

**ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ У СЛИЗОВИХ ОБОЛОНКАХ ТРАВНОГО
ТРАКТУ САМОК ЩУРІВ ЗА ДЕФІЦИТУ ЕСТРОГЕНІВ, БІЛКА ТА КАЛЬЦІЮ**

О. Сідлецький^{1*}, О. Макаренко^{1,2}

¹*Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Шампанський провул., 2, Одеса 65058, Україна*

²*Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії»
НАМН України
вул. Рішельєвська, 11, Одеса 65026, Україна
e-mail: abcd35133@gmail.com*

Мета роботи. З'ясувати профілактичну ефективність комплексу з кверцетину, цитрату кальцію, вітамінів, макро- і мікроелементів на біохімічні показники слизових оболонок травного тракту в оваріоектомованих щурів з аліментарним дефіцитом білка та кальцію.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 24 самках щурів стадного розведення. У 16 тварин моделювали стан дефіциту естрогенів шляхом оваріоектомії з подальшим триманням їх на неповноцінному раціоні; половині з них вводили профілактичний комплекс вітамінів і мінералів. Щурів через 4 місяці виводили з експерименту. В гомогенатах слизових оболонок порожнини рота, шлунка, тонкої та товстої кишок визначали маркери запалення (активність еластази, кислото фосфатази та вміст малонового діальдегіду) і показник бактеріального обсіменіння (активність уреаз).

Результати. За результатами дослідження встановлено розвиток запалення у слизових оболонках травного тракту тварин з гіпоестрогенією та на тлі отримання неповноцінного за вмістом кальцію та білка раціону. Розвиток запалення супроводжувався підвищенням активності кислото фосфатази (у ротовій порожнині – на 16,5 %, у шлунку – на 23,3 %, у тонкій кишці – на 27,0 %, у товстій кишці – на 29,6 %), еластази (у ротовій порожнині – на 9,2 %, у шлунку – на 52,6 %, у тонкій кишці – на 93,6 %, у товстій кишці – на 28,7 %) та вмісту малонового діальдегіду (у порожнині рота – на 25,8 %, у шлунку – на 40,7 %, у тонкій і товстій кишці – на 26,4 %, у товстій кишці – на 35,7 %) щодо контрольної групи. Крім того, у слизових оболонках травного тракту щурів з патологією зареєстровано збільшення активності уреаз, що свідчить про підвищення контамінації умовно-патогенних мікроорганізмів на оболонках. Введення шурам досліджуваного профілактичного комплексу ефективно запобігало підвищенню показників запалення та дисбіозу у слизових оболонках травного тракту тварин, викликаного моделюванням патології.

Висновок. Виявлені протизапальні й антидисбіотичні властивості профілактичного комплексу вітамінів і мінералів на основі кверцетину та цитрату кальцію з раковин устриць дають підстави рекомендувати запропоновану композицію препаратів для більш глибокого дослідження з метою створення засобу – ефективної альтернативи гормональній замісній терапії за гіпоестрогенії з аліментарним дефіцитом білка та кальцію.

Ключові слова: гіпоестрогенія, запалення, дисбіоз, кверцетин, цитрат кальцію

Розвиток недостатності яєчників, як клімактеричний, так і передчасний, призводить до фізіологічних порушень у всіх органах і системах жіночого організму. Незважаючи

на те, що одним із найбільш показових проявів гіпоестрогенії є зменшення мінеральної щільності кісток і порушення співвідношення між вмістом мінерального й органічного компонентів кістки, що призводить до формування остеопорозу, дефіцит естрогенів здатний значною мірою погіршувати стан шлунково-кишкового тракту.

Як відомо, гіпоестрогенія суттєво збільшує процеси резорбції кісткової тканини, які супроводжуються змінами в кількісних показниках маркерів рецесії кістки та запалення [1]. Дані маркери можна зафіксувати не тільки безпосередньо в ураженій кістці, але і у слизових оболонках порожнини рота і шлунково-кишкового тракту, що вказуватиме на ураження цих тканин.

Лікування та профілактика запальних процесів у слизовій оболонці рота й інших відділах травного тракту на тлі остеорезорбтивних процесів у кістковій тканині передбачає застосування засобів, які б давали змогу компенсувати знижений рівень жіночих статевих гормонів. Але слід зазначити, що гормонозамісна терапія, незважаючи на її високу ефективність і безумовну необхідність, може спричинювати серйозні побічні ефекти: алергії, розвиток добро- та злоякісних пухлин [1, 11, 19].

У зв'язку із зазначеним для профілактики надмірної рецесії кісток за умови гіпоестрогенії та ураження слизових оболонок травного тракту як супутньої патології доречним є приділити більшу увагу препаратам рослинного походження – біофлавоноїдам, які здійснюють естрогеноподібну дію та не спричиняють значних побічних проявів за тривалого застосування, особливо в комбінації з кальцієм, вітамінами, макро- та мікроелементами [5, 11, 14].

