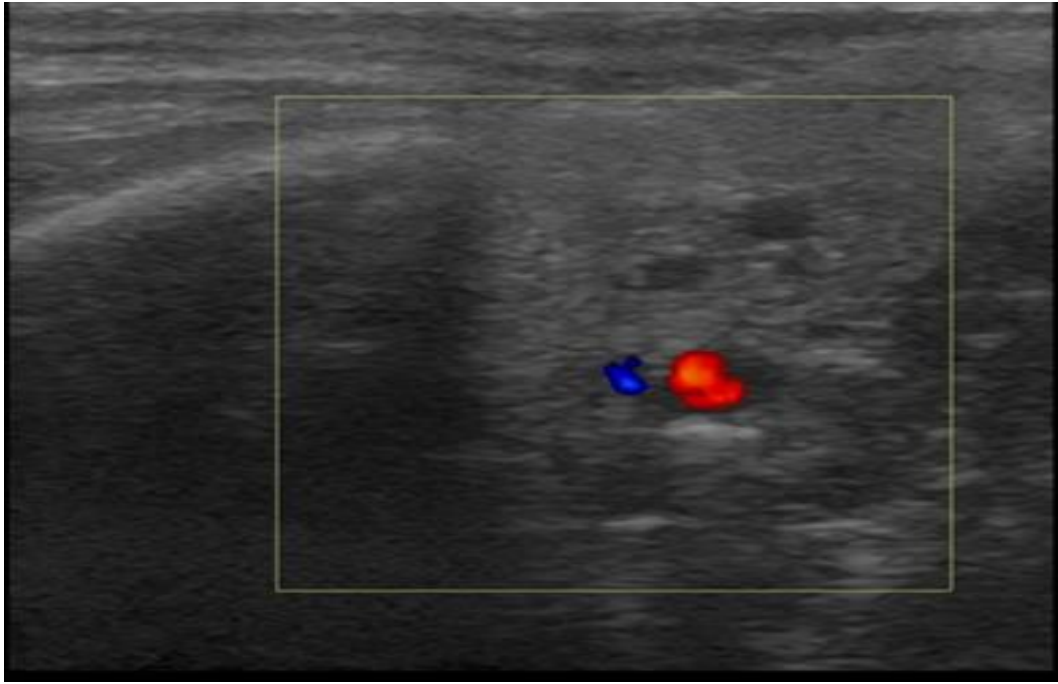


Рис. 14 Фото хворого К., 47 років. № 4307. Ds: реактивний сіалоз привушної слинної залози. Стан після лікування

Через три тижні – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія і пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 12,9 %; РВІ – 1,0 бала, індекс Грін-Вермільйона – 1,9 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рис. 14).

Виписка з історії хвороби № 3191.

Хворий А., 46 років, звернувся зі скаргами на неприємні відчуття в порожнині рота, сухість, почервоніння та печії слизової оболонки, незначну припухлість у заушній ділянці, відчуття важкості при нахилі голови вниз, при жуванні.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперемійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність надясенних зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 25,7 %; РВІ – 2,0 бала; індекс Грін-Вермільйона – 2 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. Устя вивідної протоки привушної залози гіперемійоване, болюче при пальпації, з незначним виділенням слини з домішками слизу. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, не болюча при

пальпації, не змінена в кольорі.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: патологічні зміни в паренхімі привушної слинної залози (рис. 15).

Діагноз: аліментарний сіалоз привушної слинної залози, викликаний зниженням загального імунітету хворого на тлі суміжної патології ГБС.

Сіалоз привушних залоз. Ліва залоза збільшена в розмірах, в обох залозах визначається затухання ультразвукових променів в глибоких відділах залоз, що є патогномічною ультразвуковою ознакою сіалозу. Сіалоз великих слинних залоз у одного пацієнта (показана системність процесу): збільшені як привушні так і підщелепові слинні залози. Визначається підвищена ехогенність цих залоз, а також затухання ультразвукових хвиль в процесі сканування.

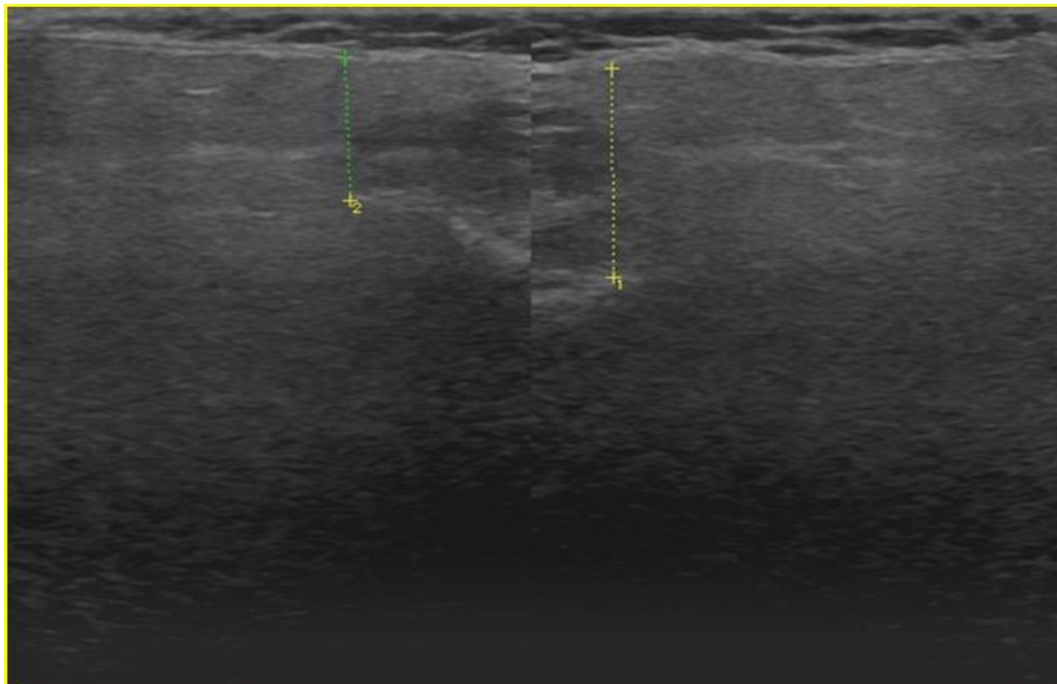


Рис. 15 Фото хворого А., 46 років. № 3191. Ds: аліментарний сіалоз привушних залоз. Стан до лікування.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);

- збільшення слиновиділення;

- електрофорез новокаїну, йоду;

- вітамінотерапія (вітамін Е);

- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

Через 10 днів – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні

сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 10 %; кровоточивість – 0,5. Гігієнічний індекс Грін-Вермільйона – 1,1 бала. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рис. 16).

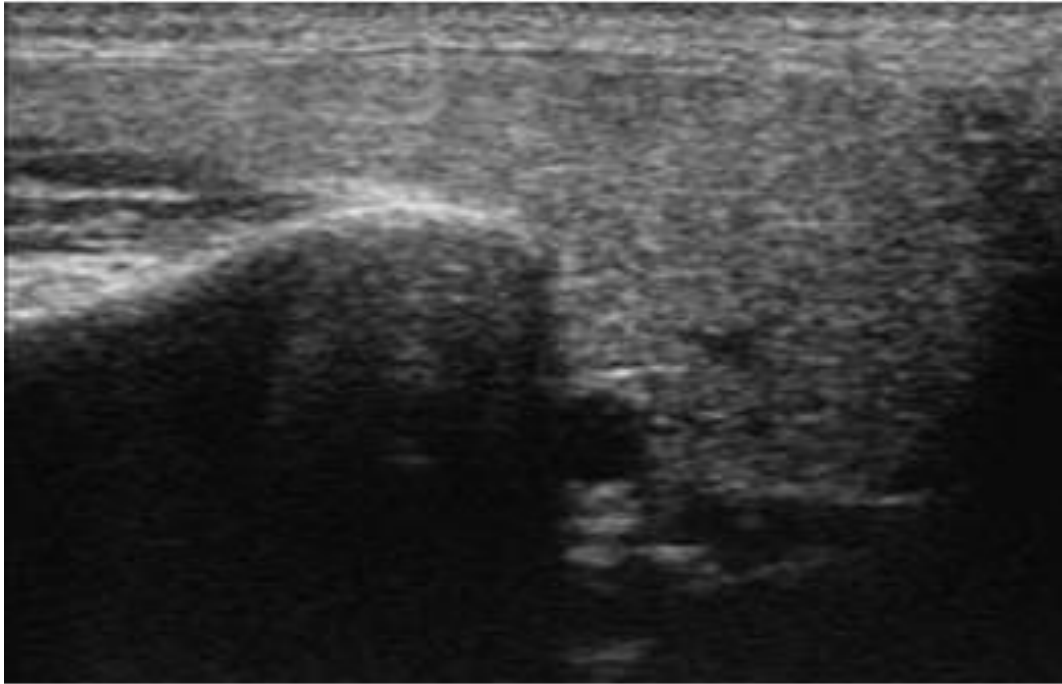


Рис. 16 Фото хворого А., 46 років. № 3191. Ds: аліментарний сіалоз слинних залоз. Стан після лікування.

Виписка з історії хвороби № 3432.

Хвора М., 37 років, звернулася зі скаргами на біль у заушній ділянці, неможливість прийому їжі, порушення загального самопочуття, відсутність слиновиділення; припухлість у заушній ділянці, відчуття важкості при нахилі голови вниз, головну біль.

Об'єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіпермійована, поганого зволоження. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність надясенних зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 30,17 %; РВІ – 1,5 бала; індекс Грін-Вермільйона – 2,1 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого № 043. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної ділянки, болюча при пальпації.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: сіалоз, ускладнений загостренням хронічного калькульозного сіалоаденіту привушної слинної залози (рис. 17).

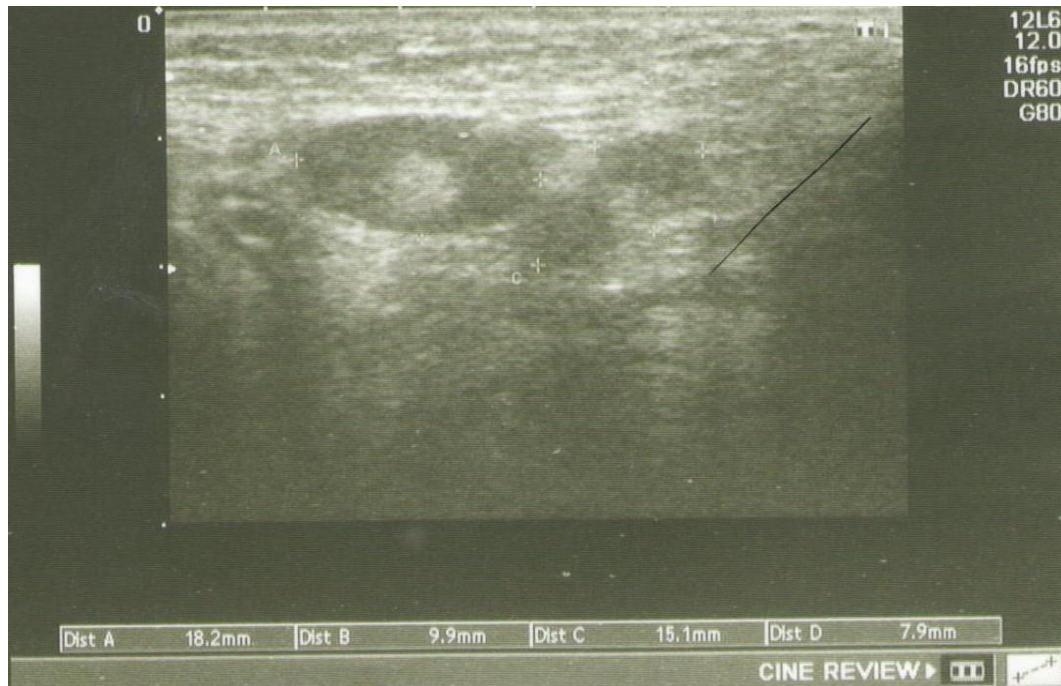


Рис. 17 Фото хворої М., 37 років. № 3432. Ds: сіалозаденіт привушної слинної залози. Стан до лікування.

Діагноз: сіалоз, ускладнений загостренням хронічного калькульозного сіалоаденіту привушної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота (2 відвідування).

Видалення конкрементів у відділенні ЩЛХ м. Львів.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);
- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітамін Е);
- протизапальна терапія (ібупрофен);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

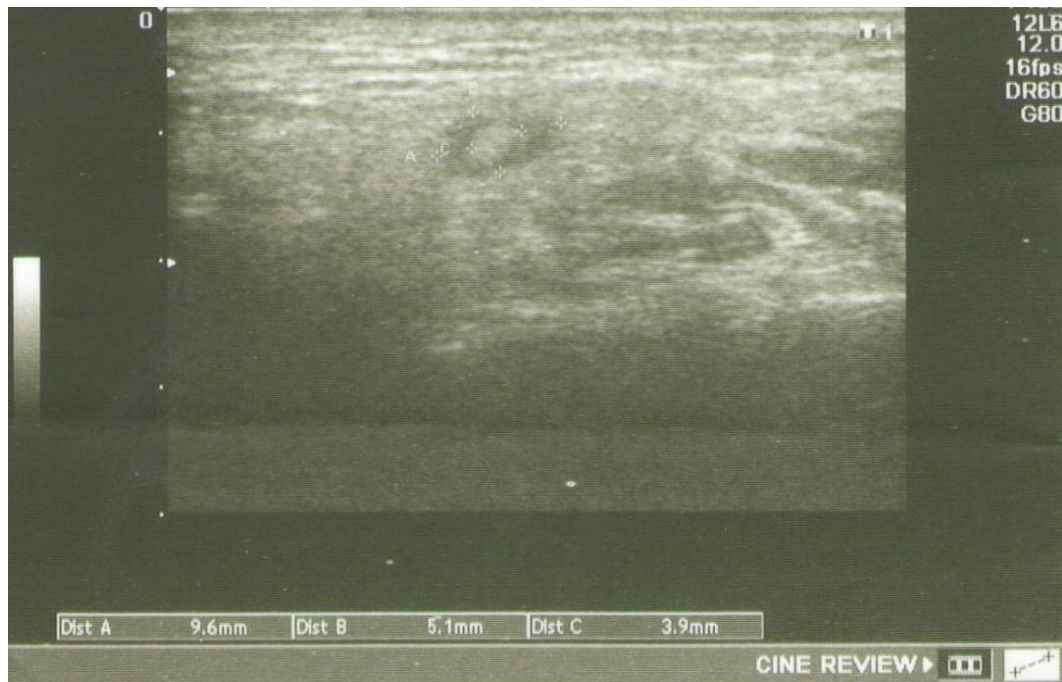


Рис. 18 Фото хворої М., 37 років. № 3432. Ds: сіалозаденіт привушної слинної залози. Стан після лікування.

Через 21 день – скарги відсутні. Об’єктивно: слизова оболонка ясен, твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія, пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 4,45 %; РВІ – 0,4 бала, індекс Грін-Вермільйона – 1,0 бал. При масажуванні устя вивідної протоки привушної слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об’єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рис. 18).

Виписка з історії хвороби № 3655.

Хвора К., 30 років, звернулася зі скаргами на біль та припухлість у заушній ділянці, неможливість прийому їжі, порушення загального самопочуття, головний біль, відсутність слиновиділення, почервоніння та печію слизової оболонки в ділянці щоки, відчуття важкості при нахилі голови вниз.

Об’єктивно: слизова в ділянці ясен та твердого піднебіння набрякла, гіперемійована, поганого зволоження, устя вивідної протоки привушної слинної залози зіяє. Вершини міжзубних сосочків згладжені. При зондуванні ясна кровоточать. Наявність над’ясенних зубних відкладень. Значення ясенних індексів: РМА – 40 %; РВІ – 1,5 бала; індекс Гріна-Вермільйона – 2,9 бала. Заповнена карта стоматологічного хворого. Устя вивідної протоки привушної залози гіперемійоване, болюче при пальпації, з незначним виділенням слини. При зовнішньоротовому обстеженні – двостороння припухлість заушної

ділянки, болюча при пальпації.

Проведено УЗД слинної залози. На знімку: сіалоз, кістозний утвір привушної слинної залози (рис. 19).

Діагноз: сіалоз, ускладнений кістозним утвором привушної слинної залози.

Лікування: санація порожнини рота; навчання правилам гігієни та догляду за зубами, професійна гігієна порожнини рота.

Направлена на консультацію у відділення ЩЛХ м. Львів.

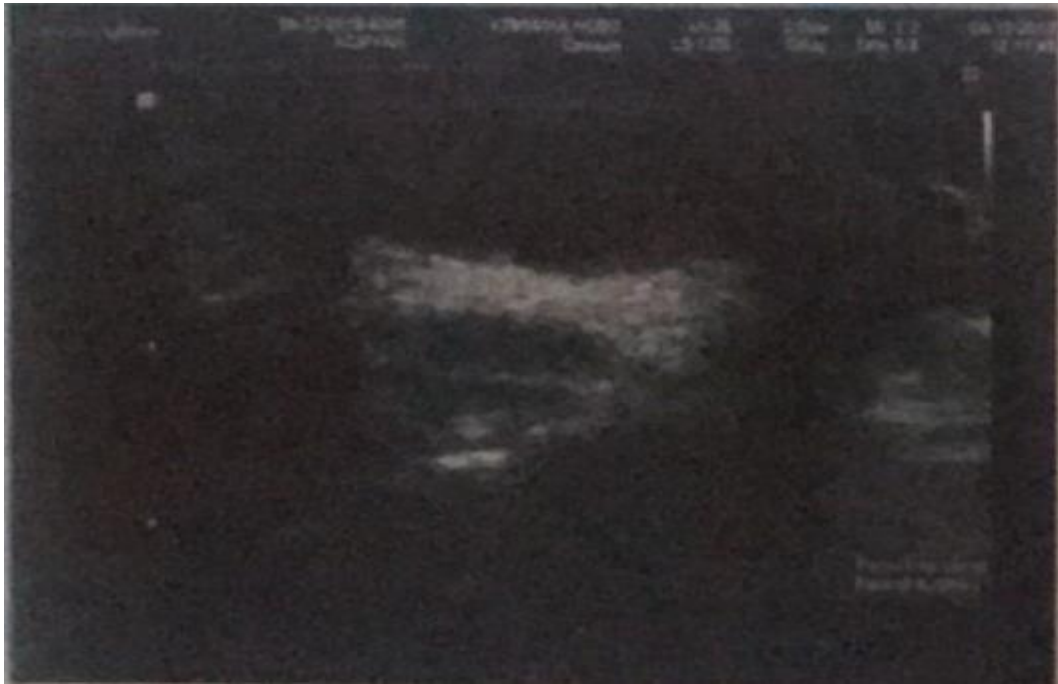


Рис. 19 Фото хворої К., 30 років. № 3655. Ds: сіалоз привушної залози, ускладнений кістозним утвором. Стан до лікування.

Консервативна терапія включала:

- лікування основного захворювання, яке викликало розвиток дистрофічних процесів (лікування здійснювалось у стаціонарі терапевтичного відділення ЦРЛ м. Золочева);

- електрофорез новокаїну, йоду;
- вітамінотерапія (вітамін Е);
- протизапальна терапія (ібупрофен);
- АДЗ «Лізоцим-форте» по 2 таблетки 2 рази на добу за 30 хв. до прийому їжі на протязі 14 днів.

Через 28 днів – скарги відсутні. Об'єктивно: слизова оболонка ясен, твердого та м'якого піднебіння блідо-рожевого кольору, доброго зволоження, ясенні сосочки – правильної конфігурації, відсутня гіперемія і пастозність. Значення ясенних індексів: РМА – 5,10 %; РВІ – 0,9 бала, індекс Грін-Вермільйона – 1,0 бал. При масажуванні вічка вивідної протоки привушної

слинної залози – виділення прозорої слини в помірній кількості. Зовнішньо – відсутність набряку, пропорційність обличчя.

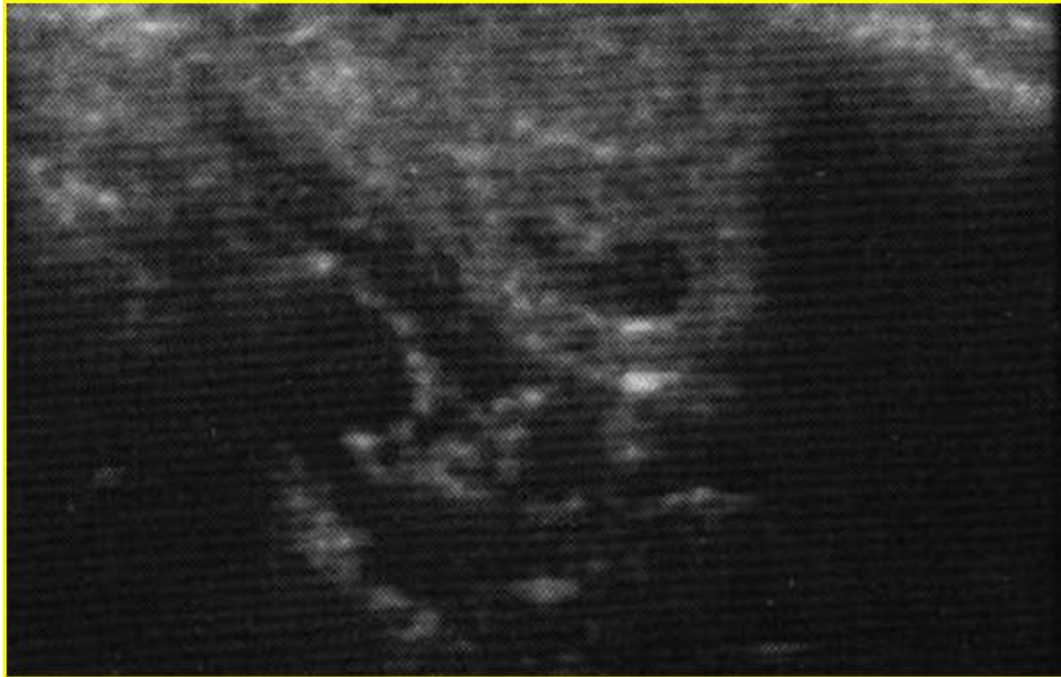


Рис. 20 Фото хворої К., 30 років. № 3655. Ds: сіалоз привушної залози, ускладнений кістозним утвором. Стан після лікування.

Через 6 місяців – повторне обстеження. Скарги відсутні. Об'єктивно: ясна, слизова щільні, блідо-рожевого кольору. Кровоточивість і болючість відсутні, помірна саливація (рис. 20).

Таким чином показано, що за допомогою проведених клініко-лабораторних методів та УЗД дослідження встановлено, що гепатобіліарна патологія посилює розвиток захворювань слинних залоз та органів порожнини рота. Антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» володіє гепатопротекторною, стоматопротекторною та антидисбіотичною діями, що дає підстави рекомендувати його для застосування у комплексному лікуванні та профілактиці захворювань слинних залоз у хворих на гепатобіліарну патологію.

РОЗДІЛ 6

РОЗВИТОК ДИСБІОЗУ І ЗАПАЛЕННЯ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ, ГЕПАТИТІ ТА ЇХ ПОЄДНАНІ

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Рожко П.Д., Скиба О.В., Лепский В.В.

Захворювання слизової оболонки порожнини рота займають особливе місце серед стоматологічної патології. Це пов'язано як з великою кількістю нозологічних форм захворювань, великою кількістю етіологічних факторів які їх викликають так і відсутністю патогенетичних засобів для профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота. Особливе місце займають ті, які виникають при захворюваннях різних органів та систем і насамперед органів системи травлення.

Взаємозв'язок стоматологічних захворювань з общесоматичною патологією загальновідома (Рыбаков А.И., Челидзе, 1976; Данилевський Н.Ф. та ін., 1998; Борисова М.В., 2001; Цепов, 2005). Найчастіше страждають тканини ротової порожнини у пацієнтів з комплексною функціональною недостатністю травної системи (Цимбалістів А.В., 2005; Аділова і ін., 2005). Особливо велика стоматологічна захворюваність у осіб з гепатобіліарної патологією (Іванов Л.А., 1989; Данилевський М.Ф. та ін., 1998; Васильєв А.Ю. та ін., 2004; Фесенко, 2004; Афанасьєв В.В. та ін., 2008). Встановлено, що у 46,4 % хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота виявляються функціональні і органічні зміни в печінці (Терехова Н.В. і співавт., 1978). Клінічними дослідженнями встановлено, що у хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи досить часто відзначаються пародонтити, ксеростомії, гіперестезії твердих тканин зубів, глосити, атрофічні гінгівіти, стоматити.

Безумовно, особливе місце в розвитку стоматологічної патології займає печінка - найбільший внутрішній орган людини, що виконує велике число життєво важливих функцій, перш за все метаболічних (вона - "центральна біохімічна лабораторія організму") антиоксидантних, регуляторних (Elias, Mills, 2007; Івашкін В.Г., 2009 року; Crispe 2009).

В останні роки з'явилася велика кількість робіт про зв'язок печінки зі станом інших органів і системи. Відомі так звані печінкові енцефалопатії, гепато-лієнальний, гепато-ренальний і гепато-пульмональний синдроми (Івашкін В.Г. і ін., 2008; Маммаєв С.Н., Карімова С.О., 2008; Ruiz-del-arbol et al., 2005; Подимова С.Г.. 1997).

В останні роки дослідники прийшли до переконання, що печінка відіграє дуже важливу роль і в формуванні мікробної ендекології людини (Черкасов та ін., 2009 року; Ісаєва, 2008). Жовч, що утворюється в печінці, бере участь в регуляції кишкового мікробіоценозу (Elias E., Mills, 2007). Макрофагальна система печінки виконує бар'єрну функцію на шляху проходження бактерій і їх токсинів з кишечника через порталну систему в велике коло кровообігу.

Порушення цієї бар'єрної функції печінки призводять до транслокації бактерій в інші органи і тканини (в тому числі і ротової порожнини), призводячи, в крайніх випадках, до системної ендотоксинемії і сепсису (Яковлев М.Ю., 2003; Петухов В.А., 2006; Пак С.Г. та ін., 2008). Порушення антимікробної функції печінки, безумовно, відіграє надзвичайно важливу роль у виникненні дисбіотичних станів багатьох органів, що сприяє розвитку різних захворювань, в тому числі і стоматологічних.

Дослідження ролі дисбіотичних факторів в патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота, що виникають в результаті гепатобіліарної патології, є актуальною проблемою сучасної стоматології, рішення якої буде сприяти створенню нового напрямку в терапії не тільки стоматологічних, але гастроентерологічних захворювань.

Метою нашого дослідження було вивчити дисбіотичну концепцію патогенезу уражень слизової оболонки порожнини рота при захворюваннях гепатобіліарної системи та на цій основі запропонувати їх профілактику і лікування за допомогою пребіотичних гепатопротекторів.

Аналіз вивченої нами наукової літератури дозволяє зробити висновок, що однією з найважливіших фізіологічних функцій печінки є антимікробна, що складається з захисту організму від проникнення кишкових мікробів і їх токсинів. Порушення цієї бар'єрної функції печінки, що виникають при гепатобіліарної патології, призводять до транслокації бактерій в системний кровотік і подальше їх осідання в різних органах і тканинах, у тому числі і в тканинах ротової порожнини. Терехова Н.В. і співавт., 1978 встановили, що у 46,4 % хворих із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота виявляються функціональні зміни в печінці. Перша модель захворювання слизової оболонки порожнини рота була відтворена шляхом відтворення гепатиту.

Описані клінічні спостереження свідчать про те, що при захворюваннях гепатобіліарної системи досить часто мають місце захворювання слизової оболонки порожнини рота, так звані симптоматичні стоматити. Це пов'язано з тим, що слизова оболонка порожнини рота, різні органи і відділи шлунково-кишкового тракту в силу наявності тісних анатомо-функціональних і нервово-рефлекторних зв'язків при захворюваннях будь-якого з них реагують, в цілому, як єдина система травлення.

Паралельно з транслокацією мікробів відбувається і різке збільшення транспорту мікробних токсинів з кишечника, що зумовлює виникнення системної ендотоксинемії, яка викликає прозапальну дію в багатьох органах (Яковлев М.Ю., 2003). Патогенна мікрофлора та її токсини можуть викликати тканинну гіпоксію, знижувати функцію фізіологічної антиоксидантної системи, підсилювати процеси вільнорадикального окислення ліпідів. Доведено, що мішенню ендотоксинів є лейкоцити, ендотеліоцити і інші клітини сполучної тканини, які виділяють цитокіни і ейкозаноїди - медіатори запалення.

В данній роботі представлені результати наших досліджень стану слизової оболонки порожнини рота при моделюванні дисбіозу, гепатиту та їх поєднання.

Стан слизової оболонки порожнини рота при експериментальному дисбіозі, викликаному антибіотиком

Широке застосування антибіотиків в стоматології стримують, принаймні, дві причини: знижується з кожним роком їх терапевтична ефективність і все зростаючі побічні токсико-алергічні реакції (Максименко П.Т., 2004; Левицький А.П., 2005). Однак до сих пір багато стоматологів продовжують рекомендувати використання антибіотиків при стоматитах, пародонтитах, переломах щелеп (Маланчук В.А. та ін., 2003; Чумакова Ю.Г., 2008).

Метою цієї серії досліджень було вивчення впливу дисбіозу, відтвореного введенням антибіотика лінкоміцину на стан слизової оболонки порожнини рота щурів.

В роботі Новик И.И. та ін., (2007) було показано, що лінкоміцин має здатність пригнічувати ріст не тільки багатьох патогенних, а й індигенних пробіотичних бактерій (біфідобактерії і лактобацили), що сприяє розвитку дисбіозу. На цій підставі була запропонована експериментальна модель дисбактеріозу (Левицький А.П. та ін., 2008).

Для моделювання експериментального дисбіозу в роботі було використано 77 щурів самців лінії Вістар у віці 1,5 місяця, з яких 63 тварин отримували з питною водою антибіотик лінкоміцин (в дозі 30, 50 і 70 мг/кг живої маси). 14 тварин склали контрольну групу.

Розрахунок дози проводили з урахуванням обсягу води, що випивається і живої маси щурів. Тварин виводили з досліду під тіопенталовим наркозом через 5, 10 і 15 днів після введення антибіотика шляхом тотального кровопускання з серця. Для дослідження виділяли слизову оболонку щоки і язика, а також брали тканину печінки і сироватку крові.

В якості маркерів запалення визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА) і концентрацію малонового діальдегіду (МДА). Про стан антиоксидантних систем судили по активності каталази, а також за рівнем антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ). Крім того, в гомогенатах слизових оболонок щоки і язика визначали вміст розчинного білка за Лоурі.

Результати визначення маркерів запалення представлені на рис. 21-24. Як видно з даних, представлених на рис. 21 і 22, при введенні лінкоміцину з питною водою ЗПА зростає в залежності від дози антибіотика і терміну його введення. Другий маркер запалення малоновий діальдегід - кінцевий продукт перекисного окиснення ліпідів зростає при введенні антибіотика, проте чіткої залежності від дози і терміну не виявлено (рис. 23, 24).

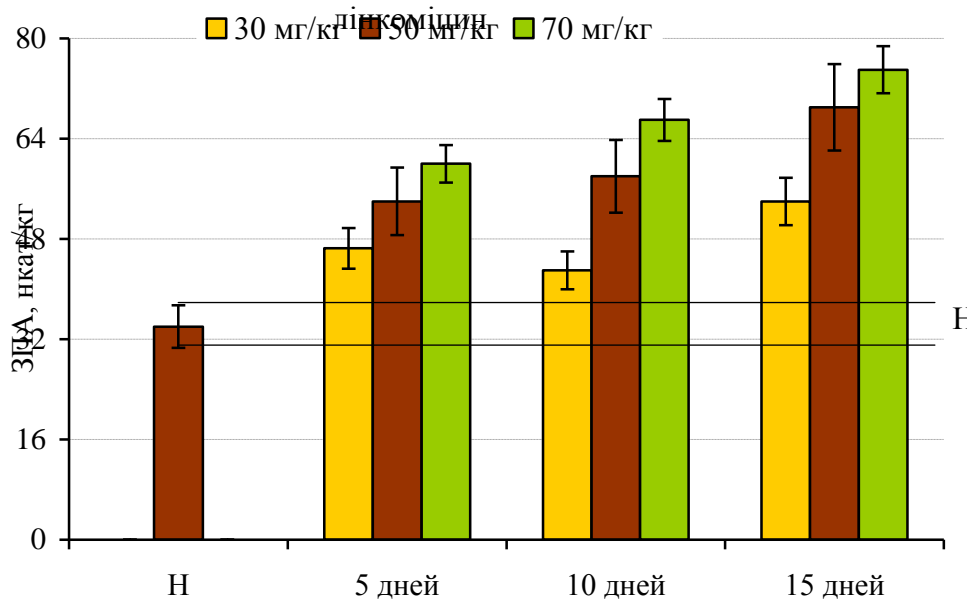


Рис. 21. Вплив дисбіозу на ЗПА слизової оболонки щоки щурів, які отримували лінкоміцин з питною водою (Н – норма).

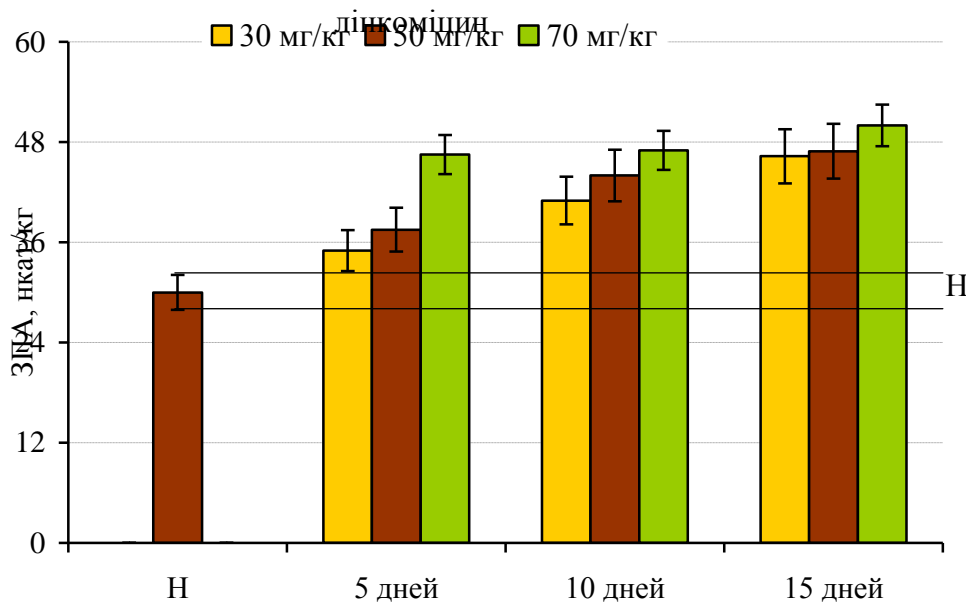


Рис. 22. Вплив дисбіозу на ЗПА слизової оболонки язика щурів, які отримували лінкоміцин з питною водою (Н – норма).

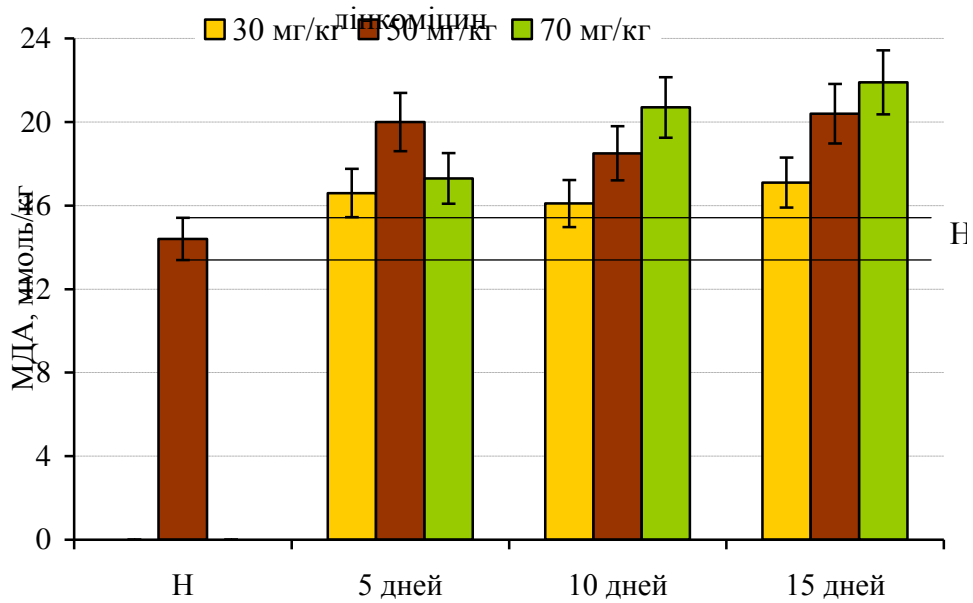


Рис. 23. Концентрація МДА в слизовій щоки щурів з експериментальним дисбіозом (Н – норма).

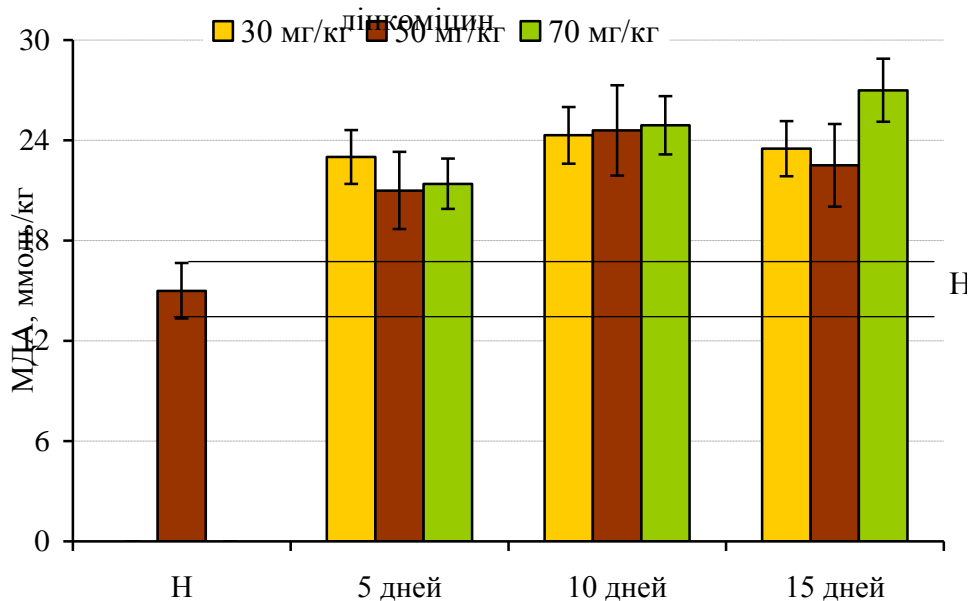


Рис. 24. Концентрація МДА в слизовій оболонці язика щурів з експериментальним стоматитом (Н – норма).

Таким чином, можна констатувати, що введення в організм антибіотика лінкоміцину сам по собі викликає запальні процеси в слизовій оболонці порожнини рота, можливо, опосередковані пригніченням пробіотичної мікрофлори (біфідо-і лактобактерій) (И.И.Новик та ін., 2007) і виникненням дисбіозу.

Введення лінкоміцину мало позначається на зміні розчинного білка в слизовій оболонці щоки, за винятком 5- і 10-денного термінів після введення антибіотика в дозі 50 мг / кг (табл. 18).

Таблиця 18

**Концентрація білка в слизових оболонках щоки і язика щурів
з експериментальним дисбіозом ($M \pm m$)**

Слизова	Дні	Доза лінкоміцину, мг/кг		
		30	50	70
Щоки (норма $29,5 \pm 0,3$ г/кг)	5	$29,4 \pm 0,3$ $p > 0,8$	$29,2 \pm 0,2$ $p > 0,4$	$30,0 \pm 0,3$ $p > 0,1$
	10	$29,3 \pm 0,2$ $p > 0,5$	$29,1 \pm 0,2$ $p > 0,3$	$29,4 \pm 0,3$ $p > 0,8$
	15	$29,0 \pm 0,2$ $p > 0,3$	$28,9 \pm 0,2$ $p > 0,1$	$29,8 \pm 0,2$ $p > 0,4$
Язика (норма $42,5 \pm 0,7$ г/кг)	5	$41,6 \pm 3,1$ $p > 0,6$	$32,0 \pm 1,3$ $p < 0,05$	$42,6 \pm 0,6$ $p > 0,9$
	10	$42,6 \pm 0,2$ $p > 0,8$	$48,3 \pm 2,4$ $p < 0,05$	$42,9 \pm 0,8$ $p > 0,5$
	15	$50,4 \pm 3,5$ $p > 0,05$	$42,6 \pm 0,5$ $p > 0,9$	$42,2 \pm 3,3$ $p > 0,8$

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з нормою, нижчий за $p < 0,05$.

В табл. 19 представлені результати визначення антиоксидантного ферменту каталази в слизовій оболонці щоки і язика. Показано, що активність каталази в слизових знижується, причому в прямій залежності від терміну отримання та дози лінкоміцину. Ще більш наочно стан антиоксидантних-прооксидантних систем показує антиоксидантних-прооксидантний індекс АПІ (табл. 20). У всіх без винятку випадках при введенні лінкоміцину спостерігається достовірне зниження рівня індексу АПІ. Це свідчить про суттєве пригнічення під дією антибіотика стану однієї з захисних систем організму і тому вимагає застосування додаткових заходів щодо стимуляції захисних систем при проведенні антибіотикотерапії. Точніше кажучи, будь-яка необхідна за показаннями, антибіотикотерапія повинна супроводжуватися допоміжним прийомом адаптогенів.

Таблиця 19

Активність каталази в слизових оболонках щоки і язика щурів при експериментальному дисбіозі ($M \pm m$)

Слизова	Дні	Доза линкомицину, мг/кг		
		30	50	70
Щоки (норма: 9,50±0,48 мкат/кг)	5	8,42 ± 0,97 p>0,3	8,41 ± 0,52 p>0,05	8,07 ± 0,36 p<0,05
	10	8,26 ± 0,54 p>0,05	8,04 ± 0,78 p>0,05	7,81 ± 0,84 p>0,05
	15	7,83 ± 0,36 p<0,05	7,72 ± 0,53 p<0,08	7,62 ± 0,61 p<0,05
Язика (норма: 4,97±0,06 мкат/кг)	5	4,82 ± 0,07 p>0,05	4,55 ± 0,11 p<0,01	4,59 ± 0,07 p<0,01
	10	4,62 ± 0,10 p<0,05	4,69 ± 0,07 p<0,08	4,79 ± 0,04 p<0,05
	15	4,29 ± 0,07 p<0,001	4,55 ± 0,08 p<0,001	4,72 ± 0,07 p<0,05

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей з нормою, нижчий за p<0,05.

Таблиця 20

Антиоксидантно-прооксидантний індекс в слизових оболонках щоки і язика щурів при експериментальному дисбіозі ($M \pm m$)

Слизова	Дні	Доза линкомицину, мг/кг		
		30	50	70
Щоки (норма 6,62±0,50)	5	5,09±0,41 p<0,05	4,21±0,35 p<0,01	4,43±0,34 p<0,05
	10	5,09±0,43 p<0,05	4,32±0,35 p<0,05	3,76±0,31 p<0,01
	15	4,30±0,38 p<0,05	3,78±0,36 p<0,01	3,48±0,3 p<0,001

Язика (норма 3,17±0,25)	5	2,07±0,19 p<0,01	2,17±0,18 p<0,01	2,15±0,17 p<0,01
	10	1,90±0,16 p<0,01	1,92±0,15 p<0,01	1,91±0,17 p<0,01
	15	1,8 0,14 p<0,01	2,02±0,17 p<0,01	1,74±0,13 p<0,01

П р и м і т к а : p - показник достовірності відмінностей з нормою, нижчий за p<0,05.

В табл. 21 представлені результати визначення активності уреазі (маркер мікробного обсіменіння) і лізоциму (показник стану неспецифічного імунітету) і розрахований, виходячи з цих даних, показник ступеню дисбіозу в слизовій щоки щурів, які отримували лінкоміцин.

Серед чинників природного імунітету в ротовій порожнині лізоцим грає важливу роль. У зв'язку з цим дослідження його активності при дисбіозу представляє особливий інтерес.

Таблиця 21

Активність уреазі лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій оболонці щоки щурів при експериментальному дисбіозі (M±m)

Номер групи	Доза лінкоміцину, мг/кг	Термін введення, дні	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіоза, од.
1	0	0	3,29±0,25	269±25	1,00±0,10
2	30	5	3,40±0,35	244±65	1,13±0,12
3	30	10	3,35±0,18	217±43	1,26±0,14
4	30	15	4,25±0,30 p<0,05	230±32	1,52±0,13 p<0,05
5	50	5	3,20±0,30	226±62	1,15±0,11
6	50	10	3,55±0,32	209±88	1,38±0,15
7	50	15	4,55±0,05 p<0,01	233±58	1,59±0,16 p<0,05
8	70	5	3,00±0,30	237±47	1,03±0,10
9	70	10	4,25±0,36 p<0,05	217±51	1,59± 0,15 p<0,05

10	70	15	4,25±0,30 p<0,05	182±32 p<0,05	1,90±0,17 p<0,01

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з групою № 1.

Як видно з представлених даних, при експериментальному дисбіозі підвищується активність уреазу в слизовій щоки, правда, достовірно лише на 15 добу (при великій дозі і на 10 добу). Уреаза - фермент, які продукується патогенної і умовно патогенної мікрофлорою. Це свідчить про збільшення мікробного обсіменіння в слизовій, незважаючи на те, що вводився антимікробний засіб.

Навпаки, активність лізоциму в слизовій під впливом антибіотика, знижується, правда, достовірно лише на 15 добу після дози 70 мг/кг. Достовірний розвиток дисбіозу в слизовій щоки спостерігається лише на 15 добу і залежить прямо від дози линкомицину.

У механізмі патогенного впливу антибіотика на слизову порожнини рота значну роль відіграють порушення функції печінки, про що свідчать отримані нами дані (рис. 25-27). Під впливом линкомицину в тканині печінки достовірно зростає рівень маркера запалення – загальна протеолітична активність (рис. 25) і концентрація малонового діальдегіда МДА (рис. 26), правда, достовірно лише на 15 добу. Звертаємо увагу на те, що саме в цей термін спостерігалися достовірні зміни біохімічних маркерів запалення і дисбіозу в слизовій щоки щурів.

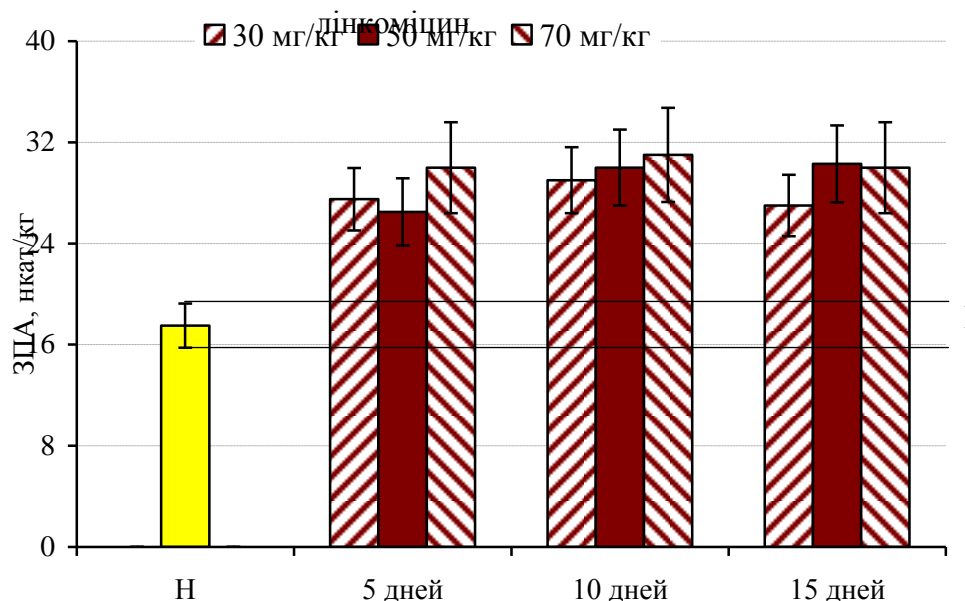


Рис. 25. Загальна протеолітична активність печінки щурів в динаміці розвитку дисбіозу.

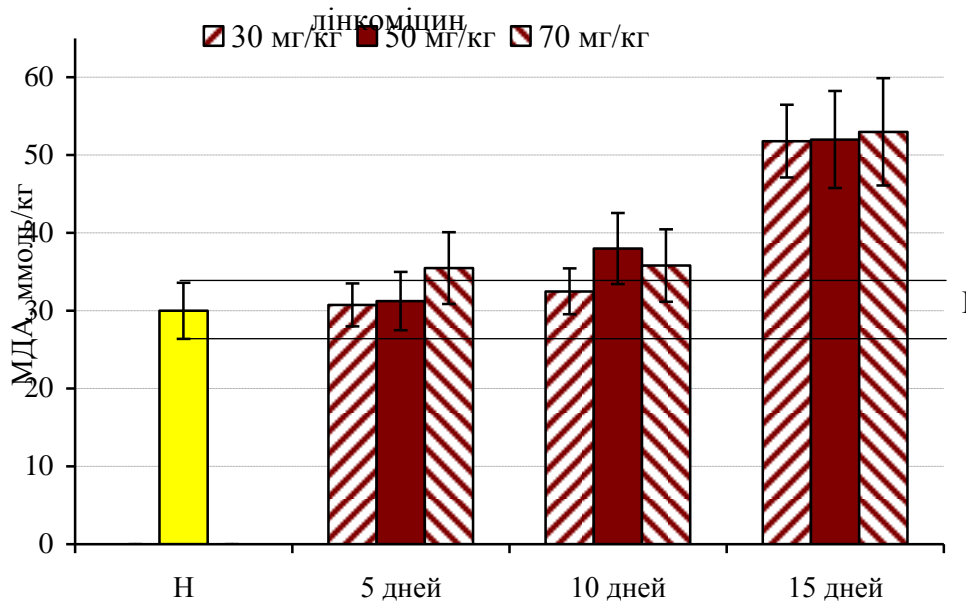


Рис. 26. Вміст МДА в печінці щурів в динаміці розвитку дисбіозу.

