

Tomilina T.V. Антиоксидантное действие оральных аппликаций кверцетинсодержащих гелей у крыс, получавших антихеликобактерную терапию = Antioxidant effect of gels containing quercetin which were applied orally to rats treated with antihelicobacter pylori therapy. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(2):179-186. ISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.15993](https://doi.org/10.5281/zenodo.15993)  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%282%29%3A179-186>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/545172>  
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15993>  
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014  
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

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

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

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 20.10.2014. Revised 18.01.2015. Accepted: 25.02.2015.

УДК 616.33+342.092

## АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОРАЛЬНЫХ АППЛИКАЦИЙ КВЕРЦЕТИНСОДЕРЖАЩИХ ГЕЛЕЙ У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ТЕРАПИЮ

## ANTIOXIDANT EFFECT OF GELS CONTAINING QUERCETIN WHICH WERE APPLIED ORALLY TO RATS TREATED WITH ANTIHELICOBACTER PYLOLI THERAPY

Т.В. Томилина

T.V. Tomilina

Харьковский национальный медицинский университет (Украина)

*e-mail: [flavan@mail.ru](mailto:flavan@mail.ru)*

Kharkov National Medical University (Ukraine)

### Article

**Aim:** To determine the development of lipid peroxidation (LPO) in the tissues of rats treated with antihelicobacter pylori therapy (АНБТ) and after oral applications of gels containing quercetin.

**Materials and Methods:** Rats received the following doses of АНБТ daily during 8 days: omeprazole - 1.3 mg / kg, amoxil - 50 mg / kg of clarithromycin and - 7.5 mg / kg. Gels containing quercetin (quertulin = quercetin + inulin + calcium citrate and quertulidon = quercetin + imudon) were applied to the oral mucosa (OM) at the daily dose 0.5 ml for 11 days. Euthanasia of rats was performed on the 12th day. Malondialdehyde (MDA) and catalase activity were analyzed in the

tissues of cheeks, gums, stomach, liver and blood serum; and antioxidant-prooxidant index ProAntidex was calculated as ratio of catalase activity to MDA content.

**Results:** It was found that in affected tissues there were high levels of MDA and low ProAntidex. Gels containing quertecin reduce the level of MDA and increase ProAntidex in the tissues, and gums were most sensitive to the gels' action.

**Conclusion:** Increased LPO is an important pathogenetic link in the development of complications in АНБТ.

**Key words:** antihelicobacter pyloli therapy, lipid peroxidation, quercetin.

### **Резюме**

Антихеликобактерная терапия (омепразол + амоксил + кларитромицин) вызывает в тканях крыс повышение уровня МДА и снижение антиоксидантно-прооксидантного индекса АПИ. Оральные аппликации кверцетинсодержащих гелей (квертулин и квертулидон) снижают содержание МДА и повышают АПИ.

**Ключевые слова:** антихеликобактерная терапия, перекисное окисление липидов, кверцетин.

### **Введение**

Антихеликобактерная терапия (АХБТ) включает в себя комплекс, состоящий из ряда антибиотиков и одного из ингибиторов протонной помпы [1]. К сожалению, проведение АХБТ вызывает в организме ряд осложнений, проявляющихся нарушениями функции ряда органов (печени, кишечника, полости рта) [2].

В механизме развития большинства патологических процессов в организме лежит активизация свободнорадикального окисления (СРО) и ослабление антиоксидантных систем (АОС) [3].

Мы предположили, что подобный механизм может лежать и в основе патогенеза осложнений, возникающих после проведения АХБТ.

*Целью* настоящего исследования стало определение возможного развития СРО в ряде тканей организма крыс, получавших АХБТ, и оценка антиоксидантного действия оральных аппликаций мукозо-адгезивных фитогелей, содержащих кверцетин.

## **Материалы и методы исследования**

АХБТ включала в себя ежедневный прием смеси, состоящей из омепразола, амоксила и кларитромицина в течение 8 дней. Суточные дозы препаратов составили: омепразол - 1,3 мг/кг, амоксил - 50 мг/кг и кларитромицин - 7,5 мг/кг. Состояние СРО оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА), являющегося конечным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ), точнее, полиненасыщенных жирных кислот [4, 5]. Антиоксидантную систему оценивали по активности фермента каталазы [6], и по соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [7].

В качестве кверцетинсодержащих гелей использовали гель «Квертулин», содержащий кверцетин, пробиотик инулин и цитрат кальция [8], и гель «Квертулидон», в состав которого дополнительно к квертулину введен иммуностимулятор «Имудон». Оба геля выпускаются ООО «Биохимтех» (Одесса, Украина).

Эксперименты были проведены на 40 белых крысах линии Вистар (самки, 10 месяцев, средняя живая масса 300г), распределенные в 4 равные группы: 1-ая – контроль (интактные), 2-ая, 3-я и 4-ая получали АХБТ в дозировках и в сроках, указанных выше. Крысы 3-ей группы с первого дня получали ежедневно аппликации на слизистую оболочку полости рта (СОПР) геля «Квертулин» (0,5 мл на крысу) в течение 11 дней. Крысы 4-ой группы получали в течение 11 дней аппликации на СОПР геля «Квертулидон» в дозе 0,5 мл на крысу.