Метою даної роботи було з'ясувати профілактичну ефективність комплексу з кверцетину, цитрату кальцію, вітамінів, макро- і мікроелементів на біохімічні показники слизових оболонок травного тракту у оваріоектомованих щурів з аліментарним дефіцитом білка та кальцію.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено на 24 самках щурів стадного розведення, яких поділили на 3 групи (по 8 у кожній): 1 – інтактні тварини; 2 – тварини, яким провели оваріоектомію (ОЕ) та які перебували на неповноцінній за вмістом кальцію і білка дієті (НКБД); 3 – тварини, які на тлі ОЕ та НКБД отримували комплекс на основі цитрату кальцію з раковин чорноморських устриць (ОЕ+ НКБД+ профілактика) у дозі 500 мг/кг. До складу неповноцінного раціону входили кукурудзяна крупа, буряк, гарбуз, яблуко у кількості, що відповідала вмісту 10–15 мг кальцію та 3–4 г білка на 100 г тварин [13]. До складу профілактичного комплексу входили кверцетин (12,20 мг), цитрат кальцію з раковин чорноморських устриць (121,95 мг), вітамін D₃ (15 МО/мл), селен (20,33 мг), мідь (60,98 мг), цинк (60,98 мг), магній (121,95 мг), вітамін С (40,65 мг), марганець (60,98 мг): у сумі 500 мг/кг маси щурів.

Дози вітамінів і мінералів відповідали фізіологічній потребі тварин в умовах аліментарного дефіциту білка та кальцію [6]. Комплекс препаратів вводили щурам 3-ї групи перорально щоденно зранку.

Під час проведення експериментальних досліджень тварини перебували у стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [8].

Щурів через 4 місяці виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (внутрішньоочеревино в дозі 20 мг/кг), виділяли слизові оболонки основних відділів травного тракту. В гомогенатах слизових оболонок порожнини рота (20 мг/мл 0,05М трис-НСІ буфера рН 7,5), шлунка, тонкої та товстої кишок (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера

pH 7,5) визначали активність опосередкованих маркерів запалення, а саме: активність еластази, уреаз, вміст малонового діальдегіду (МДА), активність кислій фосфатази (КФ) [3]. Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили, визначаючи коефіцієнт Стьюдента у програмі Microsoft Excel 2010.

Визначення активності еластази у гомогенатах слизових оболонок травного тракту ґрунтувалося на здатності еластази здійснювати гідроліз синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester (BOC). Під дією еластази від субстрату відщеплювався п-нітрофенол жовтого забарвлення, інтенсивність якого була пропорційна активності еластази.

Активність кислій фосфатази визначали за інтенсивністю забарвлення дослідної рідини внаслідок гідролізу субстрату п-нітрофенілфосфату методом Бессея-Лоурі-Брока. Під впливом фосфатаз від субстрату відщеплювався п-нітрофенол, що має в лужному середовищі жовтий колір. Інтенсивність отриманого забарвлення пропорційна активності ферменту.

Визначення активності уреаз засноване на здатності цього ферменту розщеплювати сечовину до аміаку, який із реактивом Неслера дає жовте забарвлення. Інтенсивність забарвлення проби прямо пропорційна активності уреаз в гомогенаті [3].

Метод визначення малонового діальдегіду заснований на тому, що за високої температури в кислому середовищі останній реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиловий комплекс, із максимумом поглинання за довжини хвилі 532 нм.

Результати і їхнє обговорення

У табл. 1 наведено результати дослідження активності кислій фосфатази (КФ) у слизових оболонках травного тракту щурів із патологією. КФ можна вважати опосередкованим маркером запалення, оскільки вона є лізосомальним ферментом і руйнує клітинні та внутрішньоклітинні мембрани, підвищення її активності є однією з первинних ознак запального процесу. У слизовій оболонці ротової порожнини інтактних щурів активність КФ становила 14,68 мккат/кг, у слизовій оболонці шлунка – 34,99 мккат/кг, тонкої кишки – 39,67 мккат/кг, товстої кишки – 33,34 мккат/кг (табл. 1).

Таблиця 1

Активність кислій фосфатази у слизових оболонках травного тракту щурів з патологією та її профілактикою (мккат/кг; $M \pm m$; $n=8$)

Групи	Слизові оболонки			
	Ротова порожнина	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка
Інтактна	14,68±0,52	34,99±1,57	39,67±1,49	33,34±1,24
ОЕ+НКБД	17,10±0,68	43,14±2,10	50,39±1,22	43,20±2,12
	$P \leq 0,02$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,002$
ОЕ+НКБД+	14,04±0,65	33,74±1,45	45,89±1,56	33,96±1,72
+профілактика	$P \geq 0,2$	$P \geq 0,5$	$P \leq 0,01$	$P \geq 0,5$
	$P_1 \leq 0,01$	$P_1 \leq 0,005$	$P_1 \leq 0,05$	$P_1 \leq 0,005$

Примітка: P – достовірність відмінностей від показника інтактної контрольної групи, p_1 – достовірність відмінностей від показника другої групи, ОЕ – оваріоектомія, НКБД – неповноцінна за вмістом кальцію та білка дієта

У щурів 2-ї групи після оваріоектомії та за умови отримання неповноцінного раціону активність КФ у слизових оболонках травного тракту достовірно збільшувалася порівняно з її рівнем у інтактній групі, а саме: у ротовій порожнині – на 16,5 % ($P \leq 0,02$), у шлунку – на 23,3 % ($P \leq 0,001$), у тонкій кишці – на 27,0 % ($P \leq 0,001$), у товстій кишці – на 29,6 % ($P \leq 0,002$). Отримані результати свідчать про розвиток запального процесу

у слизових оболонках травного тракту самок щурів на тлі тривалої гіпоестрогенії та з аліментарним дефіцитом білка і кальцію.