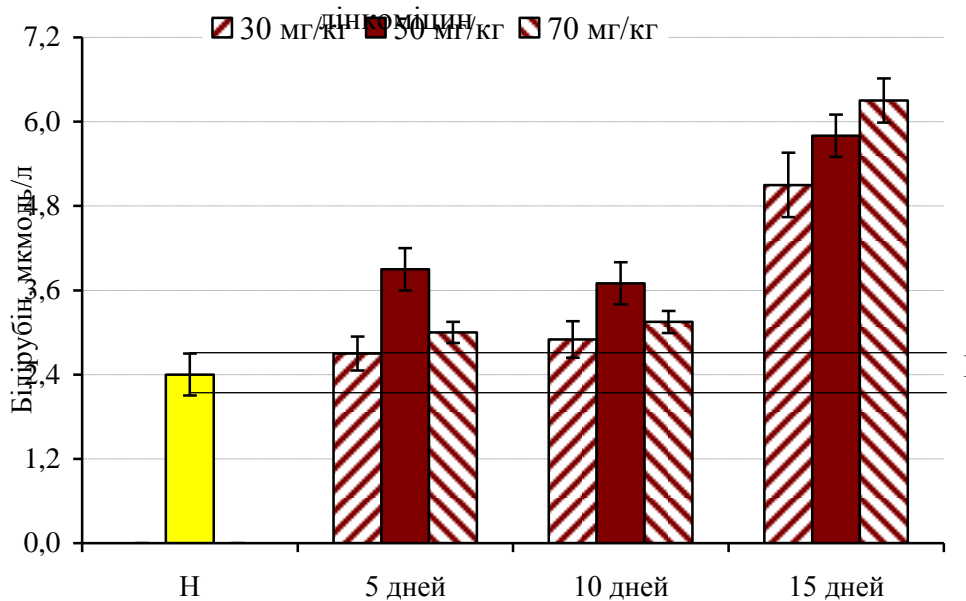


Рис. 27. Концентрація білірубину в сироватці крові щурів в динаміці розвитку дисбіозу.

Таким чином отримані результати дослідження свідчать про те, що дисбіоз в порожнині рота призводить до зниження антиоксидантного захисту, неспецифічного імунітету і посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів і може бути одним з механізмів ураження її слизової оболонки.

Стан слизової оболонки порожнини рота при експериментальному гепатиті і дисбіозі

Метою цієї серії досліджень було вивчення стану слизової оболонки порожнини рота щурів, у яких моделювали дисбіоз, гепатит або їх поєднання. Дослідження було проведено на 32 білих щурах (самцях) лінії Вістар у віці 1 місяця. Щури були розділені на 4 групи по 8 голів в кожній: 1 – норма (інтактні тварини), 2 – щури, у яких відтворювали дисбіоз (дисбактеріоз) за допомогою лінкоміцину (60 мг/кг), 3 – у щурів викликали токсичний гепатит за допомогою гідразину (100 мг/кг), 4 групу склали щури з дисбіозом, у яких за добу до закінчення експеримента (на 14-й день) викликали гідразиновий гепатит.

Наявність і ступінь запалення в слизовій порожнини рота оцінювали за рівнем визначення загальної протеолітичної активності і МДА, які, як відомо, є загальноприйнятими маркерами запалення. Результати їх визначення в гомогенатах слизової щоки і язика представлені на рис. 28 і 29. Вони свідчать про те що, при всіх видах моделювання патології спостерігається достовірне підвищення їх рівня, причому сумація ефектів при поєднанні дисбіозу і гепатиту була відзначена лише для показника ЗПА в слизовій щоки. В табл. 22 представлені результати визначення концентрації водорозчинного білка в слизовій оболонці порожнини рота. Достовірних відмінностей в рівні білка не відзначено в жодній групі щурів.

В якості маркера антиоксидантної системи слизової оболонки був узятий фермент каталаза. Результати визначення її активності представлені в табл. 23. Вони свідчать про те, що активність каталази у всіх групах (крім однієї) за умов проведення даного дослідження достовірно знижується. Це свідчить про ослаблення захисних систем організму в умовах модельованої патології.

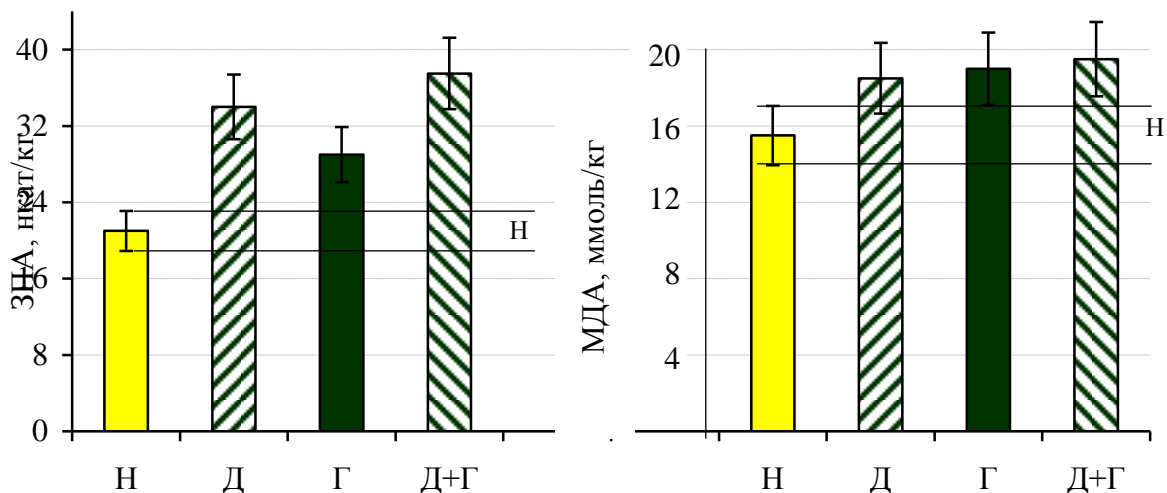


Рис. 28. Рівень маркерів запалення в слизовій щоки щурів при моделюванні дисбіозу (Д) і гепатиту (Г), Н– норма.

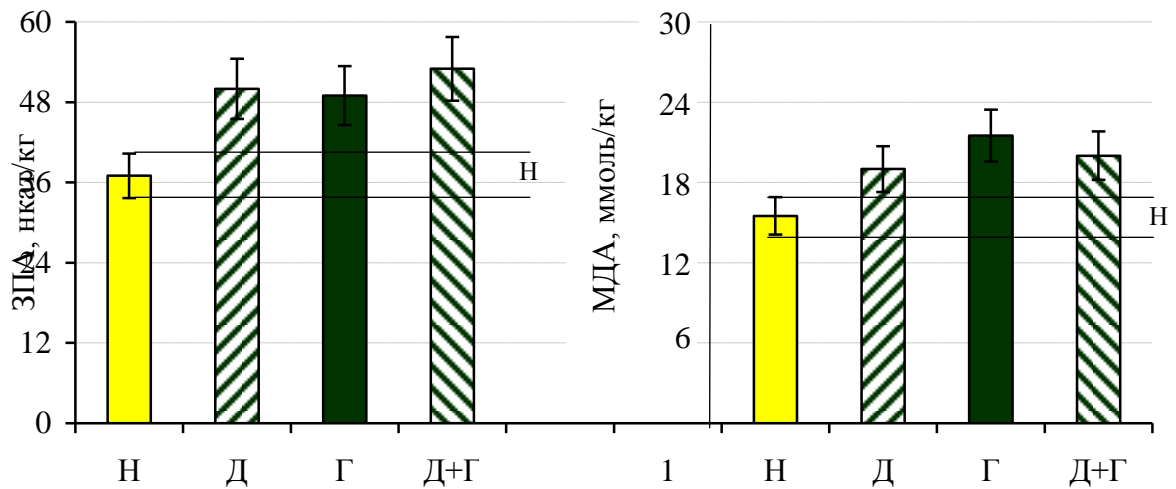


Рис. 29. Рівень маркерів запалення в слизовій язика щурів при моделюванні дисбіозу (Д) і гепатиту (Г), Н□ норма.

Таблиця 22

Концентрація розчинного білка в слизовій порожнини рота щурів при моделюванні дисбіозу і гепатиту ($M \pm m$; $n=8$)

Групи тварин	Білок, г/кг			
	щока	Δ	язик	Δ
Норма (інтактна)	29,03±3,16	0	39,34±1,43	0
Дисбіоз	30,14±3,98 $p > 0,7$	+1,11	39,26±1,53 $p > 0,9$	-0,08
Гепатит	31,28±3,77 $p > 0,6$	+2,25	35,74±1,05 $p > 0,05$	-3,60
Дисбіоз + гепатит	33,92±2,26 $p > 0,1$	+4,89	42,74±2,79 $p > 0,1$	+3,40

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з нормою.

Таблиця 21

Активність каталази в слизовій порожнині рота крис при моделюванні дисбіозу і гепатиту (M±m; n=8)

Групи	Каталаза, мкат/кг			
	щока	Δ	язик	Δ
Норма (інтактна)	9,00±0,13	0	4,30±0,07	0
Дисбіоз	7,69±0,39 p<0,01	-1,31	3,82±0,16 p<0,05	-0,48
Гепатит	8,93±0,19 p>0,5	-0,07	3,8±0,07 p<0,001	-0,49
Дисбіоз + гепатит	8,37±0,27 p>0,05	-0,63	3,75±0,07 p<0,001	-0,55

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з нормою.

Більш наочне уявлення про стан захисних систем дає розрахунок індексу АПІ (рис. 30), який у всіх патологічних випадках виявляється істотно нижче рівня контролю.

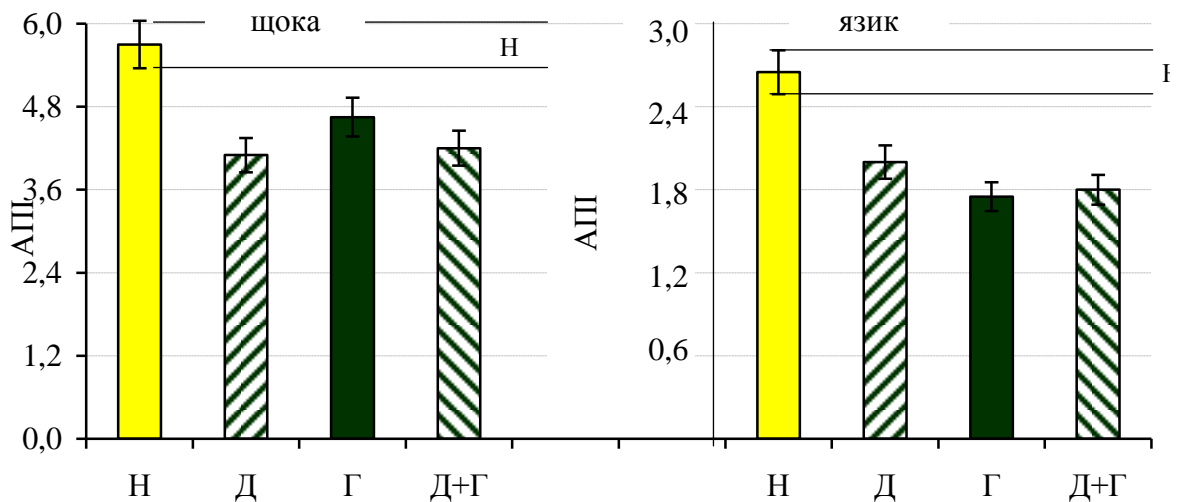


Рис. 30. Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) слизової порожнини рота щурів при моделюванні дисбіозу (Д) і гепатиту (Г), Н – норма.

Таким чином, проведені нами дослідження показують, що слизова порожнини рота реагує на наявність патологічного процесу в організмі запальною реакцією, що супроводжується послабленням антиоксидантної системи, посиленням перекисного окиснення ліпідів і протеолізу.

Спостерігаються ці реакції як в слизовій оболонці щоки, так і язика, хоча ці органи у здорових тварин відрізняються досить суттєво за рівнем протеолізу і АПІ. Майже у всіх випадках запальна реакція слизової оболонки порожнини рота не залежить від виду відтворюваної моделі патології (дисбіоз або гепатит) і не дає сумачії ефекту (крім показників загальної протеолітичної активностей слизовій щоки). Це свідчить про схожість патологічних механізмів розвитку запального процесу в слизовій оболонці як при дисбіозі, так і при гепатиті.

Вивчення впливу жовчної кислоти на стан слизової оболонки порожнини рота

Для перевірки токсико-гепатичного аспекту патогенезу патологічних змін в слизовій оболонці порожнини рта, що виникають при гепатиті і дисбіозі, ми вивчили біохімічні зміни в слизовій щоки і язика щурів, що виникають після літохолової кислоти.

Відомо, що при холестазі спостерігаються запально-дісторфічні зміни в порожнині рота, причиною яких, як вважають, є жовчні кислоти (Скляр В.Ю., 1983; Дзяд О.В. і ін., 2000). Разом з тим, є ряд робіт, які, навпаки, свідчать про сприятливі (захисні) дії жовчних кислот при ішемії (Koopen et al., 1998.) і токсичному гепатиті (Münch et al., 2007).

Метою цієї серії досліджень було вивчення впливу літохолової кислоти (ЛХК) на стан СОПР щурів. Стан СОПР оцінювали по зміні рівня біохімічних маркерів запалення і дистрофії (активність еластази і концентрація МДА), а рівень антиоксидантного захисту контролювали за активністю каталази і індексу АПІ. Під час експерименту було використано 18 щурів лінії Вістар (самці, вік 13-15 міс., жива маса 350-400 г), яких розподілили на 3 групи: 1-а - контрольна; 2-а - аплікації на СОПР по 1 мл гелю літохолової кислоти на щура (1 мг/мл КМЦ, 2,5 %) на 4 години; 3-тя - аплікації гелю з ЛХК на 24 години.

У гомогенатах слизових визначали концентрацію малонового діальдегіду за допомогою тіобарбітурової кислоти, а активність еластази з використанням синтетичного субстрату. Активність антиоксидантного ферменту каталази визначали молибдатним методом. За співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантних-прооксидантний індекс АПІ. У сироватці крові визначали концентрацію МДА, активності каталази та еластази, а також антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ.

На рис. 31 представлені результати визначення вмісту МДА в слизовій щоки і язика щурів, яким робили аплікації з ЛХК. З представлених даних видно, що істотне збільшення рівня маркера запалення спостерігається через добу (правда, достовірне збільшення спостерігається тільки в слизовій язика).

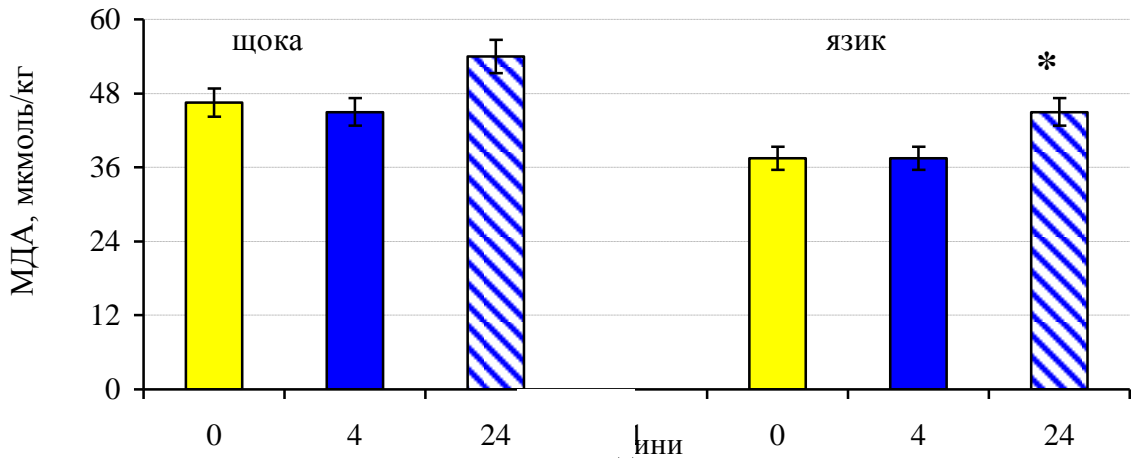


Рис. 31 Вплив літохолової кислоти на рівень МДА в СОПР шурів.
Примітка * - $p < 0,05$.

На рис. 32 показано зміна активності іншого маркера запалення – фермента еластази. З цих даних видно, що його активність змінюється на введення ЛХК вже через 4 години, проте достовірне збільшення активності еластази спостерігається тільки через 24 години лише в слизовій щоки.

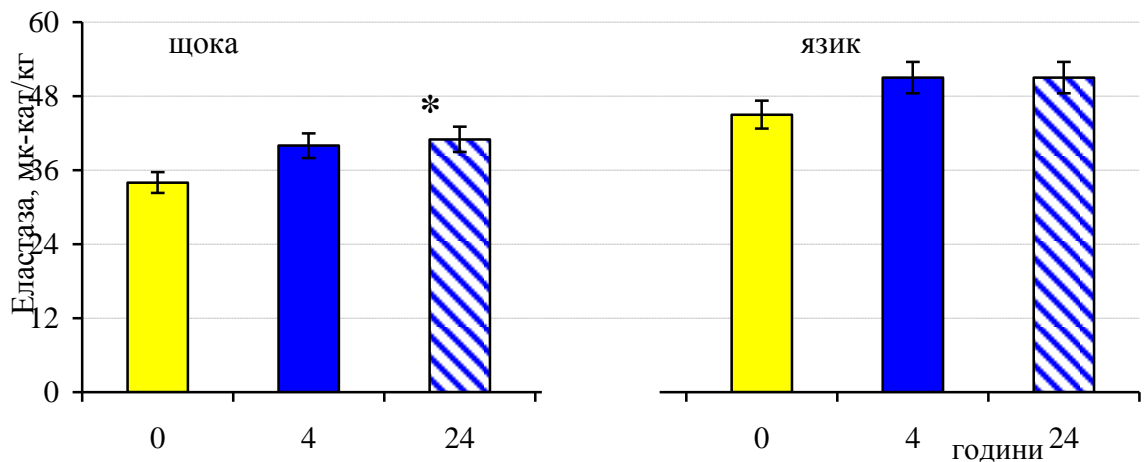


Рис. 32. Вплив літохолової кислоти на активність еластази в СОПР шурів.
Примітка: * - $p < 0,05$.

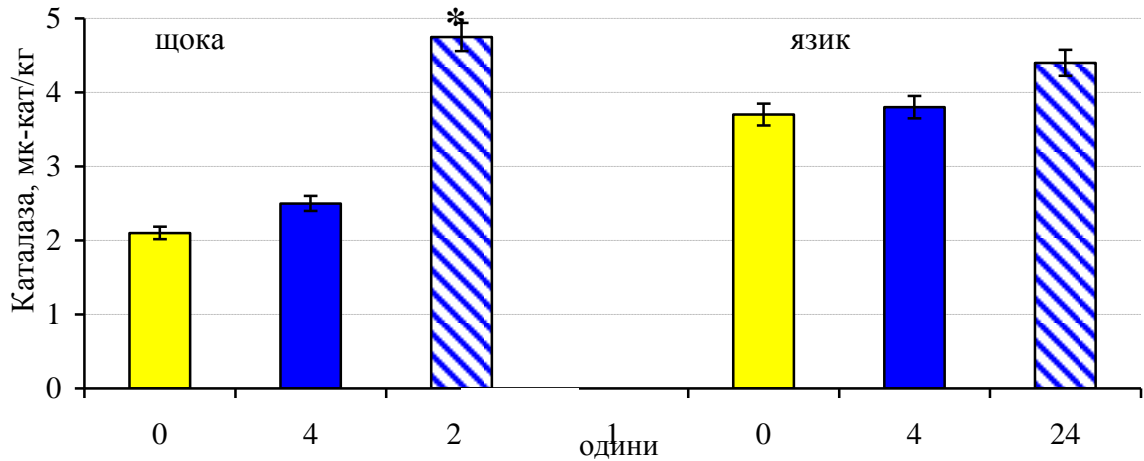


Рис. 33. Вплив літохолової кислоти на активність каталази в СОПР щурів.
Примітка: * - $p < 0,001$.

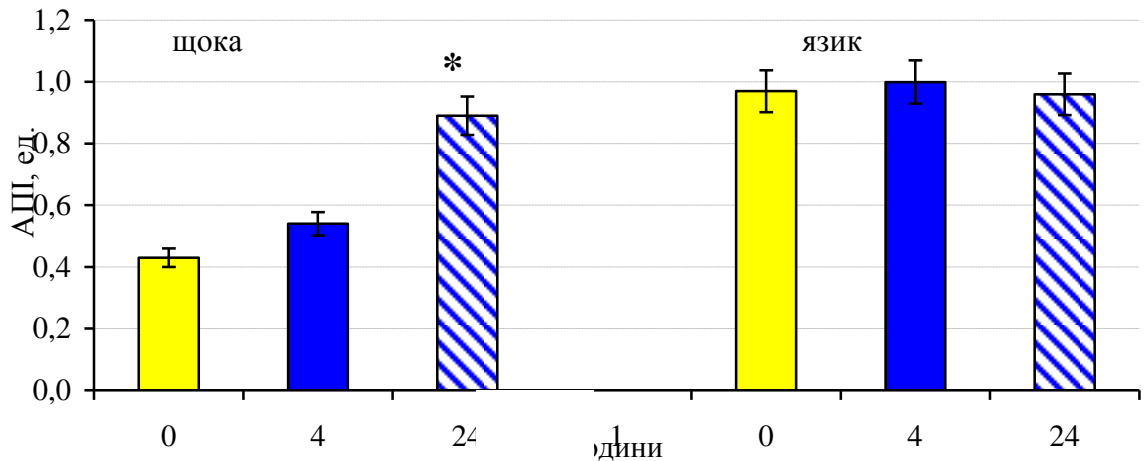


Рис. 34. Вплив літохолової кислоти на індекс АПІ в СОПР щурів.
Примітка: * - $p < 0,001$.

В табл. 22 представлені результати визначення біохімічних маркерів запалення і антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів після аплікацій на слизову ЛХК. Як видно з цих даних, рівень МДА має тенденцію до зниження, що можна пояснити достовірним збільшенням активності антиоксидантного ферменту каталази. Ця обставина визначає те, що індекс АПІ достовірно збільшений в усі терміни дослідження після аплікації ЛХК. Локальна дія літохолової жовчної кислоти позначається на общесоматичному статусі тварин, про що свідчить достовірне збільшення в сироватці крові одного з біохімічних маркерів запалення - активності еластази.

**Вплив літохолової кислоти на біохімічні маркери запалення
і антиоксидантного захисту в сироватці крові щурів**

показники	Час після аплікації ЛХК		
	0 годин	4 години	24 години
МДА, мкмоль/л	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,01 p>0,05	0,13 ± 0,01 p>0,05
Каталаза, мкат/л	0,08 ± 0,01	0,10 ± 0,01 p>0,05	0,11 ± 0,01 p<0,05
Індекс АПІ, од.	5,00 ± 0,22	7,14 ± 0,33 p<0,05	8,46 ± 0,46 p<0,001
Еластаза, мк-кат/л	254,8 ± 13,1	293,0 ± 14,2 p>0,05	302,1 ± 18,7 p<0,05

Таким чином, проведені нами дослідження вказують на двоїстий характер впливу жовчних кислот на СОПР: з одного боку, вони активують запальні процеси, а з іншого, - індукують активацію захисних систем, в даному випадку, антиоксидантної системи. Можливо, ці відмінності в характері біологічної дії жовчних кислот можуть залежати від їх природи або концентрації.

Однак, істотні відмінності в характері дії на СОПР дисбіозу, гепатиту і ЛХК вказують на те, що в механізмі патогенної дії дисбіозу і гепатиту лежить інший фактор. Можливо це ліпополісахарид.

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ КИШКОВОГО ЕНДОТОКСИНА ЛІПОПОЛІСАХАРИДА НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Дем'яненко С.О., Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Левицький А.П., Лепський В.В.

Загальновідомо, що розвиток і перебіг патологічних процесів в слизовій оболонці порожнини рота залежить як від загального стану організму, так і від впливу на слизову оболонку різних мікробних токсинів. Отже, вивчення біохімічних процесів в тканинах слизової оболонки порожнини рота при впливі на неї мікробних токсинів дозволить підійти до розуміння деяких аспектів патогенезу захворювань, їх лікування та профілактики.

З усіх мікробних токсинів найбільш активним є кишковий ендотоксин.

Кишковий ендотоксин є ліпополісахарид (ЛПС), утворений грам-негативними бактеріями і синьо-зеленими водорослями, що міститься в їх мембрані і звільняються при їх відмиранні (Яковлев М.Ю., 2003). ЛПС має надзвичайно широкий спектр біологічної дії на клітини і весь організм, стимулюючи функцію лейкоцитів та інших клітин сполучної тканини.

Біохімічні порушення в слизовій оболонці порожнини рота при системній ендотоксінемії

Метою цієї серії досліджень було визначення рівня біохімічних маркерів запалення в слизовій порожнини рота в динаміці відтворення системної ендотоксінемії, котра моделювалася шляхом в / м'язового введення малих (6,6 мкг/кг) і великих (200 мкг/кг) доз ліпополісахариду, виділеного з *E. coli*.

Експериментальні дослідження були проведені на 90 щурах самицях лінії Вістар віком 13 місяців (середня маса (290±82 г). Для відтворення ендотоксінемії використовували ЛПС з *E. coli* 0111:В4 (препарат фірми "Sigma", США, з активністю 600 од/мкг). Низька (6,6 мкг/кг) і висока (200 мкг/кг) дози ліпополісахариду вводилися тваринам внутрішньом'язово щодня протягом 14 днів. Умертвіння тварин здійснювали через 1, 3, 7 і 14 днів від початку введення (на 2-й, 4-й, 8-й і 15-й дні досліду).

Для дослідження забирали слизову оболонку щоки, язика, сироватку крові і тканину печінки. У гомогенатах слизової оболонки порожнини рота (щока, язик) визначали рівень біохімічних маркерів запалення: концентрацію МДА, ЗПА, активність уреазі (біохімічний маркер мікробного обсіменіння) і лізоциму (показник неспецифічного імунітету).

На рис. 35 представлені результати визначення концентрації МДА в слизовій оболонці щоки щурів, яким робили ін'єкції ЛПС в малій (6,6 мкг/кг) і у великій (200 мкг/кг) дозах. У більшості випадків виявилось, що введення ЛПС проявляє певну тенденцію до збільшення рівня цього маркера запалення. Однак

в ряді випадків це збільшення недостовірне, ступінь збільшення незначна (5-20%) і, найцікавіше, відсутня залежність "доза-ефект".

Навпаки, досліджений другий маркер запалення – загальна протеолітична активність (ЗПА), істотно і дозозавісно зростає в слизовій щоки щурів, які отримували ЛПС (рис. 35).

Аналогічна ситуація спостерігається і в слизовій язика щурів, які отримували ЛПС (рис. 37 і 38). Правда, в цій тканини збільшення рівня МДА в усі терміни було статистично достовірне, хоча і відсутня залежність "доза-ефект".

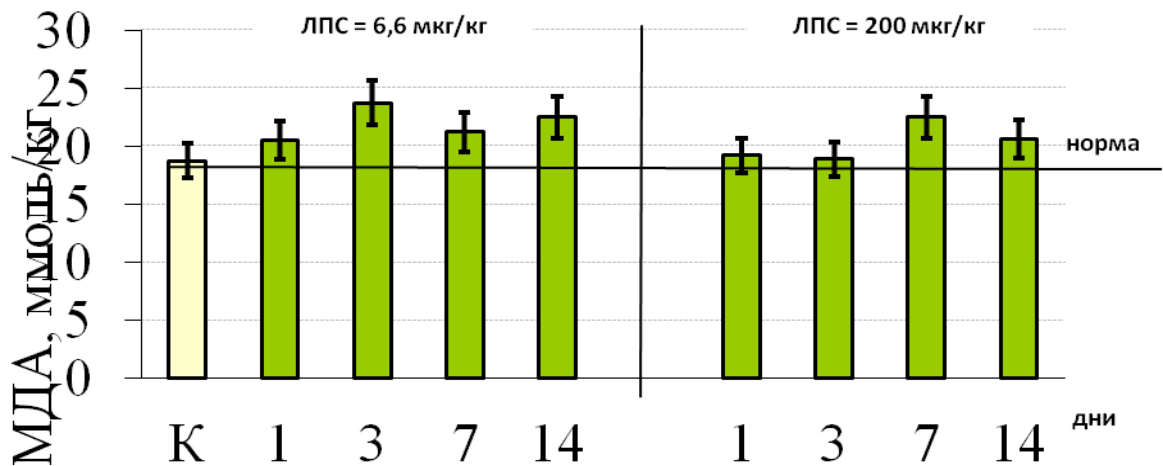


Рис. 35. Вміст МДА в слизовій щоки щурів з системної ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – тривалість введення ЛПС.

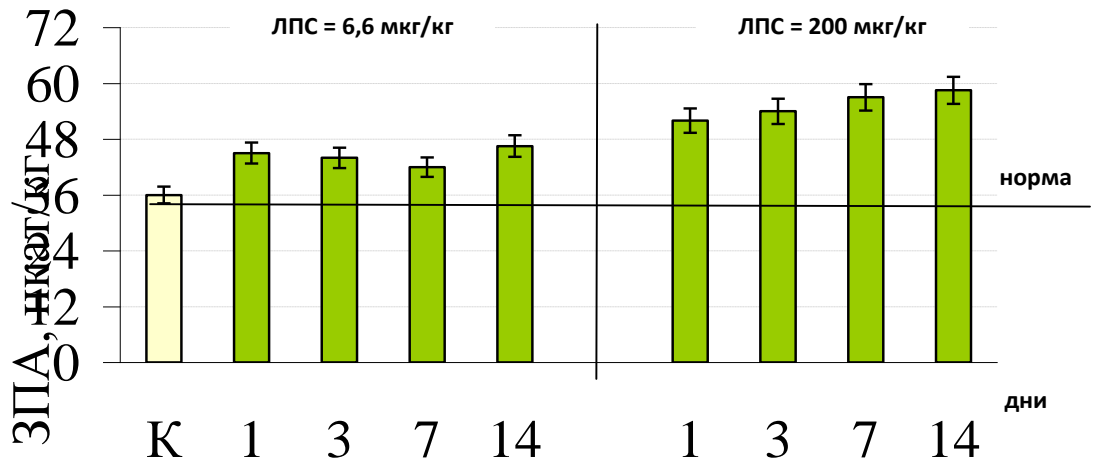


Рис. 36. Загальна протеолітична активність слизової щоки щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – тривалість введення ЛПС.

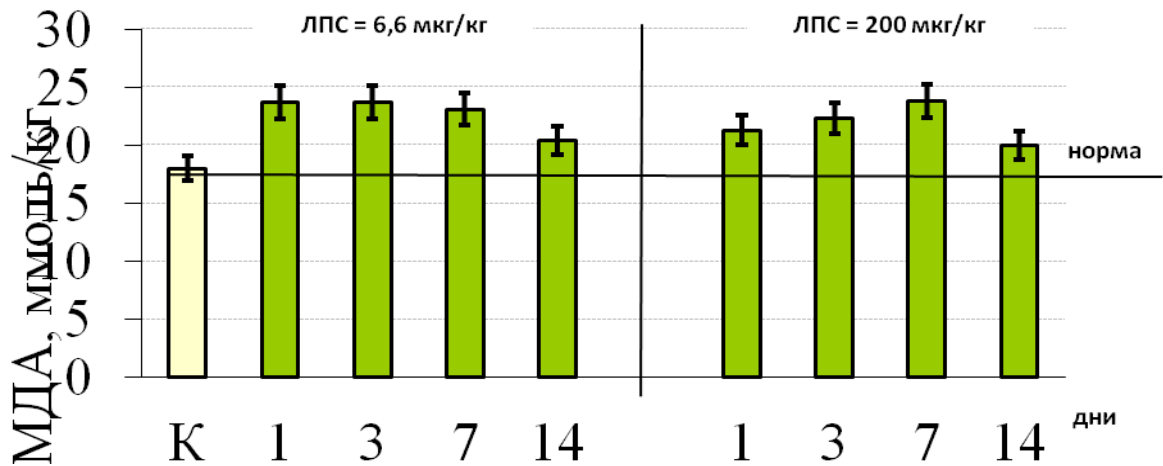


Рис. 37. Вміст МДА в слизовій язика щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – тривалість введення ЛПС.

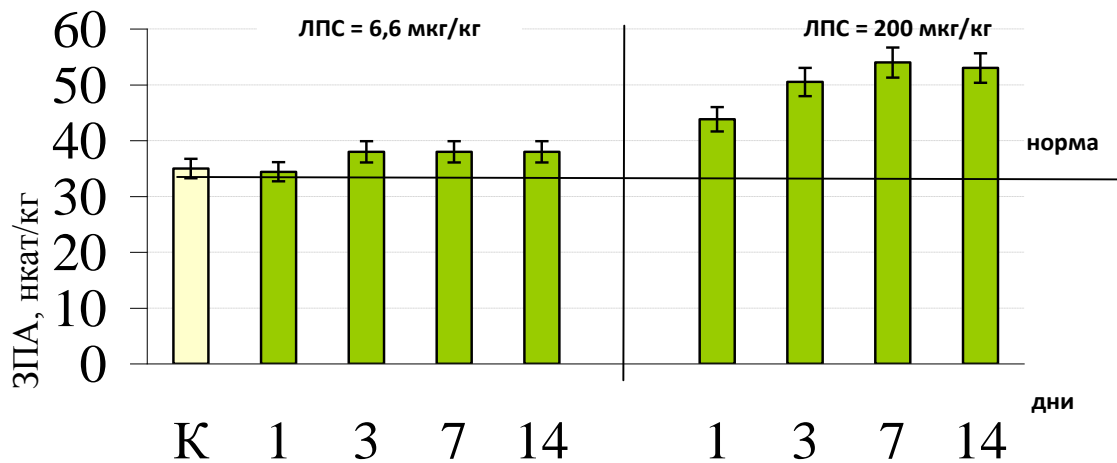


Рис. 38 Загальна протеолітична активність в слизовій язика щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – тривалість введення ЛПС.

Як видно з представлених на рис. 37 даних рівень ЗПА в слизовій оболонці язика збільшується достовірно лише у щурів, які отримували ЛПС у великій дозі, причому ступінь збільшення становить майже 60 %. Нам здається, що ці результати можна оцінювати як свідчення прозапальної дії кишкового ендотоксину щодо слизової порожнини рота. Однак, відмінність в характері впливу ЛПС на два різних маркера запалення - МДА і ЗПА, можливо, слід пояснити тим, що перший маркер – це індикатор процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, у якого головна функція – бактерицидна (Афанасьєва В.В. та ін. 2009). Другий біохімічний маркер – ЗПА є стимулятором процесів транслокації бактерій, оскільки збільшує проникність гісто-гематичних бар'єрів. Крім того, протеоліз – це один з факторів мікробної агресії, так як забезпечує протеолітичне руйнування антимікробних факторів білкової природи (імуноглобулінів, лізоциму та ін.) (Новик Г.И., Оборін 2009).

Можливо, що ЛПС активує саме цей механізм інфекційного процесу, підвищуючи проникність бар'єрів, посилюючи транслокацію бактерій і знижуючи антимікробний потенціал слизової оболонки порожнини рота.

Збільшення концентрації ЛПС в крові при дисбактеріозі може бути тригером, який забезпечує інфікування і розвиток септичного запалення (Ликова та інших., 1999). Раніше ми спостерігали розвиток запалення в слизовій оболонці порожнини рота при моделюванні кишкового дисбактеріозу.

В табл. 23 представлені результати визначення в слизовій щоки щурів активності уреази, лізоциму і розраховані на підставі цих даних показники ступеня дисбіозу СОПР після моделювання системної ендотоксинемії шляхом внутрішньом'язового введення ЛПС. Як видно з цих даних, ЛПС у великих дозах (200 мкг/кг) знижує активність уреази, а отже, знижує мікробну забрудненість слизової щоки, причому відбувається це не дивлячись на різке зниження активності лізоциму.

Таблиця 23

**Активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій щоки щурів
при системній ендотоксинемії**

Номер групи	Добова доза ЛПС, мкг/кг	Термін введення, доба	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступень дисбіоза, од.
1	0	0	0,717 ± 0,100	395 ± 41	1,00 ± 0,10
2	6,6	1	0,725 ± 0,090	378 ± 50	1,05 ± 0,13
3	6,6	3	0,739 ± 0,080	352 ± 48	1,16 ± 0,16
4	6,6	7	0,819 ± 0,100	329 ± 38	1,37 ± 0,19
5	6,6	14	0,990 ± 0,090	270 ± 50	2,03 ± 0,21 p<0,05
6	200,0	1	0,455 ± 0,104	186 ± 9 p<0,05	1,36 ± 0,15 p<0,05
7	200,0	3	0,510 ± 0,120	171 ± 38 p<0,05	1,65 ± 0,17 p<0,05
8	200,0	7	0,530 ± 0,120	103 ± 29 p<0,05	2,85 ± 0,22 p<0,05
9	200,0	14	0,298 ± 0,081 p<0,05	92 ± 22 p<0,01	1,83 ± 0,19 p<0,05

Примітка. p – показник достовірності відмінностей з групою № 1 (інтактні).

Аналогічні результати для слизової язика представлені в табл. 24, з якої видно, що ЛПС знижує активність уреазы (а, отже, мікробну забрудненість) і дуже сильно - активність лізоциму. Наслідком різкого зниження рівня лізоциму є значне збільшення ступеня дисбіозу в слизовій язика, максимально виражене при великій дозі ЛПС.

В табл. 25 представлені результати визначення в слизовій щоки щурів, які отримували ЛПС (внутрішньом'язово), активності каталази та показник АП. Вони свідчать про те що, великі дози ЛПС викликають достовірне зниження активності антиоксидантного ферменту каталази (в межах 10-15%). Однак

показник АПІ, хоча і знижується (в межах 15-25%), проте через великі індивідуальні розкиди у всіх випадках $p > 0,05$.

Таблиця 24

Активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіоза в слизовій язика щурів при системній ендотоксинемії

Номер групи	Добова доза ЛПС, мкг/кг	Термін введення, доба	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/ кг	Ступінь дисбіоза, од.
1	0	0	$1,52 \pm 0,13$	195 ± 27	$1,00 \pm 0,15$
2	6,6	1	$1,52 \pm 0,19$	80 ± 19 $p < 0,05$	$1,24 \pm 0,15$
3	6,6	3	$1,60 \pm 0,16$	65 ± 16 $p < 0,05$	$3,18 \pm 0,31$ $p < 0,01$
4	6,6	7	$1,24 \pm 0,15$	74 ± 17 $p < 0,05$	$2,15 \pm 0,20$ $p < 0,05$
5	6,6	14	$1,26 \pm 0,27$	56 ± 15 $p < 0,01$	$2,86 \pm 0,26$ $p < 0,01$
6	200,0	1	$1,13 \pm 0,14$	39 ± 12 $p < 0,001$	$3,70 \pm 0,35$ $p < 0,001$
7	200,0	3	$1,35 \pm 0,28$	33 ± 14 $p < 0,001$	$5,23 \pm 0,54$ $p < 0,001$
8	200,0	7	$1,14 \pm 0,24$	19 ± 6 $p < 0,001$	$9,79 \pm 1,05$ $p < 0,001$
9	200,0	14	$1,24 \pm 0,13$ $p < 0,05$	17 ± 5 $p < 0,001$	$9,31 \pm 0,96$ $p < 0,001$

Примітка. p – показник достовірності відмінностей з групою № 1 (інтактні).

Таблиця 25

Активність каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ в слизовій щоки щурів при системній ендотоксинемії

Номер групи	Добова доза ЛПС, мкг / кг	Термін введення, доба	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од
1	0	0	10,50 ± 0,48	5,28 ± 0,61
2	6,6	1	9,81 ± 0,82	4,78 ± 0,57
3	6,6	3	9,78 ± 0,87	4,08 ± 0,50
4	6,6	7	9,86 ± 0,68	4,69 ± 0,49
5	6,6	14	9,02 ± 0,34 p<0,05	4,02 ± 0,40
6	200,0	1	9,29 ± 0,59	4,80 ± 0,52
7	200,0	3	8,94 ± 0,45 p<0,05	4,68 ± 0,58
8	200,0	7	8,96 ± 0,49 p<0,05	3,99 ± 0,43
9	200,0	14	8,81 ± 0,34 p<0,05	4,32 ± 0,60

Примітка. p – показник достовірності відмінностей з групою № 1 (інтактні).

Аналогічні дані для слизової язика представлені в табл. 26. З цих даних видно, що великі дози ЛПС також достовірно знижували активність каталази (крім одного терміну - 14 діб введення ЛПС по 200 мкг/кг). Каталаза слизової язика виявилася більш чутливою до ЛПС, ніж каталаза слизової щоки: достовірне зниження активності цього ферменту відзначено вже на 7 і 14 добу ін'єкцій ЛПС в дозі 6,6 мкг/кг. В зв'язку зі зниженням активності каталази і досить незначним підвищенням вмісту МДА, показник антиоксидантного захисту (індекс АПІ) виявився практично завжди зниженим.

Таблиця 26

**Активність каталази і антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ
в слизовій язика щурів при системній ендотоксинемії**

Номер групи	Добова доза ЛПС, мкг/кг	Термін введення, доба	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	0	0	4,42 ± 0,10	2,45 ± 0,11
2	6,6	1	4,13 ± 0,13	1,75 ± 0,10 p<0,05
3	6,6	3	4,12 ± 0,11	1,74 ± 0,09 p <0,05
4	6,6	7	3,78 ± 0,18 p<0,05	1,63 ± 0,12 p<0,001
5	6,6	14	3,04 ± 0,10 p<0,01	1,50 ± 0,08 p <0,001
6	200,0	1	3,03 ± 0,19 p<0,01	1,42 ± 0,11 p<0,001
7	200,0	3	3,63 ± 0,37 p<0,05	1,60 ± 0,13 p<0,01
8	200,0	7	3,98 ± 0,14 p<0,05	1,67 ± 0,10 p<0,05
9	200,0	14	4,26 ± 0,14	2,03 ± 0,11 p<0,05

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з групою № 1 (інтактні).

Для з'ясування питання про можливу участь печінки в патогенезі дисбіотичних і ендотоксичного порушень в слизовій порожнини рота, було проведено вивчення стану печінки щурів після моделювання системної ендотоксинемії шляхом тривалих введеннь малих і великих доз ЛПС (внутрішньом'язово).

Відповідні дані представлені на рис. 39-42 і в табл. 27.

На рис. 39 представлені результати визначення концентрації в печінці одного з маркерів запалення – малонового діальдегіда. Вони свідчать про те, що

ЛПС викликає істотне підвищення рівня МДА, причому, чим більше введена доза ендотоксину, тим вище його рівень і раніше настає підвищення.

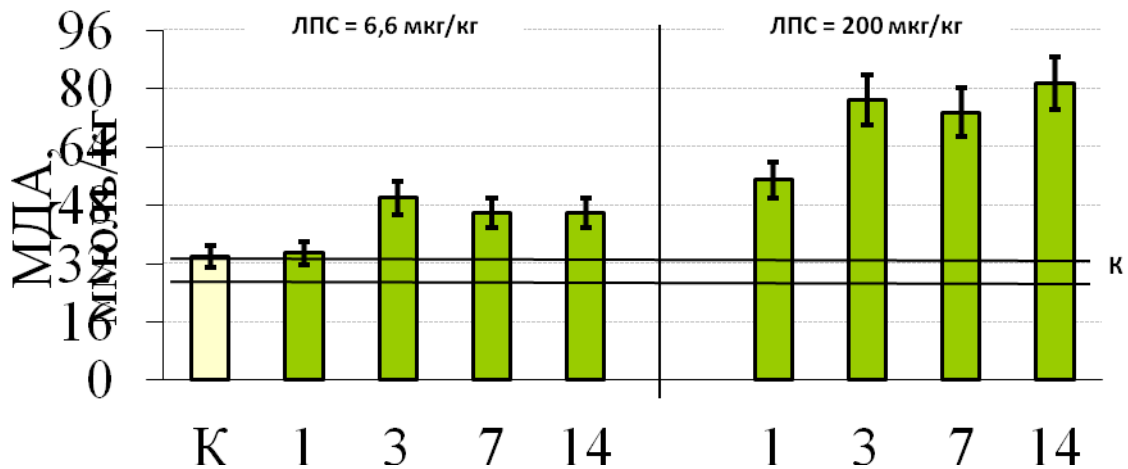


Рис. 39. Вміст МДА в печінці щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – число днів введення ЛПС.

На рис. 40 представлені результати визначення ще одного маркера запалення – ЗПА. Рівень ЗПА також підвищується в залежності від дози і терміну введення ЛПС.

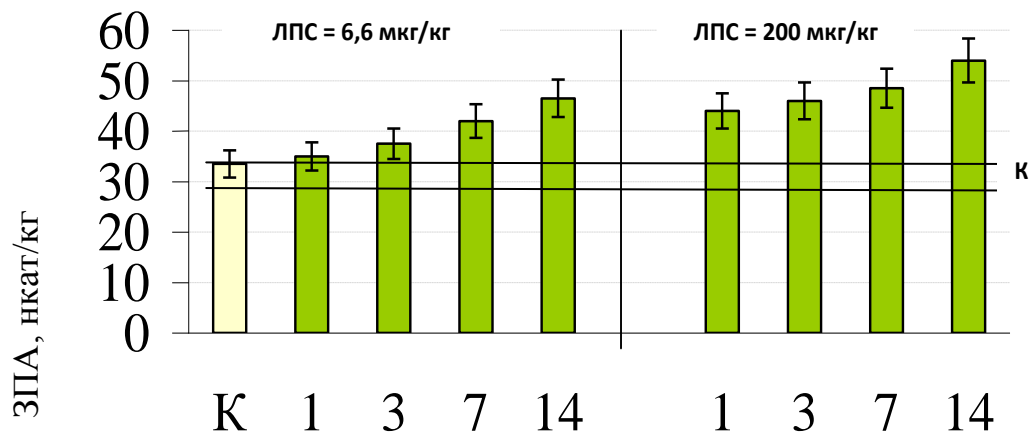


Рис. 40. Загальна протеолітична активність печінки щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – число днів введення ЛПС.

Характер зміни показників двох обраних нами маркерів запалення свідчить про те, що ЛПС викликає розвиток в тканини печінки запально-дистрофічного процесу.

Своєрідно реагує на введення ЛПС фермент лужна фосфатаза (ЛФ), яка відображає більшою мірою стан жовчовидільної системи (Ковальчук та ін., 2000). Активність цього ферменту різко збільшується і в тканини печінки і в сироватці крові (табл. 27) В перший же день введення ЛПС незалежно від дози в діапазоні 6,6 - 200 мкг/кг.

Таблиця 27

**Рівень печінкових маркерів в сироватці крові щурів при системній
ендотоксинемії (M±m)**

Номер групи	Групи	Білірубін, мкмоль/л	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
1	Контроль (інтактні)	2,52 ± 0,44	0,133 ± 0,018	0,89 ± 0,07
2	ЛПС, 6,6 мкг/кг, 1 день	2,49 ± 0,74 p>0,8	0,141 ± 0,023 p>0,8	2,10 ± 0,2p <0,001
3	ЛПС 6,6 мкг/кг, 3 дні	1,77 ± 0,50 p>0,1	0,144 ± 0,029 p>0,5	1,07 ± 0,09 p> 0,05
4	ЛПС, 6,6 мкг/кг, 7 днів	1,81 ± 0,39 p>0,05	0,135 ± 0,024 p> 0,9	1,00 ± 0,10 p> 0,1
5	ЛПС, 6,6 мкг/кг, 14 днів	2,65 ± 0,10 p> 0,5	0,220 ± 0,030 p <0,05	1,52 ± 0,14 p <0,05
6	ЛПС, 200 мкг/кг, 1 день	2,73 ± 0,59 p> 0,6	0,145 ± 0,025 p> 0,5	1,83 ± 0,18 p <0,01
7	ЛПС, 200 мкг/кг, 3 дні	2,49 ± 0,43 p> 0,8	0,165 ± 0,029 p> 0,3	0,95 ± 0,06 p> 0,3
8	ЛПС, 200 мкг/кг, 7 днів	3,70 ± 0,61 p> 0,05	0,201 ± 0,046 p> 0,1	1,32 ± 0,06 p <0,01
9	ЛПС, 200 мкг/кг, 14 днів	2,73 ± 0,35 p> 0,5	0,137 ± 0,022 p> 0,7	1,04 ± 0,09 p> 0,1

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з групою № 1 (контроль).