Умерщвление животных осуществляли на 12-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Получали сыворотку крови, иссекали СОПР (щека и десна), слизистую желудка и ткань печени.

В гомогенатах этих тканей определяли содержание МДА и активность каталазы, а также рассчитывали индекс АПИ.

Результаты исследований подвергали статистической обработке, рассчитывая в каждой группе среднюю величину (M), ошибку средней величины ( $\pm m$ ); достоверность различий между группами определяли по t-критерию Стьюдента, принимая за достоверные различия, имеющие  $p < 0,05$  [9].

## **Результаты и их обсуждение**

В таблице 1 представлены результаты определения содержания МДА. Из этих данных видно, что во всех исследованных тканях и в сыворотке крови достоверно возрастает содержание МДА (исключение – слизистая желудка, где увеличение содержания МДА составило 21,5%, однако  $p > 0,05$ ). Самое высокое увеличение уровня МДА отмечено в печени (на 63,5%), затем в слизистой щеки (на 53,8%). Эти данные свидетельствуют об увеличении СРО и, в частности, ПОЛ при проведении АХБТ.

Применение оральных гелей «Квертулин» и «Квертулидон» снижает уровень МДА в исследуемых биообъектах на 9,8 – 26,4 % по сравнению с группой крыс, получавших АХБТ без аппликаций гелей. Однако достоверное снижение этого показателя отмечено лишь в ткани десны (для обоих препаратов), в ткани печени и в сыворотке крови (для «Квертулидона»). Сравнивая действие двух гелей, можно отметить несколько более сильное действие «Квертулина» на печень и сыворотку крови по сравнению с «Квертулидоном», однако эти различия недостоверны.

Таблица 1

Влияние кверцетинсодержащих антидисбиотических препаратов на содержание МДА (ммоль/кг) в тканях крыс, получавших АХБТ ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Ткань	Группа 1 Контроль	Группа 2 АХБТ	Группа 3 АХБТ+квертулин	Группа 4 АХБТ+квертулидон
1. Щека	15,46±1,54	23,78±2,85 $p < 0,05$	18,67±2,04 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05$	18,91±2,53 $p > 0,1$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,5$
2. Десна	13,20±1,24	19,15±1,56 $p < 0,05$	14,42±1,31 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	14,10±1,54 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,5$
3. Желудок	9,54±0,54	11,59±1,10 $p > 0,05$	10,43±0,80 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	10,45±0,79 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3; p_2 > 0,7$
4. Печень	20,74±3,07	33,9±3,70 $p < 0,01$	26,07±3,0 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	30,26±2,96 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3; p_2 > 0,3$
5. Сыворотка крови	0,562±0,030	0,689±0,032 $p < 0,05$	0,546±0,036 $p > 0,4$ $p_1 < 0,05$	0,605±0,035 $p > 0,3; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечания:  $p$  – в сравнении с гр. 1;  $p_1$  – в сравнении с гр. 2;  $p_2$  – в сравнении с гр. 3.

В таблице 2 представлены результаты определения активности каталазы. Как видно из этих данных, АХБТ снижает активность каталазы в исследуемых биообъектах на 1,1 – 21,9 %, причем наиболее сильно в десне (на 21,9 %,  $p < 0,05$ ) и в слизистой желудка (на 15,9 %,  $p < 0,05$ ). Во всех остальных случаях активность каталазы снижается недостоверно. Аппликации «Квертулина» несколько повышают активность каталазы, однако достоверно лишь в слизистой желудка (на 21,8 %,  $p < 0,05$ ). Аппликации «Квертулидона» повышают активность каталазы в желудке на 9,3 % и в десне на 19,3 %, однако в обоих случаях  $p > 0,05$ .

В таблице 3 представлены результаты определения индекса АПИ. Из этих данных видно, что во всех исследованных тканях, а также в сыворотке крови достоверно снижен индекс АПИ, показывающий уровень баланса между прооксидантными и антиоксидантными

системами организма. Полученные данные свидетельствуют о том, что АХБТ изменяет баланс в пользу прооксидантных систем.

Таблица 2

Влияние кверцетинсодержащих антидисбиотических препаратов на активность каталазы (мкат/кг) в тканях крыс, получавших АХБТ ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Ткань	Группа 1 Контроль	Группа 2 АХБТ	Группа 3 АХБТ+квертулин	Группа 4 АХБТ+квертулидон
1. Щека	6,17±0,52	5,66±0,36 $p > 0,3$	5,73±0,33 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	5,71±0,31 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5; p_2 > 0,8$
2. Десна	6,00±0,36	4,71±0,42 $p < 0,05$	5,07±0,51 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$	5,62±0,48 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,3$
3. Желудок	3,45±0,11	2,90±0,08 $p < 0,01$	3,52±0,09 $p > 0,3$ $p_1 < 0,01$	3,17±0,20 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,05$
4. Печень	6,33±0,08	6,26±0,06 $p > 0,3$	6,33±0,36 $p = 1,0$ $p_1 > 0,5$	6,32±0,35 $p > 0,9$ $p_1 > 0,5; p_2 > 0,9$
5. Сыворотка крови	0,264±0,013	0,249±0,011 $p > 0,3$	0,252±0,009 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	0,259±0,010 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3; p_2 > 0,3$

Примечания: см. табл. 1.