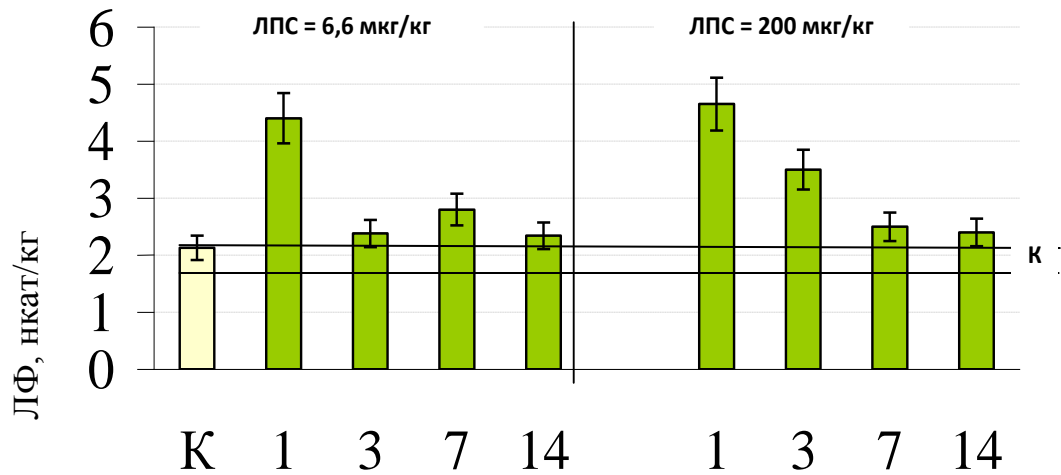


Рис. 41 Активність ЛФ в печінці щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – число днів введення ЛПС.

Слід зазначити, що класичні печінкові маркери – білірубін і АЛТ майже не відреагували на введення ЛПС (табл. 27), що може свідчити про нечутливості гепатоцитів до ЛПС. Мабуть, ЛПС збуджує непаренхіматорні клітини печінки, за рахунок яких і спостерігається зростання рівня маркерів запалення.

Треба також відзначити і ту обставину, що ЛПС не пригнічує захисні системи організму, про що може свідчити майже незмінний рівень каталази в печінці щурів, які отримували ендотоксин (рис. 42).

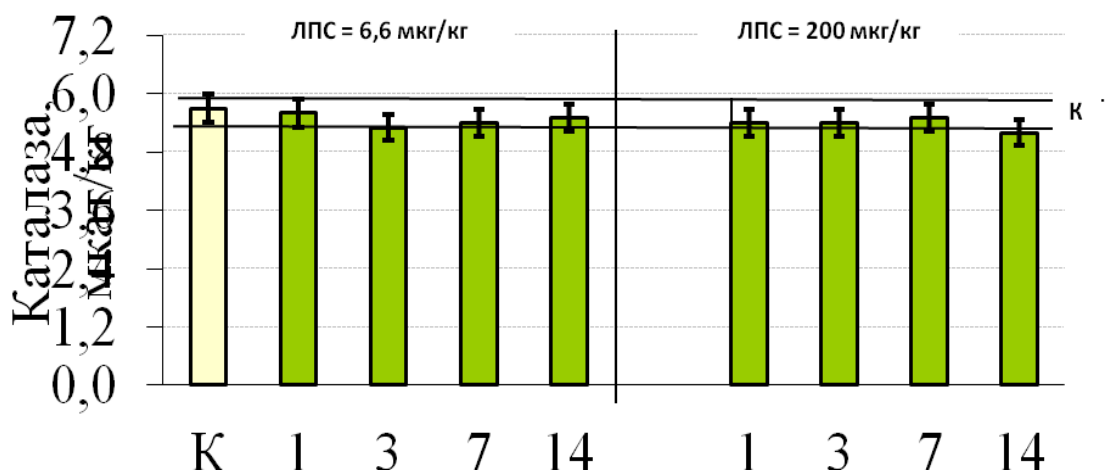


Рис. 42. Активність каталази в печінці щурів при системній ендотоксинемії: до – контроль; 1, 3, 7 і 14 – число днів введення ЛПС.

Вплив місцевого впливу ліпополісахариду на слизову оболонку порожнини рота

У попередньому підрозділі було показано, що при внутрішньом'язовому введенні ЛПС, він не викликає істотної зміни змісту МДА в СОПР навіть при великих дозах препарату (200 мкг/кг). При великих дозах ЛПС знижується активність лізоциму, проте рівень мікробного обмінення слизової практично не змінюється (про що свідчить практично незмінна активність уреаз).

Спостережувані біохімічні зміни в СОПР при внутрішньом'язовому введенні ЛПС можуть бути наслідком вторинних реакцій з боку інших органів, перш за все, печінки, ретикуло-ендотеліальна система якої чуйно реагує на присутність в крові ЛПС (Пермяков і ін., 1989; Созінов, 2002). Наші попередні дані свідчать про це.

Тому було вирішено досліджувати прямий вплив ЛПС на СОПР. Для цього були приготовані гелі на основі натрієвої солі карбоксиметилцелюлози (КМЦ), що містять 10, 20 або 30 мкг/мл ЛПС. У роботі було використано 35 щурів лінії Вістар (самці, вік 14 місяців), яким наносили на СОПР по 1 мл гелю. Через 1 годину і 4 години тварин умертвляли, відсікали слизову щоки і язика та отримували сироватку крові. В гомогенатах тканин і сироватці визначали вміст МДА, активність уреаз, еластази, лізоциму і каталази. Відповідні дані представлені на рис. 42-49.

Вони свідчать про те що рівень МДА збільшується достовірно (рис. 43) лише при аплікації на слизову оболонку щоки низької концентрації ЛПС (10 мкг/мл). Так при аплікації на слизову оболонку щоки вже через 1 годину в ній відбувається посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, про що свідчить достовірне збільшення вмісту малонового діальдегіду. Зміст малонового діальдегіду залишається достовірно високим і через 4 години після аплікації. Навпаки, активність еластази зростає зі збільшенням дози ЛПС. Збільшення активності еластази в слизовій оболонці щоки залежить і від часу впливу ліпополісахариду на слизову оболонку ротової порожнини.

На рис. 44 показані зміни активності уреаз і лізоциму в слизовій щоки щурів після аплікації гелю з ЛПС. ЛПС викликає збільшення мікробного обмінення слизової, про що свідчить збільшення активності уреаз, причому в зворотній залежності від дози ЛПС. Слід зазначити, що при внутрішньом'язовому введенні тваринам ЛПС малі дози (6,6 мкг/кг) надавали значний вплив на активність уреаз і лише великі дози (200 мкг/кг) викликали деяке зниження (табл. 27).

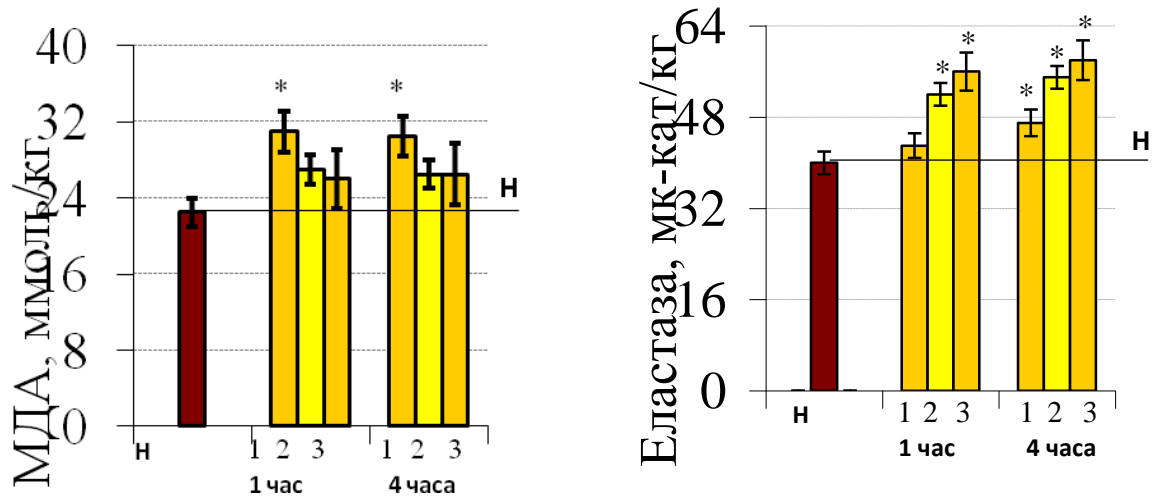


Рис. 43. Вплив аплікації гелю ЛПС на вміст МДА і активність еластази слизової щочки щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл).

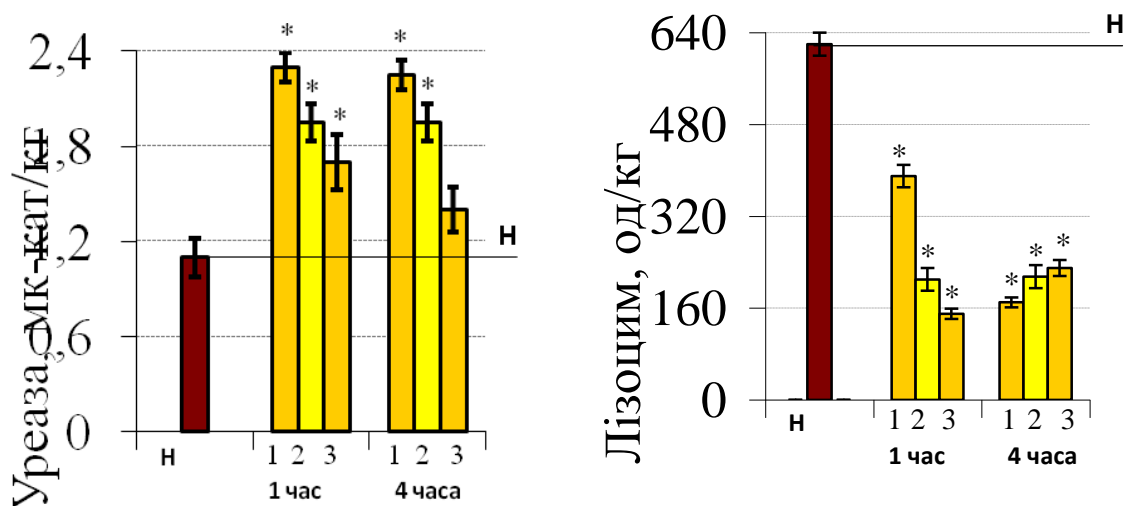


Рис. 44. Вплив ЛПС на активність уреазі і лізоцима в слизовій щочки щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл).

Найбільш значні зміни спостерігаються в відношенні лізоциму, активність якого дозозависимо знижується вже в першу годину після аплікації ЛПС (зниження в 4 рази!). Подібне зниження при внутрішньом'язовому введенні спостерігалось лише після великих доз ЛПС (200 мкг/кг).

Аплікації гелю ЛПС на слизову ротової порожнини не викликають суттєвих змін активності каталази - ферменту антиоксидантного захисту. Знижується лише індекс АПІ як наслідок збільшення концентрації МДА (рис. 45).

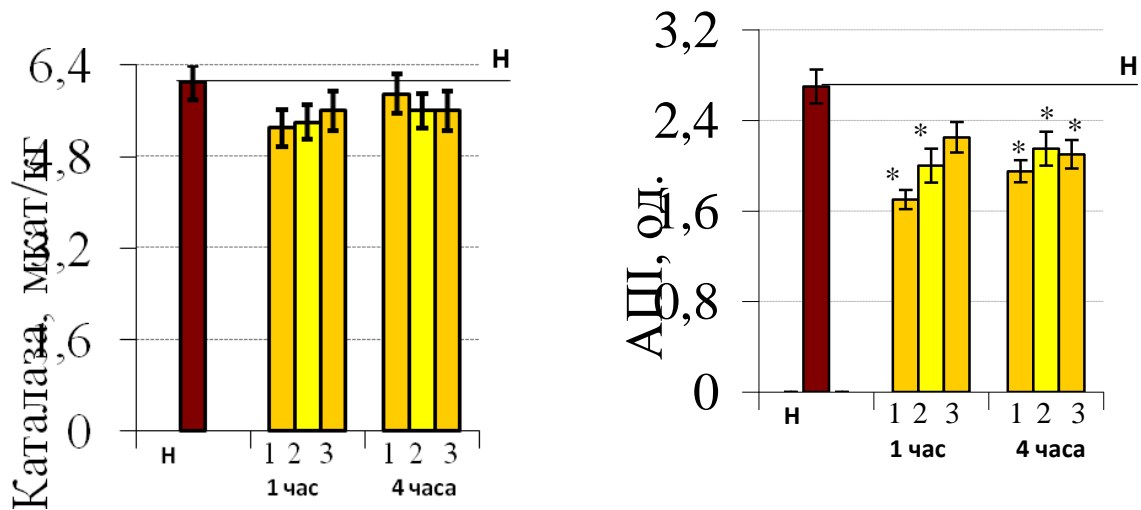


Рис. 45. Вплив ЛПС на активність каталази і індекс АЩ в слизовій щоки щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг / мл).

На рис. 46 представлені результати визначення маркерів запалення в слизовій язику щурів після аплікації гелю ЛПС. З наведених даних видно, що ЛПС викликає достовірне збільшення вмісту МДА, причому як і в слизовій щоки, в зворотній залежності від дози ЛПС. Так через 1 годину після аплікації вміст малонового діальдегіду в слизовій оболонці язику зростає майже в 2 рази по відношенню до показника у контрольних тварин. Аналогічні показники відзначаються і через 4 години після аплікації.

Активність фермента еластази в слизовій язику під впливом ліпополісахариду змінюється незначно. Лише велика концентрація (30 мкг/мл) після 4-х годин аплікації достовірно підвищує рівень запалення.

На рис. 47 показано вплив аплікацій ЛПС на активність уреазі і лізоциму в слизовій язику. Як і в слизовій щоки, в слизовій язику знижується активність лізоциму, причому зниження прямо залежить від дози і часу введення ЛПС. Так аплікації гелю в дозі 20 мкг/мл ліпополісахариду на слизову оболонку призводять до зниження в ній активності лізоциму в 2 рази по відношенню до даних при аплікаціях гелю 10 мкг/мл. При впливі на слизову оболонку язику геля з ліпосахарідом в концентрації 30 мкг/мл активність лізоциму знижується в 2,5 рази як по відношенню до контрольних тварин так і по відношенню до тварин, яким робили аплікації гелем з концентрацією ліпополісахариду 10 мкг/мл. Навпаки, активність уреазі в слизовій язику має явну тенденцію до зниження зі збільшенням дози ЛПС і часу контакту останнього зі слизовою.

Як видно з рис. 48, ЛПС практично не впливає на активність каталази, хоча індекс АЩ знижується (за рахунок збільшення концентрації МДА при дії малих доз ЛПС).

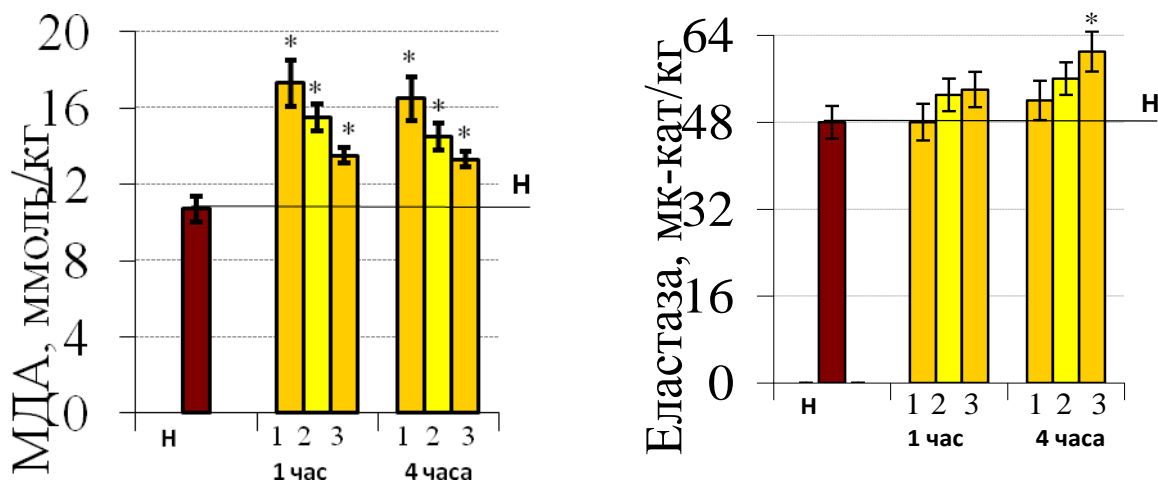


Рис. 46. Вплив ЛПС на рівень маркерів запалення в слизовій язика щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл).

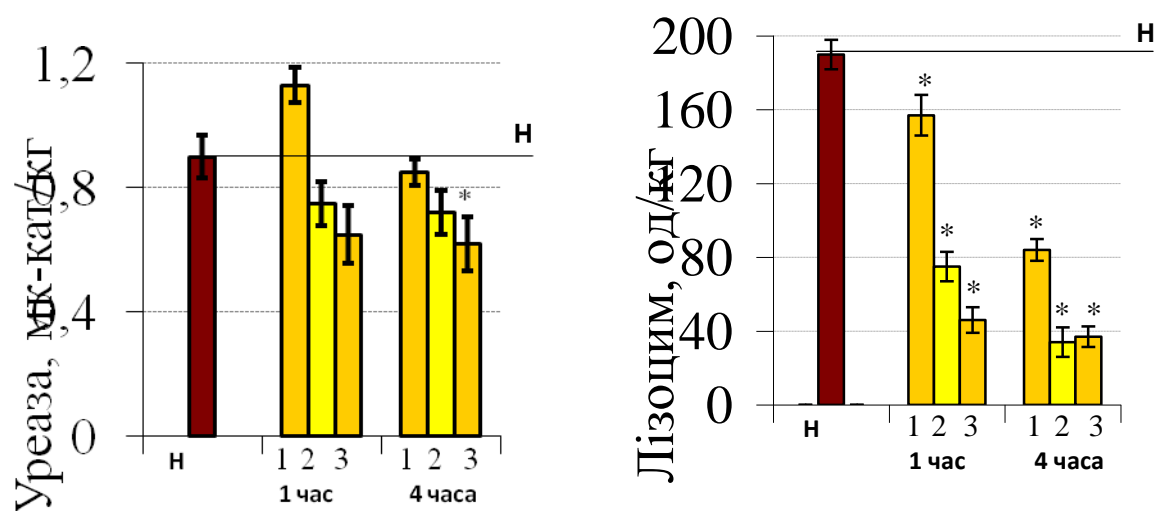


Рис. 47. Вплив ЛПС на активність уреазі і лізоцима в слизовій язика щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл).

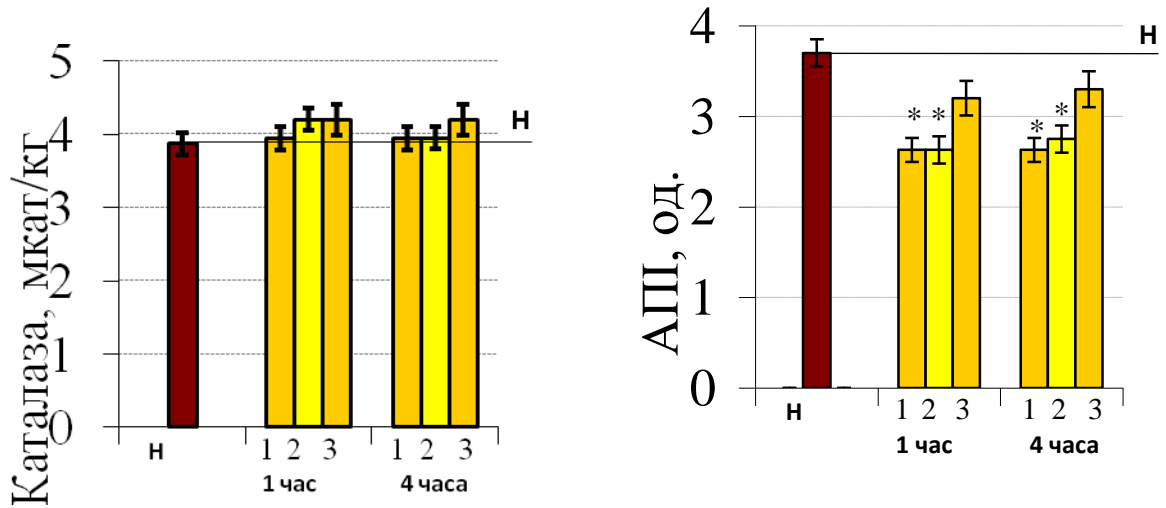


Рис. 48. Вплив ЛПС на активність каталази і індексу АІП в слизовій язику щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл).

Цікаво було відзначити, що локальне введення ЛПС у вигляді аплікацій на слизову порожнину рота впливає на стан всього організму. Це, як правило, знаходить своє відображення в біохімічних показниках крові.

Результати визначення в сироватці крові рівня маркерів запалення (МДА і еластази) після аплікацій гелю з ЛПС представлені на рис. 49. Як видно з цих даних, в сироватці крові достовірно збільшується (в 2 рази) концентрація МДА, особливо через 4 години після аплікації.

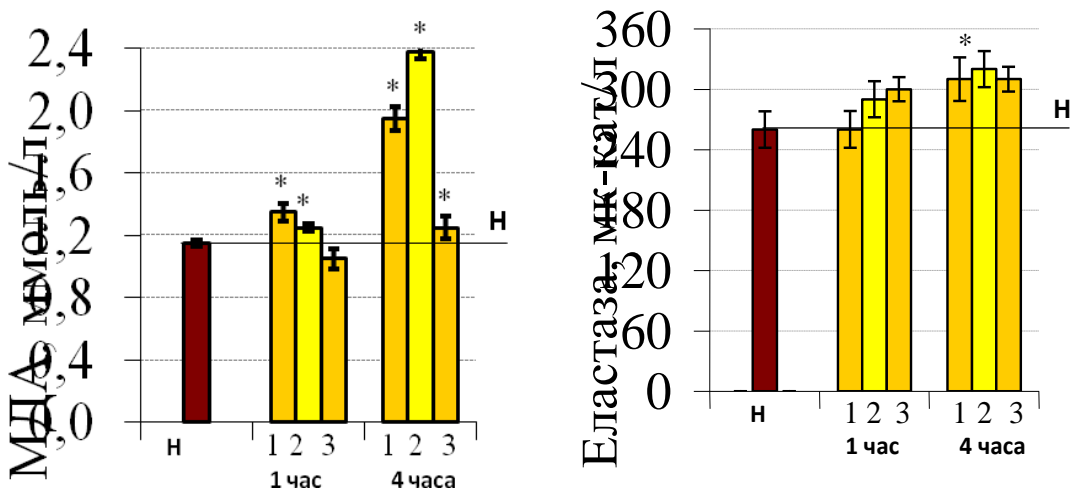


Рис. 49. Вплив аплікацій гелю ЛПС на рівень маркерів запалення в сироватці крові щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл; * - $p < 0,05$).

Активність еластази в сироватці крові щурів також має тенденцію до збільшення, однак через 4 години після аплікації не виявлено суттєвих відмінностей у дії різних доз ЛПС.

Результати визначення активності уреазі і лізоциму в сироватці крові щурів після аплікації ЛПС представлені на рис. 50. Перш за все треба відзначити значне, і у всіх випадках достовірне, зниження рівня мікробного обміненія, про що свідчить зниження в 1,5-2 рази активності уреазі. Активність лізоциму також знижена, проте у всіх випадках не має достовірних відмінностей.

Таким чином, аплікації ЛПС виявляють різноспрямовану дію на рівень уреазі: знижують його в слизовій язику і в крові, однак підвищують

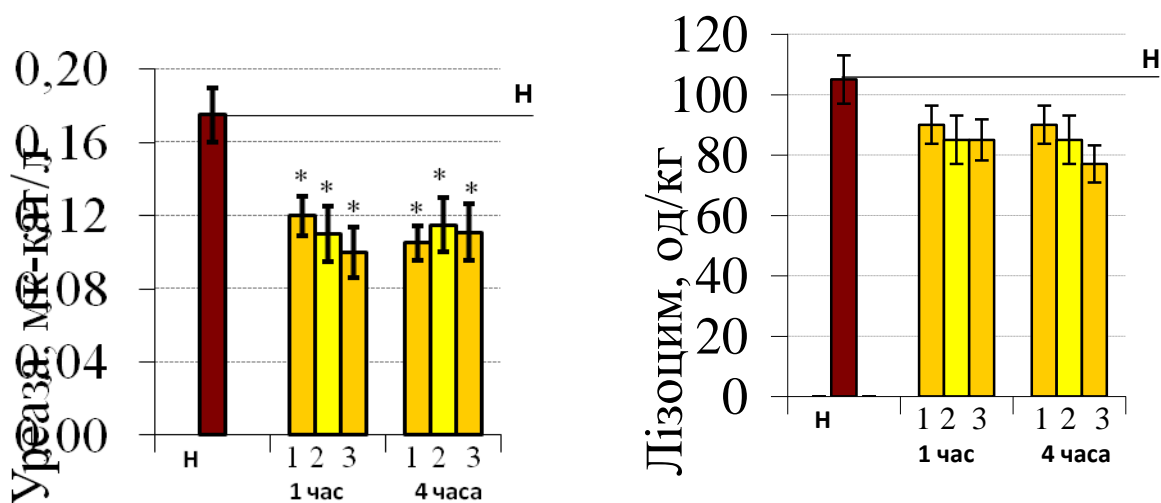


Рис. 50. Вплив аплікацій гелю ЛПС на активність уреазі і лізоциму в сироватці крові щурів (Н - норма, 1, 2 і 3 - концентрація ЛПС 10, 20 і 30 мкг/мл; * - $p < 0,05$).

в слизовій щоки. Ці зміни уреазної активності не пов'язані зі змінами активності лізоциму, яка практично завжди знижується при дії ЛПС.

Проведені нами дослідження впливу ЛПС на стан СОПР показують, що характер його впливу в значній мірі залежить від способу введення ендотоксину: при внутрішньом'язовому введенні в СОПР мало змінюється вміст МДА, активність уреазі, каталази і протеаз, лише при високій концентрації ЛПС починають проявлятися прозапальні ефекти кишкового ендотоксину.

Аплікації ЛПС на СОПР чинять більш виражену прозапальну дію на слизову щоки і більш слабку на слизову язику. Ці відмінності можуть вказувати на значні морфо-функціональні відмінності слизових оболонок цих двох тканин, що слід враховувати при розробці способів лікування стоматитів.

Найбільш цікавим, з нашої точки зору, є здатність аплікації ЛПС на СОПР знижувати ступінь бактеріємії, яка завжди має місце при підвищеній

транслокації бактерій. Не виключено, що при аплікації бактеріальний ліпополісахарид дуже легко надходить в системний кровообіг і активує лейкоцити, які продукують активні форми кисню і інші речовини, які мають антимікробну дію та знижують ступінь бактеріємії.

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що серед факторів, що лежать в основі ураження слизової оболонки порожнини рота, важливу роль відіграє кишковий ендотоксин ліпополісахарид.

Кількість кишкового ендотоксину істотно зростає не тільки при порушенні антимікробної функції печінки, а й при локальному його утворенні Грам-негативними бактеріями.

РОЗДІЛ 8

ВПЛИВ ПРЕБІОТИКІВ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИСБІОЗІ І ГЕПАТИТІ

Демяненко С.О., Макаренко О.А., Скиба В.Я., Левицький А.П., Седлецька А.О.

В останні роки отримані значні успіхи в розробці патогенетичних засобів для профілактики і лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота. Перспективними в цьому відношенні є методи і пребіотики, які знижують ступінь дисбіозу, і тим самим надають лікувально-профілактичний ефект. Пребіотики, як харчові речовини і лікувально-профілактичні препарати, з кожним роком використовуються все більше і більше, в тому числі, і в стоматології (Левицький А.П. та ін., 2008).

У попередніх дослідженнях нами була досліджена роль дисфункції порушень кишечника і слизової оболонки ротової порожнини в патогенезі запально-дистрофічних процесів в СОПР. Повідомляється, що представлені матеріали, що свідчать про дисфункції порушень в розвитку гепатобіліарної патології.

Препарати-пребіотики, як стимулятори росту пробіотичної мікрофлори, володіють антидисбіотичними властивостями, тому ми вважали за доцільне випробувати їх дію при моделюванні дисбіозу і гепатиту у білих щурів. В якості пребіотиків ми обрали три представника цього класу сполук: інουλін

(поліфруктозид) з коренів цикорію; КальЦикор, фруктоолігосахариди (ФОС) і цитрат кальцію; і Біокорн ("Біопшениця"), надавати пріоритет ФОС і ряд інших пребіотических речовин із зерна пшениці молочної стиглості.

Дослідження лікувально-профілактичної дії пребіотиків на слизову оболонку порожнини рота при дисбіозі.

Провівши дослідження ми встановили, що дисбіоз призводить до глибоких метаболічних порушень в слизовій оболонці порожнини рота і може бути одним з чинників розвитку стоматитів. Це вимагає проведення досліджень по вивченню корекції виявлених порушень шляхом використання патогенетичних засобів.

У першій серії ми досліджували лікувально-профілактичну дію КальЦикора і Біокорна на СОПР щурів у яких відтворювали дисбіоз за допомогою антибіотика лінкоміцина. У цій серії було використано 40 щурів лінії Вістар (самці, вік - 4 місяці). Дисбіоз викликали шляхом додавання в питну воду лінкоміцина в дозі 60 мг/кг живої маси в день протягом 5 днів. До введення антибіотика тваринам протягом двох тижнів per os вводили суспензію КальЦікора (в дозі 750 мг/кг маси). Введення КальЦікора тривало і в період прийому лінкоміцину і до 30-го дня досліда. Інша група тварин за два тижні до прийому лінкоміцину отримувала з питною водою "Біокорн" - екстракт з зерна пшениці молочної стиглості (2,6 %-ний розчин) в дозі 5 мл/кг живої маси в день (130 мг екстрактивних речовин/кг). Прийом "Біокорна" тривав два тижні до закінчення досліду.

У гомогенатах слизової оболонки щоки і язика визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), загальну протеолітичну активність (ЗПА) і активність ферментів кислої фосфатази (КФ), уреазі, лізоциму та каталази. Щодо використання відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу, а по співвідношенню активності каталази і концентрації МДА – розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

В табл. 28 представлені результати визначення рівня маркерів запалення в СОПР щурів з експериментальним дисбіозом котрі отримували КальЦикор та Біокорн.

Таблиця 28

Вплив пребіотиків "КальЦикор" і "Біокорн" на рівень маркерів запалення в слизовій оболонці порожнини рота щурів з експериментальним дисбіозом (M±m)

Досліджувані тканини і маркери	Групи тварин			
	норма, n = 10	дисбіоз, n = 10	дисбіоз + КальЦикор, n = 10	дисбіоз + Біокорн, n = 10
ССлизова оболонка щоки				

МДА, мкмоль / кг	3,99 ± 0,67	5,84 ± 0,93 p > 0,05	4,89 ± 0,55	4,34 ± 0,87
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	26,6 ± 4,7	40,9 ± 4,6 p < 0,05	27,2 ± 4,0 p1 < 0,05	30,2 ± 4,7 p1 > 0,05
Кисла фосфатаза, мк-кат/кг	6,05 ± 1,23	9,71 ± 1,16 p < 0,05	9,05 ± 2,43 p1 > 0,05	8,26 ± 1,51
Слизова оболонка язика				
МДА, мкмоль/кг	15,7 ± 1,8	19,5 ± 1,6	12,6 ± 1,7 p1 < 0,05	6,64 ± 0,50 p < 0,001 p1 < 0,001
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	40,7 ± 4,6	51,9 ± 6,3	41,2 ± 3,4 p1 < 0,05	43,8 ± 2,3
Кисла фосфатаза, мк-кат/кг	24,6 ± 2,2	36,7 ± 5,4 p < 0,05	26,6 ± 2,3 p1 < 0,05	28,2 ± 4,0

П р и м і т к и : p – показник достовірності відмінностей з "нормою"; p1 -- показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз".

Отримані нами дані відчать про те, що розвиток дисбіозу викликає у щурів істотне підвищення рівня біохімічних маркерів в слизовій щоки і явну тенденцію до підвищення в слизовій язика (для КФ - навіть достовірне). Обидва препарати пребіотиків викликають зниження рівня маркерів запалення як у слизовій щоки, так і в слизовій язика (правда, в більшості випадків p > 0,05). Істотних відмінностей у дії двох препаратів пребіотиків ми не виявили.

В табл. 29 наведені результати оцінки активності уреаз, лізоциму і ступеня дисбіозу в СОПР щурів з експериментальним дисбіозом які отримували "Кальцикор" і "Біокорн". Як видно з представлених даних, при дисбіозі в СОПР збільшується активність уреаз (проте p > 0,05) і вірогідно знижується активність лізоциму, що в кінцевому підсумку дає достовірне (p < 0,001) збільшення ступеня дисбіозу.

Таблиця 29

Вплив пребіотиків "Кальцикор" і "Біокорн" на активність уреаз, лізоциму і ступінь дисбіозу в СОПР щурів з експериментальним дисбіозом (M±m)

Досліджувані тканини і маркери	Групи тварин
--------------------------------	--------------

	норма, n = 10	дисбіоз, n = 10	дисбіоз + КальЦикор, n = 10	дисбіоз + Біокорн, n = 10
Слизова оболонка щоки				
Уреаза, мк-кат/кг	1,50 ± 0,26	1,84 ± 0,22	1,42 ± 0,23	1,19 ± 0,52
Лізоцим, од/кг	640 ± 40	450 ± 70 p <0,05	520 ± 70	540 ± 50
Ступінь дисбіозу	1,00 ± 0,10	1,76 ± 0,12 p <0,001	1,16 ± 0,02 p1 <0,01	0,94 ± 0,07 p1 <0,001
Слизова оболонка язика				
Уреаза, мк-кат/кг	1,76 ± 0,33	1,86 ± 0,18	1,79 ± 0,34	1,39 ± 0,20
Лізоцим, од/кг	210 ± 20	110 ± 20 p <0,01	210 ± 10 P1 <0,01	210 ± 20 P1 <0,01
ступінь дисбіозу	1,00 ± 0,10	2,03 ± 0,15 p <0,001	1,02 ± 0,08 p1 <0,01	0,79 ± 0,06 p1 <0,001

П р и м і т к а : p - показник достовірності відмінностей з групою "норма"; p1 - показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз".

Обидва препарати пребіотиків знижують активність уреаз (практично, до норми) і збільшують активність лізоциму (в слизовій язика – практично до норми). Обидва пребіотика усувають явище дисбіоз вслизовій оболонці порожнини рота, причому «Біокорн» більшою мірою, ніж «КальЦикор»

В табл. 30 наведені результати оцінки активності каталази і індексу АПІ в СОПР щурів з експериментальним дисбіозом, які отримували «КальЦикор» або «Біокорн».

Таблиця 30

Вплив пребіотиків «КальЦикор» і «Біокорн» на активність каталази і індекс АПІ в СОПР щурів з експериментальним дисбіозом (M±m)

Досліджувані тканини і маркери	Групи тварин
-----------------------------------	--------------

	норма, n = 10	дисбіоз, n = 10	дисбіоз + КальЦикор, n = 10	дисбіоз + Біокорн, n = 10
Слизова оболонка щоки				
Каталаза, мкат/кг	3,80 ± 0,62	2,92 ± 0,41	3,20 ± 0,63	3,33 ± 0,67
АЩ, од.	9,5 ± 0,4	5,0 ± 0,3 p < 0,001	6,5 ± 0,4 p < 0,01 p1 < 0,05	7,7 ± 0,6 p < 0,05 p1 < 0,01
Слизова оболонка язика				
Каталаза, мкат/кг	4,49 ± 0,22	3,65 ± 0,24	4,75 ± 0,23 p1 < 0,01	4,34 ± 0,06 p1 < 0,05
АЩ, од.	2,86 ± 0,10	1,87 ± 0,11	3,80 ± 0,30 p < 0,05 p1 < 0,001	6,54 ± 0,55 p < 0,001 p1 < 0,001

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з "нормою"; p1 - показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз".

З наведених даних видно, що при дисбіозі знижується активність каталази і в ще більшому ступені - показник АЩ. Обидва пребіотики підвищують активність каталази (особливо в слизовій язика) і істотно (p < 0,001) індекс АЩ.

Ці дані свідчать про те, що пребіотики впливають на стан мікробіоценозу, одночасно стимулюють і захисні системи організму (в даному випадку - антиоксидантну систему).

В табл. 31 наведені результати визначення деяких біохімічних показників сироватки крові щурів з експериментальним дисбіозом, які отримували пребіотики.

Таблиця 31

Вплив пребіотиків "КальЦикор" і "Біокорн" на біохімічні показники сироватки крові щурів з експериментальним дисбіозом (M±m)

Досліджувані показники	Групи тварин			
	норма, n = 10	дисбіоз, n = 10	дисбіоз + КальЦикор, n = 10	дисбіоз + Біокорн, n = 10

МДА, мкмоль/л	1,53 ± 0,04	1,63 ± 0,08	1,48 ± 0,08	1,53 ± 0,05
ЗПА, нкат/л	1,87 ± 0,13	2,11 ± 0,19	1,84 ± 0,16	1,76 ± 0,18
Каталаза, мкат/л	0,55 ± 0,06	0,30 ± 0,01 p<0,001	0,28 ± 0,01 p<0,001	0,35 ± 0,01 p<0,05
АЩ, од.	3,60 ± 0,12	1,80 ± 0,07 p<0,001	1,90 ± 0,06 p<0,001	2,30 ± 0,05 p<0,001 p1<0,001

Примітки: *p* – показник достовірності відмінностей з "нормою"; *p1* – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз".

Представлені в табл. 31 дані свідчать про те, що при відтворенні дисбіоза в сироватці крові щурів достовірно знижуються активність каталази і індекс АЩ. Рівень маркерів запалення (МДА і ЗПА) виявляє тенденцію до збільшення. Обидва пребіотика достовірно підвищують активність каталази і індекс АЩ, а також знижують (до норми) рівень маркерів запалення.

Дослідження ефективності пребіотиків на стан СОПР при гепатиті і дисбіозі.

У другій серії дослідів ми досліджували ефективність впливу інуліну при моделюванні токсичного гепатиту на тлі експериментального дисбіозу. Як відомо, інулін - один з найбільш ефективних природних пребіотиків, які знайшли своє застосування в харчуванні та медицині.

Експерименти були проведені на 24 білих щурах-самцях у віці 1 місяця (жива маса 50 ± 3 г). Всі щури були розділені на 3 рівні групи: 1-а – інтактні (контроль), відповідний стандартний раціон віварію протягом 22 днів; 2-а – дослідна - без інуліну, отримувала, починаючи з 13-го дня, з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 50 мг/кг живої маси протягом 5 днів; на 21-й день експерименту тваринам цієї групи внутрішньом'язово одноразово ввели гідразин гідрохлорид в дозі токсичного гепатиту; 3-я – дослідна, яка отримувала з першого дня експерименту перорально інулін з коренів цикорію в дозі 200 мг/кг живої маси (препарат «Інулін» виробництва НПА «Одеська біотехнологія», ТУ У 15.8-13903778-93-2003; висновок Міністерства охорони здоров'я України № 05.03. 02-06 / 1406 від 15.04.2003 р). Починаючи з 13-го дня досвіду тварини цієї групи введення інуліну стали отримувати з питною водою лінкоміцин в дозі 50 мг / кг протягом 5 днів. На 21-й день експерименту тваринам цієї групи ввели внутрішньом'язово гідразин гідрохлорид в дозі 100 мг / кг.

Умертвіння всіх тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом на 23-й день досвіду шляхом тотального кровопускання з серця. У гомогенатах слизової оболонки порожнини рота (СОПР), які готують з розрахунку 50 мг

тканини на 1 мл 0,05М трис-НСІ буфера рН 7,5 (використовували супернатант після центрифугування гомогенату в центрифугу PC-6 при 2500 об / хв в 30 хвилин при + 40С).

У СОПР визначали рівень маркерів запалення: концентрацію МДА, ЗПА, активність антиоксидантного ферменту каталази, активність уреазі, активність антимікробного ферменту лізоциму бактеріолітичним методом, а також концентрацію білка за методом Лоурі.

Чи по кишені активності каталази і концентрації МДА використовували антиоксидантних-прооксидантний індекс АПІ. За оцінками відносних активностей уреазі і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом Левицького та ін.

На рис. 51 надана інформації про попереднє введення пребіотику інуліну. Як видно з цих даних, введення пребіотику значно знижує підвищений при патології рівень ЗПА і особливо МДА. Останній виявляється навіть нижче показника контролю, можливо, за рахунок антиоксидантних властивостей пробіотичної мікрофлори.

На рис. 52 наведені результати визначення маркерів запалення слизової язика з поєднаним дисбіозом і гепатитом, які отримували інулін. Характер змін слизової оболонки язика рівня слизової оболонки сильнішою, ніж в слизовій оболонці щоки. Можливо, це викликано тією обставиною, що язик має більш високу мікробну забрудненість, ніж слизова щоки.

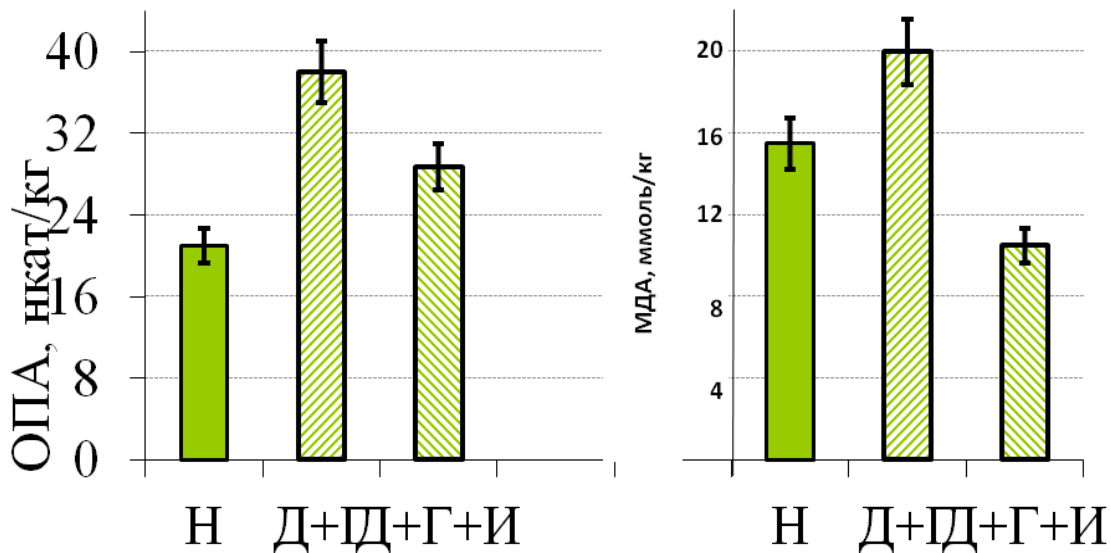


Рис. 51. Вплив інуліну на рівень маркерів запалення в слизовій щоки крис при моделюванні дисбіозу і гепатиту: Н - норма; Д + Г – дисбіоз + гепатит; Д + Р + І – дисбіоз + гепатит + інулін.

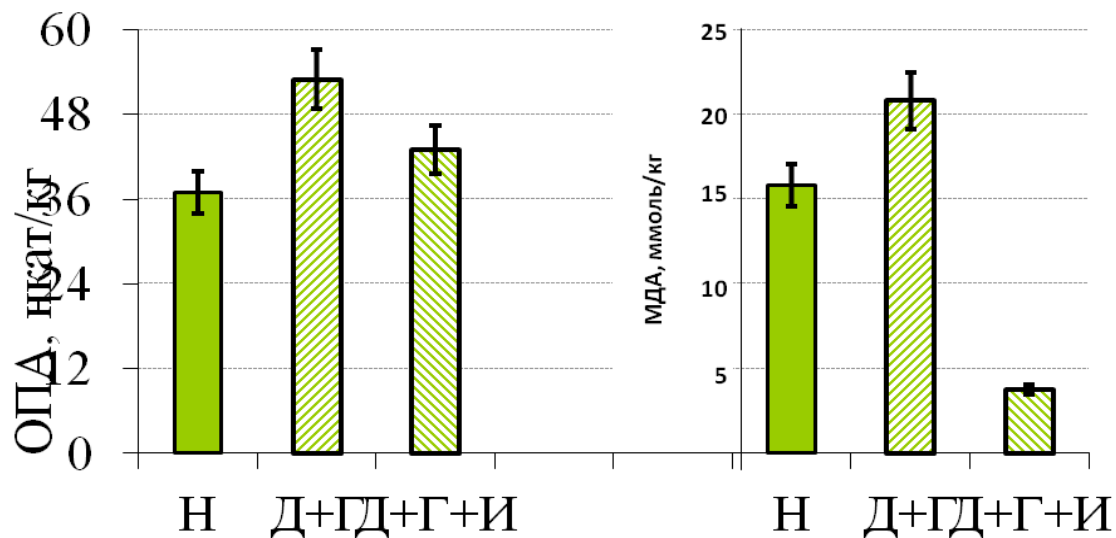


Рис. 52. Вплив інуліну на рівень маркерів запалення слизової язика щурів при моделюванні дисбіозу і гепатиту: Н – норма; Д + Г – дисбіоз + гепатит; Д + Р + І – дисбіоз + гепатит + інулін.

В табл. 32 представлений ряд біохімічних показників слизової щоки щурів при моделюванні системної патології. З цих даних видно, що поєднаний дисбіоз і гепатит достовірно знижують активність каталази, індекс АПІ, активність лізоциму і збільшує ступінь дисбіозу порожнини рота. Попереднє введення інуліну відновлює активність каталази, знижує активність уреазі і ступінь дисбіозу і індекс АПІ.

Таблиця 32

Вплив інуліну на біохімічні показники слизової щоки щурів, у яких моделювали дисбіоз + гепатит (M±m)

Показники	Групи тварин		
	контроль	дисбіоз + гепатит	дисбіоз + гепатит + інулін
Розчинний білок, г/кг	29,3 ± 3,1	33,9 ± 2,21	33,6 ± 2,4
Каталаза, мкат/кг	9,0 ± 0,1	8,3 ± 0,2 p < 0,05	9,1 ± 0,1 p1 < 0,05
Уреаза, мк-кат/кг	1,50 ± 0,26	2,22 ± 0,28	1,32 ± 0,17 p1 < 0,05

Лізоцим, од/кг	620 ± 57	391 ± 39 p < 0,05	302 ± 34 p < 0,01
Індекс АПІ	5,7 ± 0,3	4,2 ± 0,3 p < 0,01	8,5 ± 0,4 p < 0,001 p1 < 0,001
Ступінь дисбіозу	1,0 ± 0,1	2,4 ± 0,2 p < 0,001	1,7 ± 0,2 p < 0,05 p1 < 0,05

П р и м і т к а : p – показник достовірності відмінностей з контролем; p1 – показник : достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Аналогічні показники, але тільки для слизової язика, представлено в табл. 33. Як видно з цих даних, при моделюванні у щурів дисбіозу і гепатиту достовірно знижується активність каталази, індекс АПІ і дуже різко - активність лізоциму (в 10 разів!). Навпаки, ступінь дисбіозу порожнини рота при моделюванні патології збільшується в 10,9 раз. Попереднє введення інуліну підвищує активність каталази, значно збільшує активність лізоциму і індекс АПІ і більш, ніж в 5 знижує ступінь дисбіозу.

Таблиця 33

Вплив інуліну на біохімічні показники слизової оюолонки язика щурів, у яких моделювали дисбіоз та гепатит (M±m)

Показники	Групи тварин		
	контроль	дисбіоз + гепатит	дисбіоз + гепатит + інулін
Розчинний білок, г/кг	39,3 ± 1,4	42,7 ± 2,7	36,5 ± 2,8
Каталаза, мкат/кг	4,3 ± 0,1	3,7 ± 0,1 p < 0,001	4,3 ± 0,1 p1 < 0,001
Уреаза, мк-кат/кг	2,14 ± 0,15	2,33 ± 0,27	2,06 ± 0,32
Лізоцим, од/кг	205 ± 25	20 ± 5 p < 0,015	100 ± 10 p < 0,001 p1 < 0,001

Індекс АПІ	$2,7 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$ $p < 0,001$	$7,1 \pm 0,3$ $p < 0,001$ $p1 < 0,001$
Ступінь дисбіозу	$1,0 \pm 0,1$	$10,9 \pm 1,4$ $p < 0,001$	$2,0 \pm 0,3$ $p < 0,05$ $p1 < 0,001$

Примітка: р – показник достовірності відмінностей з контролем; р1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Отримані нами дані про вплив пребіотику інуліну на стан СОПР показують важливість в патогенезі запально-дистрофічних захворювань тканин дисбіотичних чинників, зростання їх при розвитку дисбіозу, особливо, в поєднанні з гепатобіліарної патологією. Ці результати свідчать також про високу діагностичної цінності запропонованих раніше показників – індекс АПІ і розрахунку ферментативного показника ступеня дисбіозу.

Все вищесказане дозволяє рекомендувати для клінічного використання з метою профілактики і лікування стоматитів препарати пребіотиків і, перш за все, інуліну.

РОЗДІЛ 9

ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ НА СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДИСБІОЗИ І ГЕПАТИТІ

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Деньга О.В., Скиба О.В.

Біофлавоноїди - клас органічних сполук, в основі будови яких лежить трицикл флавони. Залежно від особливостей будови молекул похідних флавани розрізняють 8 класів флаваноїдних з'єднань, які налічують понад 5 тисяч природних представників. Відкриті Альбертом Сент-Дьорді більше ніж 75 років тому вони отримали назву вітамін Р (вітамін проникності). Ці речовини виконують в тваринному організмі капілярозміцнюючу функцію [Шамрай Е.Ф., Федуров В.В., 1979]. У механізмі біологічної дії флаваноїдів лежить, перш за все, їх потужна антиоксидантна активність, за силою якої вони перевершують багато інших добре відомих антиоксидантів (вітаміни Е, С та ін.) [Middleton E. et al., 2000; Andersen O.M., Markham K., 2005]. Серед безлічі біологічних функцій флаваноїдів в останні роки виявилися найбільш затребуваними їх остеопротекторні і гепатопротекторні функції (Дворкіна, 2004; Макаренко О.А., 2011).

Метою нашого дослідження було вивчення мукозопротекторних і антидисбіотичних властивостей біофлавоноїдних гепатопротекторів, отриманих з проростків пшениці (препарат "Біотрит") з виноградних вичавок (препарат "Екстравін"), з ягід чорниці (паста чорниці) та препарату чистого кверцетину.

Вплив біофлавоноїдів на стан слизової оболонки щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом

Метою нашого дослідження було вивчення можливості здійснювати профілактику запально-дистрофічних захворювань слизової оболонки порожнини рота (СОПР), що розвиваються при токсичному гепатиті в поєднанні з кишковим дисбіозом за допомогою препаратів біофлавоноїдів. Раніше було показано лікувально-профілактичну дію при стоматитах препаратів біофлавоноїдів з насіння сої, цитрусових, проростків пшениці (Левицький А.П. та ін., 2006; Левицький А.П., Макаренко О.А., 2009 року; Левицький А.П., 2010]. У цих дослідженнях використовувалися білих щурів, у яких моделювали "перекисний" стоматит.

Як відомо, печінка відіграє важливу роль у захисті від інфекційних чинників (Яковлев М.Ю., 1988; Петухов В.А. та ін., 2004; Левицький А.П. та ін., 2011), Тому представляє інтерес вивчити поєднаний вплив на СОПР патологічних впливів печінки і дисбіотичних факторів.

У цій серії досліджень в якості препаратів біофлавоноїдів були обрані Біотрит (комплекс поліфенолів та інших біологічно активних речовин (БАР) з проростків пшениці), Екстравін (комплекс поліфенолів та інших БАР з виноградної вичавки) і кверцетин в гранулах.

Були використані Біотрит-С (ТУ У 013903778-41-96), екстравін (ТУ У 15.8-34737476-001.2007) і кверцетин-гранули (вміст кверцетину 40 мг/г). Перші два препарати виробництва НПА "Одеська біотехнологія", третій – Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу.

Для експериментальних досліджень були взяті 40 щурів-самців лінії Вістар (вік 1 місяць, середня маса 80 ± 6 г), яких розподілили в 4 групи: 1-а - контроль; 2-а, 3-я і 4-а – дослідні групи, у яких відтворювали дисбіоз і гепатит. Тварини третьої групи отримували з 1-го по 28-й день включно щодня з кормом по 200 мг/кг біотрита, тварини 4-ї групи отримували з питною водою

екстрактів в дозі 5 мл/кг (в перерахунку на суху речовину 200 мг/кг). Щури 5-ї групи отримували кверцетин-гранули по 100 мг/кг (в перерахунку на чистий кверцетин – 4 мг/кг). Після 12 днів попереднього введення препаратів всім щурам дослідних груп для відтворення дисбіозу починали давати з питною водою антибіотик лінкоміцин в дозі 50 мг/кг живої маси. Лінкоміцин давали протягом 5 днів.

На 22 добу всім піддослідним щурам для відтворення гепатиту вводили одноразово внутрішньом'язово гідразин солянокислий в дозі 100 мг/кг. Умертвіння тварин здійснювали на 23-й день досліду під тіопенталовим наркозом шляхом тотального кровопускання з серця.

У гомогенатах СОПР визначали рівень маркерів запалення: концентрацію МДА, ЗПА, показник мікробного обсіменіння – активність уреаз, індикатор неспецифічного захисту – активність лізоциму і по співвідношенню відносних активностей уреаз і лізоциму – показник ступеня дисбіозу.

Рівень антиоксидантного захисту слизової оцінювали за активністю каталази, а за співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантних-прооксидантний індекс АПІ.

В табл. 34 представлені результати визначення рівня маркерів запалення в слизовій щоки щурів з токсичним гепатитом, розвиненому на тлі кишкового дисбіозу.

Як видно з цих даних, рівень обох маркерів запалення в слизовій щоки щурів з гепатитом на тлі дисбіозу достовірно підвищився, причому більшою мірою підвищилася загальна протеолітична активність.

Всі три препарати біофлавоноїдів знизили рівень маркерів запалення, особливо ефективним виявився кверцетин, який знизив концентрацію МДА більше, ніж в 2 рази.

З двох маркерів запалення більш чутливою виявилася ЗПА, яка достовірно знижувалася при дії всіх трьох досліджених препаратів.

Таблиця 34

**Вплив препаратів поліфенолів на рівень маркерів запалення в слизовій
щожки щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу (M±m)**

Групи тварин	Кількість тварин, n	МДА, ммоль/кг	Загальна протеолітична активність, нкат/кг
Контроль	8	15,8±1,4	20,7±2,4
Дисбіоз + гепатит	8	19,7±1,1 p<0,05	37,9±2,5 p<0,001
Дисбіоз + гепатит + Біотрит	8	16,6±2,0	26,5±3,0
Дисбіоз + гепатит + екстравін	8	17,8±1,3	29,0±3,0 p1<0,05
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	8	9,4±0,2 p<0,01 p1<0,001	27,2± 1,3 p<0,05 p1<0,05

П р и м і т к и : p – показник достовірності відмінностей з контролем; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

В табл. 35 представлені результати визначення маркерів запалення в слизовій язика щурів з токсичним гепатитом на тлі кишкового дисбіозу.

Таблиця 35

**Вплив препаратів поліфенолів на рівень маркерів запалення в слизовій
оболонці язика щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу (M±m)**

Групи	Кількість тварин, n	МДА, ммоль/кг	Загальна протеолітична активність, нкат/кг
Контроль	8	16,2±0,4	36,9±3,3
Дисбіоз + гепатит	8	20,5±1,1 p<0,05	53,1±3,2 p<0,01

Дисбіоз + гепатит + Біотрит	8	16,2±1,0 p1<0,05	38,6±2,8 p1<0,01
Дисбіоз + гепатит + Екстравін	8	17,3±1,2	37,8±3,2 p1<0,01
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	8	14,3±0,2 p<0,01 p1<0,001	42,5±2,4 p1<0,05

П р и м і т к и : p – показник достовірності відмінностей з контролем; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Як видно з наведених даних, моделювання поєднаної патології (гепатит + дисбіоз) сприяє розвитку запально-дистрофічних процесів і в слизовій оболонці язика, про що свідчить підвищення рівня обох маркерів запалення. Як і в слизовій щоки, кверцетин сильніше інших препаратів знижує рівень МДА.

Таким чином, результати проведених нами дослідів свідчать про те, що при токсичному гепатиті (в поєднанні з дисбіозом) спостерігаються суттєві патологічні зміни в слизовій оболонці ротової порожнини, які проявляються збільшенням концентрації МДА і посиленням протелізу.

Однією з можливих причин розвитку запально-дистрофічних процесів в СОПР може бути мікробний фактор, що виявляє себе в більшій мірі при поєднанні кишкового дисбіозу з гепатобіліарною патологією.

Представлені в табл. 36 і 37 дані свідчать про те, що при поєднанні гепатиту з кишковим дисбіозом розвивається дисбіоз слизової рота, обумовлений, головним чином, різким зниженням активності провідного фактора неспецифічного імунітету – фермента лізоцим.

Таблиця 36

Вплив препаратів поліфенолів на активність лізоциму, уреази та ступінь дисбіоза в слизовій щоки щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу (M±m)

Групи тварин	Кількість тварин, n	Лізоцим, од/кг	Уреаза, мк-кат/кг	Ступінь дисбіоза
Контроль	8	620 ± 57	1,50 ± 0,26	1,00 ± 0,10
Дисбіоз + гепатит	8	391 ± 39 p < 0,05	2,22 ± 0,27	2,35 ± 0,25 p < 0,001

Дисбіоз + гепатит + Біотрит	8	450 ± 45 p <0,05	1,65 ± 0,19	1,55 ± 0,16 p <0,05 p1 <0,05
Дисбіоз + гепатит + Екстравін	8	465 ± 38 p <0,05	1,42 ± 0,52	1,46 ± 0,15 p <0,05
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	8	357 ± 22 p <0,01	1,69 ± 0,20	1,94 ± 0,19 p <0,01

П р и м і т к и : p - показник достовірності відмінностей з контролем; p1 - показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Таблиця 37

Вплив препаратів поліфенолів на активність лізоциму, уреазу та ступінь дисбіозу в слизовій язика щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу (M±m)

Групи тварин	Кількість тварин, n	Лізоцим, од/кг	Уреаза, мк-кат/кг	Ступінь дисбіозу
Контроль	8	205 ± 25	2,14 ± 0,15	1,00 ± 0,10
Дисбіоз + гепатит	8	20 ± 5 p <0,001	2,33 ± 0,27	10,90 ± 1,45 p <0,001
Дисбіоз + гепатит + Біотрит	8	150 ± 20 p1 <0,001	1,94 ± 0,22	1,25 ± 0,21 p1 <0,001
Дисбіоз + гепатит + Екстравін	8	221 ± 23 p1 <0,001	2,27 ± 0,25	0,98 ± 0,13 p1 <0,001
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	8	100 ± 15 p <0,05 p1 <0,01	2,25 ± 0,13	2,14 ± 0,30 p <0,01 p1 <0,001

П р и м і т к и : p – показник достовірності відмінностей з контролем; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Особливо сильно знижується активність лізоциму в слизовій язики (в 10 разів!).

Саме зміна активності лізоциму, на наш погляд, є визначальним у формуванні стану дисбіозу, патогенний вплив якого на організм реалізується через систему мікробних токсинів і, перш за все, через вплив на ретикуло-ендотеліальну систему печінки та кишкового ендотоксину ліпополісахарида (ЛПС) (Яковлєв, 1988).

В проведених раніш дослідженнях ми показали, що парентерально введений ЛПС викликає розвиток запально-дистрофічних процесів вслизовій оболонці ротової порожнини.

Всі три препарати біофлавоноїдів достовірно знижують ступінь дисбіозу в *слизових* щоки і язики.

Усунення дисбіотичного фактора, зумовлює лікувально-профілактичну дію поліфенольних препаратів при запально-дистрофічних захворюваннях СОПР.

Слизова щоки виявилася більш стійкою до патогенних впливів, що виникають при моделюванні гепатиту і дисбіозу в порівнянні зі слизовою язики (в останній ступінь дисбіозу склала 10,9, тоді як в щоці лише 2,35). Цілком ймовірно, що ця особливість слизової щоки обумовлена дуже високим вмістом лізоциму (в 3 рази більше, ніж в язиці).

Більш висока резистентність слизової щоки може бути пов'язана і з більш високим рівнем системи антиоксидантного захисту. Так, активність каталази і показник індексу АПІ в слизовій щоки більш, ніж в 2 рази перевищує відповідний показник в слизовій язики (табл. 38 і 39).

Таблиця 38

Вплив препаратів поліфенолів на активність каталази і показник індексу АПІ в слизовій щоки щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу ($M \pm m$)

Групи тварин	Кількість, n	Каталаза, мкат/кг	АПІ
Контроль	8	$9,00 \pm 0,13$	$5,67 \pm 0,28$
Дисбіоз + гепатит	8	$8,37 \pm 0,22$ p <0,05	$4,25 \pm 0,27$ p <0,02
Дисбіоз + гепатит + Біотрит	8	$9,67 \pm 0,33$ p1 <0,01	$5,82 \pm 0,35$ p1 <0,01
Дисбіоз + гепатит + Екстрактів	8	$9,30 \pm 0,25$ p1 <0,02	$5,22 \pm 0,31$ p1 <0,05

Дисбіоз + гепатит + кверцетин	8	9,06 ± 0,12 p1 <0,05	9,64 ± 0,54 p <0,001 p1 <0,001
----------------------------------	---	-------------------------	--------------------------------------

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з контролем; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Представлені в табл. 37 і 38 дані свідчать про те, що всі досліджені препарати поліфенолів достовірно підвищують рівень антиоксидантного захисту слизовій оболонці ротової порожнини, причому найбільш ефективний в цьому плані кверцетин, що узгоджується з результатами досліджень Макаренко О.А., яка показала його високі антиоксидантні властивості (Макаренко О.А., 2011).

Таблиця 39

Вплив препаратів поліфенолів на активність каталази і показник індексу АПІ в слизовій язика щурів з токсичним гепатитом на тлі дисбіозу ($M \pm m$)

Групи тварин	Кількість, n	Каталаза, мкат/кг	АПІ
Контроль	8	$4,30 \pm 0,07$	$2,65 \pm 0,18$
Дисбіоз + гепатит	8	$3,75 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$1,83 \pm 0,17$ $p < 0,05$
Дисбіоз + гепатит + Біотрит	8	$3,87 \pm 0,08$ $p < 0,001$	$2,39 \pm 0,23$
Дисбіоз + гепатит + Екстравін	8	$3,85 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$2,25 \pm 0,20$
Дисбіоз + гепатит + кверцетин	8	$4,14 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$2,89 \pm 0,21$ $p_1 < 0,01$

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з контролем; p_1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

Таким чином, гепатит на тлі кишкового дисбіозу викликає розвиток дисбіотичних явищ в СОПР і, як наслідок, розвиток запально-дистрофічних процесів, запобігти яким можна за допомогою поліфенольних препаратів. Чинними агентами в цих препаратах є, біофлавоноїди, оскільки аналогічні біологічні ефекти надає і чистий кверцетин.

РОЗДІЛ 10

ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДІВ НА СТАН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ НА ТЛІ ДИСБІОЗУ

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Шнайдер С.А., Бабеня Г.О., Левицький А.П.

Відомо, що на шляху мікробів і їх токсинів, які надходять з кишечника в систему v.portae, стоїть печінка, яка виконує свою бар'єрну антимікробну функцію. При порушенні печінкового бар'єру кишкові мікроби і токсини потрапляють в системний кровотік і обумовлюють розвиток системної ендотоксинемії. Стан печінки і гісто-гематичні бар'єрів в значній мірі залежить від присутності в їжі біофлавоноїдів, що володіють здатністю пригнічувати вільно-радикальні реакції, знижувати активність фосфоліпаз, протеаз і оксигеназ, надавати мембранопротекторну і протизапальну дію (Middleton et al., 2000).

Метою наших досліджень було вивчення впливу біофлавоноїдів з проростків пшениці "Біотрит" та виноградної вичавки "Екстравін" на стан печінки при відтворенні токсичного гепатиту на тлі дисбіозу при порівнянні з гепатопротекторним впливом чистого препарату біофлавоноїдів – кверцетину.

У роботі було використано 40 білих щурів (самців) лінії Вістар у віці 1 місяць. Всі щури були розділені на 5 груп по 8 голів у кожній: 1 група – контроль (інтактні); 2, 3, 4 і 5 групи – щури, у яких відтворювали дисбіоз (дисбактеріоз) за допомогою лінкоміцину і токсичний гепатит за допомогою гідразину. Щури 3 групи за 12 днів до відтворення дисбіозу отримували з їжею препарат "Біотрит" в дозі 200 мг/кг щодня. З 13-го дня досвіду тварини цієї групи додатково до біотриту отримували з питною водою лінкоміцин в дозі 50 мг/кг протягом 5 днів. На 21-й день експерименту у тварин відтворювали токсичний гепатит шляхом одноразового внутрішньом'язового введення гідразин гідрохлориду в дозі 100 мг/кг маси тварин.

Аналогічно чинили з щурами 4-ї групи, у яких замість біотриту використовували концентрат поліфенольних сполук з виноградної вичавки – препарат "Екстравін" в дозі 5 мл/кг живої маси. Щури 5ї групи отримували чистий препарат "Кверцетин" в дозі 4 мг/кг.-

Умертвіння тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом на 23й день досвіду шляхом тотального кровопускання з серця. За добу до евтаназії тварини не отримували ніяких препаратів і були позбавлені їжі, проте мали доступ до води.

У гомогенаті печінки визначали: рівень маркерів запалення по концентрації МДА і ЗПА, ступінь мікробного обміненія по активності уреаз, стан антиоксидантних систем за активністю каталази і рівень антиоксидантного-прооксидантно індексу АПІ, концентрацію білка за Лоурі.

У сироватці крові визначали: концентрацію білірубіну, активність аланінтрансамінази (АЛТ), а також рівень маркерів запалення – МДА і ЗПА.

На рис. 53 представлені результати визначення рівня маркерів запалення (МДА і ЗПА) в печінці щурів з дисбіозом та гепатитом і вплив на ці показники прийом досліджуваних препаратів флаваноїдів. Як видно з цих даних, при патології печінки і дисбіозі достовірно збільшується рівень маркерів запалення. Препарати флаваноїдів достовірно знижують рівень цих показників, причому кверцетин надає аналогічну дію.

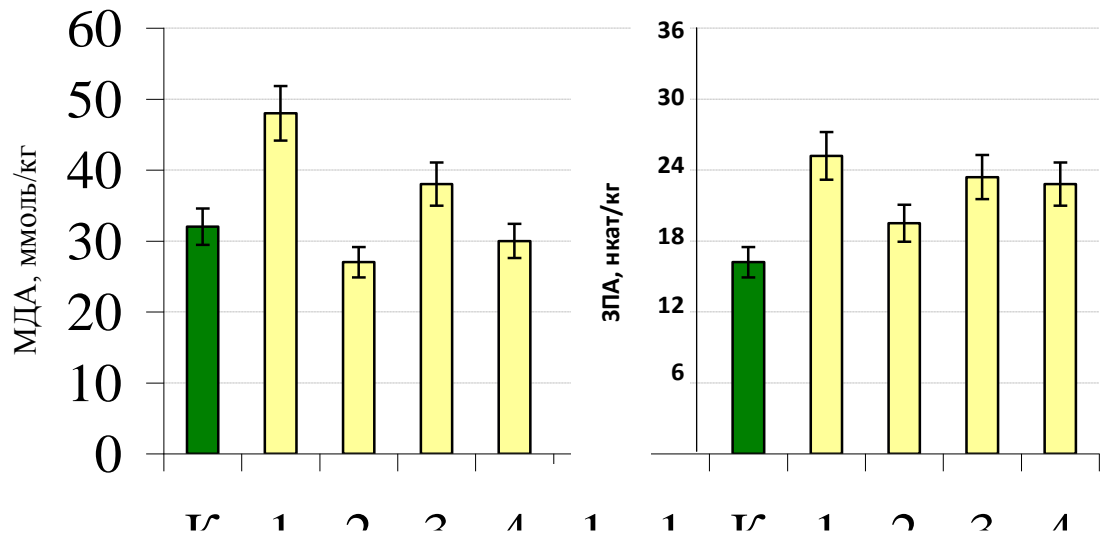


Рис. 53. Вплив біофлаваноїдів на рівень маркерів запалення в печінці щурів з гепатитом на тлі дисбіозу: до початку дослідження – контроль; 1, 2, 3 і 4 – гепатит + дисбіоз (Г + Д); 2– Г + Д + Біотрит; 3 – Г + Д + Екстравін; 4– Г + Д + Кверцетин.

Подібні результати отримані і при дослідженні маркерів запалення в сироватці (рис. 54).

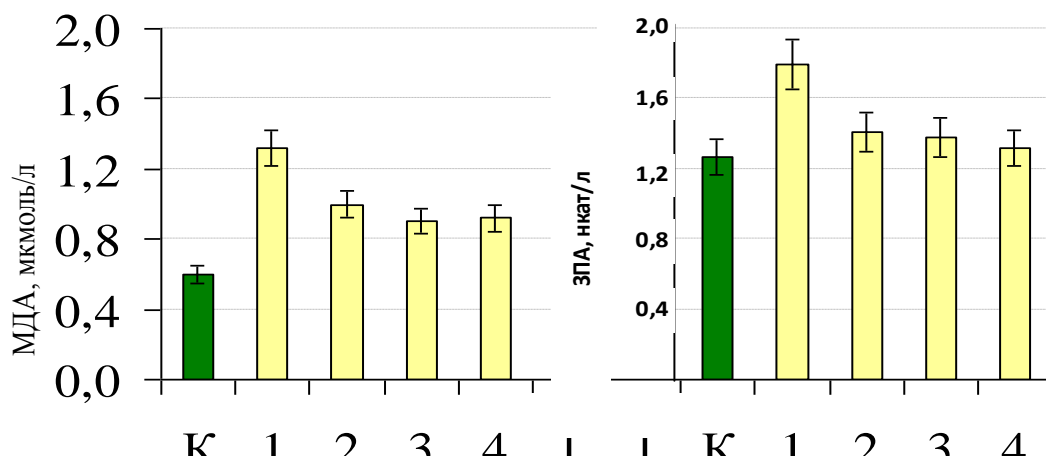


Рис. 54. Вплив біофлаваноїдів на рівень маркерів запалення в сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу: до початку дослідження - контроль;

1, 2, 3 і 4 - гепатит + дисбіоз (Г + Д); 2 - Г + Д + Біотрит; 3 - Г + Д + Екстравін; 4- Г + Д + Кверцетин.

"Печінкові" показники в сироватці крові (білірубін і АЛТ) свідчать про наявність цитолізу і холестазу при моделюванні системної патології печінки і дисбіозу (рис. 55). Введення препаратів флаваноїдів і кверцетин знижують ці показники практично до норми.

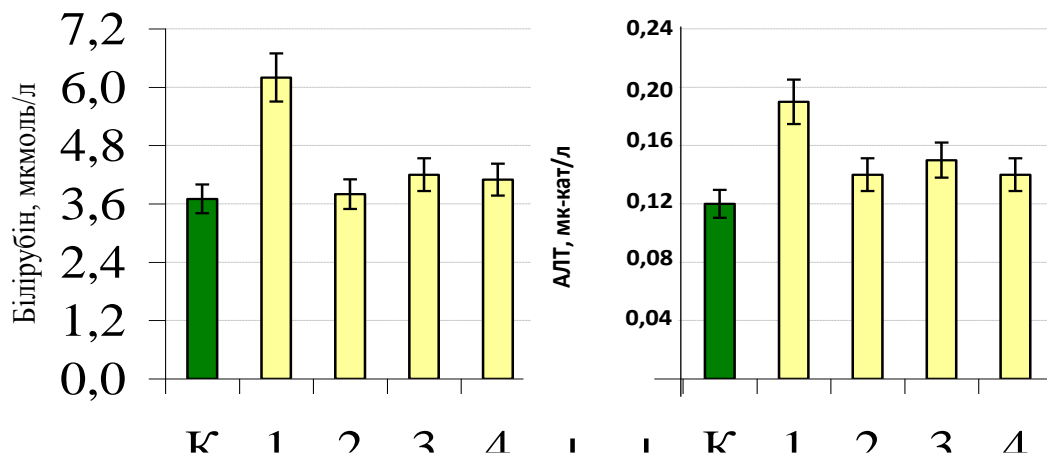


Рис. 55. Вплив біофлавоноїдів на рівень "печінкових" показателів сироватці крові щурів з гепатитом на тлі дисбіозу: до - контроль; 1, 2, 3 і 4 - гепатит + дисбіоз (Г + Д); 2- Г + Д + Біотрит; 3 - Г + Д + Екстравін; 4- Г + Д + Кверцетин.

На рис. 56 представлені показники визначення в печінці активності уреази, яка, як відомо, має виключно мікробне походження. Активність цього ферменту збільшується при моделюванні патології, що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння тканини печінки, яке знижується при введенні біофлавоноїдів. Правда, через великий індивідуальних розкид даних ці результати статистично недостовірні.

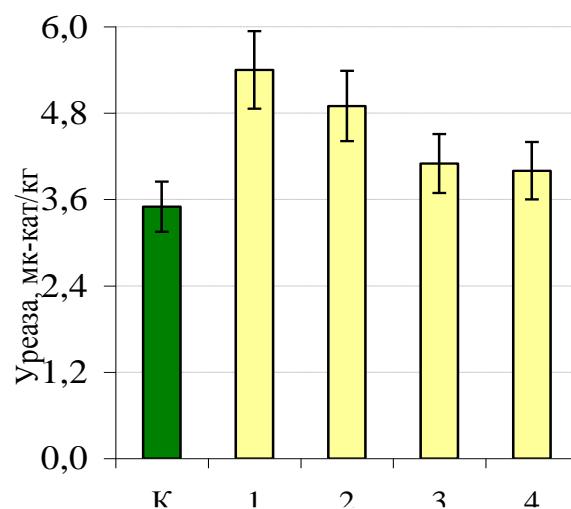


Рис. 56. Вплив біофлавоноїдів на активність уреазы печінки щурів з гепатитом на тлі дисбіозу: до – контроль; 1, 2, 3 і 4 – гепатит + дисбіоз (Г + Д); 2 – Г + Д + Біотрит; 3 – Г + Д + Екстравін; 4 – Г + Д + Кверцетин.

В табл. 40 представлені результати визначення вмісту білка, активності каталази та індексу АПІ в печінці щурів з експериментальним гепатитом. З представлених даних видно, що при поєднаній патології знижується в печінці вміст білка, активність каталази і індекс АПІ. Препарати біофлавоноїдів достовірно змінюють ці показники, наближаючи їх до норми.

З трьох вивчених препаратів більш ефективно впливав на вивчені показники препарат "Біотрит".

Таким чином, поєднана патологія (дисбіоз + гепатит) характеризується розвитком запально-дистрофічних процесів у печінці і в цілому організмі. Кверцетин, флаваноїди з проростків пшениці і з вичавки винограду в значній мірі запобігають розвитку патологічних процесів в організмі і в печінці, що дає підставу рекомендувати їх дослідження в якості лікувально-профілактичних засобів у клініці.

Таблиця 40

**Вплив біофлавоноїдів на вміст білка, активність каталази і індекс АЩ
в печінки щурів з гепатитом на тлі дисбіозу (M±m)**

Групи тварин	Білок г/кг	Активність каталази, мкат/кг	АЩ, од.
Контроль (інтактні)	123,5 ± 8,3	5,98 ± 0,23	1,87 ± 0,15
Дисбіоз + гепатит	108,7 ± 10,9	4,17 ± 0,18 p < 0,001	0,87 ± 0,09 p < 0,001
Дисбіоз + гепатит + <u>Біотрит</u>	134,5 ± 9,5	5,62 ± 0,22 p1 < 0,001	2,08 ± 0,17 p1 < 0,001
Дисбіоз + гепатит + <u>екстрактін</u>	120,9 ± 13,1	6,01 ± 0,31 p1 < 0,001	1,57 ± 0,12 p1 < 0,001
Дисбіоз + гепатит + <u>кверцетин</u>	120,7 ± 11,0p > 0,8 p1 > 0,3	5,44 ± 0,24p > 0,05 p1 < 0,001	1,81 ± 0,15p > 0,5 p1 < 0,001

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з контролем; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз + гепатит".

На підставі цих досліджень можна зробити висновок, що поєднана патологія печінки і дисбіоз викликають запально-дистрофічні процеси не тільки в печінці, а й в усьому організмі, що препарати біофлавоноїдів з проростків пшениці (Біотрит) і виноградної вичавки (Екстрактін) запобігають розвитку патологічних процесів в організмі і, в тому числі, в тканини печінки.

Антивірусні і імуномодулюючі властивості препарату "Біотрит"

З огляду на виняткову роль мікробного фактора в етіології і патогенезі переважної більшості захворювань, в тому числі і стоматологічних, можна припустити, що і поліфенольні сполуки проростків пшениці роблять свою лікувально-профілактичну дію шляхом впливу на мікробний фактор, зокрема, на віруси.

Мета даного дослідження було вивчення впливу препарату з проростків пшениці на розмноження вірусу грипу і стан антимікробної імунітету.

Антивірусну активність препарату з проростків пшениці досліджували на мишах, яким *per os* вводили по 7,2 мг екстрактивних речовин з проростків на миша на добу протягом 15 днів до зараження і 15 днів після зараження. Зараження вірусом грипу здійснювали під легким ефірним наркозом інтраназально в дозі 0,05 мл вірусомісненої рідини з різними розведеннями (1 × 10⁻¹-1 × 10⁻¹⁰). У кожній групі знаходилося по 6 тварин. Загибель мишей враховували протягом 15 днів після зараження і розраховували ЛД₅₀.

Попередньо вірус був тричі пропасірован на мишах і потім накопичувався в аллантаїсній рідині 11-денних курячих ембріонів через 48 годин після їх зараження граничними розведеннями гомогенатів легких (1: 10⁻⁵ і 1: 10⁻⁶), при цьому гемаглютинируючу активність вірусного матеріалу, отриманого при зараженні ембріонів, розняли 1: 512.

Аналіз динаміки загибелі мишей, заражених вірусом грипу які отримували препарат з проростків пшениці у вигляді кумулятивних IgЛД₅₀, свідчить про те, що загибель тварин у контрольній групі почалася на 3-й день, тоді як у дослідній на 4-й день.

Починаючи з 9-ої діби після зараження, загибель тварин у дослідній групі була достовірно нижче, ніж у контрольній. З 11-го і в наступні дні відмінність в IgЛД₅₀ між дослідної і контрольної групами склало 1,5 од.

Зниження IgЛД₅₀ свідчить про підвищення патогенності збудника або про зниження стійкості організму до інфекції.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що введення препарату з проростків пшениці підвищує стійкість тварин до тяжких форм грипозної інфекції більш ніж в 30 разів.

Динаміка загибелі тварин дає вагомі підстави вважати, що захисна дія препарату в першу чергу обумовлено його імуностимулюючою і антибактеріальною діями, оскільки статистично значущі відмінності в загибелі тварин мали місце в пізні терміни, тоді як для прямого антивірусної дії характерні відмінності в більш ранні терміни.

Результати дослідження імуностимулюючих властивостей препарату з проростків пшениці представлені в табл. 36 з якої випливає, що стимулюючий ефект препарату найбільш чітко проявляється на фоні зниженої активності

шляхом введення субоптимальної дози антигену (еритроцитів барана). При цьому відзначається збільшення рівня всіх вивчених показників у 2-2,5 рази.

Таблиця 41

Вплив препарату "Біотрит" на гуморальну імунну відповідь (n = 6-8; M ± m)

варіанти	Число РОК серед 103 спленоцитів	Число АОК серед 106 спленоцитів	Гемолітична активність, × 10 ⁶		Тітри, log ₂	
			спленоцитів	сироватки	агглютинінів	лізинів
1. Інтактні тварини	10 ± 1	114 ± 5	3,0 ± 0,2	1,0 ± 0,1	0,37 ± 0,06	0,48 ± 0,06
Оптимальна доза антигену						
2. Контроль	84,3 ± 3	676 ± 26	26,5 ± 2,5	10,2 ± 0,8	9,60 ± 0,86	9,90 ± 0,90
3. Препарат	86,5 ± 5	752 ± 18 *	31,2 ± 2,2 *	10,4 ± 0,8	8,90 ± 0,82	9,30 ± 0,30
Субоптимальна доза антигену						
4. Контроль	25,2 ± 2	200 ± 26	5,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,50 ± 0,19	1,95 ± 0,16
5. Препарат	50 ± 4 *	439 ± 40 *	9,1 ± 0,5 *	3,4 ± 0,3 *	3,90 ± 0,33 *	4,70 ± 0,39 *
Оптимальна доза антигену + циклософан						
6. Контроль	41 ± 6	343 ± 36	11,3 ± 0,5	5,5 ± 0,5	4,70 ± 0,60	5,40 ± 0,50
7. Препарат	58 ± 3 *	480 ± 11 *	15,4 ± 0,8 *	6,4 ± 0,2 *	6,10 ± 0,30 *	6,90 ± 0,30 *

П р и м і т к а . * – відмінності достовірні в порівнянні з контролем даної групи; гемолітична активність спленоцитів виражена числом еритроцитів барана, лізірованих 106 спленоцитами; гемолітична активність сироватки виражена числом еритроцитів барана, 25 мкл сироватки.

При введенні препарату з проростків пшениці тваринам, які отримували оптимальну дозу антигену на тлі введення циклофосфану (50 мг / кг), також відзначена здатність досліджуваного препарату послаблювати імунодепресивні ефекти цитостатика.

Результати досліджень впливу препарату з проростків пшениці на функціональну активність макрофагів представлені в табл. 42. Препарат вводили експериментальним тваринам за добу до взяття крові.

Таблиця 42

Вплив препарату з проростків пшениці на функціональну активність макрофагів (n = 8, M ± m)

Група тварин	Інтенсивність фагоцитоза	НСТ-тест (мкг дідірмазіна на 106 макрофагів)
Контрольна	3,3 ± 0,5	11,0 ± 0,8
Препарат з проростків	9,0 ± 1,1p <0,001	34,0 ± 2,4p <0,001

Представлені в табл. 42 дані свідчать про значне зростання функціональної активності макрофагів під впливом досліджуваного препарату. У клітинах синхронно збільшується фагоцитарна здатність і сумарний рівень окисно-відновних процесів. Зростання інтенсивності НСТ-тесту дає підставу припускати, що препарат з пшениці стимулює бактерицидність фагоцитів.

Підводячи підсумок проведеним дослідженням, можна зробити висновок, що препарат з проростків пшениці "Біотрит" має антивірусну і імуномодулюючу дію, які полягають в здатності стимулювати пригнічені реакції гуморального імунітету і активувати фагоцитоз. Це дає підставу рекомендувати препарат з проростків пшениці в якості лікувально-профілактичного засобу при хронічних захворюваннях, а також при пригніченні імунної системи, що спричиняється введенням антибіотиків і під дією різних токсикантів, включаючи ЛПС.

Мукозопротекторні і гепатопротекторні властивості пасти з ягід чорниці при експериментальному гепатиті і кишковому дисбіозе

Плоди чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus*) широко використовуються в харчуванні і в народній медицині. Великий вміст біологічно активних речовин, особливо поліфенолів, серед яких переважають антоціани і інші біофлавоноїди надає чорниці антиоксидантну, протизапальну, гіпоглікемічну та антимікробну дію. Завдяки цьому плоди чорниці у вигляді відварів, настоїв, сиропів, киселів використовуються при цукровому діабеті, артритях, подагрі, колітах, захворюваннях очей і багатьох інших захворюваннях, нерідко в комбінації з іншими рослинами.

На жаль, є дуже обмежене число робіт, які свідчать про доцільність використання плодів чорниці при гепатобілярній патології (Кархут, 1992).

З огляду на, що чорниця містить дуже велику кількість поліфенолів (зокрема, біофлавоноїдів) і, беручи до уваги дані про здатність останніх надавати гепатопротекторний ефект, ми вирішили дослідити лікувально-профілактичну дію на слизову оболонку порожнини рота (мукозопротекторну дію) і на печінку (гепатопротекторну) пасти з плодів чорниці при моделюванні токсичного гепатиту, який відтворювали на тлі розвитку кишкового дисбіозу (дисбактеріозу), який, як відомо, погіршує стан печінки.

У роботі було використано 30 дорослих білих щурів (самки, вага 300 ± 20 г, вік 13 місяців), які були розділені на 3 групи по 10 голів в кожній. І-шу групу склав контроль. У щурів 2-ї і 3-ї груп відтворювали поєднану патологію печінки (токсичний гепатит в результаті однократного внутрішньочеревного введення чотирихлористого вуглецю в дозі 1 мл 50 %-ного масляного розчину) і дисбіоз кишечника (введення з питною водою антибіотика лінкоміцину в дозі 60 мг/кг живої маси протягом 5 днів).

Третя група щурів за 4 дні до відтворення гепатиту і дисбіозу отримувала з кормом щодня по 2 г пасти з плодів чорниці, отриманої за оригінальною методикою НВП "Інститут" ТЕКМАШ "(м. Херсон). Щури цієї групи отримували пасту чорниці в цілому 12 днів (4 дні до моделювання патології, 5 днів моделювання і 3 дні після, до здійснення евтаназії). Евтаназію здійснювали під тіопенталовим наркозом шляхом тотального кровопускання з серця, видаляли слизову оболонку щоки і язика, печінку і отримували сироватку. У гомогенатах СОПР і печінки визначали концентрацію МДА, ЗПА, активність лужної фосфатази (ЛФ) і активність каталази, уреазі, лізоциму.

У сироватці крові визначали концентрації МДА, загального білірубину, ЗПА, активність АЛТ, ЛФ і каталази. За співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ, а за співвідношенням відносних активностей уреазі і лізоциму - ступінь дисбіозу.

Хімічний аналіз пасти чорниці здійснювали з використанням наступних методик: масові частки вологи, протеїну, клітковини, цукрів, загальних вуглеводів, фруктози і фруктозида, каротиноїдів.

В табл. 43 представлені результати хімічного аналізу натуральних плодів і пасти чорниці, отриманої за технологією НВПІ "Інститут" ТЕКМАШ".

Таблиця 43

**Хімічний склад натуральних плодів і пасти з плодів чорниці
(середнє з трьох визначень)**

показники	натуральні плоди	паста з плодів чорниці
Волога, %	84,1	83,4
Протеїн, %	0,67	0,35
Клітковина, %	2,5	1,5
Загальні вуглеводи, %	13,5	13,0
в т.ч. цукру, %	9,1	9,1
в т.ч. фруктоза і фруктозида	5,6	5,4
Біофлавоноїди, мг/кг сухих речовин	6900	7900
Каротиноїди, мг/кг сухих речовин	8,0	7,2

Як видно з цих даних, в пасті в порівнянні з натуральними плодами чорниці знижена лише концентрація протеїну і клітковини. Зміст біофлавоноїдних речовин в пасті чорниці не знижувався і становив 7900 мг/кг. Нам важко знайти будь-яку іншу рослину з таким високим вмістом біофлавоноїдів, з яких найбільше антоціанів.

В табл. 44 представлені результати визначення ряду біохімічних показників слизової щочки щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом які отримували з кормом пасту з ягід чорниці. Як видно з цих даних, при моделюванні патології спостерігаються запально-дистрофічні зміни в слизовій щочки (достовірне збільшення рівня МДА і ЗПА), збільшення мікробного обсіменіння (підвищення активності уреаз) і ослаблення захисних систем (зниження рівня лізоциму та каталази). Достовірне підвищення ступеня дисбіозу і істотне зниження індексу АПІ свідчать про серйозні патологічних порушеннях в слизовій оболонці породнини рота при розвитку гепатиту та дисбіозу.

У групі щурів, які отримували пасту чорниці, спостерігаються позитивні ефекти: нормалізація рівня маркерів запалення, каталази і АПІ, а

також явні тенденції до нормалізації показників уреазу, лізоциму і ступеня дисбіозу.

Аналогічні показники для слизової язика представлені в табл. 45. Збільшення рівня МДА і ЗПА вказує на розвиток запалення в слизовій. Достовірне зниження активності лізоциму, уреазу, індексу АПІ і підвищення ступеня дисбіозу підтверджують розвиток стоматиту при відтворенні гепатиту і дисбіозу. Паста чорниці позитивно впливає на слизову, судячи за такими показниками, як МДА, ЗПА, лізоцим, каталаза і ступінь дисбіозу.

Таблиця 44

Вплив пасти чорниці на біохімічні показники слизової щочки щурів експериментальним гепатитом і дисбіозом (M±m)

Біохімічні показники	Інтактні	Гепатит + дисбіоз	Гепатит + дисбіоз + чорниця
МДА, ммоль/кг	22,2 ± 2,5	31,4 ± 2,8 p<0,05	24,1 ± 1,7 p1 <0,05
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	35,7 ± 4,1	51,2 ± 5,5 p<0,05	44,8 ± 4,1
Уреаза, мк-кат/кг	0,92 ± 0,09	1,31 ± 0,11 p <0,05	1,27 ± 0,13 p <0,05
Лізоцим, од/кг	425 ± 38	350 ± 31	368 ± 40
Каталаза, мкат/кг	11,6 ± 0,3	10,3 ± 0,2 p<0,01	10,8 ± 0,3
Ступінь дисбіозу	1,00 ± 0,10	1,73 ± 0,18 p <0,01	1,58 ± 0,16 p <0,05
Індекс АПІ	5,22 ± 0,41	3,28 ± 0,28 p <0,05	4,48 ± 0,35 p1 <0,05

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з групою "інтактні"; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "гепатит + дисбіоз".

Вплив пасти чорниці на біохімічні показники слизової язика щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом

Біохімічні показники	Інтактні, n = 10	Гепатит + дисбіоз, n = 10	Гепатит + дисбіоз + чорниця, n = 10
1	2	3	3
МДА, ммоль/кг	15,5 ± 2,2	26,2 ± 3,5 p < 0,05	20,3 ± 2,9 p > 0,3 p1 > 0,3
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	32,4 ± 3,2	54,9 ± 3,2 p < 0,001	44,5 ± 3,0 p < 0,05 p1 < 0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,87 ± 0,12	0,98 ± 0,14	1,07 ± 0,12
Лізоцим, од/кг	268 ± 30	112 ± 21 p < 0,01	196 ± 22 p1 < 0,05
Каталаза, мкат/кг	5,55 ± 0,06	5,08 ± 0,12 p < 0,01	5,39 ± 0,09 p1 < 0,05
Ступінь дисбіозу	1,00 ± 0,10	2,69 ± 0,23 p < 0,001	1,68 ± 0,17 p < 0,01 p1 < 0,01
Індекс АПІ	3,58 ± 0,36	1,94 ± 0,24 p < 0,01	2,66 ± 0,33 p > 0,05 p1 > 0,05

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з групою "інтактні"; p1 – показник достовірності відмінностей з групою "гепатит + дисбіоз".

В табл. 46 і 47 представлені результати біохімічних аналізів тканини печінки і сироватки крові щурів котрим моделювали гепатит та дисбіоз і які отримували пасту з плодів чорниці в дозі 2 г/день на 1 щура. Для наочності, показники стану печінки представлені на рис. 57. Показники контролю прийняті за 100 %. Як видно з наведених даних, всі біохімічні маркери патології печінки свідчать про наявність токсичного ураження гепатоцитів. Введення щурам пасти з плодів чорниці достовірно знижує всі досліджувані показники гепатотоксигенеза як в тканинах печінки, так і в сироватці крові.

Одним з механізмів лікувально-профілактичної дії чорниці може бути вплив її поліфенольних сполук на антиоксидантні системи організму, які оцінювали за індексом АПІ (рис. 58). Як видно з малюнка, прийом пасту чорниці і в печінці, і в сироватці крові достовірно підвищує цей індекс, знижений при патології печінки.

Таблиця 46

Біохімічні показники печінки щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом, які отримували пасту чорниці (М ± m, n = 10)

Досліджувані показники	Групи тварин		
	контроль	гепатит + дисбіоз	гепатит + дисбіоз + паста чорниці
МДА, ммоль/кг	32,1 ± 4,1	53,4 ± 4,1 p < 0,001	42,4 ± 5,1
Загальна протеолітична активність, нкат/кг	24,1 ± 4,0	39,1 ± 3,0 p < 0,05	26,5 ± 2,8 p1 < 0,05
ЛФ, мк-кат/кг	3,76 ± 0,43	5,64 ± 0,68 p < 0,05	4,57 ± 0,42
Каталаза, мкат/кг	4,51 ± 0,10	4,01 ± 0,05 p < 0,01	4,34 ± 0,02 p1 < 0,01

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з контрольною групою;
p1 – показник достовірності відмінностей з групою «гепатит + дисбіоз».

Таблиця 47

Біохімічні показники сироватки крові щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом, які отримували пасту чорниці (M ± m, n=10-10)

Досліджувані показники	Групи тварин		
	контроль	гепатит + дисбіоз	гепатит + дисбіоз + паста чорниці
МДА, ммоль/л	0,77 ± 0,03	0,91 ± 0,04 p <0,05	0,79 ± 0,06
Загальна протеолітична активність, нкат/л	2,40 ± 0,16	3,65 ± 0,44 p <0,05	2,48 ± 0,32 p1 <0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л	4,71 ± 0,71	8,49 ± 1,41 p <0,05	6,18 ± 1,59
АЛТ, мк-кат/л	0,14 ± 0,04	0,24 ± 0,06	0,12 ± 0,032
Лужна фосфатаза, мк-кат/л	1,48 ± 0,23	2,10 ± 0,21	1,68 ± 0,19
Каталаза, мкат/л	0,323 ± 0,004	0,303 ± 0,005 p <0,01	0,314 ± 0,005

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з контрольною групою;
p1 – показник достовірності відмінностей з групою «гепатит + дисбіоз».

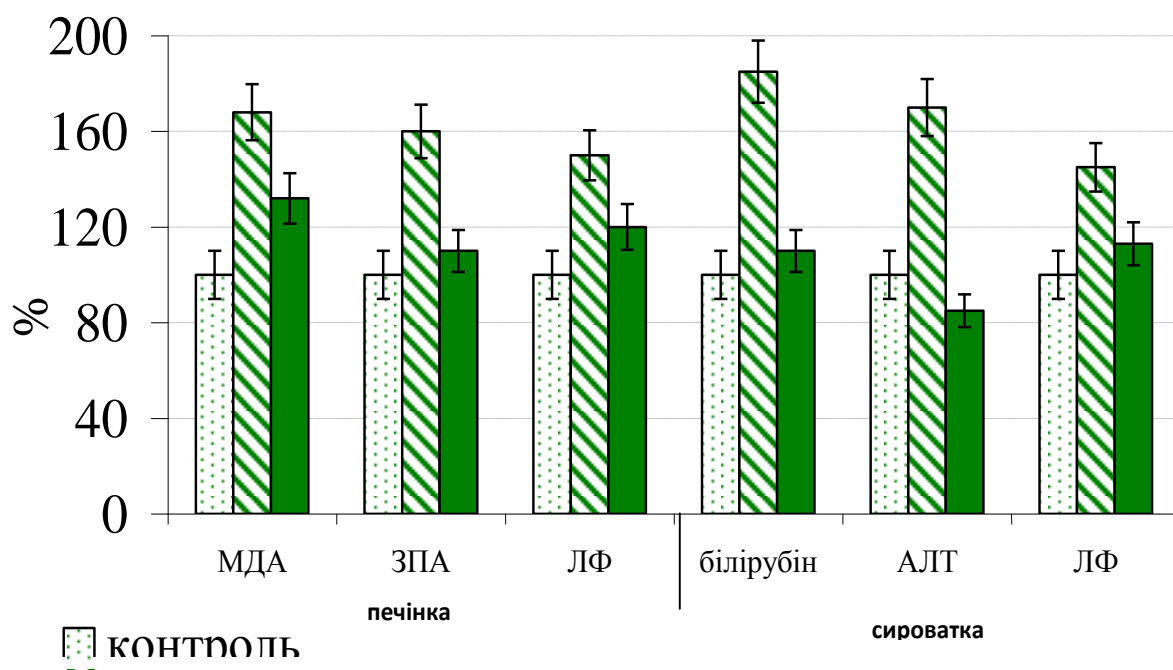


Рис. 57. Вплив пасти чорниці на біохімічні показники стану печінки щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом.

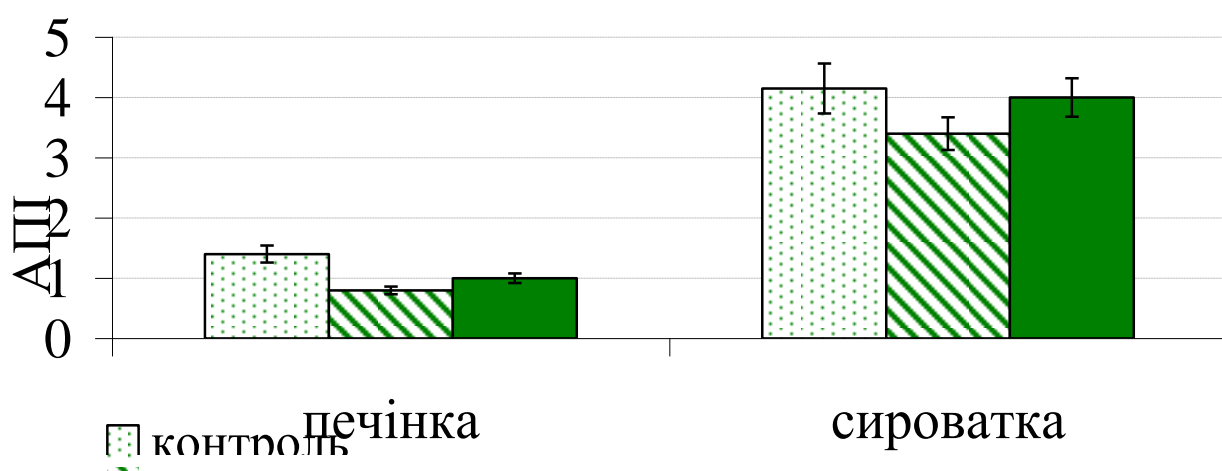


Рис. 58. Вплив пасти чорниці на індекс АЩ в печінці і в сироватці крові щурів з експериментальним гепатитом і дисбіозом.