Таблица 3

Влияние кверцетинсодержащих антидисбиотических препаратов на индекс АПИ в тканях крыс, получавших АХБТ ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Ткань	Группа 1 Контроль	Группа 2 АХБТ	Группа 3 АХБТ+квертулин	Группа 4 АХБТ+квертулидон
1 Щека	3,99±0,23	2,38±0,18 $p < 0,01$	3,07±0,20 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,02±0,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,6$
2 Десна	4,55±0,27	2,46±0,15 $p < 0,01$	3,52±0,22 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,99±0,30 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01; p_2 > 0,1$
3 Желудок	3,65±0,20	2,50±0,16 $p < 0,05$	3,37±0,21 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	3,03±0,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05; p_2 > 0,1$
4 Печень	3,05±0,22	1,85±0,14 $p < 0,01$	2,43±0,18 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	2,09±0,17 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3; p_2 > 0,05$
5 Сыворотка крови	4,70±0,31	3,61±0,25 $p < 0,05$	4,62±0,32 $p > 0,6$ $p_1 < 0,05$	4,28±0,29 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05; p_2 > 0,3$

Примечания: см. табл. 1.

В наибольшей степени снижается АПИ в СОПР: в десне - на 45,9 %, в щеке – на 40,4 %. Примерно в таких параметрах наблюдается снижение индекса АПИ и в печени (на 39,3 %).

Аппликации геля «Квертулин» во всех случаях достоверно увеличивают индекс АПИ, причем в наибольшей степени в десне (на 43,1 %) и примерно в равной степени (28,0 - 34,8 %) в остальных биообъектах. Аппликации геля «Квертулидон» также повышает уровень индекса АПИ, причем в наибольшей степени в десне (на 62,2 %).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что при АХБТ наблюдается активация СРО, в частности ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное увеличение в тканях уровня МДА.

В несколько меньшей степени при АХБТ снижается активность антиоксидантного фермента каталазы, однако этого снижения и более существенного повышения уровня МДА достаточно, чтобы во всех исследованных тканях крыс, получавших АХБТ, достоверно снизился уровень АПИ.

Надо отметить, что наиболее сильные изменения при АХБТ индекса АПИ и активности каталазы происходят в десне. И именно десна является наиболее чувствительной к антиоксидантному действию кверцетинсодержащих гелей.

### **Выводы**

1. При АХБТ в тканях увеличивается содержание МДА – показателя ПОЛ.
2. При АХБТ снижается активность каталазы и, особенно, антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ.
3. Кверцетинсодержащие оральные гели «Квертулин» и «Квертулидон» оказывают антиоксидантное действие, причем наиболее чувствительной к их действию оказалась десна.
4. Увеличение ПОЛ и снижение АПИ – возможные патогенетические механизмы развития осложнений при АХБТ.

### **Литература**

1. Харченко Н. В. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу / Н. В. Харченко, М. А. Барчук // Журнал практикуючого лікаря. – 2001. – № 3. – С. 24-27.
2. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 63-67.

3. Перекисне окислення ліпідів та антиокисданти при виразковій хворобі шлунка / Л. В. Яковлева, Т. С. Сахарова, Н. Д. Бунятян [та ін.] // Клінічна фармація. – 1999. – т. 3, № 1. – С. 27-29.
4. Khajuria A. Lipid peroxidation / A. Khajuria // Everyman's Sci. – 1997. – 32, № 3. – P. 109-113.
5. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
6. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.
7. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Денга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
8. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
9. Лапач О. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

### References

1. Kharchenko N. V., Barchuk M. A. The actual approach in anti-helicobacter therapy in patients with ulcerous disease. Zhurnal praktykujuchogo likarja. 2001; 3: 24-27.
2. Tsimmerman Ya. S. Helicobacter pylori-infection: outergastric effects and diseases (the critical analysis). Klinicheskaya meditsina. 2006; 4: 63-67.
3. Yakovljeva L. V., Saharova T. S., Bunjatjan N. D. [et al.]. Lipid peroxidation and antioxidants at stomach ulcers. Klinichna farmacija. 1999; 3(1): 27-29.
4. Khajuria A. Lipid peroxidation. Everyman's Sci. 1997; 32(3): 109-113.
5. Stalnaya I. D., Garishvili T. G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoy kisloty [The method of revelation of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid]. Moskva, Meditsina, 1977: 66-68.
6. Girin S. V. The modification of the method of the determination of catalase activity in biological substrates. Laboratornaya diagnostika. 1999; 4: 45-46.
7. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.]. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.

8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor [“Querthulin”, Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012:20.

9. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statisticheskiye metody v medicobiologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.