Таким чином, проведені нами дослідження показали високу мукозопротекторну і гепатопротекторну ефективність плодів чорниці навіть в умовах важкої патології печінки, викликаній інтоксикацією, віля введення чотирхлористого вуглецю і кишковим дисбіозом.

Нам здається, що наукова медицина недооцінює високі лікувально-профілактичні можливості цієї рослини, яка давно увійшла в арсенал лікувальних засобів народної медицини.

Патоморфологічні зміни печінки щурів при моделюванні гепатиту на тлі дисбактеріозу і застосування чорниці.

Морфологічні зміни при гепатиті.

У всіх вивчених нами випадках виявлені виражені дифузні зміни паренхіми печінки дистрофічного характеру. Найбільш часто визначається вакуольна дистрофія гепатоцитів, що зводиться до зникнення характерною зернистості цитоплазми, її вакуолізація. Гепатоцити при цьому істотно збільшуються в розмірах, цитоплазма їх стає світлою і пухирчастою. Ядра зменшуються, гетерохроматин конденсується, що призводить до їх гіперхромії (рис. 59). Частина ядер пікнотизовані. Наростає клітинний поліморфізм. Міжбалкові простори звужуються і місцями не визначаються. Зменшується кількість купферовских клітин.

Наведені зміни супроводжуються суттєвим порушенням гістіоархітекτονіки паренхіми печінки, зникає долькова її будова, визначаються також ділянки жирової дегенерації. При цьому в цитоплазмі визначаються круглої форми світлі пухирці, що містять вільні ліпіди (рис. 60).

У всіх вивчених випадках виявлені порушення кровообігу паренхіми печінки. Виявлялося це наявністю діapedезних крововиливів в області порталної вени (рис. 61). Еритроцити в таких випадках поширювалися по міжбалкових просторах, частина їх гемолізована. Продукти розпаду гемосидерина виявляються як в купферовских клітинах, так і в цитоплазмі гепатоцитів (рис. 62).

В одному спостереженні на тлі вищеописаних дистрофічних змін виявлений фокальний сухий некроз паренхіми печінки, що наступив, по всій відомості, в результаті гострого порушення кровообігу (рис. 63).

Необхідно відмітити і те, що в частині судин виявляються зміни їх стінки, що призводять до крововиливу, а також явища реактивної проліферації сполучнотканинних елементів, що оточують кровоносні судини (рис. 64) Останні зміни характеризують початкові явища фібротизації пошкоджених ділянок паренхіми.

Морфологічні зміни при гепатиті на тлі застосування пасти чорниці.

Будь-які істотні зміни паренхіми печінки не виявляються. Збережена її гістоархітектоніка (рис. 65). Гепатоцити звичайного будови (рис. 66). Визначаються одиничні купферовські клітини і гепатоцити, в цитоплазмі яких виявляються продукти розпаду гемосидерина (рис. 67). У деяких випадках відзначається незначне розширення міжбалкових просторів, що свідчить про набряк паренхіми. Звертає на себе увагу і наявність гіперхромних великих і двоядерних клітин, що свідчить про наявність явищ репарації гепатоцитів (рис. 68 і 69).

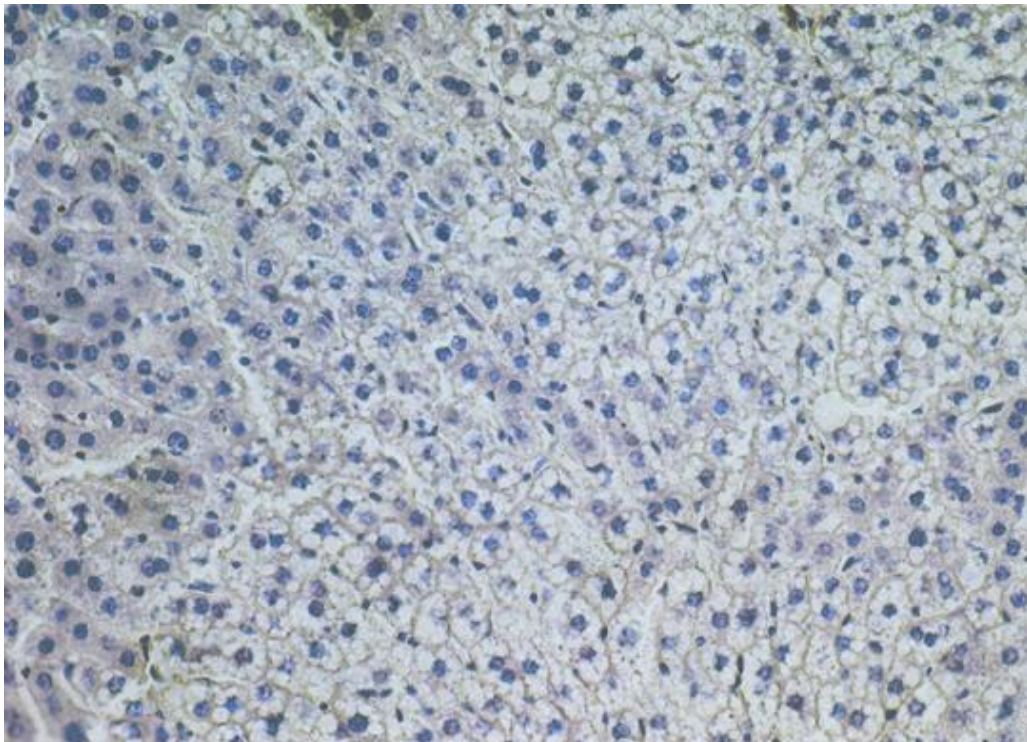


Рис. 59. Вакуольна дистрофія гепатоцитів, що зводиться до зникнення характерної зернистості цитоплазми, її вакуолізація. Порушення гістоархітектоніки паренхіми печінки. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

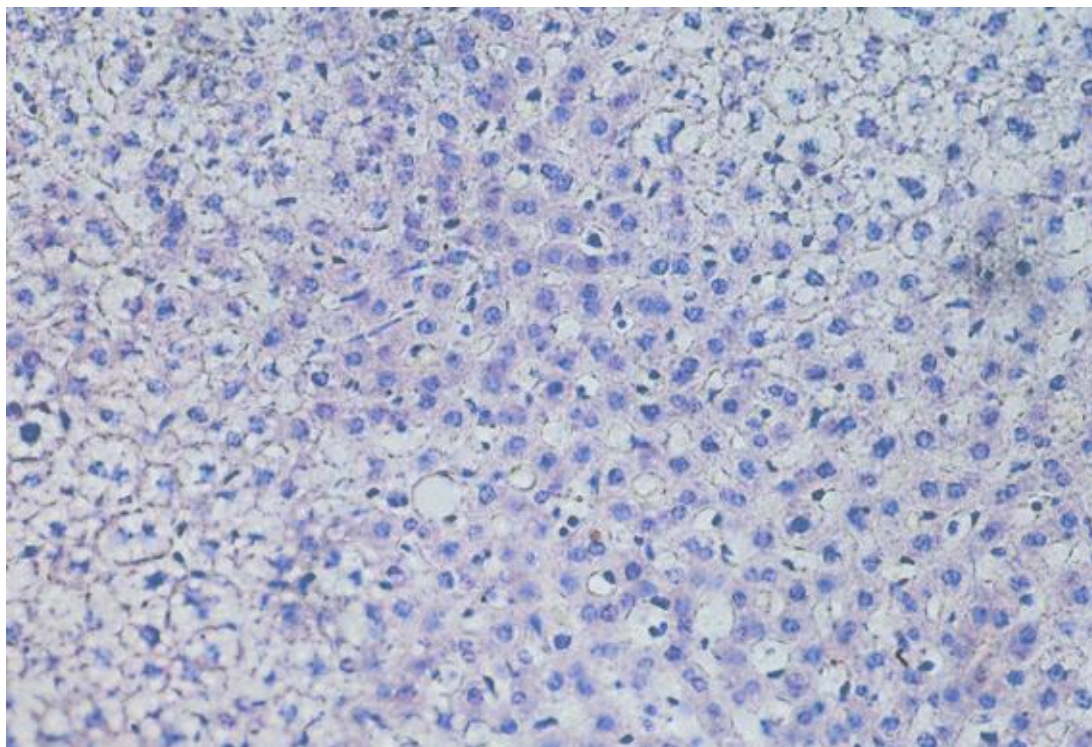


Рис. 60. Ділянки зернистої і жирової дегенерації паренхіми печінки. Порушена гістоархітектоніка паренхіми, розширені міжбалочні простори. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

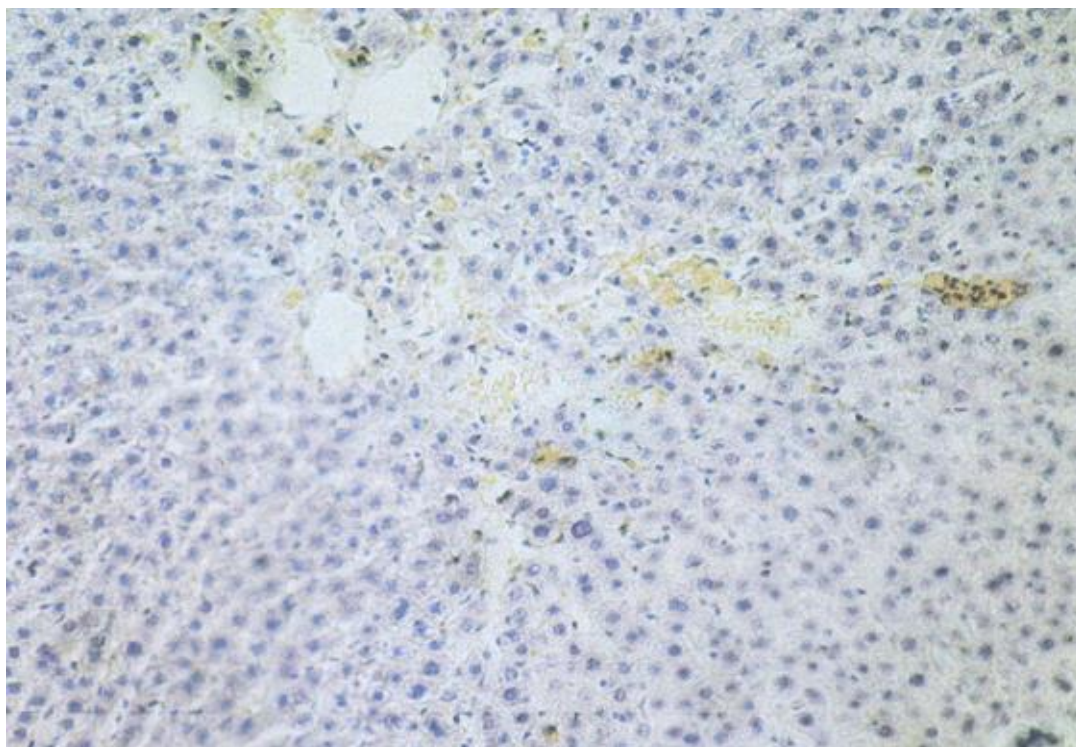


Рис. 61. Крововили в в паренхіму печінки з поширенням еритроцитів в міжбалкових просторах. Скупчення гемосидерина в деяких купферівських

клітинах. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

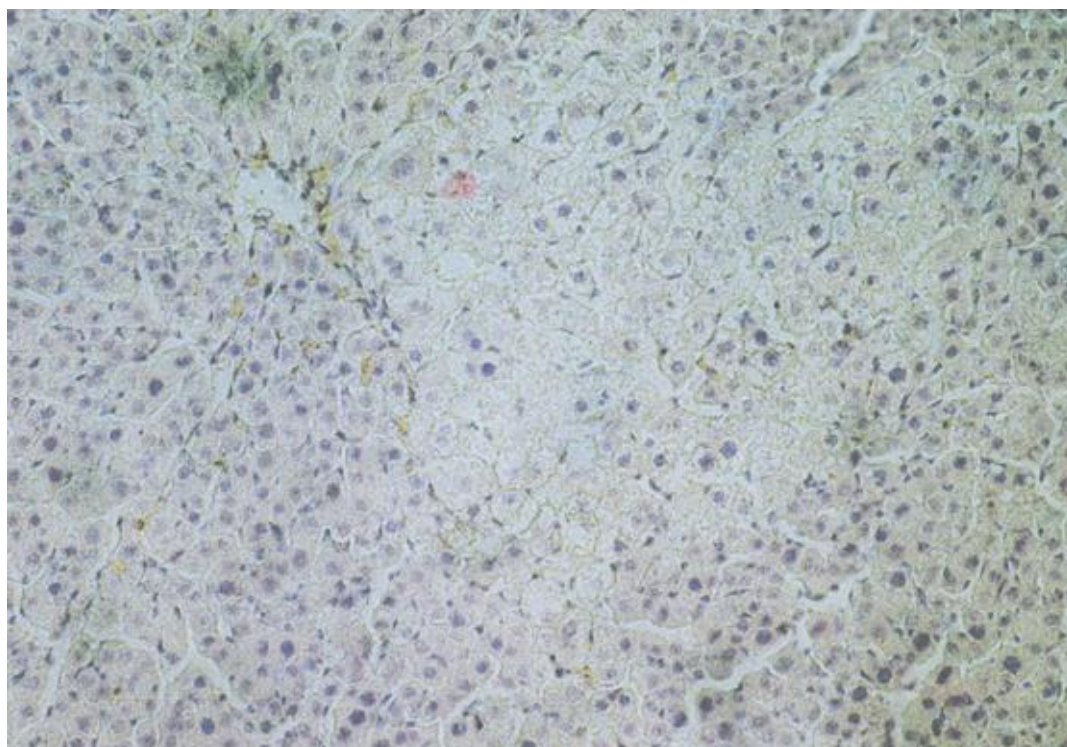


Рис. 62. Скупчення гемосидерина в гепатоцитах Розташування поблизу кровеносної судини паренхіми печінки. Фокальна дегенерація гепатоцитів. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

Рис. 63. Сухий некроз паренхіми печінки. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

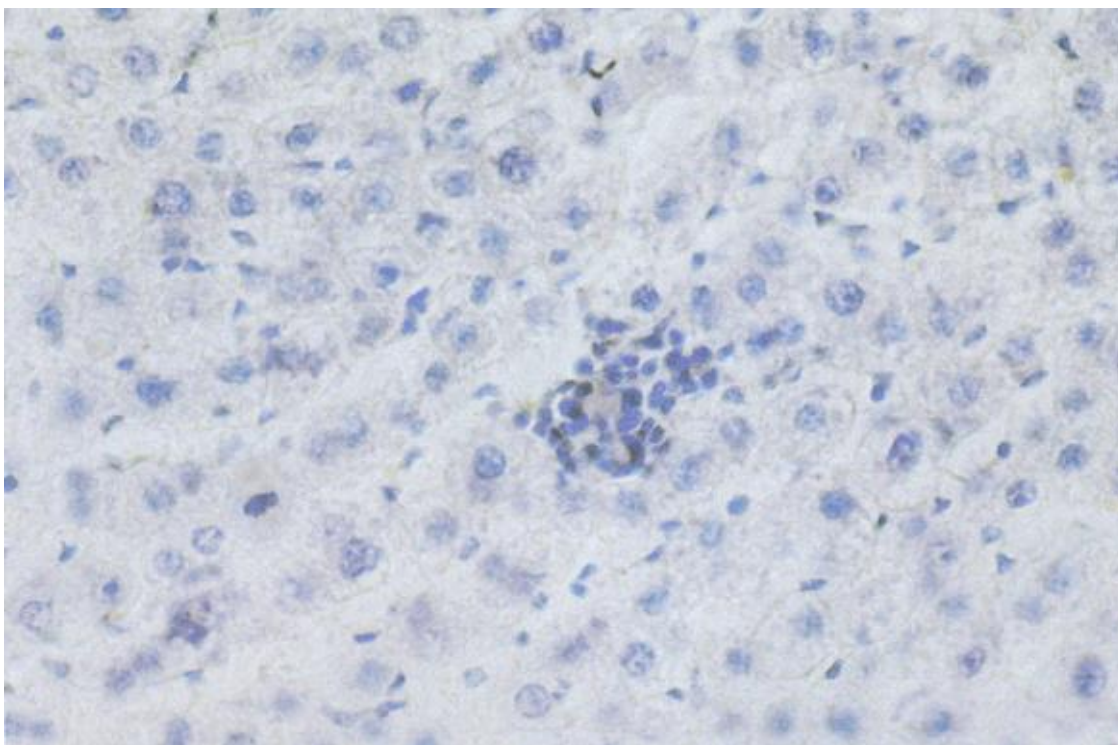


Рис. 64. Реактивна проліферація сполучнотканинних елементів, які оточують кровоносну судину печінки. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

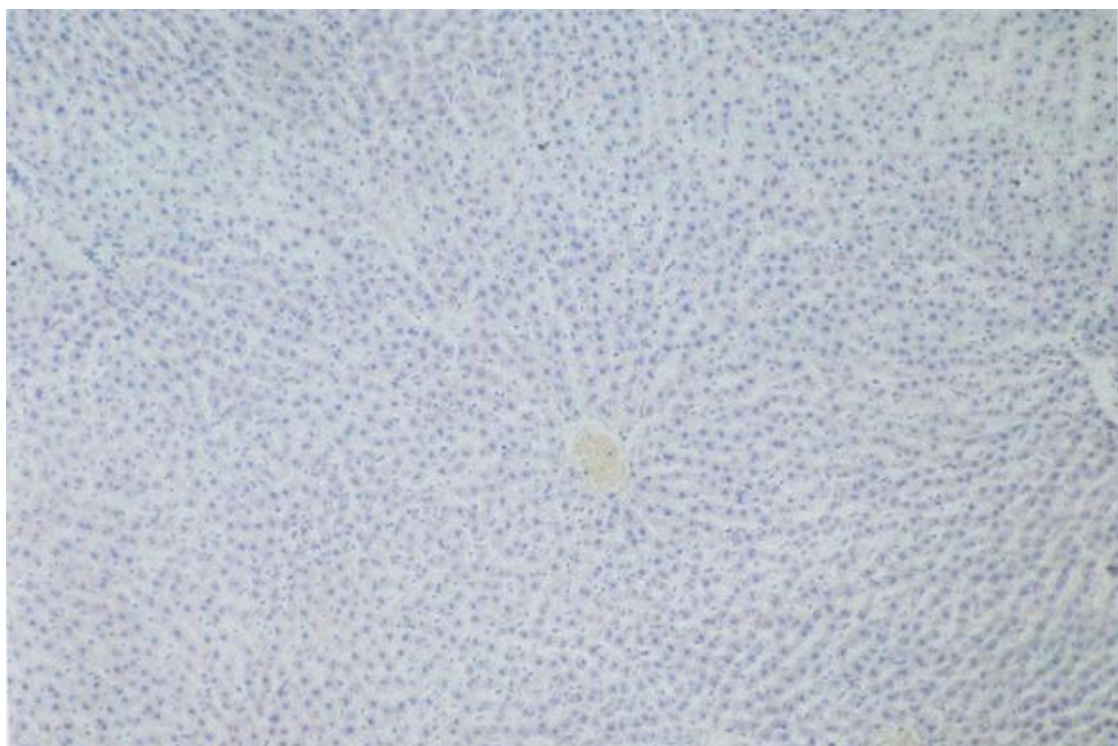


Рис. 65. Будова паренхіми печінки після застосування чорниці без сутєвих змін. Збережена гістоархітектонікі паренхіми і особливості її клітинної будови. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

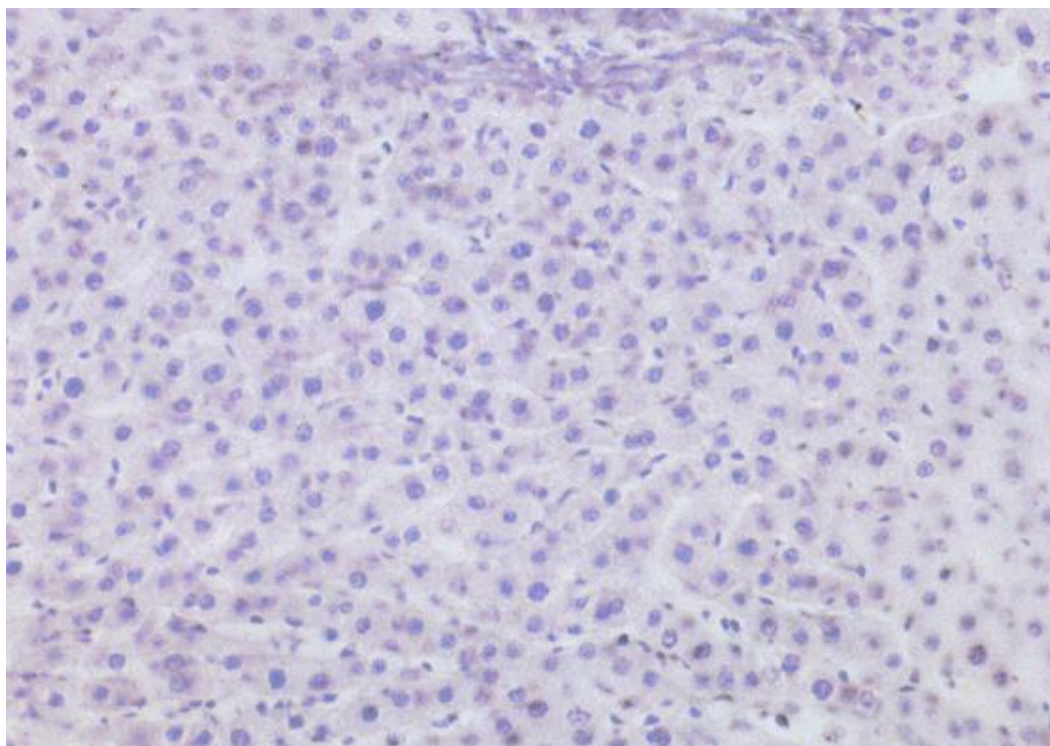


Рис. 66. Будова паренхіми печінки після застосування чорниці без сутєвих змін. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

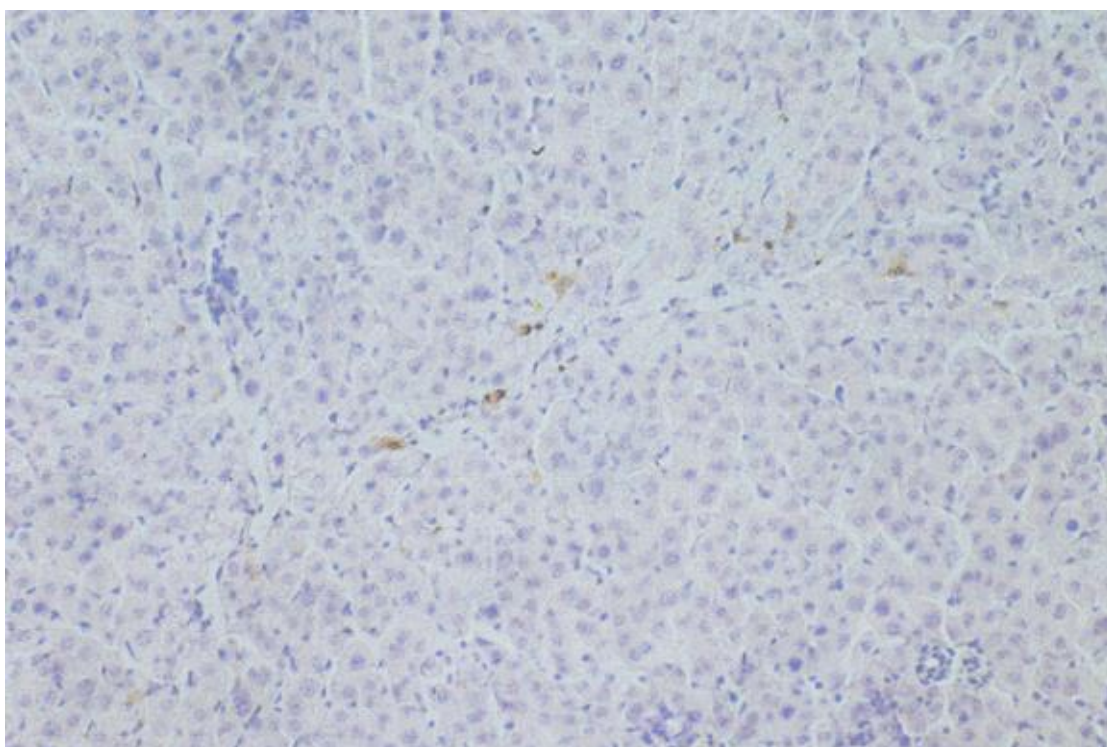


Рис. 67. Поблизу судини паренхіми печінки визначаються купферівські клітини ідінічні гепатоцитам, які містять в цитоплазмі гемосидерин.

Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

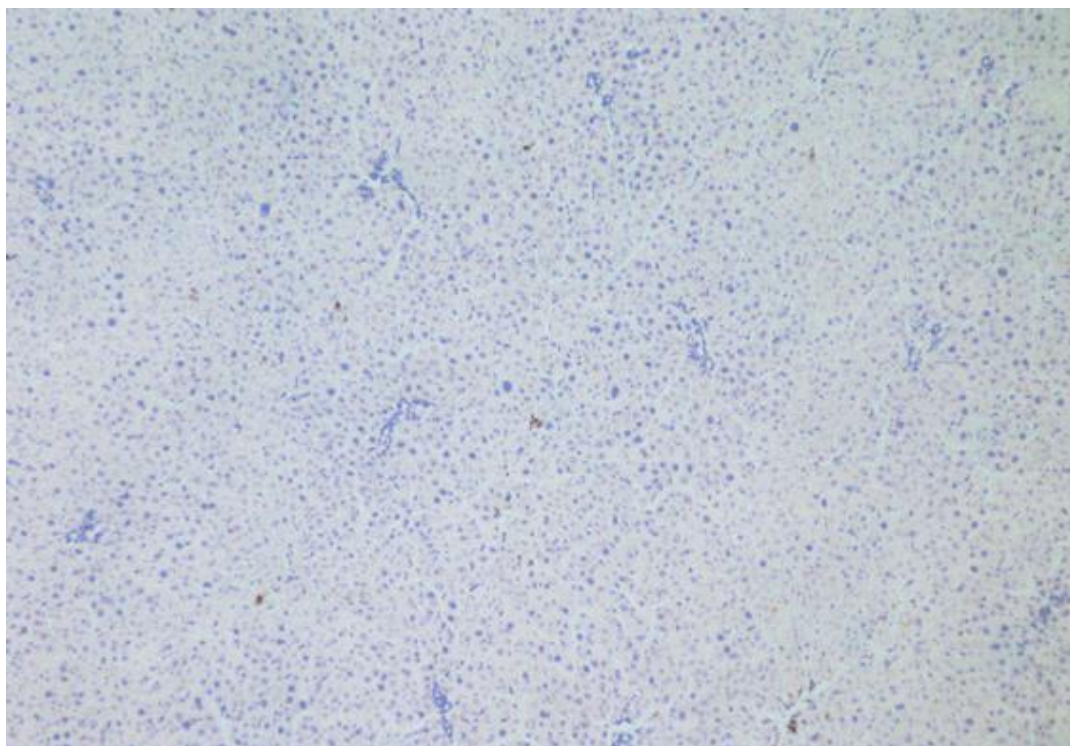


Рис. 68. Ознаки репарації деяких гепатоцитів, які проявляються гіперхромією їх ядер, збільшенням об'єму клітини. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

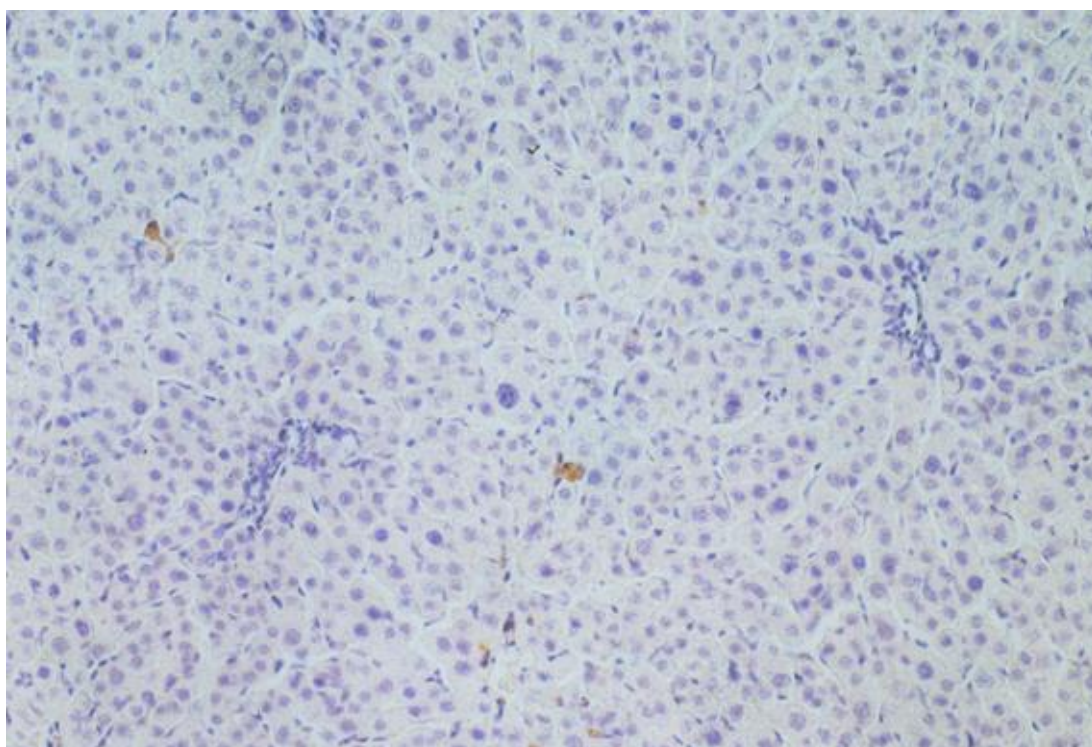


Рис. 69. Ознаки репарації деяких гепатоцитів, які проявляються гіперхромією їх ядер, збільшенням об'єму клітини. Поодинокі клітини в цитоплазмі містять зерна гемосідерина. Гематоксилін-еозин, $\times 240$.

РОЗДІЛ 11
ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ТА МУКОЗОПРОТЕКТОРНІ
ВЛАСТИВОСТІ КСЕНОН-Катомасу (КАТОКСЕНА)

Демяненко С.О, Скиба В.Я., Левицький А.П., Хромагіна Л.М.

Є досить багато переконливої інформації про біомедичні властивості інертних газів, зокрема, ксенону, що володіє наркотичною, анальгезуючою, антистресовою, антиоксидантною і адаптогеною дією (Наумов і ін., 2001; Хлусов і ін., 2001; Довгуша В., Довгуша Д .. 2008; 2008; Frietsch et al., 2000; Петцель, Кокс, 2008 г.).

Основна форма застосування ксенону в медицині є використання в сумішах з киснем газоподібного продукту, що знаходиться в спеціальних балонах. Недоліком інгаляційного способу введення ксенону є його переважний вплив на дихальну і центральну нервову систему при дуже слабкому впливі на інші життєво важливі органи (насамперед печінку). Враховуючи, що печінка відіграє центральну роль в обміні речовин, в живленні мозку, нирок і інших органів, можна припускати, що застосування ксенону може бути лікувально-профілактичним ефектом при гепатобіліарної патології.

З метою забезпечення доставки ксенону в тканину доцільно використовувати природні шляхи, що забезпечують перенесення різних сполук з кишечника в печінку, тобто система вена порте. Беручи до уваги здатність ксенону розчинятися в жирах і маслах, і з огляду на ту обставину, що всі жири, які всмоктуються в кишечнику, обов'язково проходять через печінку, передбачається використовувати для доставки ксенону в печінку його розчини в оліях.

В якості масляного розчинника ксенону пропонується використовувати (біологічно активну добавку) препарат "Катомас", що представляє собою розчин β -каротина і вітаміна Е в соєвому маслі (з додаванням гірчиного масла). Катомас дозволений до застосування Міністерством охорони здоров'я України (ТУ У 013903778-81-99, гігієнічний висновок МОЗ України № 5.08.07 / 4472 від 02.12.99 р).

Передбачається, що насичення Катомасу ксеноном буде найбільш ефективним при пропусенні газоподібного ксенону в охолодженому Катомасі з герметичною упаковкою цільового продукту.

Щоденний прийом препарату «Ксенон-профілактичної дії» повинен забезпечити його доставку в печінку в кількості, необхідній для надання лікувально-профілактичної дії.

Розробка препарату "Катоксен" передбачає проведення дотримуючих заходів:

- 1) розробка технології отримання продукту;
- 2) вивчення його антиокисних властивостей;
- 3) вивчення його нешкідливості (на експериментальних тваринах);
- 4) дослідження його лікувально-профілактичних властивостей при моделюванні токсичного гепатиту;
- 5) вивчення мукозопротекторних властивостей;
- 6) підготовка проекту технічних умов на затвердження для затвердження в МОЗ України.

Розробка технології отримання ксенон-Катомас (катоксена)

У роботі був використаний газоподібний ксенон (ГОСТ 10219-77), який є інертним (благородним) газом 8-ї групи елементів таблиці Д.І. Менделєєва (54Xe), атомна маса 131,3, який в 4,5 рази важчий за повітря, зріджується при температурі -108 °С. Випускається ксенон в балонах під тиском 20 атм. Виробник: фірма "Айсблік". Як компонент масляного розчинника був використаний препарат (добавка) «Катомас», що представляє собою суміш пресового соєвого масла і олії з насіння гірчиці (в використанні 9:1), в дієтичному розчині β-каротин (1 г/л) і α-токоферолацетату (2 г/л), ТУ У 013903778-81-99, гігієнічний висновок МОЗ України № 5.08.07/4472 від 02.12.99 р. Катомас застосовують в медицині і в харчуванні як додаткове джерело β-каротина, вітаміну Е і ω-3-поліненасичених жирних кислот (Левицкий А.П. та ін., 2005; Скиба В.Я., 1996).

Як правило, розчинність газів в рідинах зростає при зниженні температури. Тому при створенні лабораторної установки для насичення масляного препарату "Катомас" газоподібним ксеноном була передбачена можливість створення низької температури в камері занурення останньої в охолоджувальну сорочку (рис. 70).

Використання мікропористої скляної пластинки створює дуже маленькі бульбашки газу, що збільшило площу їх контакту з масляним препаратом. Установка дозволяє створити середовище навколо камери з широким діапазоном температур від -10 °С с до + 50 °С. З економічних міркувань вибір був зроблений для температури + 5 °С. Така температура легко

створюється при насиченні Катомасу ксеноном і зазвичай така температура встановлена в побутових холодильниках, що важливо для терміну зберігання отриманого препарату. Попередні дослідження показали, що насичення Катомасу ксеноном повинен бути завершено протягом 15 хвилин. При обраних параметрах (+ 5 °С, 15 хвилин) було проведено кілька серій дослідів прийому препарату "Катоксен". У кожному досліді були відібрані зразки для визначення вмісту ксенону.

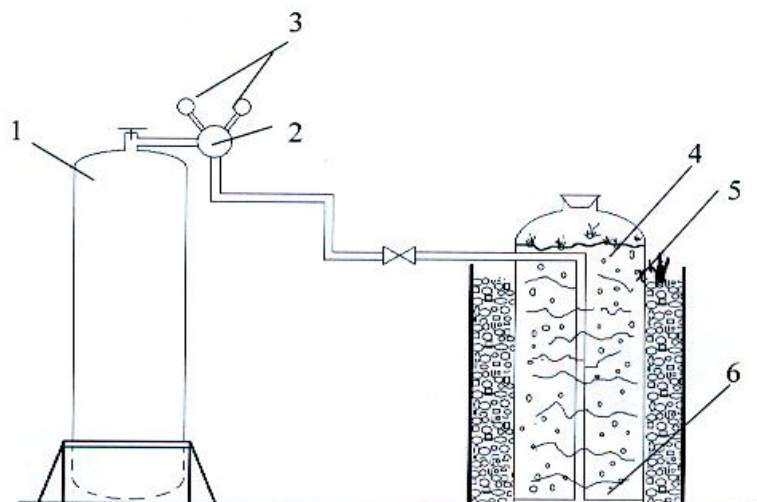


Рис. 70.

Лабораторна установка для отримання насичених розчинів інертних газів в соняшниковій олії: 1 - балон з газом; 2 - редуктор; 3 - манометри; 4 - олія; 5 - лід; 6 - пориста скляна пластинка.

Методика визначення полягала в тому, що брали точне навішування препарату (2,5-6 мл) у бюксі з кришкою, бюксу з навішуванням, але без кришки витримували при 80 °С впродовж 3 годин (для видалення ксенону) та охолоджували до кімнатної температури. По спаду маси препарату розраховували відсотковий вміст ксенону, а також об'єм ксенону в 1 мл препарату, максимальне в розрахунок, що 1 г ксенона займає об'єм 182 мл (у нормальних умовах). Відповідні дані представлені в табл. 48.

Про інтенсивність вільнорадикального окислення олії судили за показником перекисного числа і виражали в грамах йоду на 100 г, що виділився.

**Визначення концентрації ксенона в зразках препарату
"Ксенон-катомас"**

Зразок	Навіска препарату початкова, г	Навіска препарату після дегазації, г	Втрата маси, г	% ксенона	Мл ксенона в 1 г препарату
1. Катомас	5 287	5 282	0,005	–	–
2. Катомас	4 711	4 709	0002 M = 0,003	–	–
3. Препарат "Катоксен" від 20.04.10.	5 890	5 826	0,064	1,09	2,11 мл/г
4. Препарат "Катоксен" від 20.04.10.	3 067	3 029	0,038	1,24 M = 1,16	
5. Препарат "Катоксен" (зберігання при + 5 °С, 90 днів)	2364	2335	0,029	1,23 1,05	2,07 мл/г
6. Препарат "Катоксен" (зберігання при + 5 °С, 90 днів)	3948	3 907	0,041	M = 1,14	

Як видно з даних, представлених в табл. 48, катомас практично не містить газоподібних речовин. Тому зниженням його маси при дегазації можна нехтувати. Середній вміст ксенону в препараті "Катоксен" склав 1,16, що свідчить про вміст в 1 г препарату більш ніж 2 мл ксенону. Зберігання зразків в герметичній тарі при + 5 °С показало, що втрати газу не відбувається. Це дає підставу вважати, що в обраних умовах відбувається насичення Катомасу ксеноном і препарат стабільний при зберіганні в холодильнику, принаймні, протягом 3 місяців.

Вивчення антиокисних властивостей ксенону, розчиненого в олії (досліди *in vitro*)

У роботі були використані газоподібний ксенон (ГОСТ 10219-77), що є "шляхетним" газом 8-ї групи елементів періодичної таблиці Д.І. Менделєєва. Ксенон (^{54}Xe), атомна маса 131,3, в 4,5 рази важчий за повітря, зріджується при температурі -108°C . Газ представлений фірмою "Айсблік" в балоні під тиском 20 атм.

В якості масла було використано рафіновану соняшникову олію марки "Премія", виробництва АТ "Полтавський олійно-екстракційний завод". Масло в умовах виробництва піддалося рафінації, виморожування і дезодорації відповідно до загальноприйнятих технологічних регламентів. Розфасовка олії в пластикові пляшки ємністю 1 л.

Отримання насичених розчинів інертного газу в соняшниковій олії здійснювалося в лабораторній установці з пористої скляною пластинкою (Рис. 70) шляхом бальботіровання газу в маслі при $+5^\circ\text{C}$ протягом 15 хвилин. В цьому випадку відбувається повне насичення олії інертним газом.

Форсоване окислення чистої олії і суміш чистої олії з різним масляним розчином, насиченим ксеноном, здійснювалося ультрафіолетовим опроміненням в пластикових пляшках. Джерело опромінення : кварцева лампа марки ОБН (ТУ 64-1-1445-75, 50 Гц, 220 В, 700 БР № 99702).

Тривалість опромінення була протягом 15 хвилин щоденно впродовж 12 днів. Про інтенсивність вільнорадикального окиснення олії судили за показником перекисного числа і виражали в грамах йоду, що виділився, на 100 г олії.

Насичена ксеноном соняшникова олія містила 1,15 ксенона, що відповідає вмісту 2,10 мл/р.

Шляхом змішування чистої соняшnikової олії з різними кількостями олії, наповненої ксеноном, зразка чотири олії з різним вмістом ксенону:

0,190,35 мл/г), 0,380,70 мл/г),

0,571,05 мл/г) і 1,152,10 мл/г). Усі зразки олій були розлиті в пластикові прозорі пляшки з герметичними пробками.

З пляшки один раз в добу (I, II, V і XII дні)

відбирали проби для визначення перекисного числа. Що відповідають представлені на рис.71 З цього малюнка видно, що вже через 2 доби після 15 хвилиного опромінення кварцовою лампою в чистої соняшниковій олії починають накопичуватися перекисі, кількість яких прогресивно наростає зі збільшенням сумарної дози опромінення і терміну зберігання. У зразках

масла, що містять ксенон, відчутні кількості перекисів з'являються лише після 5 днів опромінення. Через 12 днів кількість перекисів в зразках масла, що містять 0,38% і 0,57% виявилось найнижчим (нижче, ніж в контролі майже в 10 разів). Насичений ксеноном розчин масла і розчин, що містить 0,19% ксенону, відрізнялися від контролю за змістом перекисів в 3 рази.

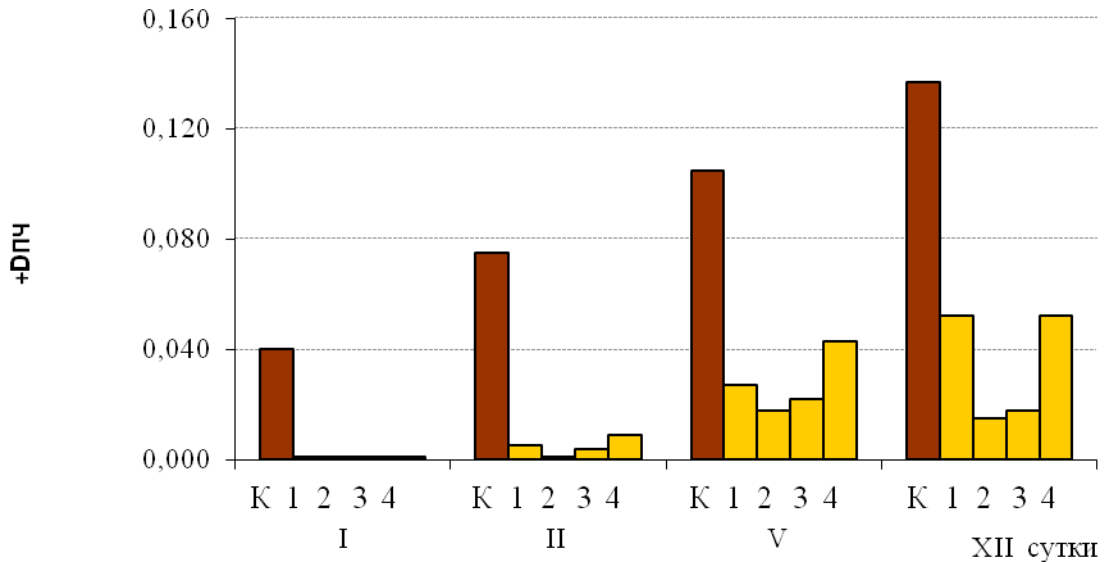


Рис. 71 Вплив ксенону на перекисне число (ПЧ) соняшникової олії, *схильного* УФ-опромінення (по 15 хвилин щодня): К - чисте масло; 1 – насичене ксеноном (1,15 %); 2 – ½ насичене ксеноном (0,57 %); 3 – 1/3 насичене ксеноном (0,38 %); 4 – 1/6 насичене ксеноном (0,19 %).

Отримані дані свідчать про наявність у ксеному антиоксидантних властивостей, які найбільшою мірою проявляються при концентраціях 0,38-0,57 %.

Вивчення нешкідливості препарату "Ксенон-Катомас"

У цій серії дослідів на 20 білих здорових щурах вивчали хронічну токсичність препарату "Катоксен", який їм вводили перорально протягом 60 днів в дозі 0,25 мл, що відповідає 0,8 мл/кг. Щурів зважували в перший і останній дні дослідів. Через 2 місяці у щурів проводили забір крові з хвостової вени для гематологічних досліджень, після чого під тіопенталовим наркозом здійснювали евтаназію шляхом тотального кровопускання з серця, отримували сироватку крові та здійснювали виділення внутрішніх органів для макроскопічного огляду, визначення органного індексу і біохімічних досліджень.

Як показало дослідження хронічної токсичності препарату, в поведінці тварин дослідної групи не було істотних відмінностей від контрольної групи. Стан шерсті візуально виглядав трохи краще у щурів дослідної групи.

За час спостереження не було падіжу тварин ні в дослідній, ні в контрольній групах.

Зміна маси тіла і органних індексів ряду внутрішніх органів представлені в табл. 49. Суттєвих відмінностей по всіх вивчених параметрах немає, проте у тварин, які отримували препарат "Катоксен", достовірно вище приріст живої маси, що, можливо, пояснюється додатковим введенням β -каротина, вітаміну Е і ω -3 жирних кислот.

Результати вивчення гематологічних показників щурів представлені в табл. 50 і вони свдчать про те, що тривале введення препарату "Катоксен" не викликає значних порушень в клітинному складі крові, за винятком збільшення числа лейкоцитів на 10 %. Хоча це збільшення і достовірно, проте навряд чи воно вказує на розвиток якогось патологічного процесу в організмі.

Таблиця 49

Вплив препарату "Катоксен" на масу тіла і органні індекси здорових щурів через 2 місяці ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Групи тварин		р
	контрольна, n = 10	дослідна, n = 10	
Маса тіла, г:			
– початок	302 ± 11	300 ± 10	> 0,6
– кінець	365 ± 13	378 ± 12	> 0,3
Приріст живої маси, г	63 ± 3	78 ± 4	<0,05
Органний індекс, мг/г:			
– печінка	30,5 ± 1,7	33,8 ± 1,6	> 0,1
– нирки	2,2 ± 0,3	7,3 ± 0,3	> 0,6
– серце	4,3 ± 0,11	4,4 ± 0,1	> 0,3
– селезінка	2,2 ± 0,1	2,4 ± 0,1	> 0,1

Таблиця 50

Вплив препарату "Катоксен" на гематологічні показники здорових щурів через 2 місяці (M±m)

Досліджувані показники	Групи тварин		р
	контрольна, n = 10	дослідна, n = 10	
Гемоглобін, г/л	142,3 ± 6,7	140,9 ± 6,0	> 0,6
Еритроцити, × 10 ¹² / л	6,7 ± 0,5	6,5 ± 0,6	> 0,6
Лейкоцити, × 10 ⁹ / л	90,1 ± 1,2	99,5 ± 2,8	<0,05
Еозинофіли, %	2,5 ± 0,2	2,7 ± 0,3	> 0,3
Лімфоцити, %	70,1 ± 3,3	74,9 ± 3,8	> 0,3
Лейкоцити, %	1,10 ± 0,04	1,18 ± 0,04	> 0,05

В табл. 51 представлені результати визначення ряду біохімічних показників сироватки крові щурів, які отримували препарат "Катоксен".

Таблиця 51

Вплив препарату "Катоксен" на біохімічні показники сироватки крові здорових щурів через 2 місяці (M±m)

Досліджувані показники	Групи тварин		р
	контрольна, n = 10	дослідна, n = 10	
Білок, г/л	82,5 ± 3,6	80,4 ± 3,2	> 0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,9 ± 0,4	6,2 ± 0,5	> 0,3
Загальні ліпіди, г/л	5,3 ± 0,5	5,0 ± 0,4	> 0,3
Кальцій, ммоль/л	2,2 ± 0,1	2,4 ± 0,2	> 0,2
Фосфор, ммоль/л	2,6 ± 0,1	2,7 ± 0,2	> 0,3
Сечовина, ммоль/л	3,8 ± 0,3	4,2 ± 0,4	> 0,3
АЛТ, мк-кат/л	0,13 ± 0,02	0,15 ± 0,02	> 0,3
АСТ, мк-кат/л	0,50 ± 0,06	0,55 ± 0,07	> 0,3
Лужна фосфатаза, нкат/л	1,30 ± 0,14	1,70 ± 0,21	> 0,05

Як видно з наведених даних, двомісячне щоденне введення препарату мало позначається на специфічних біохімічних показниках крові, за винятком підвищення активності фермента лужної фосфатази.

Таким чином, проведені дослідження хронічної токсичності препарату "Катоксен" показали практично повну нешкідливість за даними клініко-лабораторного дослідження тварин контрольної і дослідної груп. Більш того, препарат навіть підвищує ефективність засвоєння поживних речовин корму, про що свідчить достовірне збільшення приросту живої маси.

Експериментальні дослідження гепатопротекторних властивостей препарату "Катоксен"

У роботі було використано 28 щурів лінії Вістар (самці віком 11 місяців та живою масою 300 ± 10 г), розділених порівну на 4 групи: 1 група – контроль (інтактні); 2 група – токсичний гепатит; 3 група – токсичний гепатит + препарат "Катомас" в дозі 6 мл/кг перорально; 4 група – токсичний гепатит + препарат "Катоксен" в дозі 6 мл/кг перорально.

Гепатит викликали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 50 %-ного масляного розчину CCl_4 в дозі 3,5 мл/кг. Катомас і препарат "Катоксен" починали вводити per os з першого дня досліду відразу після введення CCl_4 . Умертвління тварин здійснювали на 3-й день після моделювання гепатиту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Вичленювали печінку і отримували сироватку крові. У гомогенатах печінки визначали концентрацію МДА і активність еластази. В сироватці крові визначали концентрацію білка, білірубину, активність АЛТ, лужної фосфатази, а також концентрацію МДА. За співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували індекс АПІ.

В табл. 46 наведені результати визначення в гомогенатах печінки щурів рівня маркерів запалення МДА і активності еластази. Представлені дані свідчать про те що при моделюванні токсичного гепатиту різко зростають досліджувані показники, що свідчить про розвиток запалення в печінковій паренхімі. Обидва препарати знижують ці показники (активність еластази – достовірно), причому препарат "Ксенон-Катомас" в дещо більшою мірою, ніж Катомас.

Слід зазначити, що з двох маркерів запалення тільки еластаза відреагувала на дію гепатопротекторів.

Показово також, що з 7 щурів з гепатитом вижило 5 (71,5 %), які отримували Катомас, вижили 6 (85,7%), а ті що отримували препарат "Ксенон-Катомас" вижили всі (100 %).

На рис. 71 представлені результати визначення концентрації білка і активності лужної фосфатази в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом і у тих що отримували досліджувані препарати. З цих даних видно, що концентрація загального білка в сироватці достовірно знижується при гепатиті, що вказує на зниження білоксинтезуючої функції печінки. Катомас підвищує рівень білка (проте, $p > 0,05$), а препарат "Ксенон-Катомас" підвищує його в ще більшому ступені ($p < 0,05$).

Таблиця 51

Вплив препарат "Ксенон-Катомас" на рівень маркерів запалення в печінці щурів з токсичним гепатитом ($M \pm m$)

Групи	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
Контроль (n = 7)	28,4 ± 1,5	0,26 ± 0,02
Гепатит (n = 5)	59,8 ± 2,0 $p < 0,001$	0,34 ± 0,02 $p < 0,05$
Гепатит + Катомас (n = 6)	57,5 ± 4,8 $p < 0,001$	0,24 ± 0,01 $p_1 < 0,01$
Гепатит + препарат "Ксенон-Катомас" (n = 7)	54,2 ± 3,7 $p < 0,001$	0,21 ± 0,01 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

П р и м і т к а . p – показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p_1 – показник достовірності відмінностей з групою «гепатит»; p_2 – показник достовірності відмінностей з групою «гепатит + Катомас».

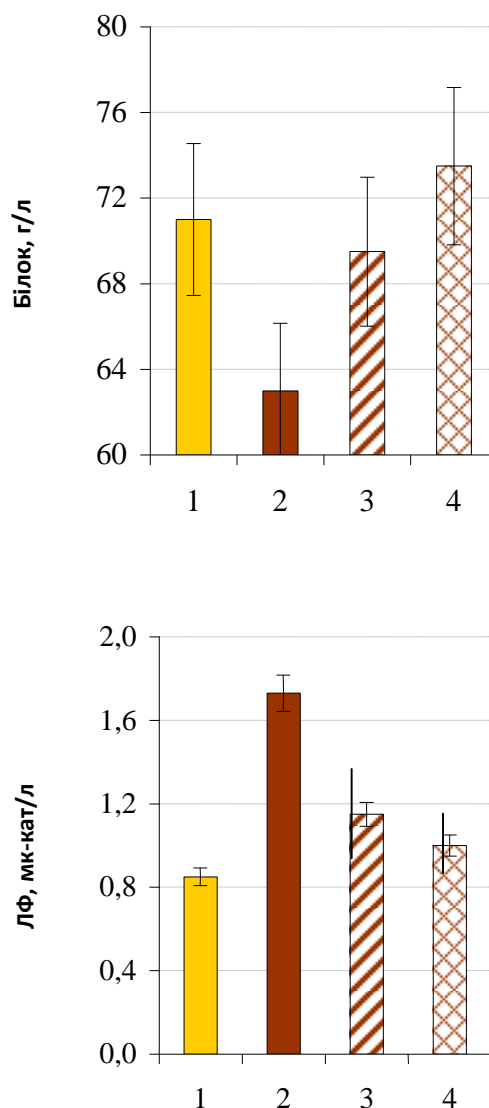


Рис. 71. Вплив препарату "Катоксен" на концентрацію білка і активність ЛФ в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом: 1 – контроль; 2 – гепатит; 3 – гепатит + Катомас; 4 – гепатит + препарат "Катоксен".

Дослідження показали, що активність лужної фосфатази в сироватці значно зростає а при гепатиті і достовірно знижується при введенні гепатопротекторів.

Аналогічно ЛФ змінюється в сироватці крові рівень "печінкових" маркерів – білірубину і АЛТ: кількість білірубину достовірно зростає при моделюванні гепатиту і достовірно знижується при введенні гепатопротекторів (рис.72). Причому препарат "Катоксен" більш істотно знижує активність АЛТ.

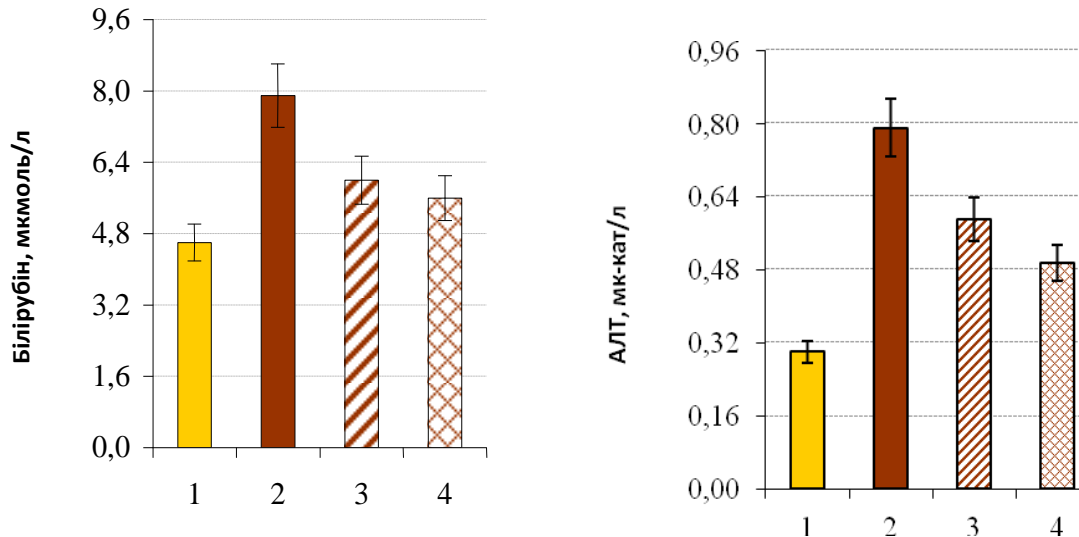


Рис. 72. Вплив препарату "Катоксен" на печінкові маркери в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом: 1 – контроль; 2 – гепатит; 3 – гепатит + Катомас; 4 – гепатит + "Катоксен".

На рис. 73 показано, що при токсичному гепатиті в сироватці крові істотно збільшується рівень маркерів запалення МДА і еластази (останнє, особливо значуще). Введення Катомасу мало впливає на рівень МДА, тоді як препарат "Катоксен" знижує цей рівень практично до норми. Обидва препарати достовірно знижують активність еластази, причому препарат "Катоксен" в дещо більшою мірою.

На рис. 74 представлені результати визначення в сироватці активності антиоксидантного ферменту каталази і антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ. Що стосується каталази, то її рівень в сироватці мало змінюється як при гепатиті, так і при введенні гепатопротекторів. У той же час індекс АПІ достовірно знижується при гепатиті, збільшується при введенні Катомасу (проте $p > 0,05$) і вірогідно зростає при введенні препарату "Катоксен" ($p < 0,05$).

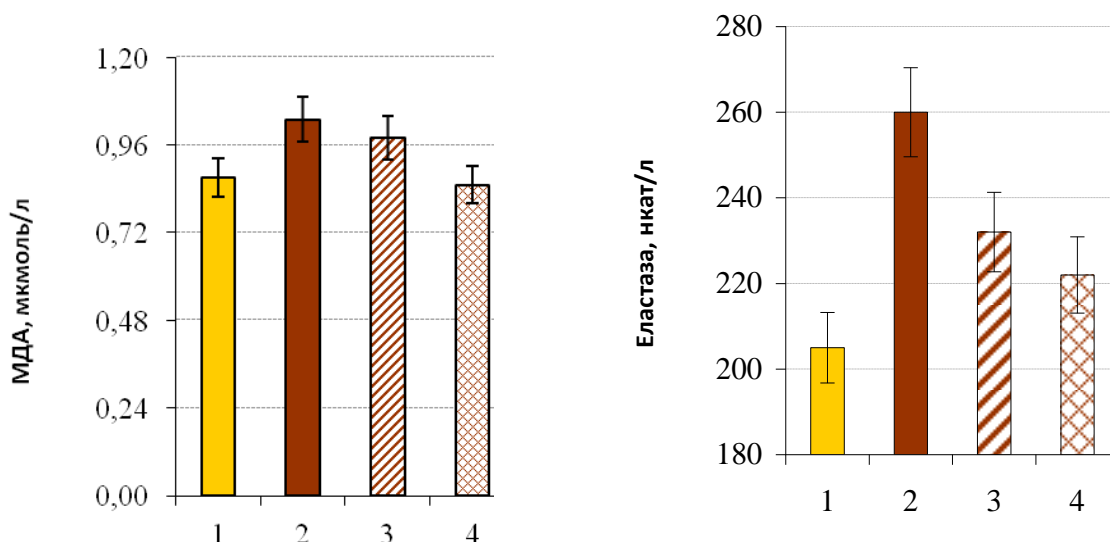


Рис. 73. Вплив препарату "Катоксен" на рівень маркерів запалення в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом: 1 – контроль; 2 – гепатит; 3 – гепатит + Катомас; 4 – гепатит + препарат "Катоксен".

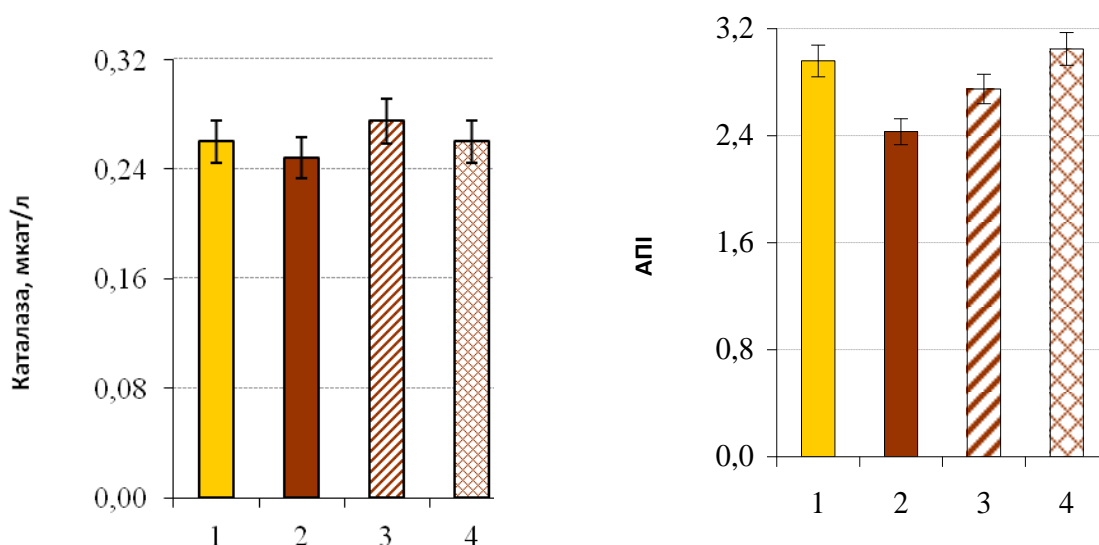


Рис. 74. Вплив препарату "Катоксен" на активність каталази і індекс АПІ в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом: 1 – контроль; 2 – гепатит; 3 – гепатит + Катомас; 4 – гепатит + препарат "Катоксен".

Ці результати свідчать про те, що препарат "Катоксен" стимулює захисні системи організму, в даному випадку – фізіологічну антиоксидантну систему.

Проведені нами дослідження показали, що введення до складу Катомаса інертного газу ксенону збільшує гепатопротекторні властивості препарату, про що свідчать: зниження рівня маркера запалення в тканинах печінки – еластази, збільшення в сироватці концентрації білка, зниження активності АЛТ і МДА, а також достовірне збільшення індексу АПІ. Ці дані дають підставу рекомендувати препарат "Катоксен" для клінічного вивчення в гепатології як гепатопротекторного засібу.

Визначення оптимальної дози препарату "Катоксен" при експериментальній терапії токсичного гепатиту

У попередньому підрозділі було показано, що препарат "Катоксен" виявляє гепатопротекторну дію за умов моделювання токсичного гепатиту у щурів. Катомас і сам має гепатопротекторну дію за рахунок вмісту β -каротину і α -токоферолу. Введений до складу Катомасу ксенон істотно збільшує гепатопротекторні властивості останнього. На жаль, в попередній серії була використана лише одне дозування препарату.

Метою цього розділу досліджень стало вивчення залежності "доза-ефект" при експериментальній терапії токсичного гепатиту препаратом "Катоксен".

Дослідження залежності "доза-ефект" було проведено на 48 білих щурах лінії Вістар (самці у віці 11 міс., живою масою 302 ± 13 г), розділених на шість груп. Перша група - інтактні тварини (контроль). До 2-6 груп входили щури з токсичним гепатитом, який викликали одноразовим внутрішньочеревинним введенням 50 %-ного масляного розчину чотирихлористого вуглецю (CCl_4) в дозі 3,5 мл/кг живої маси. Щури 3, 4, 5 і 6 груп отримували препарат "Катоксен" в таких дозах відповідно: 0,8; 1,6; 3,2 та 6,4 мл/кг живої маси. Введення препарату здійснювалося за допомогою орального зонда 1 раз на добу на перший і другий дні досліджу. Евтаназію тварин здійснювали на третій день під тіопенталовим наркозом шляхом тотального кровопускання з серця.

У гомогенаті печінки визначали концентрацію МДА та активність еластази, каталази і лужної фосфатази.

У сироватці крові визначали концентрацію білірубіну, МДА, активність еластази, каталази, лужної фосфатази, АЛТ, АСТ.

За співвідношенням активності каталази і концентрації МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ.

В табл. 52 представлені орієнтовні результати визначення впливу препарату "Катоксен" на виживання щурів з токсичним гепатитом. Як видно з цих даних, через 3 дні після введення CCl₄ 50 % щурів гине.

Таблиця 52

**Вплив різних доз препарату "Катоксен" на виживання щурів
з токсичним гепатитом**

Група тварин	початкове число тварин	число виживших щурів	% виживання
Інтактні (контроль)	7	7	100,0
Гепатит	10	5	50,0
Гепатит + препарат 0,8 мл /кг	9	5	55,5
Гепатит + препарат 1,6 мл/кг	8	6	75,0
Гепатит + препарат 3,2 мл/кг	7	7	100,0
Гепатит + препарат 6,4 мл/кг	7	7	100,0

Було встановлено, що введення препарату "Катоксен" в дозі 0,8 мл/кг мало впливає на показник виживання тварин. Препарат "Катоксен" в дозі 1,6 мл/кг знижує смертність тварин вдвічі. Більш високі дози повністю захищають тварин від загибелі за умов моделювання гепатиту, що розвивається внаслідок токсичного ураження печінки.

На рис. 75 і 76 показано, як впливає доза препарату на рівень маркерів запалення в тканинах печінки. Дані, представлені на рис. 75, свідчать про те що, при моделюванні токсичного гепатиту у щурів спостерігається різке збільшення рівня МДА (більш ніж в 2 рази). Дія препарату "Катоксен" в дозі 0,8 мл/кг мало впливає на значення цього показника і позначається лише з дози 1,6 мл/кг (проте, $p > 0,05$). Достовірне зниження цього маркера запалення спостерігається лише при високих дозах однак повної нормалізації його не відбувається (можливо, через короткостроковість досвіду).

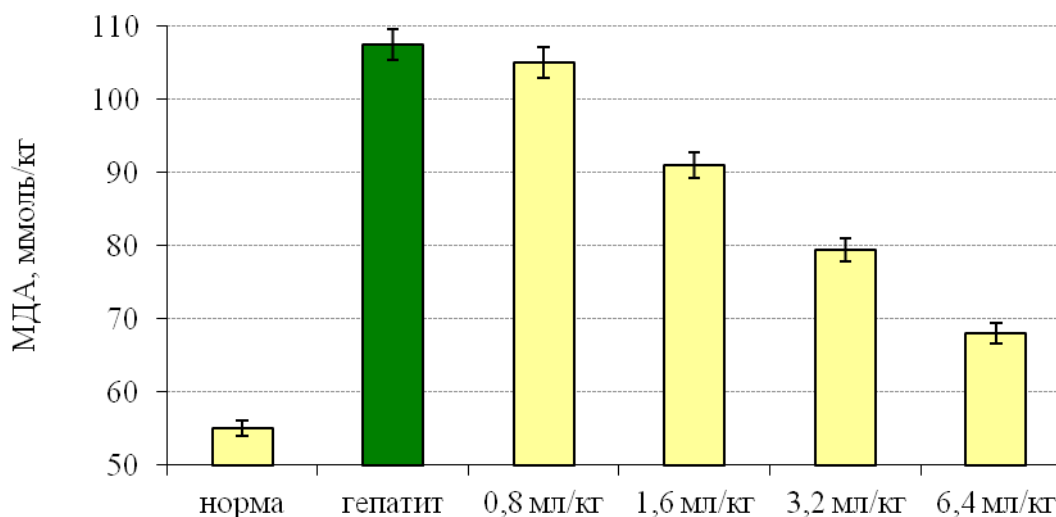


Рис. 75 Вплив дози ксенон-Катомас на вміст МДА в печінці щурів з гепатитом.

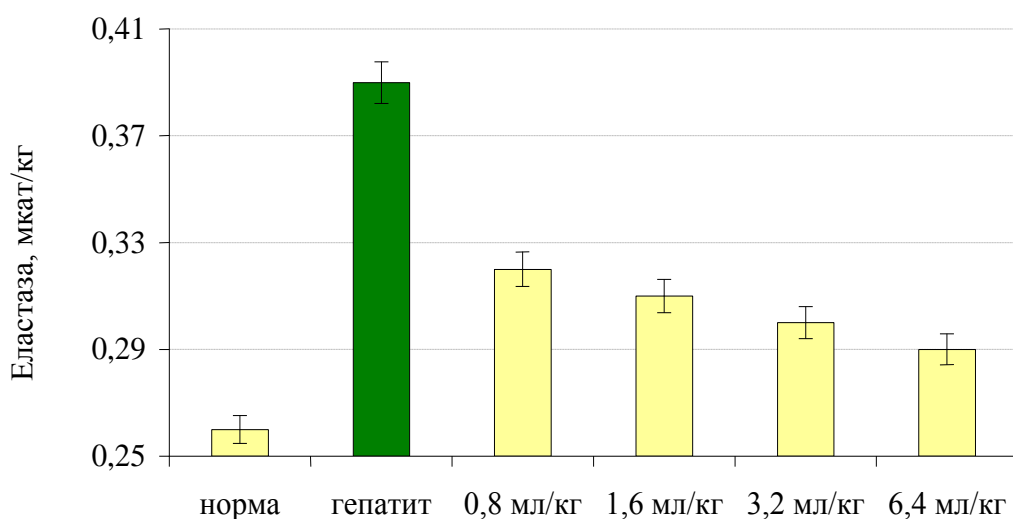


Рис. 76. Вплив дози ксенон-Катомас на рівень еластази в печінці щурів з гепатитом.

Другий маркер запалення - активність еластази також зростає при гепатиті і достовірно знижується при введенні препарату "Катоксен" в залежності від дози препарату.

В табл. 53 представлені результати визначення в тканини печінки щурів з гепатитом активності ЛФ і каталази. Перший з цих ферментів відображає стан жовчовидільної системи, і підвищення його рівня свідчить про холестаза. Другий фермент, каталаза, є представником антиоксидантної системи.

Таблиця 53

Вплив різних доз препарату "Катоксен" на активність лужної фосфатази і каталази в печінці щурів з токсичним гепатитом ($M \pm m$)

Група тварин	Лужна фосфатаза, мкат/кг	Каталаза, мкат/кг
Інтактні (контроль)	$2,66 \pm 0,33$	$6,51 \pm 0,11$
Гепатит	$7,36 \pm 0,70$ $p < 0,001$	$6,38 \pm 0,03$
Гепатит + препарат 0,8 мл/кг	$7,24 \pm 0,84$ $p < 0,001$	$7,09 \pm 0,14$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$
Гепатит + препарат 1,6 мл/кг	$7,63 \pm 0,84$ $p < 0,001$	$6,68 \pm 0,08$ $p_1 < 0,05$
Гепатит + препарат 3,2 мл/кг	$6,88 \pm 1,12$ $p < 0,01$	$6,65 \pm 0,11$ $p_1 < 0,05$
Гепатит + препарат 6,4 мл/кг	$5,88 \pm 0,74$ $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	$6,59 \pm 0,09$ $p_1 < 0,05$

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p_1 - показник достовірності відмінностей з групою «гепатит».

Як видно з представлених даних, при відтворенні токсичного гепатиту в печінці щурів різко (майже в 3 рази) збільшується активність лужної фосфатази, що свідчить про розвиток холестазу.

Введення препарату "Катоксен" мало позначається на цьому показнику, хоча певна тенденція до його зниження простежується (правда, після отримання тваринами більш високих доз).

Що ж стосується активності каталази, то її рівень при гепатиті цього ферменту знижується (проте, $p > 0,05$). Введення препарат "Катоксен" у всіх випадках підвищує активність каталази, причому, в більшій мірі найменша доза.

На рис. 77 представлені результати визначення впливу різних доз препарат "Катоксен" на активність в сироватці крові ферменту АЛТ, що є печінковим маркером, та відображає ступінь цитолізу гепатоцитів. З цих

даних видно, що при гепатиті активність АЛТ зростає в 4 рази. Введення препарату, незалежно від дози, знижує активність АЛТ (проте, через великі індивідуальних коливань $p > 0,05$). На рис. 63 представлені результати визначення в сироватці концентрації білірубіну, що є також маркером розвитку патології печінки.

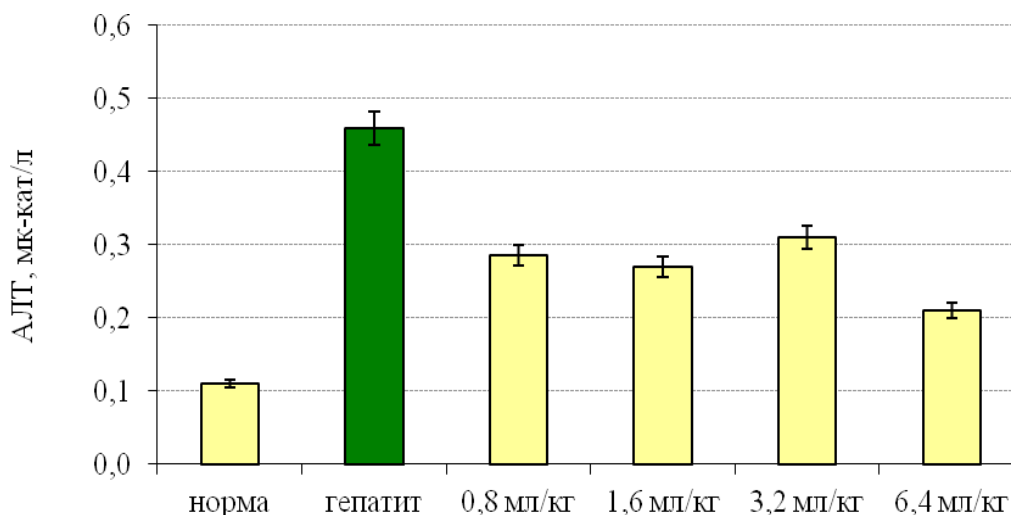


Рис. 77. Вплив дози ксенон-Катомас на активність АЛТ в сироватці крові щурів з гепатитом.

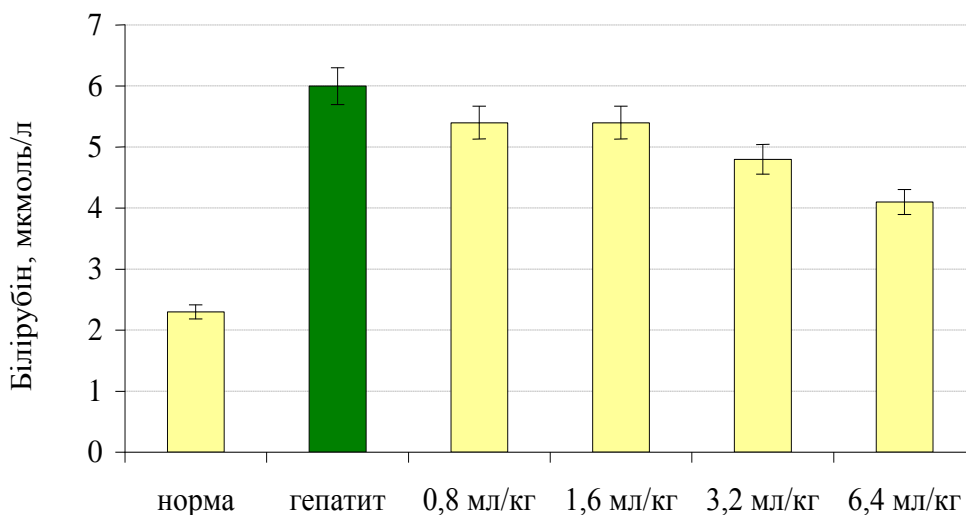


Рис. 78. Вплив дози ксенон-Катомас на вміст білірубіну в сироватці крові щурів з гепатитом.

Як видно з наведених даних, рівень білірубіну в сироватці крові збільшується при гепатиті майже в 3 рази. Введення препарату "Катоксен"

знижує його рівень дозозалежно, однак достовірне зниження спостерігається лише при високих дозах препарату. З огляду на те, що білірубін є маркером не тільки гепатоліза, скільки холестазу, тоді це узгоджується з встановленими нами даними про слабкий вплив препарату "Катоксен" на холестатичні явища в печінці.

Найважливішим показником не тільки печінкової, але і загальносоматичної патології є активність в сироватці крові фермента еластази. Як видно з рис. 64 при токсичному гепатиті активність еластази в сироватці зростає в 1,5 рази ($p < 0,001$). Вже мала доза препарату (0,8 мг/кг) достовірно знижує цю активність, а велика доза (6,4 мг/кг) практично повертає її до показників тварин контрольної групи.

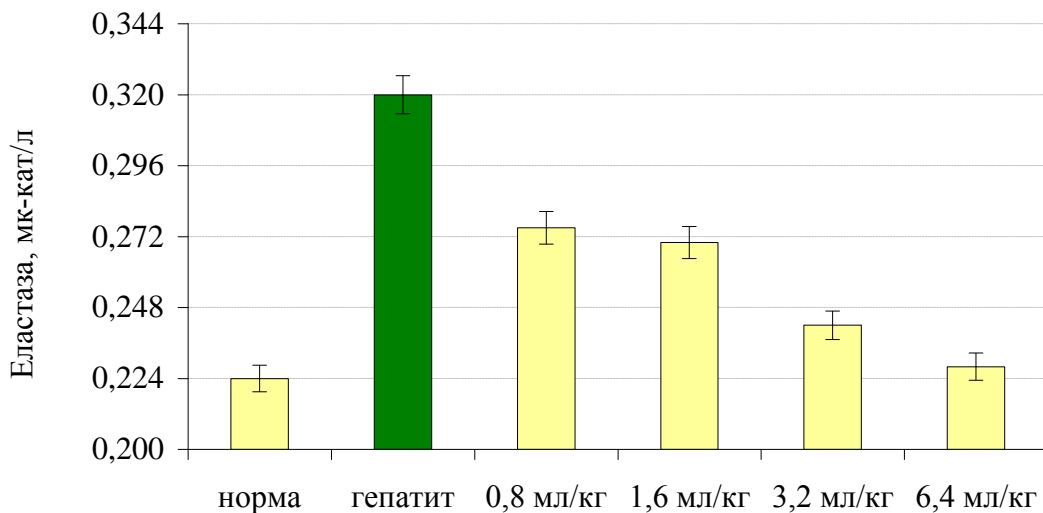


Рис. 79. Вплив дози ксенон-Катомас на активність еластази в сироватці крові щурів з гепатитом.

В табл. 54 представлені результати визначення в сироватці крові активності ще трьох ферментів: АСТ, ЛФ і каталази.

Таблиця 54

Вплив різних доз препарату "Катоксен" на активність АСТ, ЛФ, каталази в сироватці крові щурів з токсичним гепатитом ($M \pm m$)

Групи тварин	Досліджувані показники		
	АСТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л	каталаза, мкат/кг
Інтактні (контроль)	0,58 ± 0,06	1,28 ± 0,29	0,44 ± 0,01
Гепатит	0,80 ± 0,10 p > 0,05	2,13 ± 0,16 p < 0,05	0,40 ± 0,01 p < 0,05
Гепатит + «Катоксен" 0,8 мл/кг	0,70 ± 0,06 p > 0,05	2,13 ± 0,20 p < 0,05	0,43 ± 0,01 p1 < 0,05
Гепатит + «Катоксен" 1,6 мл/кг	0,83 ± 0,18 p > 0,05	3,26 ± 0,66 p < 0,05 p1 > 0,05	0,46 ± 0,01 p > 0,05 p1 < 0,01
Гепатит + «Катоксен" 3,2 мл/кг	0,73 ± 0,09 p > 0,05	3,47 ± 0,38 p < 0,01 p1 < 0,01	0,47 ± 0,01 p < 0,05 p1 < 0,001
Гепатит + «Катоксен" 6,4 мл/кг	0,61 ± 0,15	3,87 ± 0,60 p < 0,01 p1 < 0,05	0,46 ± 0,01 p1 < 0,001

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p1 - показник достовірності відмінностей з групою «гепатит».

Як видно з даних, представлених в табл. 54, активність АСТ не виражає в такій мірі, як АЛТ, стан печінки, оскільки її зміни незначні і недостовірні. Активність ЛФ при гепатиті достовірно зростає, що підтверджує наявність холестазу при цій формі гепатиту. Введення препарату "Катоксен" не тільки не знижує рівень в сироватці ЛФ, але при великих дозах навіть проявляє чітку тенденцію до його підвищення, що може свідчити про посилення холестатичних явищ, що розвиваються при гепатиті.

Навпаки, активність каталази в сироватці крові щурів з гепатитом знижується, а введення препарату відновлює його активність, вже починаючи з мінімальної дози.

Найбільш чітко стан протиборчих систем, антиоксидантної і прооксидантної, відображає індекс АПІ. На рис. 80 наведені результати визначення цього індексу в печінці щурів з токсичним гепатитом які отримували препарат "Катоксен". З малюнка чітко видна залежність доза-ефект у відновленні цього показника, що ще раз вказує на лікувальну дію препарату "Катоксен" при токсичному гепатиті.

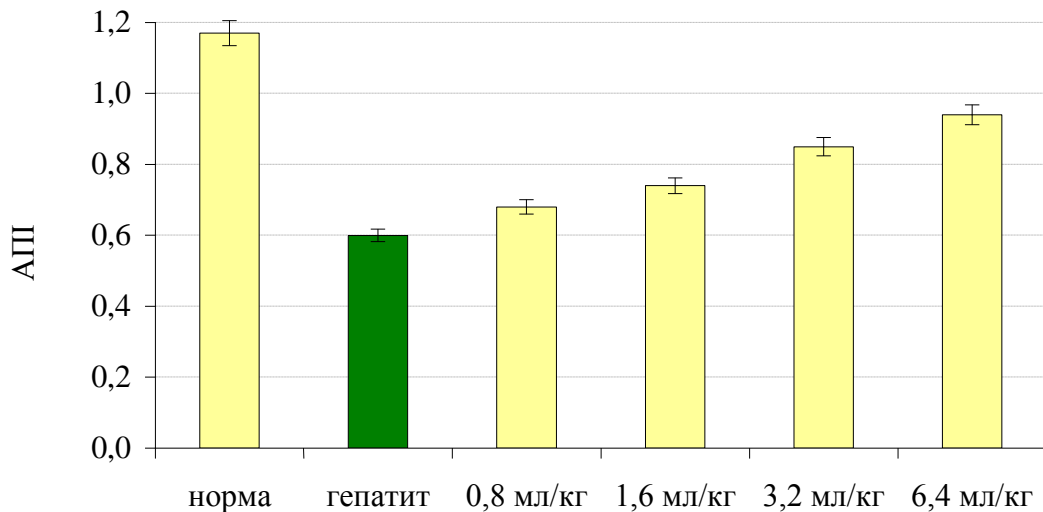


Рис. 80. Вплив дози ксенон-Катомас на індекс АПІ в печінці щурів з гепатитом.

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що лікувальні ефекти препарату "Катоксен" при експериментальному токсичному гепатиті у щурів проявляється вже з дози 0,8 мл / кг і послідовно збільшується з ростом дози до 6,4 мл / кг. На жаль, зі збільшенням дози препарату починають проявлятися його холестатичні ефекти, що необхідно враховувати при його клінічному застосуванні.

Мукозопротекторні властивості препарату "Ксенон-Катомас" ("Катоксен")

Мукозопротекторні властивості препарату "Ксенон-Катомас" оцінювали за станом слизової оболонки щоки щурів з експериментальним гепатитом. Характеристика тварин і їх розподіл за групами описані в підрозділі раніше.

Оцінку стану біохімічних процесів в слизовій оболонці ротової порожнини здійснювали за допомогою маркерів запалення (МДА і еластаза),

мікробну забрудненість - по вивченню змін активності уреазу, рівень неспецифічного імунітету - за активністю лізоциму, а стан антиоксидантної системи за активністю каталази і індексу АПІ.

Відповідні результати представлені в табл. 55, з якої видно, що відтворення токсичного гепатиту у щурів викликає достовірне підвищення рівня біохімічних маркерів запалення. Введення препарату "Ксенон-Катомас" достовірно знижує рівень запально-дистрофічних порушень в слизовій щоки, причому лікувально-профілактичну дію препарату проявляє вже в дозі 0,8 мл/кг і практично не змінюється зі збільшенням дози більше 3,2 мл/кг.

В табл. 56 наведені дані про активність уреазу, лізоциму і ступеня дисбіозу в слизовій щоки щурів з експериментальним гепатитом. З цих даних видно, що гепатит викликає майже 3-кратне збільшення активності уреазу, що свідчить про значне збільшення мікробного обсіменіння слизової і в такій же мірі зниження рівня лізоциму. Внаслідок цього показник ступеня дисбіозу слизової щоки у щурів з гепатитом збільшується в 8,4 рази. Істотне зниження рівня уреазу відзначається вже при мінімальній дозі ксенон-Катомас. На жаль, з подальшим збільшенням дози препарату активність уреазу починає збільшуватися, можливо, за рахунок активації процесу транслокації бактерій. Мінімальна доза ксенон-Катомас виявилася найбільш ефективною і в плані зниження ступеня дисбіозу слизової щоки.

Таблиця 55

Вплив ксенон-Катомас (катоксена) на рівень маркерів запалення в слизовій щоки щурів з експериментальним гепатитом ($M \pm m$)

Групи тварин	n	МДА, ммоль/кг	Еластаза, мк-кат/кг
Інтактні (контроль)	7	16,85 ± 0,61	30 ± 2
Гепатит	7	24,27 ± 0,81 p < 0,001	95 ± 3 p < 0,001
Гепатит + катоксен 0,8 мл/кг	5	21,06 ± 0,65 p < 0,001 p1 < 0,05	41 ± 7 p > 0,05 p1 < 0,001
Гепатит + катоксен 1,6 мл/кг	5	19,82 ± 1,32 p < 0,05 p1 < 0,01	36 ± 5 p1 < 0,001

Гепатит + катоксен 3,2 мл/кг	7	17,19 ± 0,77 p1 <0,001	31 ± 3 p1 <0,001
Гепатит + катоксен 6,4 мл/кг	7	16,49 ± 0,58 p1 <0,001	32 ± 1 p1 <0,001

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p1 - показник достовірності відмінностей з групою «гепатит».

Таблиця 56

Вплив ксенон-Катомас (катоксена) на активність уреазы, лізоциму і ступінь дисбіозу в слизовій щоки щурів з експериментальним гепатитом (M±m)

Групи тварин	Уреазы, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
Інтактні (контроль)	0,47 ± 0,04	230 ± 50	1,00 ± 0,10
Гепатит	1,42 ± 0,37 p <0,05	83 ± 21 p <0,05	8,39 ± 0,62 p <0,001
Гепатит + катоксен 0,8 мл/кг	0,86 ± 0,13 p <0,05	144 ± 35 p1 > 0,05	2,91 ± 0,19 p <0,01 p1 <0,001
Гепатит + катоксен 1,6 мл/кг	0,91 ± 0,10 p <0,01	109 ± 32 p <0,05	4,13 ± 0,38 p <0,01 p1 <0,01
5. Гепатит + катоксен 3,2 мл/кг	1,20 ± 0,20 p <0,01	132 ± 29 p > 0,05 p1 > 0,05	4,47 ± 0,44 p <0,01 p1 <0,01
6. Гепатит + катоксен 6,4 мл/кг	1,21 ± 0,13 p <0,01	168 ± 52 p > 0,3	3,52 ± 0,56 p <0,05 p1 <0,001

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p1 - показник достовірності відмінностей з групою «гепатит».

Отримані дані дають всі підстави вважати дозу ксенон-Катомас 0,8 мл/кг маси цілком ефективною для виявлення не лише гепатопротекторної, але і мукозопротекторної дії.

В табл. 57 представлені результати визначення в слизовій щоки активності каталази і індексу АПІ. Встановлено, що при моделюванні у щурів токсичного гепатиту знижується активність каталази (правда, $p > 0,05$) і індекс АПІ ($p < 0,001$). Введення препарату "Катоксен" підвищує обидва показники, починаючи з мінімальної дози, але достовірно - з дози 1,6 мл/кг.

У перерахунку на людину (70 кг) це буде відповідати добовій дозі в 3 столових ложки, що цілком реально, враховуючи тяжкість токсичного гепатиту і викликані ним порушення в інших органах, в тому числі і в слизовій оболонці ротової порожнини.

Таблиця 57

Вплив ксенон-Катомас (катоксена) на активність каталази і індекс АПІ в слизовій щоки щурів з експериментальним гепатитом ($M \pm m$)

Групи тварин	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
Інтактні (контроль)	$5,47 \pm 0,12$	$3,25 \pm 0,16$
Гепатит	$5,08 \pm 0,21$	$2,09 \pm 0,18$ $p < 0,001$
Гепатит + катоксен 0,8 мл/кг	$5,43 \pm 0,28$	$2,58 \pm 0,19$ $p < 0,05$
Гепатит + катоксен 1,6 мл/кг	$6,63 \pm 0,35$ $p < 0,05$ $p1 < 0,01$	$3,35 \pm 0,21$ $p1 < 0,01$
Гепатит + катоксен 3,2 мл/кг	$6,01 \pm 0,42$ $p1 < 0,05$	$3,50 \pm 0,20$ $p1 < 0,001$
6. Гепатит + катоксен 6,4 мл/кг	$6,94 \pm 0,68$ $p < 0,05$ $p1 < 0,05$	$4,21 \pm 0,38$ $p < 0,05$ $p1 < 0,001$

П р и м і т к а . p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; $p1$ - показник достовірності відмінностей з групою «гепатит».

Матеріали про дозвіл на участь МОЗ на застосування "Ксенон-Катомас" ("Катоксена"), включаючи ТУ, ТІ і звіт про дослідження, підготовлені і відправлені до Міністерства охорони здоров'я України.

РОЗДІЛ 12

РОЗРОБКА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ МУКОЗОАДГЕЗИВНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ ПЛІВОК І ГЕЛІВ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Деньга Е.М., Макаренко О.А., Хромагіна Л.М.

Мукозoadгезивні лікувальні плівки і гелі є продукти іммобілізації біологічно активних речовин в гелевому середовищі. Для гелевою основи використовували желатин або карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ-На сіль). В якості біологічно активних речовин були використані фермент лізоцим і пребіотик "Галс" (α -галактосахариди з насіння сої).

Як відомо, використання мукозальних лікувальних плівок (Малпа) або гелів (МАЛГОСЯ) дозволяє підвищити локальну концентрацію і збільшити тривалість контакту лікарської речовини з патологічно зміненою слизовою оболонкою (Харенко та ін., 2009 року; Гриновець та ін., 2008).

Експериментальне обґрунтування застосування мукозoadгезивних лікувальних плівки з лізоцимом при стоматитах

Відомі мукозoadгезивні лікувальні плівки (Малпа) з лізоцимом на основі полівінілпіролідону, які знайшли своє застосування в офтальмології при травмах рогівки (Романовська, 2007; Романовська і ін., 2009). На жаль, на полі-N-винилпіролідон іноді бувають алергічні реакції, тому ми вирішили виготовити плівку з лізоцимом на основі харчового желатину, який абсолютно нешкідливий і не має алергізуючої дії. У роботі був використаний препарат ячного лізоциму (лізоцим HCl, о.с.ч., виробництва "Applichem", Бельгія) і харчовий желатин (ДСТУ 11293-89). Для посилення мукозoadгезивних властивостей полімерних плівок додатково включали до їх складу натрієву сіль КМЦ [Punitha, Girish, 2010]. Крім того, до складу плівки вводили гліцерин і хлоргексидин біглюконат (КП "Луганська обласна Фармація", Україна).

Гідролітичну активність лізоциму визначали бактеріолітичним методом, використовуючи як субстрат ацетоновий порошок *Micrococcus lysodeikticus* (штам 2665) (Левицкий А.П., 2005).

В дослідах *in vitro* було вивчено збереження лізоциму в полімерній плівці і здатність його дифундувати з плівки в навколишнє середовище.

У дослідах на тваринах було використано 42 щури лінії Вістар (самки, вік 15 міс.).

У 1-й серії біологічних дослідів на інтактних тваринах (всього 18 голів) досліджували здатність лізоциму переходити з Малпа в слизову оболонку щоки щурів, яким накладали желатиновий диск, що містить лізоцим. Через 10 або 30 хвилин після накладення диска Малпа виділяли відповідну ділянку щоки під диском (після його видалення) і в гомогенаті тканини визначали активність лізоциму.

У 2-й серії біологічних дослідів на 24 щурах вивчали вплив лізоцимної Малп на розвиток запальних процесів в слизовій порожнині рота після моделювання стоматиту за допомогою бджолої отрути. Всі щури були розділені на 3 групи по 8 голів: 1-а - контроль, 2-а і 3-я з експериментальним стоматитом. У 3-й групі на місце введення бджолої отрути накладали на 20 хвилин диск Малпа з лізоцимом (1 %). Через 2 доби тварин умертвляли під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) і в гомогенаті СОПР визначали рівень маркерів запалення: активність еластази, концентрацію МДА, показник мікробного обсіменіння тканин - активність уреазы, рівень неспецифічного імунітету за активністю лізоцима.

У дослідах *in vitro* була вивчена технологія отримання лізоцимвмістних Малпа.

Імобілізацію лізоциму здійснювали наступним чином. До 9 мл 15 % - ного водного розчину желатину додавали 1 мл водного розчину лізоциму в концентрації 0,1; 0,5 і 1 % від маси желатину, перемішували протягом 20 хвилин при температурі 30 °С, потім додавали 1 мл гліцерину і 1 мл водного розчину Na-КМЦ (0,5 % від маси желатину) і ретельно перемішували. Отриману суміш виливали тонким шаром в полімерні чашки Петрі, сушили при кімнатній температурі. Після цього висікали за допомогою пробочного свердла плівки діаметром 6 мм, обробляли 0,05 %-м розчином хлоргексидину, герметично упаковували і зберігали при температурі + 4 °С.

Результати визначення збереження лізоциму після імобілізації при різних співвідношеннях фермент-носій представлені на рис. 81.

Отримані дані свідчать про те, що починаючи з 0,5 % вмісту водного розчину лізоциму, зберігається 100 % його. Властивості лізоциму, імобілізованого на желатині, мало змінюються, однак збереження збільшується в десятки разів (табл. 58).

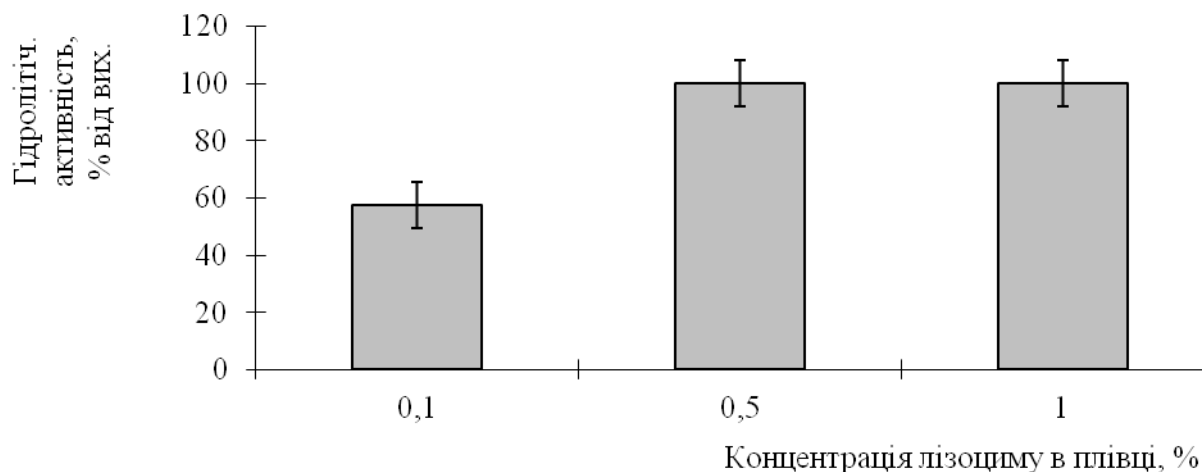


Рис. 81. Залежність гідролітичної активності лізоциму від його вмісту в мукоадгезивних лікувальних плівках

Таблиця 58

Порівняльна характеристика вільного і іммобілізованого лізоциму

Властивості ферменту	Вільного	Іммобілізованого
Активність, од/мл	2500±125	2500±125
Оптимум рН	6,2	6,7
Термооптимум, °С	50-55	45-60
Збереження, міс.	0,25	6

Результати в 1-й біологічній серії досліджень представлені на рис. 82, з якого видно, що найбільша концентрація лізоциму в тканині спостерігається після використання Малпа з 1 %-м його вмістом. Тривалість аплікації повинна бути не менше 15 хвилин (для надійності краще витримувати 20 хвилин).

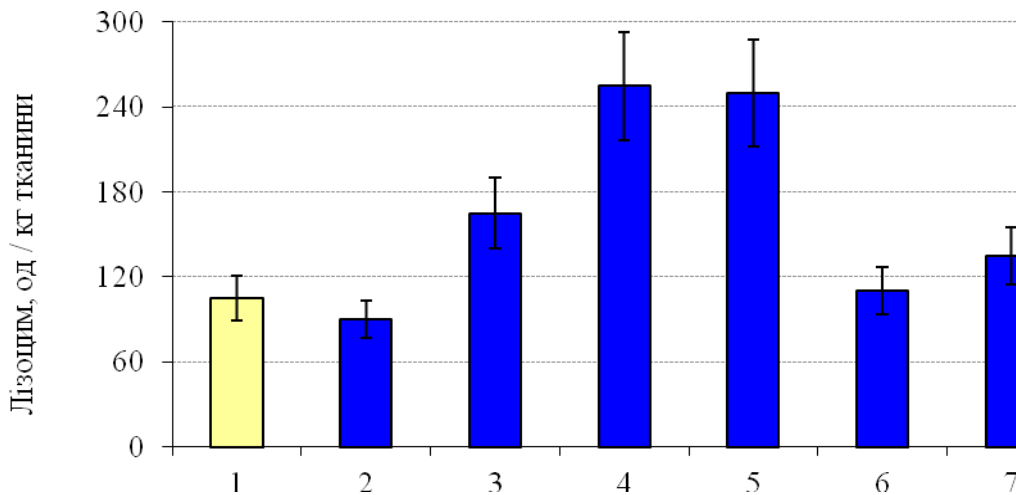


Рис. 82. Накопичення лізоциму в слизовій оболонці щоки щурів після накладення диска Малпа з ферментом: 1 - контроль; 2 - концентрація лізоциму 0,1 % (20 хв.); 3 - концентрація лізоциму 0,5 % (20 хв.); 4 - концентрація лізоциму 1,0 % (20 хв.); 5 - концентрація лізоциму 1,0 % (15 хв.); 6 - концентрація лізоциму 1,0 % (5 хв.); 7 - концентрація лізоциму 1,0 % (10 хв.).

Результати дослідів 2-ї біологічної серії представлені в табл. 59, з яких видно, що моделювання стоматиту викликає достовірне збільшення рівня маркерів запалення (еластази і МДА), значне (в 2,6 рази) збільшення активності уреазу і явну тенденцію до збільшення активності лізоциму. Однак через великі індивідуальні розбіжності показників зміна активності лізоциму недостовірна.

Використання Малпа достовірно знижує в слизовій рівень маркерів запалення, знижує активність уреазу і збільшує активність лізоциму.

Таким чином, використання лізоцимної Малпа (на основі желатину) забезпечує надходження лізоциму в осередок ураження, що дозволяє йому надавати протизапальну та антимікробну дію при експериментальному стоматиті.

Таблиця 59

Вплив лізоцимної Малпа на біохімічні показники слизової оболонки порожнини рота щурів при експериментальному стоматиті (M±m)

Досліджувані показники	Групи тварин		
	контрольна	стоматитом	стоматит + лізоцимна Малпа
Еластаза, мкат/кг	0,030±0,002	0,049±0,003 p<0,001	0,037±0,003 p1<0,05
МДА, ммоль/кг	15,1±1,1	19,8±0,8 p<0,05	16,0±1,0 p1<0,05
Уреаза, мк-кат/кг	1,02±0,24	2,63±0,44 p<0,05	1,06±0,43 p1<0,05
Лізоцим, од/кг	138±32	87±34	210±70

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p1 - показник достовірності відмінностей з групою щурів з експериментальним стоматитом.

Проведені нами експериментальні дослідження свідчать про доцільність клінічного вивчення лізоцимної Малпа у хворих при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота.

Розробка та експериментальне обґрунтування застосування мукозoadгезивного лікувального гелю (МАЛГОСЯ) з пребіотиками з сої ("Галсодент") при дисбіозі в порожнині рота.

Головним компонентом Малгося "Галсодент" є пребіотик "Галс", що містить α-галактосахара з насіння сої (рафінозу і стахиоза). "Галс" було надано фірмою "Південно-Східна торгова компанія" (Запорізький філіал). Виробником препарату (Soy Oligosaccharide Oral Liquid) є фірма Tiansong biological (КНР). У кожних 100 мл препарату міститься 17 г стахиоз, 515 г рафінози і майже 35 г сахарози.

Мета цього дослідження полягала у вивченні пребіотичних властивостей даного продукту і порівняння їх з відомим пребіотиком інуліном. "Галс" був введений до складу фітогелей наступного складу (г/кг):

- "Галс" - 100,0;
- концентрат м'яги спиртовий - 100,0;
- натрій бензойнокислий - 20,0;
- натрій карбоксиметилцелюлоза - 30,0;
- ментол - 1,0;
- вода дистильована - інше.

З цієї метою були проведені досліди на 32 білих щурах лінії Вістар (самки у віці 11 місяців, середня маса - 300 г). Дисбіоз викликали за допомогою лінкоміцина, який потрапляв в організм тварин з питною водою в дозі 70 мг/кг живої маси протягом 5 днів.

Як препарат порівняння був використаний інулін з коренів цикорію (виробництво Бельгія, вміст інуліну – 95 %).

Пребіотики вводили перорально шляхом аплікації на слизову порожнину рота з першого дня досліду протягом 15 днів в наступних дозуваннях:

- Фітогель "Галсодент" - 150 мг/ щура (500 мг/кг);
- інулін - 75 мг/щура (250 мг/кг).

Тварин умертвляли на 16-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця, відділяли слизову щоки і язика.

Сліпу кишку промивали від вмісту 0,9 %-м розчином NaCl і потім шпателем зіскоблювали її слизову оболонку. У гомогенатах слизових (50 мг/мл) визначали активність уреаз, лізоциму, еластази і концентрацію МДА. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом проф. А.П. Левицького.

Усі тварини були розподілені на 4 групи по 8 голів в кожній: 1-а - контрольна; 2-а - дисбіоз (Д); 3-я - дисбіоз + "Галсодент"; 4-а - дисбіоз + інулін.

Щурів зважували в перший і в останній день досліду і визначали середній приріст живої маси за 15 днів.

слизову порожнину рота фітогелей "Галсодент" достовірно

Таблиця 60

Вплив пребіотиків на приріст живої маси щурів за 15 днів (M±m)

Групи тварин	Приріст маси, г	Достовірність відмінностей	
		p	p ₁
Контрольна	2,7±0,5	–	–
Дисбіоз	5,3±0,9	<0,05	–
Дисбіоз + "Гальсоден"	8,2±1,0	<0.01	<0,05
Дисбіоз + інулін	5,3±0,8	<0,05	

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p₁ - показник достовірності відмінностей з групою "дисбіоз".

Вплив пребіотиків на ступінь дисбіозу в слизовій товстій кишці щурів показано на рис. 83, з якого видно, що пребіотичні властивості "Галсодента" не відрізняються від аналогічних властивостей стандартного пребіотика

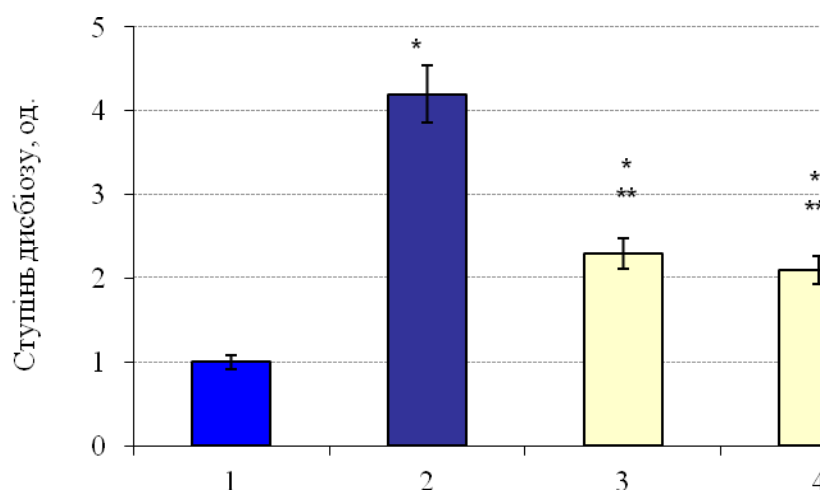


Рис. 83. Вплив пребіотиків на ступінь дисбіозу слизової товстої кишки:

1 - контроль; 2 - дисбіоз; 3 - дисбіоз + "Галсодент"; 4 - дисбіоз + інулін;

* - p<0,05 по відношенню до контролю; **

- p <0,05 по відношенню до групи «дисбіоз».

На рис. 84 представлені результати визначення одного з біохімічних маркерів запалення - вміст МДА в слизовій товстій кишці. Обидва препарати знижують підвищений рівень МДА, проте лише "Галсодент" знижує його навіть нижче показників тварин контрольної групи.

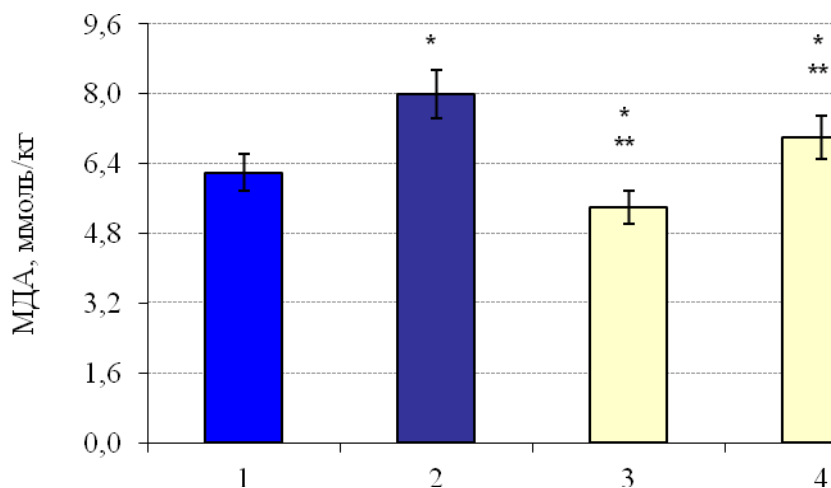


Рис. 84. Вплив пребіотиків на рівень МДА слизової товстої кишки:
 1 - контроль; 2 - дисбіоз; 3 - дисбіоз + "Галсодент"; 4 - дисбіоз + інулін;
 * - $p < 0,05$ по відношенню до норми; ** - $p < 0,05$ по відношенню до групи «дисбіоз».

На рис. 85 наведені результати впливу пребіотиків на активність ще одного маркера запалення – фермента еластази. Видно, що обидва пребіотика достовірно знижують його активність, хоча і не до показників тварин контрольної групи.

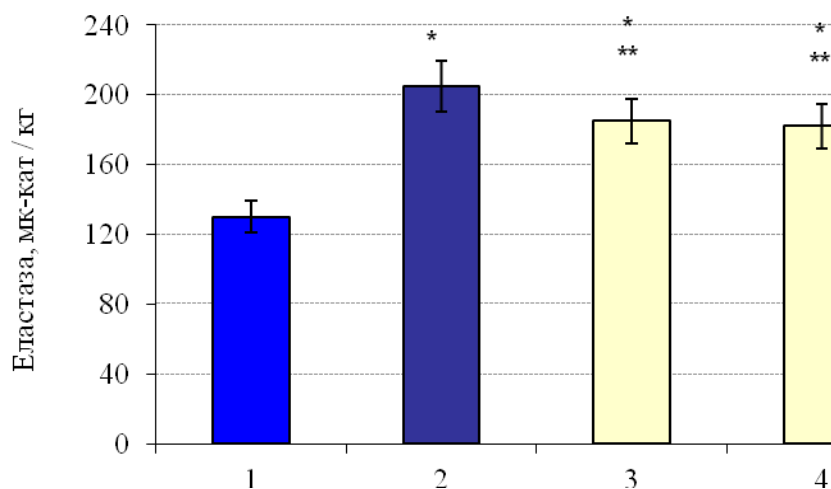


Рис. 85. Вплив пребіотиків на активність еластази слизової товстої кишки:
 1 - контроль; 2 - дисбіоз; 3 - дисбіоз + "Галсодент"; 4 - дисбіоз + інулін;
 * - $p < 0,05$ по відношенню до норми; ** - $p < 0,05$ по відношенню до групи «дисбіоз».

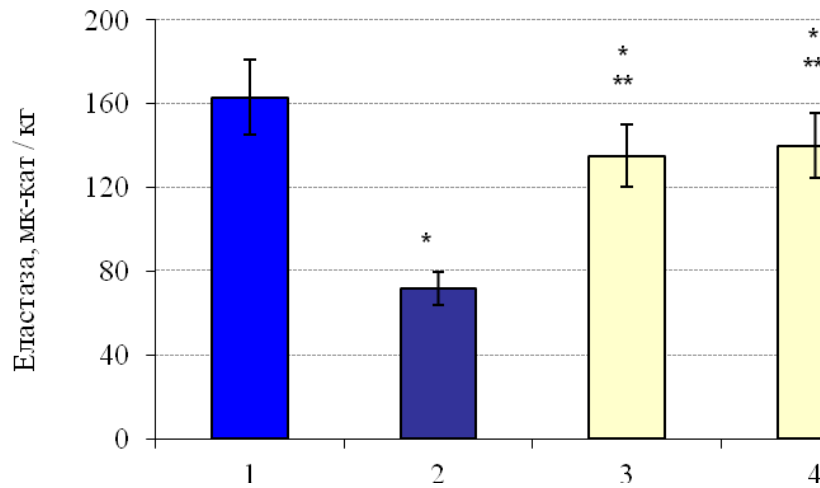


Рис. 86. Вплив пребіотиків на активність лізоциму слизовій товстій кишці: 1 - контроль; 2 - дисбіоз; 3 - дисбіоз + "Галсодент"; 4 - дисбіоз + інулін; * - $p < 0,05$ по відношенню до норми; ** - $p < 0,05$ по відношенню до групи «дисбіоз».

Результати вивчення дії досліджуваного препарату на слизову оболонку ротової порожнини представлені в табл. 61 і 62.

Отримані результати свідчать про те, що обидва пребіотика достовірно знижують ступінь дисбіозу в СОПР (в основному, за рахунок збільшення активності лізоциму) і також ефективно знижують рівень біохімічних маркерів запалення, причому фітогель "Галсодент" виявився навіть більш ефективним, ніж інулін. Таким чином, проведені дослідження МАЛГ "Галсодент" показали, що він нешкідливий для організму, знижує ступінь дисбіозу в кишечнику і в порожнині рота, не поступаючись в цьому стандартному пребіотику інуліну.

Таблиця 61

Вплив пребіотиків на розвиток експериментального дисбіозу в СОПР щурів (M±m)

Досліджувані тканини і показники	Групи тварин			
	контрольна	дисбіоз	дисбіоз + "Галсодент"	дисбіоз + інулін
слизова щоки				
Уреаза, мк-кат/кг	1,50±0,26	1,99±0,25	1,42±0,20	1,55±0,18
Лізоцим, од/кг	640±40	410±31 p<0,05	605±54 p ₁ <0,05	585±34 p ₁ <0,05
Ступінь дисбіозу	1,00±0,10	2,08±0,19 p<0,01	1,00±0,10 p ₁ <0,01	1,13±0,12 p ₁ <0,01
слизова язика				
Уреаза, мк-кат/кг	1,84±0,30	2,53±0,33	1,96±0,31	2,07±0,38
Лізоцим, од/кг	210±20	110±16 p<0,05	204±18 p ₁ <0,05	184±19 p ₁ <0,05
Ступінь дисбіозу	1,00±0,10	2,65±0,29 p<0,01	1,09±0,12 p ₁ <0,01	1,27±0,14 p ₁ <0,01

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою 1;
p₁ - показник достовірності відмінностей з групою «дисбіоз».

На рис. 71 представлені дані, які свідчать про те, що антидисбіотична дія вивчених пребіотиків обумовлена, головним чином, їх здатністю підвищувати активність лізоциму (хоча і не до показників контрольної групи тварин).

Таблиця 62

**Вплив пребіотиків на рівень маркерів запалення в СОПР щурів
з експериментальним дисбіозом (M±m)**

Досліджувані тканини і показники	Групи тварин			
	контрольна	дисбіоз	дисбіоз + "Галсодент"	дисбіоз + інулін
слизова щоки				
МДА, мкмоль/кг	3,84±0,51	5,84±0,62	3,96±0,43	4,28±0,56
Еластаза, мкат/кг	0,025±0,003	0,039±0,004 p<0,05	0,027±0,004 p>0,6 p ₁ <0,05	0,028±0,005 p>0,5 p ₁ <0,05
слизова языка				
МДА, мкмоль/кг	15,2±1,8	26,4±2,0	19,3±0,43	21,0±1,6
Еластаза, мкат/кг	0,045±0,003	0,069±0,006 p<0,05	0,052±0,004 p ₁ <0,05	0,054±0,006 p ₁ >0,05

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з контрольною групою; p₁ - показник достовірності відмінностей з групою «дисбіоз».

РОЗДІЛ 13
КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА
У ПАЦІЄНТІВ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ
ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

Демяненко С.О., Скиба В.Я., Деньга О.В., Деньга Е.М., Скиба О.В.

Провівши власні дослідження ми встановили, що одним з ініціюючих факторів, що призводять до патологічних процесів в порожнині рота є дисбіоз і ураження гепатобіліарної системи. При цих станах були виявлені метаболічні зміни в слизовій оболонці порожнини рота, що дозволило підійти до розробки засобів (гепатопротекторів) для корекції виявлених порушень. Проведені експериментальні дослідження показали високу ефективність запропонованих нами засобів для корекції виявлених порушень, що виникають в тканинах порожнини рота при дисбіозі та порушеннях стану функціонування гепатобіліарної системи.

В огляді літератури ми також вказували на цілий ряд клінічних досліджень, в яких показана чітка залежність тяжкості течії стоматитів від вираженості патологічного процесу в гепатобіліарній системі [Афанасьєв В.В. і ін., 2007, 2008].

Метою клінічних досліджень було вивчення стану тканин порожнини рота у пацієнтів з гепатобіліарною патологією, зокрема, у хворих холециститом або цирозом печінки до і після лікування. Стан тканин порожнини рота оцінювали по вивченню біохімічних маркерів ротової рідини (рівень МДА, еластази, уреаз, лізоциму і каталази, індекс АПІ, показник ступеню дисбіозу), за клініко-лабораторними індексам (гігієнічний індекс Грні-Вермільйона, РМА, СРІТН), а також шляхом клінічного огляду ротової порожнини пацієнтів.

Клінічні показники стану порожнини рота у пацієнтів з холециститом і цирозом печінки

В ході виконання клінічної частини роботи провели стоматологічне обстеження 28 хворих у віці 54-70 років з діагнозом "хронічний холецистит" і 10 хворих з цирозом печінки, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастро-хірургічному відділенні Одеської обласної клінічної лікарні. 13 здорових людей такого ж віку склали контрольну групу.

Обстеження хворого починалося зі збору анамнезу, оцінки загального стану організму, детального клінічного огляду слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонту. Пародонтальний статус у пацієнтів визначали за такими показниками: рухливість зубів, глибина пародонтальної кишені, кровоточивість ясен, індекс РМА, наявність зубного каменю і зубного нальоту, індекс СРІТН.

Крім того, визначали індекс гігієни Грін-Вермільйона. У 58% обстежуваних нами хворих відзначалася сухість в порожнині рота, при цьому 41,5% хворих було встановлено обмежень смакової чутливості (табл. 63). У 5 хворих відзначалася горизонтальна і вертикальна патологічна стертість твердих тканин зубів, гіперплазія ниткоподібних сосочків, обкладений язик сіро-жовтим нальотом. У хворих з цирозом печінки слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, м'яке піднебіння жовтоватого кольору. Хворі з цирозом печінки відзначають тріщини слизової червоної облямівки губ і атрофію епітелію (рис. 87-90).

У всіх хворих крім огляду і анамнезу, проводили клініко-лабораторні дослідження за наступними показниками: індекси РМА; СРІТН, ГІ.

Індекс РМА (папілярний-маргінально-альвеолярний індекс, індекс гінгівіту) характеризує ступінь запального процесу в яснах. Запалення ясенного сосочка у одного зуба оцінювали в 1 бал, запалення краю ясен - в 2 бали, запалення альвеолярних ясен - в 3 бали.

Таблиця 63

**Клініко-лабораторні показники стану порожнини рота у хворих
холециститом**

обстежені	РМА	СРІТН	ГІ	Гіпосалівація, %	Порушення смаку, %
Хворі з холестазом	1,2±0,4	1,2±0,4	1,13±0,4	58	41,5
здорові люди	0,6±0,15	1,1 ±0,3	0,7±02	0	0



Рис.87 Пацієнт Р. Патологічна стертість зубів



Рис.88 Пацієнт Д. М'яке небо жовтого кольору



Рис.89 Пацієнт Р. Тріщина червоної облямівки губ, атрофія епітелію



Рис. 90 Пайієнт Р. Гіперплазія ниткоподібних сосочків.

Хворі, які страждають холециститом скаржилися на періодичну кровоточивість ясен при прийомі твердої їжі, зазначалося запалення ясенних сосочків, в деяких випадках запалення маргінальних ясен, практично у всіх пацієнтів спостерігалася кровоточивість при зондуванні. У хворих превалював діагноз генералізований пародонтит. У хворих при хронічному перебігу цирозу печінки - запалення ясен було не настільки явно виражено, ясна були щільні, щільно прилягали до поверхні зуба.

Показники індексу Гріна-Вермільйона свідчили про незадовільну гігієну порожнини рота (табл. 63 У хворих зазначалося рясне відкладення **наддесневого** зубного каменю.

Біофізичні дослідження тканин порожнини рота у хворих на цироз печінки

Проведені спектроколометричні дослідження слизової оболонки порожнини рота і твердих тканин зубів свідчать про те, що в осіб, які страждають на цироз печінки, спостерігаються певні загальні патологічні відхилення.

У мікроциркуляторному руслі слизової оболонки ясен і щоки відзначається зниження концентрації оксигемоглобіну, тобто має місце кисневе голодування, про що свідчить відсутність в спектрі відбиття світла видимого діапазону мінімуму на 580 нм. У цій області знаходиться основний максимум в спектрі поглинання світла оксигемоглобіном. Крім того у всіх пацієнтів в мікрокапілярном руслі слизової оболонки щоки і ясен присутній метгемоглобін (рис. 91, криві 1,2,3). Відомо, що метгемоглобін утворюється при окисненні гемоглобіну в результаті посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів. При цьому 2-х валентне залізо гемоглобіну приєднує атом кисню, в результаті чого утворюється метгемоглобін. Метгемоглобін важко відновлюється, тобто не віддає кисень. Доказом його наявності є присутність у всіх пацієнтів в спектрі відбиття світла слизової мінімуму на 500Нм.

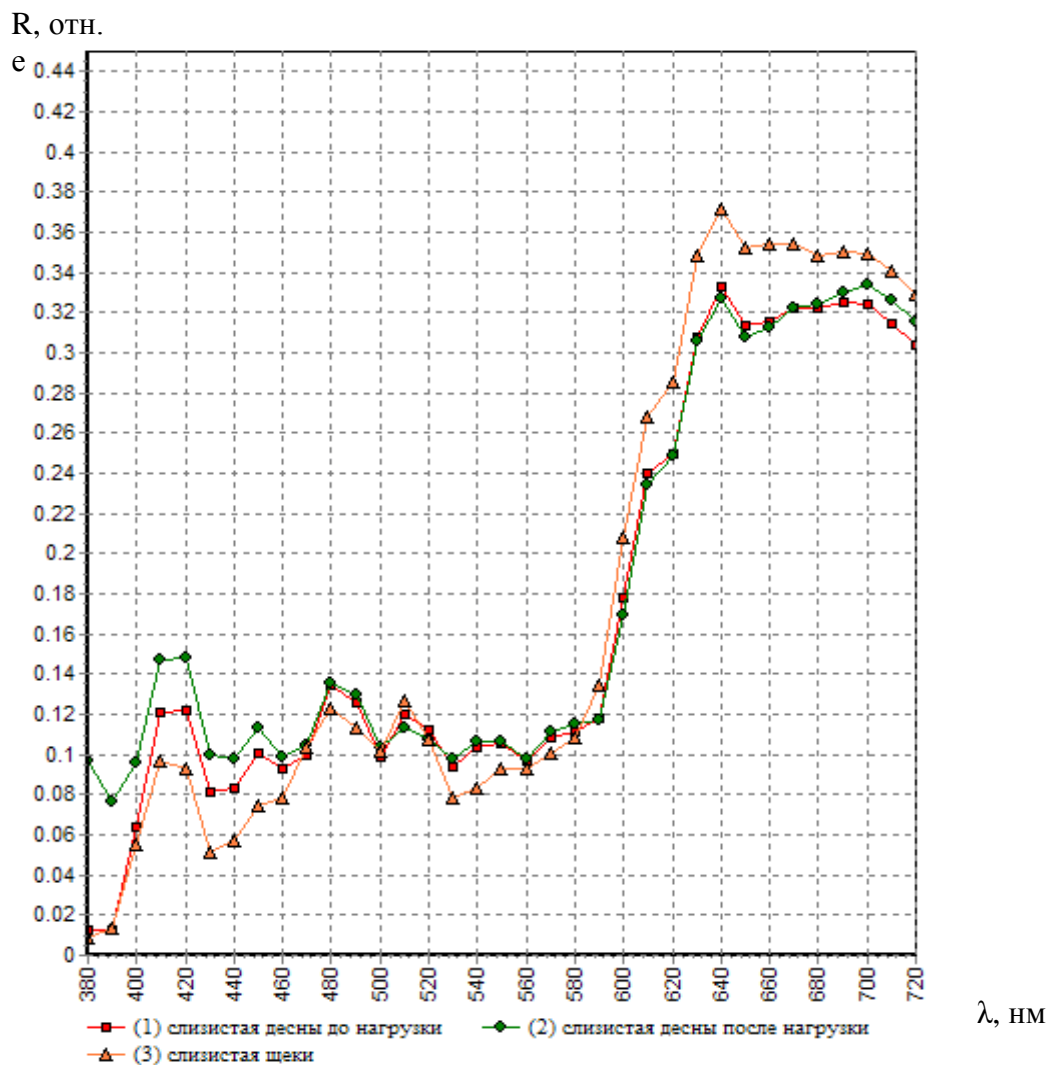


Рис 91. Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизової ясен і щоки конкретної пацієнтки з цирозом печінки

Аналіз спектрів відбиття світла видимої області 380-720 нм поверхнею центральних різців у хворих на цироз печінки свідчить про зменшення ступеня їх мінералізації в порівнянні з контрольною групою здорових людей. При цьому grad R на ділянці 450-580 нм в кілька разів перевищує такий в нормі, що свідчить про істотне зниження у хворих на цироз печінки концентрації гідроксіапатиту в емалі (рис. 92, криві 1,2).

R, отн.

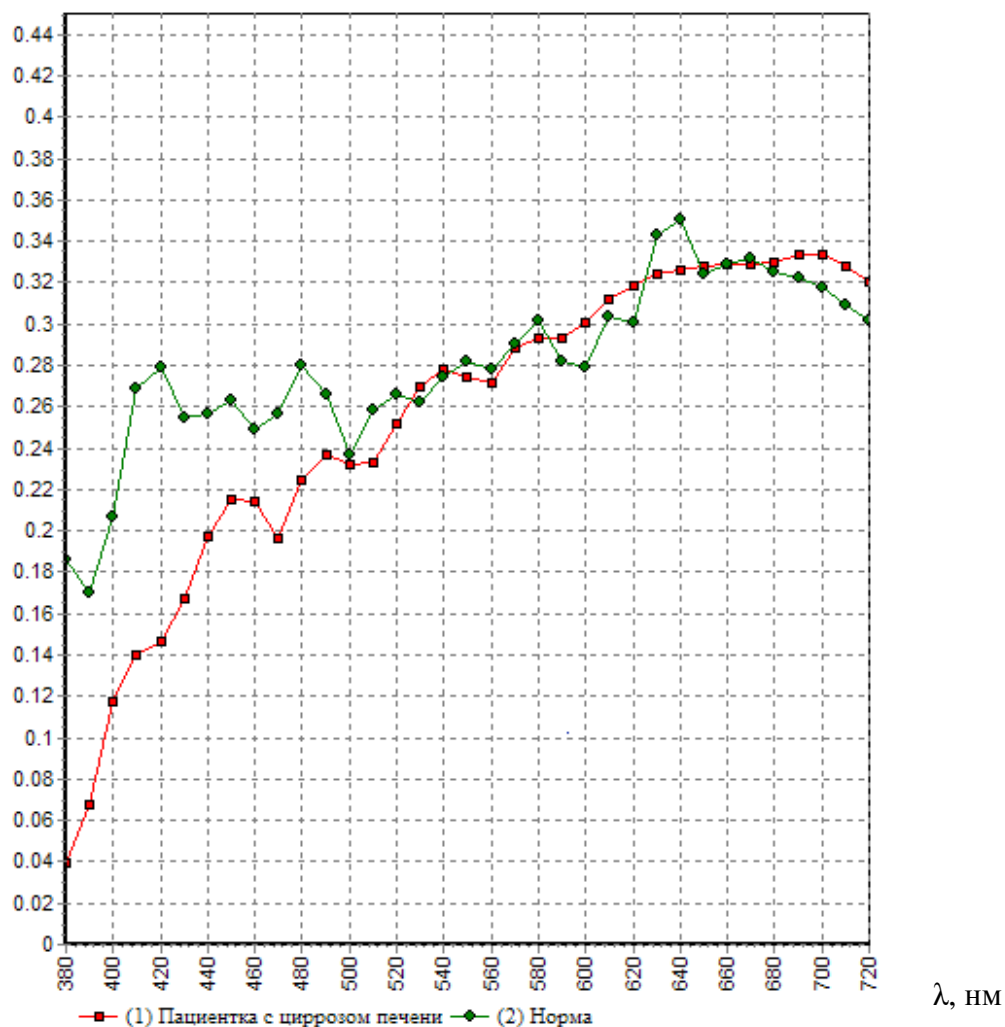


Рис. 92. Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла твердими тканинами центральних різців у пацієнтки з циррозом печінки і під час відсутності патології

Крім того у всіх пацієнтів фактично відсутня «позитивна гіперемія» мікрокапілярного русла ясен на регламентоване жувальне навантаження, яка повинна мати місце в нормі і полягає в збільшенні кровотоку у венозній і артеріальній його частинах після 10 хвилинного жування гумки «Orbit без цукру», забезпечуючи трофіку тканин. Відсутність позитивної гіперемії під дією навантаження свідчить про порушення функціональних реакцій в мікрокапілярном руслі (рис. 93, криві 1,2).

Фарбування слизової оболонки ясен розчином Шиллера Писарева (проба Ш-П), що фіксується спектроколометричеські кількісно, свідчить також про порушення в системі гіалуронова кислота-гіалуронідази бар'єрної захисту слизової (рис. 93, криві 1, 2).

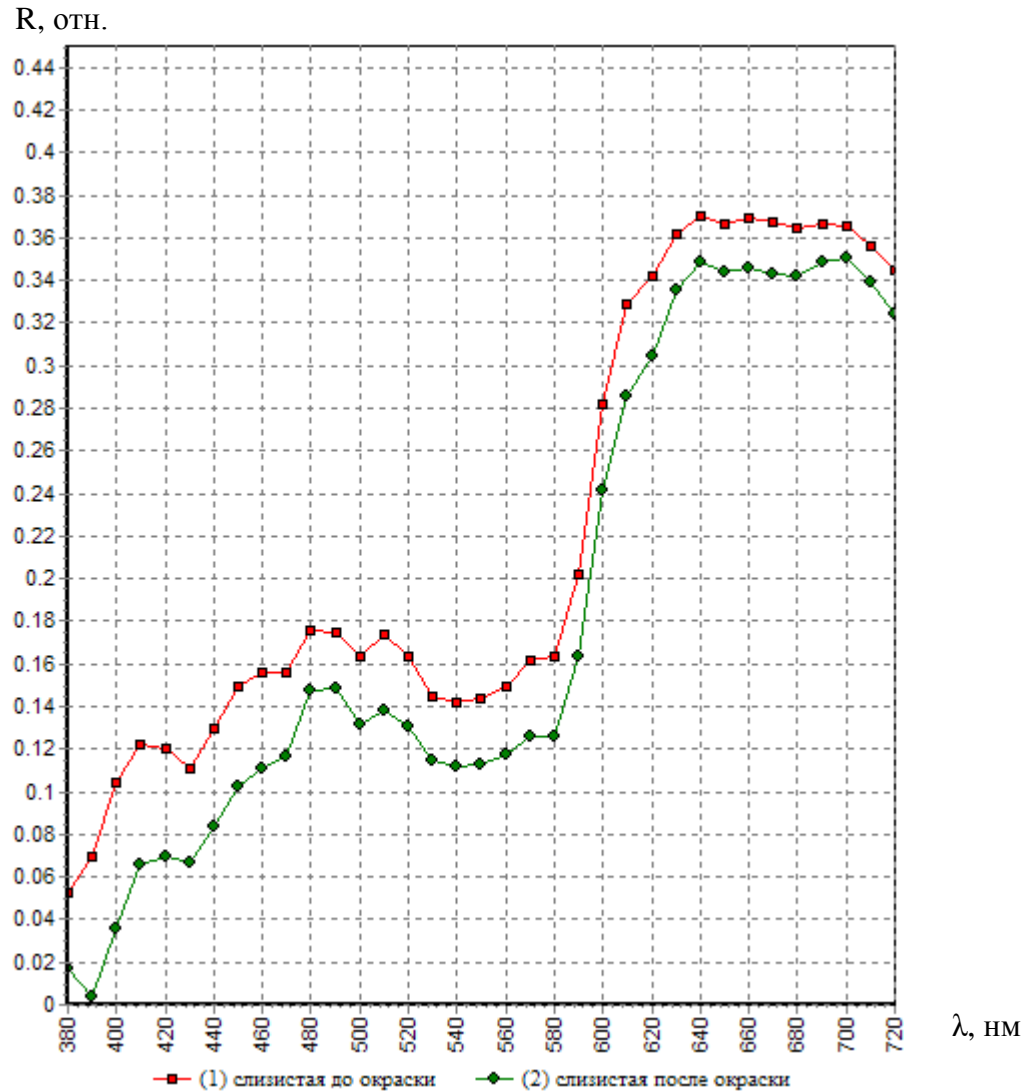


Рис. 93. Спектральний розподіл коефіцієнта відбиття світла слизової ясен конкретної пацієнтки з цирозом печінки до і після фарбування її розчином Ш-П

Ультразвукові дослідження, проведені у хворих з цирозом печінки по п'яткової кістці (денситометрія), свідчать про те, що у всіх пацієнтів має місце остеопенія різного ступеню. При цьому швидкість поширення ультразвуку SOS, широполостное загасання ультразвуку BUA і індекс якості

кістки BQI виявляються зниженими. Реєстрована в цьому випадку остеопенія зазвичай характерна для жінок після 50 років.

При наявності патології, пов'язаної з печінкою, остеопенія спостерігалася у жінок і чоловіків, починаючи з 25 років, що свідчить про порушення у них процесів остеогенезу.

Нами також проведено вивчення рухливості клітин букального епітелію.

Зарядовий стан клітин букального епітелію (КБЕ) є репрезентативним показником клітинного метаболізму не тільки в букальному епітелії, але і для всього організму в цілому, визначаючи рівень функціональних і адаптаційно-комплексаторних реакцій в ньому, рівень загальної і місцевої неспецифічної резистентності.

Метод запропонований в роботах О.В.Денги і це засіб оптимізації методу Шахбазова. Метод полягає в оцінці не тільки електрофоретичної рухливості в електричному полі ядер КБЕ, але і рухливості їх плазмолем, амплітуд зміщення ядер і плазмолемі і їхнє ставлення, що характеризують стан метаболічних процесів в клітинах, стан їх плазмолем і рівень функціональних реакцій в клітинах.

Результати комплексної оцінки зарядового стану КБЕ пацієнтів 45-55 років з цирозом печінки наведені в табл. 64

Таблиця 64

**Відсоток електрофоретичної рухливих ядер і плазмолемі клітин
букального епітелію, амплітуди їх зміщення в електричному полі
і їх відношення у пацієнтів з цирозом печінки**

Терміни спостереження	Показники	Цироз печінки n = 15	Норма n = 25
Початковий стан	рухливість ядер, %	16	30

	$A_{я}, \text{ мкм}$	$1,25 \pm 0,11$	$1,62 \pm 0,12$
	$A_{пл}, \text{ мкм}$	$1,31 \pm 0,11$	$2,83 \pm 0,14$
	$A_{пл}/A_{я}$	$1,05 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$1,75 \pm 0,12$

Примітка. p - показник достовірності відмінностей в порівнянні з нормою

Дослідження комплексного зарядового стану ядер і плазмолем клітин букального епітелію при цирозі печінки свідчить про знижений майже в 2 рази, в порівнянні з нормою, відсотки електрофоретичної рухливих ядер (16% в 50 років, при нормі 30%), і зниженому співвідношенні амплітуд зміщення в електричному полі плазмол плодів та овочів (1,05 при нормі 1,75-2,0), що характерно для зниження неспецифічної резистентності організму і відповідає результатам діагностики біохімічними методами.

Рівень біохімічних маркерів запалення і дисбіозу в слині пацієнтів з холециститом і цирозом печінки

У клінічних умовах було обстежено 28 хворих холециститом, з яких 15 осіб страждали хронічним калькульозним холециститом, який супроводжувався жовтяницею і значним зростанням показників, які характеризують стан печінки. У 8 пацієнтів була механічна жовтяниця, обумовлена наявністю пухлини, і 5 пацієнтів з жовтяницею, що розвилася після операції видалення жовчного міхура.

Було також обстежено 10 хворих на цироз печінки, у яких діагноз ставився на підставі клінічних та лабораторних показників. В якості контролю (норма) було обстежено 13 осіб (вік 30-60 років, 9 жінок і 4 чоловіків) без гепатобілярної і серйозної стоматологічної патології.

Як видно з представлених в таблиці 65 даних в сироватці крові хворих з гепатобілярною патологією відзначається достовірне збільшення

концентрації білірубину – пігменту, котрий утворюється при розпаді гемоглобіну. У хворих які страждають холециститом відзначається більш ніж в 2,5 рази збільшення активності лужної фосфатази. Відомо, що лужна фосфатаза міститься у всіх тканинах, однак найбільш багата цим ферментом печінка. Достовірне збільшення активності лужної фосфатази в сироватці крові хворих холециститом свідчить про пошкодження клітин печінки. При цирозі печінки відзначається тенденція до збільшення активності лужної фосфатази. Необхідно відзначити, що показники характеризуючі стан печінки при цирозі печінки нижче ніж при холециститі.

Розвиток патології гепатобіліарної системи відзеркалюється і на стані тканин порожнини рота. Про стан тканин порожнини рота ми судили по вивченню активності ферментів ротової рідини. Ферменти ротової рідини є показником оперативного контролю адаптації тканин порожнини рота до постійно змінюючих умов довкілля з боку всього організму (Барабаш Р.Д., 1981; Скляр В.Е., 1983). При цьому вивчення ферментів, котрі характеризують процеси вільнорадикального окислення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту та ферментів які продукуюються патогенною мікрофлорою настільки велике, що за їх активності ми можемо судити про гомеостаз в порожнині рота.

Так нами відзначено зниження швидкості виділення слини і зміна активності ферментів в ротовій рідині.

Результати дослідження в ротовій рідині рівня біологічних маркерів запалення (МДА, еластази), мікробного обсіменіння (уреаза), антимікробної захисту (лізоцим) і стану антиоксидантної системи (каталаза) представлені в табл. 66.

Таблиця 65

"Печінкові" маркери в сироватці крові пацієнтів з гепатобіліарною патологією

Показники	Норма, n=13	Холецистит, n=28	Цироз печінки, n=10
Білірубін, мкмоль/л	21±10	195,4±2,6 p<0,001	124±27 p<0,01
АЛТ, од/л	45±10	173,3±2,3 p<0,001	77±10 p<0,05
АСТ, од/л	37±10	144,8±1,9 p<0,001	113±15 p<0,01
ЛФ, од/л	306±100	837,3±12,1 p<0,001	352±95 p>0,3

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою.

Таблиця 66

Біохімічні показники слини у осіб з холециститом і цирозом печінки

Показники	Норма, n=13	Холецистит, n=28	Цироз печінки, n=10
Еластаза, мк-кат/л	1,04±0,16	4,45±1,36 p<0,05	1,43±0,20 p>0,05
МДА, мк-моль/л	0,25±0,03	0,64±0,13 p<0,01	0,53±0,05 p<0,01
Каталаза, мкат/л	0,27±0,03	0,15±0,02 p<0,01	0,18±0,02 p<0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,17±0,03	0,34±0,07 p<0,05	0,52±0,04 p<0,001
Лізоцим, од/л	235±11	146±30,0 p<0,05	193±12 p<0,05

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою.

Як видно з цих даних, біохімічні показники слини більшою мірою змінюються при холециститі. Так, активність еластази (маркер запалення) при холециститі збільшується більш, ніж в 4 рази, а при цирозі лише в 1,4 рази (причому $p > 0,05$). Рівень другого маркера запалення (МДА) при холециститі збільшується в 2,6 рази, а при цирозі печінки в 2,2 рази. При холециститі більшою мірою знижується активність каталази (в 1,8 рази) і лізоциму (в 1,6 рази), ніж при цирозі печінки (в 1,5 і 1,2 рази відповідно). Однак, при цирозі більшою мірою збільшується мікробна забрудненість порожнини рота, про що свідчить збільшення активності уреазі в 3 рази, тоді як у осіб з холециститом активність уреазі в слині збільшується лише в 2 рази.

Розраховані відповідно до методичних рекомендацій (Левицкий А.П. і ін., 2007, 2010) показники антиоксидантно-прооксидантно індексу АПІ і ступеню дисбіозу порожнини рота представлені в табл. 67, з якої випливає, що індекс АПІ у хворих холециститом знижується в 4,7 рази, а у хворих на цироз печінки в 3,1 рази. Навпаки, ступінь дисбіозу у хворих холециститом збільшується в 3,2 рази, а у хворих на цироз печінки в 3,7 рази.

Таблиця 67

Індекс АПІ і ступінь дисбіозу в слині хворих холециститом і цирозом печінки

Групи	АПІ	СД
Норма	10,8±1,2	1,0±0,1
Холецистит	2,3±0,3 $p < 0,001$	3,2±0,3 $p < 0,001$
Цироз печінки	3,4±0,3 $p < 0,001$	3,7±0,2 $p < 0,001$

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою.

Таким чином, проведені дослідження показали, що у хворих з гепатобіліарною патологією розвивається оральний дисбіоз, на тлі якого розвиваються запально-дистрофічні процеси, що, в чималому ступені, сприяють зниженню рівня захисних систем ротової порожнини. У зв'язку з цим становить певний інтерес вивчити, як змінюються біохімічні показники слини у пацієнтів з гепатобіліарної патологією після проведеного лікування.

Біохімічні показники слини і сироватки крові у хворих холециститом після комплексного лікування

У клінічних умовах було обстежено 28 хворих з холециститом. Хірургічне лікування в більшості випадків складалося в проведенні холецистектомії і дренажування холедоха по Керу. У деяких випадках проводилася чрескожна холангіостомія.

Медикаментозне лікування включало прийом традиційних гепатопротекторів (БЕРЛІТІОНУ, глутаргіну, вітаміну С, Гепадифу), проведення інфузійної терапії (розчин Рінгера, Реосорбілакт), використання антибіотиків (Цефаксон, перлоцін). Про ефективність лікувально-профілактичних заходів та стан тканин порожнини рота ми судили по вивченню активності ферментів в ротовій рідині і сироватці крові.

У всіх обстежуваних в день надходження і через 2-3 тижні проведеного комплексного лікування збирали змішану нестимульовану слину (ротову рідину) і отримували сироватку крові.

У слині визначали рівень МДА, еластази, уреаз, лізоциму і каталази, а в сироватці крові - білірубін, трансамінази і ЛФ.

В табл. 68 представлені результати визначення "печінкових" маркерів в сироватці крові хворих холециститом до і після лікування. Як видно з представлених даних, у хворих холециститом значно (в 2,7-9 разів) збільшується рівень всіх вивчених біохімічних маркерів гепатобіліарної патології, особливо рівень білірубіну.

Через 2-3 тижні після проведеного лікування всі біохімічні показники знижуються, причому більш істотно рівень білірубіну (в 3 рази). Проте, жоден з вивчених показників не повернувся до норми, за винятком активності ЛФ.

У табл. 69 представлені результати визначення біохімічних маркерів запалення і дисбіозу в слині хворих холециститом до і після лікування. Як видно з цих даних, рівень в слині маркерів запалення збільшується у всіх

хворих холециститом: еластаза - в середньому в 4,4 рази, МДА - в середньому в 2,6 рази. Після проведеного лікування рівень еластази знизився в 2,2 рази, а вміст МДА навіть дещо збільшився (на 25%, проте $p > 0,1$). У хворих холециститом підвищена активність уреазі (в 2 рази), що свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини. Активності лізоциму і каталази, навпаки, істотно (в 1,6-1,8 рази) знижені.

Таблиця 68

"Печінкові" показники сироватки крові хворих холециститом до і після лікування

Показники	Норма, n=13	Холецистит	
		до лікування, n=21	після лікування, n=9
Білірубін, мкмоль/л	21±10	195,4±2,6 p<0,001	68,9±3,4 p<0,01 p ₁ <0,001
АЛТ, од/л	45±10	173,3±2,3 p<0,001	129,3±6,3 p<0,001 p ₁ <0,001
АСТ, од/л	37±10	144,8±1,9 p<0,001	97,9±4,8 p<0,001 p ₁ <0,001
ЛФ, од/л	306±100	837,3±12,1 p<0,001	410,1±20,2 p>0,1 p ₁ <0,001

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою; p₁ - показник достовірності відмінностей з результатом "до лікування".

Таблиця 69

Показники запалення і дисбіозу в слині хворих холециститом до і після лікування

Показники	Норма, n=13	Холецистит	
		до лікування, n=28	після лікування, n=16
Еластаза, мк-кат/л	1,04±0,16	4,45±1,36 p<0,05	2,04±0,31 p<0,05 p ₁ <0,05
МДА, мкмоль/л	0,25±0,03	0,64±0,13 p<0,01	0,82±0,16 p<0,05 p ₁ >0,1
Каталаза, мкат/л	0,27±0,03	0,15±0,02 p<0,01	0,14±0,02 p<0,01 p ₁ >0,5
Уреаза, мк-кат/л	0,17±0,03	0,34±0,07 p<0,05	0,30±0,04 p<0,05 p ₁ >0,3
Лізоцим, ед/л	235±11	146±30,0 p<0,05	162±28 p<0,05 p ₁ >0,5

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою; p₁ - показник достовірності відмінностей з результатом "до лікування".

У табл. 70 наведені результати визначення антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ і ступеню дисбіозу в слині хворих холециститом до і після лікування. Як видно з представлених в табл. 70 даних, у хворих холециститом різко (в 5 разів) знижується індекс АПІ, що свідчить про значне порушення балансу антиоксидантів і прооксидантів. Проведене лікування, на жаль, не покращує цю ситуацію.

У хворих холециститом показник ступеню дисбіозу збільшився в 3,2 рази, а проведене лікування не зробило значного впливу на цей показник.

Таблиця 70

Індекс АПІ і ступінь дисбіозу в слині хворих холециститом до і після лікування

Показники	Норма, n=13	Холецистит	
		до лікування, n=28	після лікування, n=16
АПІ, од.	10,8±0,8	2,3±0,5 p<0,001	1,7±0,4 p<0,001 p ₁ >0,3
Ступінь дисбіозу, од.	1,0±0,1	3,2±0,4 p<0,01	2,6±0,3 p<0,001 p ₁ >0,1

Примітка. p - показник достовірності відмінностей з нормою; p₁ - показник достовірності відмінностей з результатом "до лікування".

Таким чином, використовувані до цих пір лікарські засоби і хірургічні заходи, що здійснюються згідно з протоколом лікування хворих з холециститом, хоча і істотно поліпшують стан пацієнтів, однак високі рівні в сироватці "печінкових" маркерів, які залишаються після лікування, свідчать про зберігається неблагополуччя гепатобіліарної системи. Про це свідчать і залишаються на високому рівні в слині маркери запалення (еластаза, МДА), показник мікробного обсіменіння (уреаза) і достовірно знижені активності слинної лізоциму і каталази.

Про те, що традиційне лікування не усуває першопричину захворювання, свідчать і такі інтегральні показники як індекс АПІ, які відображають стан антиоксидантної системи, і ступінь дисбіозу, яка свідчить

про порушення імунітету і мікробіоценозу, на тлі якого розвивається більшість захворювань. Мабуть, для ефективного лікування хворих холециститом необхідно доповнити існуючу схему лікувальних заходів призначенням препаратів, здатних усунути явища дисбіозу і дозволяють активізувати захисні системи організму.

Що ж стосується стоматологічних лабораторних індексів, то вони збільшувалися у хворих з холециститом (проте $p > 0,05$) і знижувалися після проведеного лікування (табл. 71). Однак всі зміни цих показників недостовірні.

Таблиця 71

**Стоматологічні клініко-лабораторні індекси у хворих холециститом
після проведеного комплексного лікування**

індекси	Норма	Холецистит	
		до лікування	після лікування
гігієнічний індекс	$0,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,4$	$1,2 \pm 0,3$
РМА	$0,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,2$
СРІТN	$0,3 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,2$

У світлі сучасних уявлень медичної науки на порядку денному стоїть питання про широке використання адаптаційно-трофічних засобів (про- і пребіотики, адаптогени, вітаміни та інші біорегулятори) для профілактики і ефективного лікування практично всіх захворювань. В першу чергу, в арсеналі лікувальних засобів, що застосовуються при лікуванні захворювань печінки і жовчовивідних шляхів повинні гідне місце зайняти гепатопротектори антидисбіотичної дії. У наступному підрозділі показано, що використання антідисбіотических гепатопротекторів істотно підвищує ефективність лікування.

Стан порожнини рота у пацієнтів з холециститом після комплексного лікування із застосуванням антидисбіотичних гепатопротекторів

Проведені раніш нами експериментальні дослідження показали високу лікувально-профілактичну ефективність препаратів класичних пребіотиків (інулін, Галс) і біофлавоноїдів, що володіють пребіотичною дією (кверцетин, біофлавоноїди винограду і паростків пшениці). Ці сполуки усували явища дисбіозу в кишечнику, печінки і в порожнині рота, надаючи гепатопротекторну і мукозопротекторну дію.

Дослідження з вивчення ефективності запропонованих нами препаратів для корекції метаболічних змін в тканинах порожнини рота ми провели на пацієнтах-добровольцях, що надійшли в гастрохірургічну клініку Одеської обласної клінічної лікарні з діагнозом "холецистит", який був обумовлений жовтяницею і значними порушеннями з боку печінки. Нами була виділена група з 12 осіб, які на додаток до традиційного лікування отримували антидисбіотичні гепатопротектори: інулін і кверцетин. Дозування інуліну становила 3 г / день протягом 20 днів і кверцетину в гранулах 2 г / день, також протягом 20 днів. Обидва препарати приймали перорально за 30 хвилин до їжі (інулін 3 рази в день, кверцетин одноразово).

Стан печінки оцінювали за "печінковим" маркерами в сироватці крові (білірубін, АЛТ, АСТ, ЛФ). Відповідні дані представлені на рис. 95, з якого видно, що включення в комплекс лікувальних засобів антидисбіотичних гепатопротекторів достовірно знижує в сироватці крові рівень білірубіну, трансаміназ, ЛФ не тільки по відношенню до показника до лікування, але навіть у порівнянні з відповідними показниками групи порівняння, що одержувала традиційне лікування.

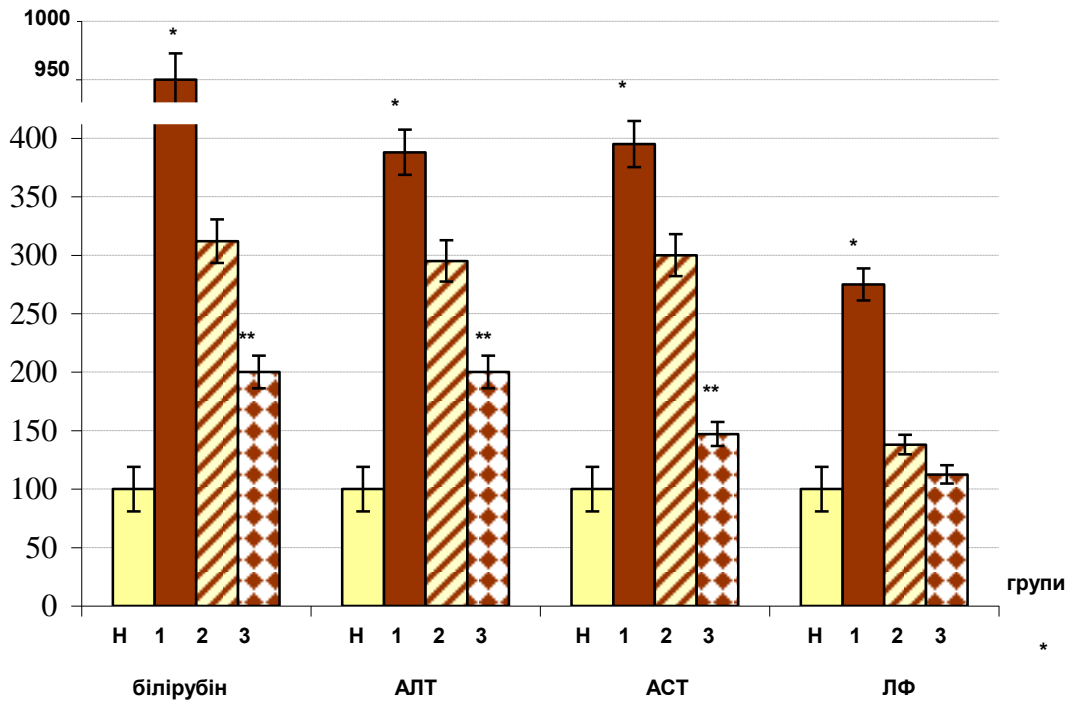


Рис. 95. Рівень "печінкових" маркерів в сироватці крові хворих холециститом до і після лікування (Н норма; 1 показники до лікування; 2 група, що одержувала традиційне лікування; 3 група, що отримувала традиційне лікування + антидисбіотическіе гепатопротектори). Норма прийнята за 100%.

* $p < 0,05$ у порівнянні з нормою;

** $p < 0,05$ у порівнянні з групою № 2.

Стан тканин порожнини рота, в тому числі і СОПР, оцінювали за характером зміни біохімічних показників слини. Відповідні результати представлені на рис. 96 і 97.

Як видно з цих даних, включення в комплекс лікувальних заходів, що проводяться у хворих холециститом, препаратів антидисбіотических-гепатопротекторів (інулін + кверцетин) достовірно знизило в слині рівень маркерів запалення (еластаза і МДА) і вірогідно підвищило показники антиоксидантного захисту (каталаза і АПІ).

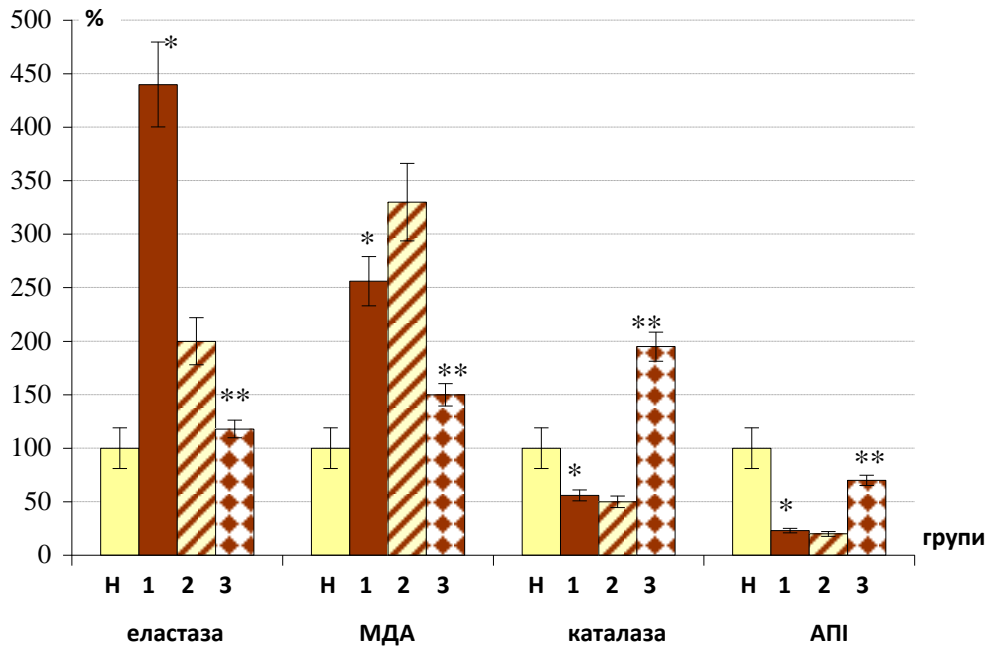


Рис. 96. Рівень маркерів запалення (еластази і МДА) і антиоксидантного захисту (каталаза і індекс АПІ) в слині хворих холециститом до і після лікування (Н норма; 1 показники до лікування; 2 група, що отримувала традиційне лікування ; 3 група, отримувала традиційне лікування + антидисбіотичні гепатопротектори).
Норма прийнята за 100%.

* $p < 0,05$ у порівнянні з нормою;

** $p < 0,05$ у порівнянні з групою № 2.

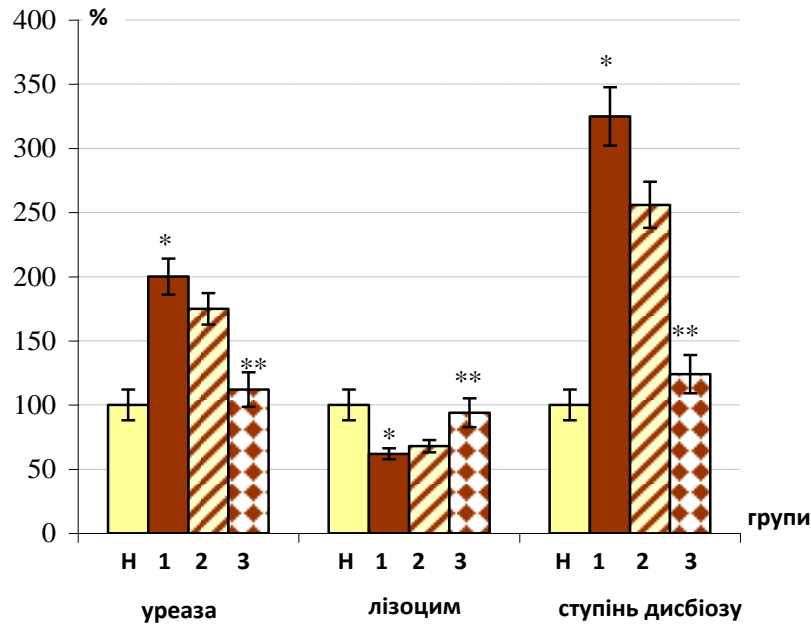


Рис. 97. Активність уреази, лізоциму і ступінь дисбіозу в слині хворих холециститом

до і після лікування (Н норма; 1 показники до лікування; 2 група, що отримувала традиційне лікування; 3 група, що отримувала традиційне лікування + антидисбіотичні

гепатопротектори). Норма прийнята за 100%.

* $p < 0,05$ у порівнянні з нормою;

** $p < 0,05$ у порівнянні з групою № 2.

У всіх без винятку хворих холециститом підвищується в слині активність уреази, що свідчить про збільшення мікробного обмінення порожнини рота і достовірно знижується активність лізоциму (показник неспецифічного імунітету) (рис. 97). Внаслідок цього, у всіх хворих холециститом спостерігається розвиток в порожнині рота дисбіозу, який вдається істотно знизити (аж до нормалізації мікробіоценозу) після включення в комплекс лікувальних заходів гепатопротекторів з пребіотичними властивостями.

Таким чином, отримані нами результати ефективного використання антидисбіотичних гепатопротекторів при лікуванні хворих з гепатобіліарною патологією дають вагомі підстави включати в обов'язковому порядку в число застосовуваних засобів в гепатології препарату пребіотиків, які володіють одночасно антидисбіотичними і гепатопротекторними властивостями. Використання таких гепатопротекторів вирішує практично 3 завдання: 1) усуває явище кишкового дисбіозу; 2) відновлює функціональну активність печінки і 3) надає лікувально-профілактичний ефект на тканини порожнини рота, в тому числі і на слизову оболонку ротової порожнини.

Включення в арсенал лікувально-профілактичних засобів, які застосовуються в стоматології, препаратів антидисбіотичних гепатопротекторів має здійснюватися не тільки для пацієнтів з гепатобіліарною патологією, а й практично для всіх стоматологічних хворих. Це обумовлено тим, що майже 80% людей мають ту чи іншу ступінь дисбіозу (Барановський, Кондрашина, 2007) і до 20% стоматологічних хворих страждають від порушень в гепатобіліарній системі (Савичук Н.О., 1999; Мудра, 2008; Кузьміна, 2008)

Лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту у хворих з гепатобіліарною патологією

Нами проведено збір анамнезу у 48 хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи в гастроентерологічному відділенні на предмет виявлення у них хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. При зборі анамнезу та огляду слизової оболонки порожнини рота було з'ясовано, що у 24 хворих з числа оглянутих періодично на слизовій оболонці порожнини рота з'являються елементи ураження у вигляді афт, що становить 50% від загального числа оглянутих хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи. Хворим було рекомендовано в перший день появи афт звернутися для обстеження і призначення відповідного лікування. Нами проведено

обстеження і лікування 14 хворих з хронічним рецидивуючим стоматитом, які добровільно погодилися на лікування.

Проведено обстеження та лікування 14 хворих із захворюванням гепатобіліарної системи, у яких в анамнезі виявлено хронічний рецидивний афтозний стоматит. Хворі скаржилися на періодичну появу афт на слизовій оболонці порожнини рота, болючість афт при прийомі їжі і розмові, сухість в порожнині рота, атрофію слизової оболонки щоки і губ.

При огляді хворих в перший день появи афт на слизовій оболонці ми відзначали наявність 2-3 афт. Афти виявлялися практично на всіх ділянках слизової оболонки порожнини рота, але найбільш часто вони локалізувалися на слизовій оболонці щоки. При цьому тривалість захворювання варіювала від 3 до 10 років. Багаторічні спостереження хворих дозволили їм стежити за динамікою розвитку афт, термінами їх епітелізації, визначити особливості клінічного перебігу. У 4 хворих афтозний стоматит рецидивує 5-6 разів на рік без причин, у 7 пацієнтів афти з'являлися після травмування слизової оболонки порожнини рота, у 3 пацієнтів афти з'являлися після вживання пряної їжі.

Ефективність проведеного нами лікування оцінювали клінічно за швидкістю загоєння афт, тривалості періодів ремісії. В якості контролю проведено обстеження 10 практично здорових людей такого ж віку і пацієнтів без наявності афт.

Ферменти ротової рідини беруть активну участь в антимікробному захисті тканин порожнини рота, адаптації тканин ротової порожнини до постійно змінюваних умов.

Таблиця 72

Біохімічні показники ротової рідини у хворих з хронічним рецидивуючим стоматитом на тлі захворювань гепатобіліарної системи

показники	Здорові n=10	Хворі з гепатобіліарної патологією	
		Без ХРАС	з ХРАС

		n=24	n=24
МДА	0,24±0,02	0,60±0,08 p<0,01	0,89±0,09 p<0,01
Каталаза	0,31±0,02	0,20±0,02 p<0,01	0,13±0,02 p<0,001 p<0,05
Еластаза	1,01± 0,10	3,76±0,35 p<0,001	4,99±0,41 p<0,01 p<0,05
Уреаза	0,16±0,02	0,30±0,03 p<0,01	0,41±0,05 p<0,01 p<0,05
Лізоцим	280±19,0	154±16,0 p<0,001	111±13,0 p<0,001 p<0,05

Таблиця 73

Індекс АПІ і ступень дисбіозу (СД) в ротовій рідині хворих з ХРАС на тлі гепатобіліарної патології

Група хворих	індекс АПІ	СД
Контроль	12,9±0,82	1,1±0,1
ГБП без ХРАС	3,3±0,2	3,4±0,3

	p<0,001	p<0,001
ГБП з ХРАС	1,5±0,1 p<0,001	6,7±0,7 p<0,001

У обстежених нами пацієнтів відзначено зниження швидкості салівації.

Як видно з представлених даних в таблиці 72 у всіх хворих з гепатобіліарної патологією в ротовій рідині відмічається вірогідне підвищення рівня маркерів запалення (еластаза і МДА), причому більшою мірою у осіб з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом. У цих хворих також достовірно підвищується активність уреаз, яка свідчить про збільшення мікробного обсіменіння ротової порожнини. Навпаки активність каталази і лізоциму вірогідно знижується у хворих з гепатобіліарної патологією, особливо у хворих при наявності хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Причиною спостережуваних порушень в порожнині рота у хворих з гепатобіліарної патологією може бути різке підвищення (в 3,4-6 , 7 разів) ступіню орального дисбіозу, який є наслідком більш значного зниження індексу АПІ (табл.73). Відмічаємі зміни свідчать про серйозні порушення захисних систем організму у осіб з гепатобіліарної патологією.

Оцінка ефективності лікування хронічного рецидивуючого стоматиту проводилася нами як в процесі лікування за об'єктивним відчуттям і швидкості епітелізації афт, так і через рік після лікування за кількістю рецидивів. Через 2 дні після накладення плівок і проведеного лікування зникали больові відчуття, наступав період епітелізації афт і процес загоєння прискорювався. Як показали наші спостереження за хворими з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом на тлі захворювання гепатобіліарної системи, запропоноване нами лікування дало позитивний результат, що полягає в прискоренні процесів регенерації і скорочення кількості рецидивів .

Лікування та профілактика основних стоматологічних захворювань залишаються до сих пір важливою проблемою стоматології, не дивлячись на постійне їх удосконалення на основі вивчення патогенезу і дотримання важливих принципів – лікувати не орган чи тканини, а організм в цілому.

Серед захворювань тканин та органів порожнини рота особливу увагу займають ті, які виникають при ураженнях різних систем організму і на-самперед при гепатобіліарній патології.

Печінка – велика залоза зовнішньої секреції, яка виконує безліч різноманітних функцій та відіграє важливу роль в життєдіяльності людського організму. Зв'язок тканин порожнини рота та печінки виявляється вже в ембріогенезі, так як їх розвиток відбувається з ектодермальної вистілки – первинної кишкової трубки.

Гепатобіліарна система забезпечує основні напрямки життєдіяльності організму людини: травлення; метаболізм білків, жирів, вуглеводів, вітамінів та гормонів; нейтралізацію токсинів; антимикробний захист; імуні відповіді та кровообіг. В печінці білки розщипляються до амінокислот, а зайва глюкоза переходить в запасну речовину – глікоген.

Із клінічних спостережень відомо, що при гепатобіліарній патології дуже часто виникають запально-дистрофічні процеси в тканинах порожнини рота та ураження слинних залоз. Це виникає внаслідок дії на тканини порожнини рота токсинів, жовчних кислот, недоокиснених продуктів, мікроорганізмів. У хворих з гепатобіліарною патологією в 100 % відмічаються ураження пародонту, слизової оболонки порожнини рота, великих слинних залоз, кандидози, ураження твердих тканин зубів як каріозного так і некаріозного походження.

Взаємозв'язок між захворюваннями печінки та стоматологічною патологією зумовлений порушеннями бар'єрної та антимикробної функції печінки та призводить до виникнення дисбіотичних змін, порушення антиоксидантної та імунної системи.

В цій монографії послідовно, от комплексного обстеження хворих з гепатобіліарною патологією до проведених експериментальних досліджень, описано вивчений патогенез уражень великих слинних залоз та слизової оболонки порожнини рота при гепатобіліарній патології, запропоновані засоби для включення їх в комплексну терапію з метою лікування та профілактики їх виникнення та рецидивів захворювань.

Серед різноманітних захворювань тканин порожнини рота первино виникаючі ураження зустрічаються рідко. В більшості випадків захворювання тканин порожнини рота виникають на тлі порушень в різних органах та системах організму людини. При цьому захворювання слизової оболонки порожнини рота в 44,5 % випадків розвиваються на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту. В той же час захворювання пародонту з кожним роком прогресують і досягають 95 %. У розвитку і прогресуванні захворювань пародонту істотна роль належить певним чинникам ризику – одним із них є гепатобіліарна патологія при якій відмічається 100 % ураження пародонту.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Недооцінка впливу супутньої патології на перебіг уражень тканин порожнини рота є одним із недоліків надання стоматологічної допомоги.

Важним етапом в вивченні патогенезу виразкових уражень в порожнини рота явилися дослідження професора В.В. Панікаровського в котрих він довів, що стоматити які проявляються у людей, а також ті, що виникають при моделюванні захворювань печінки у собак по біохімічним та морфологічним показникам схожі та не мають принципових відмінностей.

Аналізуючи відчизняну та закордону літературу, а також проведенних багаточисельних експериментальні досліджень, ми зупинили свою увагу на ролі гепатобіліарної патології в розвитку не тільки стоматитів, а інших стоматологічних захворювань. Їх моделювання дозволяє вивчити в динаміці розвиток захворювання – від пускових механізмів до одуження. При цьому на різні лабораторні дослідження можна забирати тканини, які прямо чи опосередковано приймають участь в розвитку захворювання, оскільки це неможливо провести у людини.

В останні роки все більше уваги приділяється проведенню досліджень участі ферментів в протіканні фізіологічних та розвитку патологічних станів в тканинах порожнини рота. Вони приймають активну участь в метаболічних реакціях, котрі забезпечують життєво важливі функції організму.

Ключеву роль в розкритті патогенезу уражень тканин порожнини рота відіграють дослідження структурно-метаболічних порушень при впливі на них різних етіологічних факторів. Використання біохімічних методів дослідження в умовах відтворення дії на організм різних факторів ризиків в експерименті дозволяє нам констатувати не тільки розвиток дезінтеграційних змін в клітинних структурах тканин порожнини рота, а і виявити деякі аспекти патогенезу їх уражень з метою корекції виявлених порушень. Тільки знання структурно-метаболічних порушень, які відбуваються в тканинах порожнини рота та великих слинних залозах при дії на них різних етіологічних факторів являються необхідною передумовою для розробки патогенетичних методів їх лікування та профілактики.

Впродовж останніх 50 років в Державній установі «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» проводяться дослідження по вивченню патогенезу основних стоматологічних захворювань з метою розробки засобів для їх лікування та профілактики. Одним із перших в нашому Інституті роль захворювань гепатобіліарної патології в розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота почав вивчати професор В.Ю. Скляр та його учні. Дослідження проводилися в експериментах на білих щурах та собаках, у котрих відтворювали різну гепатобіліарну патологію. За час багаторічних досліджень було отримано дуже цікаві в науковому плані результати морфологічних, біохімічних, радіоізотопних досліджень які лягли в основу розробки патогенетичних засобів для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Результати проведених експериментальних та клінічних досліджень лягли в основу 2 докторських та 4 кандидатських дисертацій, в котрих були опрацьовані та запропоновані засоби та методи лікування та профілактики рецидивів захворювань слизової оболонки порожнини рота.

В останні роки професор А.П. Левицький та його учні проводили широкі дослідження по вивченню ролі гепатобіліарної патології в патогенезі основних стоматологічних захворювань. За умов моделювання різних видів гепатитів вивчали їх вплив на стан твердих тканин зубів, тканини пародонту, великі слинні залози та слизову оболонку порожнини рота. Оскільки тільки в експерименті можливо розшифрувати ініціальні та послідовні ланки розвитку патологічних процесів в порожнині рота на молекулярному, субклітинному та клітинному рівні і на основі отриманих результатів дослідження розробити патогенетичні засоби для їх лікування.

В рамках виконаних досліджень захищено 2 докторські та 6 кандидатських дисертацій по стоматології та декілька по іншим спеціальностям.

На основі багатопланових досліджень запропонована та обґрунтована дисбіотична концепція патогенезу захворювань слизової оболонки порожнини рота при порушенні гепатобіліарної системи.

Доказано, що при експериментальному дисбіозі відмічається посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі різкого зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, посилення загальної протеолітичної активності як в слизовій оболонці порожнини рота так і в тканинах печінки, що відіграє важливу роль в патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота.

У складі комплексного лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань було запропоновано застосування поліфункціональних засобів, які володіють антиоксидантною, протизапальною, мембранопротекторною, антидисбіотичною та гепатопротекторною дією.

Вперше на основі біохімічних досліджень показана роль кишкового ендотоксину (ліпополісахариду) в розвитку структурно-метаболічних порушень в слизовій оболонці порожнини рота.

Вперше обґрунтовано застосування біофлавоноїдів в якості пребіотиків при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота на тлі гепатобіліарної патології.

Обґрунтована з позиції пребіотичної дії лікувально-профілактична ефективність при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота нових гепатопротекторів («Біокорн», «Екстравін», паста чорниці).

При клінічних дослідженнях встановлено, що при ураженні печінки знижується рівень неспецифічного імунітету і антиоксидантного захисту в слинних залозах. На основі експериментальних та клінічних досліджень запропонована та обґрунтована профілактика уражень слинних залоз у хворих з гепатобіліарною патологією.

В експериментах і клініці встановлено, що розпрацьовані нові поліфункціональні антидисбіотичні засоби «Леквін» і «Лекасіл» володіють пародонтопротекторною і гепатопротекторною активністю.

Розроблено рецептуру лізоцимвмісного антидисбіотичного засобу «Лізоцим-форте» і встановлена його здатність відновлювати активність лізоциму в ротовій рідині, виявляти протизапальну дію в слинних залозах і усувати дисбіоз.

Таким чином, аналітична оцінка отриманих нами результатів експериментальних та клінічних досліджень по своїй совокупності дозволяє нам вважати вирішеними завдання які розглядались в даній монографії.

Висловлюємо щирі подяку всім, хто приймав активну участь в проведенні експериментальних досліджень патогенезу основних стоматологічних захворювань, що розвиваються на тлі різних захворювань печінки, та з урахуванням отриманих результатів розробили запропоновані перспективні шляхи та засоби для включення в їх комплексне лікування та профілактику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович М. О. Клінічні маркери синтропічних коморбідних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки / М. О. Абрагамович., М. Л. Фармага // Lviv Clinical Bulletin. – 2018. – № 1(21)-2(22). С. 30-40.
2. Абрагамович М. О. Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко // Львівський клінічний вісник. – 2016. – №2(14)-3 (15). С. 30-40.
3. Аль Зоман Х. Сахарный диабет и заболевания пародонта – изучая взаимосвязь. Лечащий Врач.2014;3:6-8.
4. Амелина Н. В. Сравнительное изучение профилактической эффективности лецитиновых препаратов на фоне сочетанной патологии печени и кариеса зубов у крыс / Н. В. Амелина, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2008. – № 2. – С. 2-7.
5. Амелина Н.В, Деньга О.В, Ходорчук И.В. Динамика показателей состояния тканей пародонта у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы под влиянием лечебно-профилактического комплекса. Вісник стоматології. 2008;3:68-75.
6. Апросина З.Г., Лопаткина Т.Н., Зубарев В.И. Синдром Сьегрена в сочетании с хроническим активным гепатитом// Сов. Медицина.- 1976.-№ 8.- 122-123.
7. Асиятилов А.Х., Абусуев А. Особенности функционального состояния слюнных желез при патологии щитовидной железы// Матер. VII всероссийского научного форума с международным участием «Стоматология 2005» 8 февраля 2005 г.- Москва, 2005.-С. 30-31. МГМСУ
8. Асиятилов А.Х., Ордашев Х.А., Асиятилов Г. А. (1).Тиреоидные гормоны слюны в оценке функционального состояния слюнных желез// Матер, юбилейной научно-практической конф. с международным участием, посвященной 60-летию доктора медицинских наук, профессора В.В.

Афанасьева «Заболевания и повреждения слюнных желез, 25 октября 2006.- Москва, 2006.- 22-23. 6. Асиятилов А.Х., Ордашев Х.А., Асиятилов Г.А. (2).Содержание

9. Афанасьев В В, Муромцев А В, Деркач Н В, Ирмияев А А, Авдеенко О В, Великовская Н В Анализ видового состава соматических заболеваний у пациентов с хроническими заболеваниями слюнных желез Часть II Сиаладеноз и хронический сиалодохит// Российский стоматологический журнал - 2006 - № 5 - С 29- 31

10. Афанасьев В. В. Состояние слюнных желез и слизистой оболочки рта у больных хроническим активным гепатитом / В. В. Афанасьев, А. В. Муромцев, Н. В. Деркач // Стоматология. – 2008. – № 2. – С. 31-33.

11. Афанасьев В.В. Анализ видового состава соматических заболеваний у пациентов с хроническими заболеваниями слюнных желез. Часть I. Паренхиматорный паротит и синдром Шегрена / В.В. Афанасьев, А.В. Муромцев, Н.В. Деркач [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2006. - № 4. – С. 31-35.

12. Афанасьев В.В. Значение поднижнечелюстных слюнных желез для организма / В.В. Афанасьев, М.А. Полякова, Р.С. Степаненко // Стоматология. – 2011. – № 3. – С.70-71.

13. Афанасьев В.В. Реактивно-дистрофические процессы слюнных желез (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В. В. Афанасьев, Р. И. Стрюк, С. Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – т. 90, № 4. – С. 49-53.

14. Афанасьев В.В. Сиаладенит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Экспериментально-клиническое исследование) Дисс....д.м.н.-Московский медицинский стоматологический институт, 1993.- 371 с.

15. Афанасьев В.В., Ромачева И.Ф, Роль сопутствующих заболеваний в этиологии хронического сиаладенита// Стоматология.-1989.№1.-С. 46-48.

16. Афанасьев Ю. И. Гистология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – С. 536 - 537.
17. Бабаева А.Г., Шубникова Е.А. Взаимодействие слюнных желез грызунов с их эндокринными железами// Успехи современной биологии.- 1972.- т. 87.- 2.-С. 258-270.
18. Бабіна О. О. Клініко-патогенетичні аспекти захворювань тканини пародонту у дітей із цукровим діабетом / О.О. Бабіна // Укр. мед.стомат. академія. – 2001. – Т. 46, № 6. – С. 29–34.
19. Банченко Г. В. Анатомо-физиологическая характеристика малых слюнных желез слизистой оболочки полости рта / Г. В. Банченко, И. М. Рабинович, Н.В. Терехова [та ін.] // Стоматология. – 1991. – №. 2. – С. 90-93.
20. Баранникова И.А. Состояние слизистой оболочки полости рта у больных нефритом// Стоматология.- 1981.- т. 60.- 4.- 17-20. Ю.Баскаков В.А., Свитич Ю.М. Неэпидемический паротит у хирургических больных// Вестник хирургии им. Грекова.- 1982.- т. 128.-№3.-С. 62-63.
21. Барер Г. М. Пародонтит у больных сахарным диабетом первого типа (обзор литературы) / Г. М. Барер, К. Р. Григорян // Пародонтология. – 2006. – № 2 (39). – С. 6–10.
22. Белоклицкая Г.Ф, Волинская Т.Б. Азбука ручного скейлинга. Киев: КИТ; 2011. 68 с.
23. Бондаренко В.М. и соавт. Метаболические заболевания печени. Фарматека.- 2003.-№7.- с.56-63.
24. Борисенко А.В, Антоненко М.Ю, Сідельнікова Л.Ф. Практична пародонтологія: довідник лікаря „Стоматолог”. Київ: Здоров'я України; 2011. 469 с.
25. Борисов Г.Ф. Функциональный метод исследования слюнных и желудочных желез и его значение в клинике больных с заболеваниями

желчного пузыря и желчных путей: Автореф. дис...к.м.н/ Рязанский медицинский институт.- 1973.- 24 с.

26. Борисова Е.Н. Состояние полости рта у пожилых людей на фоне соматических заболеваний / Е.Н. Борисова, М.В. Чадева // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2000. - № 6. - С. 15-19.

27. Брусенина Н.Д. Изучение иммуноглобулинов слюны и сыворотки крови у больных злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области: Автореф. дис... к.м.н./ Московский медицинский стоматологический институт.-1976.- 21 с.

28. Бухарин О.В. Механизмы транслокации бактерий при генерализованном хроническом пародонтите / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, Н. Б. Дорошина [и др.] // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 4. – С. 16-18.

29. Васильев А.Ю, Шевченко Л.М, Постнова Н.А, Пенкина Т.В, Майчук В.Ю. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Стоматология. 2004;3:64-7.

30. Васильев А.Ю. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А.Ю. Васильев, Л.М. Шевченко, В.Ю. Майчук [та ін.], // Стоматология. - 2004. - Т. 83, № 3. - С. 64-67.

31. Васильев В.Н., Суходоло В.Д. Секреторная и экскреторная функция желудка при удалении подчелюстных слюнных желез// Бюл. Экспериментальной биологии и медицины,- 1980.-

32. Васильева Л. С. Половые отличия в изменчивости поднижнечелюстной железы в онтогенезе человека / Л. С. Васильева, О. В. Куваева // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 39-42.

33. Гончарук Л.В, Косенко К.Н., Гончарук С.Ф. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии. Современная стоматология. 2011;1:37– 40.

34. Горбачева И.А, Кирсанов А.И, Орехова Л.Ю. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита. Стоматология. 2001;1.Т.80:26-34.

35. Данилевський М.Ф. Захворювання слизової оболонки порожнини рота / Данилевський М.Ф., Несін О.Ф., Рахній Ж.І. - К.: Здоров'я, 1998. - 408 с.

36. Демьяненко С. А. Стоматологическое обоснование гепатопротекторного действия биофлаваноидных гепатопротекторов при гепато-оральном синдроме / С. А. Демьяненко // Укр. стомат. альманах. – 2013. – №4. С. 5-9.

37. Демьяненко С.А. Дисбиотические и воспалительные явления в полости рта у лиц с циррозом печени / С. А. Демьяненко, С. В. Гончарук, О. И. Аншукова [и др.] // Вісник стоматології. – 2011. – № 2 (75). – С. 27-30.

38. Деркач Н.В. Сиаладеноз у больных на фоне алкогольной печеночной недостаточности// Материалы ХХІХ итоговой конференции общества молодых ученых МГМСУ- Сб науч трудов/ МГМСУ -Москва, 2007 - С. 102 - 103.

39. Звягинцева Т. Д., Современные приципы диагностики и лечения неалкогольного стеатогепатита / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глущенко // Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія. – 2015. – №4. – С. 11-13.

40. 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 и колопроктологии. – 2008. - № 2. – С. 12-17.

41. Ивашкин В.Т. Иммуный гомеостаз и иммунные заболевания печени / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 3. – С. 4-12.

42. Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции / В.Т. Ивашкин, М.Ю. Надинская, А.О. Буеверов // *Болезни органов пищеварения*. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 25-27.

43. Кашівська Р. С. Стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонти при захворюваннях гепатобіліарної системи та обґрунтування медикаментозної корекції виявлених порушень: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.22. / Р. С. Кашівська – Івано-Франківськ, 2016. – 17 с.

44. Кашівська Р. С., Рожко М. М., Мельничук Г. М. Зміни рівня загального білка у сироватці крові та ротовій рідині хворих при лікуванні генералізованого пародонтиту, поєданого із хронічними хворобами печінки // *Український стоматологічний альманах*. 2015. №5. С. 14–17.

45. Клітинська О.В. Особливості стоматологічного статусу дітей із хронічною гастродуоденальною патологією (огляд літератури) / О. В. Клітинська, Ю. О. Мочалов, Н. В. Пупена // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2014. – №1 (23). – С. 53-59.

46. Крамарев С. О. Епідемія грипу в Україні / С. О. Крамарев // *З турботою про дитину*. – 2010. – № 1. – С. 9.

47. Левицкий А. П. Взаимосвязь дисбактериоза и стоматологических заболеваний у детей (обзор литературы) / А. П. Левицкий, О. Э. Рейзвих // *East European Scientific Journal (Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe)*. – 2016. – V. 1, № 5 (9). – P. 99-103.

48. Левицкий А. П. Гепато-оральный синдром / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко. – Симферополь, 2012. – 140 с.

49. Левицкий А. П. Инулин – пища для бактерий, лекарство для людей. Одесса: КП ОГТ. 2003:28 с.

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

51. Левицкий А. П. Роль печени в патогенезе и лечении стоматологических заболеваний / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко // Вісник стоматології. – 2008. – № 5-6. – С. 124-128.

52. Левицкий А. П. Саливация у здоровых лиц разного возраста и у стоматологических больных / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2005. – Спецвыпуск № 2. – С. 7 -8.

53. Левицкий А. П. Структура, свойства и применение биофлавоноидных гепатопротекторов / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская // Вісник стоматології. – 2016. – №9(96). С. 30.

54. Левицкий А. П. Физиологическая микробная система полости рта / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 6-11.

55. Левицкий А.П, Демьяненко С.А. Гепато-оральный синдром Симферополь: ПП «Видавництво «Тарпан»; 2012. 140 с.

56. Левицкий А.П, Гоженко А.И, Левченко Е.М. Влияние квертулина на содержание липидов в печени и в сыворотке крови крыс с эндотоксинемией. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;1(31):139-143.

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

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

59. Левицкий А.П, Цисельский Ю.В. Дисбиоз, диабетическая ретинопатия и пребиотики. Одесса: КП ОГТ. 2012; 197 с.

60. Левицкий А.П. Активность лизоцима в печени и дисбиоз толстой кишки после экспериментальной антибиотикотерапии / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, А. В. Майкова [и др.] // Scientific Journal “Science Rise: Biological Science”. – 2017. – № 5 (8). – Р. 7-11.

61. Левицкий А.П. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
62. Левицкий А.П. Применение антидисбиотических средств в стоматологии. Вісник стоматології. 2014;4: 89-92.
63. Левицкий А.П., Коновец В.М., Львов И.Ф., Барабаш Р.Д., Володкина В.В. Калликреины и неспецифические протеазы в слюне больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Вопросы медицинской химии. – 1973. – Т. 19, № 6. – С. 633-638.
64. Левицкий А.П., Левченко О.М., Скидан М.І, винахідники; інститут стоматології АМН України, патентовласник. Гепатопротектор (Квертулін) Патент України № 71429. 2012. лип. 10
65. Левицкий АП, Демьяненко СА, Пустовойт ПИ, Токарь ЕА, Аншукова ОИ, Гончарук СВ, та ін. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в слюне больных холециститом. Вісник стоматології. 2011;1(74):21-3.
66. 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.
67. Левицький А. П. Клініко-лабораторне обґрунтування впливу слинних залоз на стоматологічний статус у хворих з гепато-біліарною патологією / А. П. Левицький, Г. З.Борис, А. І. Фурдичко // Вісник наукових досліджень. 2017. – № 1. – С. 99-101.
68. Левицький А.П. Аліментарні та дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики стоматологічних захворювань / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, Г. З. Борис [та ін.] // УІІ науково-практична конференція «Інноваційні технології в стоматології». Експериментальні дослідження. м.Тернопіль, 2015: тези допов. – Клінічна стоматологія. – 2015. – № 3-4. – С. 94.

69. Левицький А.П. Дисбіотичні аспекти патогенезу і профілактики гепато-орального синдрому / А. П. Левицький, С. О Дем'яненко, Г. З. Борис [та ін.] // Національний конгрес патофізіологів України, Харків, 5-7 жовтня 2016 : тези допов. – С. 138.
70. Лихачева ЕВ, Тетерина ЛП. Нарушение микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Врач. 2013; 7: 34-39.
71. Мазур И.П, Бакшутова Н.А, Ставская Д.М. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта. Современная стоматология. 2014;1:32-8.
72. Макаренко О. А. Сравнительная гепатопротекторная эффективность биофлавоноидов / О. А. Макаренко, И. В. Ходаков, Е. М. Левченко // Вісник стоматології. – 2014. – №8(89). – С. 20-23.
73. Максименко П.Т. Медикаментозная патология в стоматологии / Максименко П.Т. - Полтава, 2001. - 138 с.
74. Максименко П.Т. Побічна дія медикаментозних засобів у стоматологічній практиці / Максименко П.Т. - Полтава, 2004. - 184 с.
75. Маланчук В.А., Модаррес А., Логвиненко И.П., Долинская Н.А. Роль микробного фактора в комплексном лечении переломов скулового комплекса // Вісник стоматології. – 2003. – № 1. – С. 42-45.
76. Маммаев С.Н. Гепаторепальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. - № 6. – С. 4-13.
77. Марков А.В. Вплив переокисненої соняшникової олії на стан пародонта щурів // Вісник стоматології. 2018; 2(103):14-17.
78. Маслова І. М. Вікова морфофункціональна характеристика великих слинних залоз щурів в постнатальному періоді в нормі та після

внутрішньоутробної антигенної дії: дис. канд. мед наук : 14.03.01. / Маслова Ірина Миколаївна. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. – 163 с.

79. Матвійчук Х. Б. Стан тканин пародонту у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та її ускладнення / Х. Б. Матвійчук // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія „Медицина”. – 2015. – №1. – С. 206-209.

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

81. Ордашев Х. А. Заболевания слюнных желез при сахарном диабете : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед.наук / Ордашев Х. А. – М., 1997. – 18 с.

82. Орехова Л.Ю. Особенности клинических проявлений патологии слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом / Л. Ю. Орехова, Є. С. Силина, Т. В. Демченко Н. В. Цыбульская // Пародонтологія. – 2003. – № 4. – С. 14–18.

83. Пак С.Г. Гуморальные и клеточные адаптационные механизмы при развитии интоксикационного синдрома у больных острыми вирусными гепатитами / С.Г. Пак, Е.В. Волчкова, К.Т. Умбетова // Терапевтический архив. – 2004. - № 11. – С. 61-65.

84. Пак С.Г. Патогенетические аспекты синдрома в клинике инфекционных болезней / С.Г. Пак, С.В. Грачев [и др.] // Вестник РАМН. – 2008. - № 11. – С. 33-41.

85. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н., Наумова Т.А., Баронец В.Ю., Шойбонов Б.Б. Механизм антиэндотоксиновой защиты печени. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012; 2:62-69.

86. Патент на корисну модель, Україна № 136449, МПК.- А61К 31/00, А61Р 1/00. Поліфункціональний антидисбіотичний засіб «Лізоцим-форте» / А. П.Левицький, І. І.Романовська, С. С.Декіна, М. О.Остафійчук,

А. І.Фурдичко, О. А.Петренко, Г. З. Борис.- № u201900028. –Заявл. 02.01.2019: Опубл. 27.08.2019.- Бюл. № 16.

87. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему // В.А. Петухов // Хирург. - 2006. - № 10. - С. 13-18.

88. Петухов В.А. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему / В.А. Петухов, Л.А. Стернина, А.Е. Травкин // Гепатология. - 2004. - Т. 6, № 6. - С. 406.

89. Подымова С.Д. Гепатогенная энцефалопатия / С.Д. Подымова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1997. - № 1. – С. 88-91.

90. Поліщук С. С. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих з травмами щелепно-лицевої ділянки на фоні патології гепатобіліарної системи (експериментально-клінічне дослідження): дис... д-ра. мед. наук: 14.01.22. / С.С. Поліщук. – Вінниця, 2019. – 345 с.

91. Полторак Д. Ю. Общие сведения о секреции слюны / Д. Ю. Полторак, М. М. Пожарицкая, А. Б. Денисова [и др.] // Стоматология нового тысячелетия: сборник тезисов Российского научного форума с международным участием. – Москва, 2002. – С. 187-188.

92. Рабинович И.М. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта / И.М. Рабинович, Г.В. Банченко, О.Ф. Рабинович [и др.] // Стоматология. – 2002. – Т. 81, № 5. – С. 48-50.

93. Рейзвіх О. Е. Наукове обґрунтування стратегії антидисбіотичної профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей: дис... д-ра. мед. наук: 14.01.22. / О. Е. Рейзвіх. – Одеса, 2018. – 372 с.

94. Рыбаков А.И. Стоматологические заболевания и их взаимосвязь с внутренними органами / А.И. Рыбаков, А.Н. Челидзе. - Тбилиси, 1976. - 203 с.

95. Семенченко Г.И. Клиника и лечение воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваний слюнных желез / Г.И. Семенченко, А.Ф. Коваленко, А.П. Левицкий // Методические рекомендации. – Киев, - 1997.- 17 с.

96. Семенюк Г. Д. Клініко-лабораторне обґрунтування застосування синбіотиків у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит: авторефер. дис. канд. мед. наук: 14.01.22. / Г. Д. Семенюк. – Івано-Франківськ, – 2016. 23.

97. Сікора В. З. Мікроскопічні зміни структури піднижньощелепної слинної залози за умов впливу техногенних мікроелементозів / В. З. Сікора, В. О. Бойко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013. – № 3 (7.) – Т. 1. – С. 363-369.

98. Созинов А.С. Возможность участия эндотоксикоза грамотрицательных бактерий в патогенезе повреждения печени при вирусных гепатитах. БЭБИМ. 2002; 133(3):327-330.

99. Солнцев А. М. Заболевания слюнных желез / А. М. Солнцев, В. С. Колесов, Н. А. Колесова. – К.: Здоровье, 1991. – С.66-84.

100. Сукманский О. И. Биологически активные вещества слюнных желез / О. И. Сукманский. – К.: Здоров'я, 1991. – 112 с.

101. Тимофеев А. А. Секреторная функция больших и малых слюнных желез у здоровых людей / А. А. Тимофеев, А. И. Весова // Современная стоматология. – 2011. – № 2 (56). – С. 100-102.

102. Тимофеев А. А. Секреторная функция слюнных желез у больных с острыми одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстей / А. А. Тимофеев // Современная стоматология. – 2011. – № 4. – С. 70-74.

103. Толопко С.Я. Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; характеристика та принципи лікування [автореферат]. Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького; 2017. 26 с.

104. Толопко С.Я. Характеристика стану дихальної системи у хворих на цироз печінки та залежність її синтропічного ураження від важкості захворювання за класом С. G. Child – R. N. Pugh. 2016;2 (14)–3 (15): 41-50.

105. Фадеенко Г. Д., Дисбіоз кишечника в практиці врача інтерниста / Г. Д. Фадеенко, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – №1 (69). – С. 89-96.

106. Фесенко В.І. Обґрунтування принципів профілактики пародонтиту у хворих на хронічний вірусний гепатит В: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. / В.І. Фесенко. - Полтава, 2004. - 18 с.

107. Фурдичко А. І. Вплив антидисбіотичних засобів на рівень маркерів запалення і захисних систем у сироватці крові щурів із гепатитом на тлі дисбіозу / А. І. Фурдичко, Г. З. Борис, І. О. Селіванська // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 5 (151). – С. 19-22.

108. Фурдичко А. І. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного лікування та профілактики захворювань пародонту у хворих з гепатобіліарною патологією: дис... д-ра. мед. наук: 14.01.22 / А. І. Фурдичко. – Одеса, 2019. – 320 с.

109. Хлусов И.А. Влияние ксенона на состав и перекисное окисление липидов в головном мозге мышей / И.А. Хлусов, С.А. Наумов, В.Ю. Серебров, Б.А. Локтюшина // Бюлл. РАМН. - 2003. - Т. 110, № 4. - С. 42-47.

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

111. Чулак Л.Д. Клініка та лікування сіалоденітів / Л. Д. Чулак, А. П. Левицький, В. А. Залевська [та ін.]. – Чернівці: Медакадемія, 2006. – 114 с.

112. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Одеса, 2008. – 37 с.

113. Шадрін О.Г. Мікробіота та захворювання гепатобіліарної системи: Нові можливості у лікуванні дітей раннього віку / Шадрін О.Г., Чернега Н.Ф. // Здорове ребенка. – 2015. – № 5 (65). – С. 23-29.

114. Шамрай Е.Ф. Биофлавоноиды (витамин Р); под ред. Ю.М. Островского / Е.Ф. Шамрай, В.В. Федуров // Экспериментальная витаминология (справочное пособие). – Минск: Наука и техника, 1979. – 552 с.

115. Шерстюк О.А. Анатомические и стереоморфологические особенности слёзных и малых слюнных желез человека: монографія / О. А. Шерстюк, А. В. Пилюгин, Т. Ф. Дейнега, В. А. Пилюгин, Н. Л. Свинцицкая. – Полтава: ВГУЗУ УМСА, 2017. – 148 с.

116. Яворська С.І, Лісничук Н.Є. Динаміка змін імунної реактивності білих щурів при токсичному ураженні печінки в експерименті. Медична хімія. 2009; 11(3):106-108.

117. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбактериоза кишечника. Роль пробиотиков в нормализации кишечной микрофлоры / Э.П. Яковенко, А.Н. Иванов, А.В. Яковенко РМЖ № 6 от 20.03 2008. с.396.

118. Яковлев М.Ю. "Эндотоксиновая агрессия" как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 31-40.

119. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления. Казанский медицинский журнал. 1988;Т.69(5):353-8.

120. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 98-109.

121. Andersen O.M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications / O.M. Andersen, K.R. Markham // Taylor and Frances CRC Press. - 2005. □ 1256 p.

122. A. M, Miyauchi M, Inubushi T, Kitagawa M, Furusho H, Ando T, et al. Infection with *Porphyromonas gingivalis* exacerbates endothelial injury in obese mice. PLoS One [Internet]. 2014;9(10):e110519. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110519>.

123. Baum B. J. Prospects for Future Salivary Research / B. J. Baum // Bull. Tokyo Dental Collge. – 2003. – V. 44, № 2. – P. 70-71.

124. Bocharov A.V. The influence of flavancontent means on gut mucosa state at rats received peroxide sunflower oil. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(8):1200-1205.

125. Cani PD, Biliboni R, Knauf C. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice .Diabetes. 2008;57(6):1470-1481.

126. Development of the human submanibular salivary gland / J. A. Merida-Velasco, I. Sanchez-Montesinos, J. Espin-Ferra [et al.] // J. Dent. Res. – 1993. – Vol. 72, № 8. – P. 1227 - 1232.

127. Elias E. Coordinated defence and the liver / E. Elias, Ch.O. Mills // Clin. Med. – 2007. – V. 7, № 2. – P. 180-184.

128. Ferguson M. M. Постійна сухість у роті: діагностика та лікування / M. M. Ferguson // Медицина світу. – 2004. – т. XVII, № 5. – С. 321-327.

129. Gozhenko AI, Levchenko EM, Levitsky AP. The hepatoprotective effect of quertulin in rats with disbiosis after high-fat diet. Journal of Health Sciences. 2013;3(9):339 - 346.

130. Khajuria A. Lipid peroxidation. Everyman's Sci. 1997; 32,(3):109-113.

131. Levitsky A.P, Bocharov A.V, Furdichko A.I, Stepan V.T. The antidysbiotic and antiphlogistic actions of quertulin at the experimental toxic hepatitis. Journal of education, health and sport formely journal of health sciences. 2017;7(3):500-511.

132. Levitsky A.P, Makarenko O.A, Selivanskaya I.A, Sevostianova T.A, Furdychko A.I, Tomilina T.V, Stupak EP, Markov A.V. The experimental

prophylaxis of the peroxide periodontitis by antidysbiotic means. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(2):682-693.

133. Levitsky AP, Ostafiichuk MA, Uspenskii OE, Boris GZ, Furdichko AI, Vasiuk IV, et al. The influence of different pathogens on lysozyme activity into tissues of rat oral cavity. *Journal of education, health and sport formerly journal of health sciences*. 2017;7(8):1070-1081.

134. Levitsky AP, Reyzvikh OE, Shnayder SA, Makarenko OA, Selivanskaya IA, Tomilina T.V. Periodontoprotective effect of oral applications of lipopolysaccharide. *Australian Journal of Education and Science*. 2016; IX, 1(17):589-597.

135. Mandel L. Salivary gland disorders / L. Mandel // *Med Clin North Am.* – 2014. – № 98. – P. 1407-1449.

136. Middleton E. Jr. The effect of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer / E. Jr. Middleton, C. Kandaswami, T.C. Theoharides // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – v. 52, № 4. – P. 673-751.

137. Narasimhamurthy K, Raina PL. Long term feeding effect of thermally oxidized oils on antioxidant enzymes in rats. *Indian J. Exp. Biol.* 1999: 37(10):1042-1045.

138. Schaafsma G. State of the art concerning probiotic strains in milk products/ *IDF Nutr Newslett.*-1996.- Vol.- P -23-24.

139. [Torrungruang K](#), [Jitpakdeebordin S](#), [Charatkulangkun O](#), [Gleebbua Y](#). *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola* / *Prevotella intermedia* co-infection areas associated with severe periodontitis in a Thai population. [PLoS One](#). 2015;10(8):e0136646. doi: 10.1371/journal.pone.0136646.

140. Qin N. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis / N. Qin, F. Yang, A. Li [et al.] // *Nature*. – 2014. – № 513. – P. 59-64.

141. Ruiz-del-arbol L. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz-del-arbol, A. Monescillo, C. Aroens [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – V. 42. – P. 439-447.

142. Wiernsperger N. Функция печени и метаболический синдром. 2014;1: 37-47.

143. Wigg A.J. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxiemia and tumor necrosis factor-alfa in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / A.J. Wigg , J.G. Robert-Thompson, R.B. Dymock // *Gut*. – 2001. – V. 48. – P. 206-211.