Профілактичне введення оваріоектомованим щурам 3-ї групи комплексу вітамінів, макро- і мікроелементів сприяло зменшенню активності КФ у слизових оболонках щодо показників у групі без профілактики. Згідно з табл. 1, активність кислої фосфатази знизилася з високим ступенем достовірності у ротовій порожнині на 17,9 %, у шлунку – на 21,8 %, у тонкій кишці – на 8,9 %, у товстій кишці – на 21,4 % щодо рівня цього маркера у другій групі. Такий ефект можна пояснити мембраностабілізуючою дією кверцетину як компонента профілактичного комплексу, що запобігає розвитку надмірного запального процесу у слизових оболонках відділів травного тракту за дефіциту естрогенів, кальцію та білка.

Активність еластази також можна віднести до маркерів запалення. Оскільки еластаза є протеолітичним ферментом нейтрофільного походження, показники її активності відображають міру скупчення лейкоцитів у тканинах. Тому чим більша кількість нейтрофілів вийшла у вогнище запалення з кровоносного русла, тим вища активність еластази, тим більш інтенсивний процес запалення. Активність даного ферменту також зростала у шлунково-кишковому тракті щурів з оваріоектомією за умови отримання неповноцінного за складом раціону (табл. 2). Слід зазначити, що в інтактних тварин найвищу активність еластази зафіксовано у тонкій кишці (в 10 разів вищу, ніж у роті). Швидше за все, це пов'язано з тим, що у слизовій оболонці тонкої кишки має місце значне скупчення лейкоцитів, особливо за надходження гідролізатів хімусу через певний час після вживання корму.

Таблиця 2

Активність еластази у слизових оболонках травного тракту щурів з патологією та її профілактикою (мккат/кг; $M \pm m$; $n=8$)

Групи	Слизові оболонки			
	Ротова порожнина	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка
Інтактна	59,11±2,70	149,33±3,79	702,40±60,0	92,86±7,62
ОЕ+НКБД	64,56±2,37	227,81±8,64	1360,73±87,2	119,53±1,24
	$P \geq 0,1$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,005$
ОЕ+НКБД+	47,45±1,39	190,5±5,20	845,73±54,72	96,20±7,40
+профілактика	$P \leq 0,002$	$P \leq 0,001$	$P \geq 0,05$	$P \geq 0,5$
	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,005$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,01$

Примітки як до табл. 1

Аналізуючи результати досліджень, представлені у табл. 2, у слизових оболонках щурів з 2-ї групи зростає активність цього ферменту щодо показника інтактних тварин: у ротовій порожнині – на 9,2 % ($P \geq 0,1$), у шлунку – на 52,6 % ($P \leq 0,001$), у тонкій кишці – на 93,6 % ($P \leq 0,001$), у товстій кишці – на 28,7 % ($P \leq 0,005$).

Таким чином, збільшення активності еластази у слизових оболонках травного тракту щурів підтверджує розвиток запального процесу за гіпоестрогенії й аліментарного дефіциту білка і кальцію. Наслідком підвищення активності еластази є руйнація еластичних волокон тканин, що, у свою чергу, призводить до посилення деструктивних процесів у слизових оболонках травного тракту [2].

Біохімічне дослідження активності еластази у слизових оболонках травного тракту щурів 3-ї групи, яка отримувала кверцетин, цитрат кальцію з раковин устриць, вітамін D₃, селен, мідь, цинк, магній, вітамін С на тлі оваріоектомії та неповноцінного раціону, показало статистично вірогідне зниження активності даного ферменту щодо показника у щурів

2-ї групи – без профілактики патології (табл. 2).

Так, у слизовій оболонці ротової порожнини 3-ї групи щурів активність еластази знизилася на 26,5 % ($P_1 \leq 0,001$), у шлунку – на 16,4 % ($P_1 \leq 0,005$), у тонкій кишці – на 37,8 % ($P_1 \leq 0,001$), у товстій кишці – на 19,5 % ($P_1 \leq 0,01$) порівняно з цим показником у 2-й групі. Зменшення даного маркера можна пояснити вираженою протизапальною дією комплексного профілактичного засобу, насамперед завдяки наявності біофлавоноїда кверцетину, в умовах дефіциту естрогенів, білка і кальцію.

Ознакою розвитку запального процесу є також підвищення рівня МДА у тканинах. МДА утворюється в організмі за деградації (зокрема, окислення) поліненасичених жирних кислот активними формами кисню. За дії патогенних факторів (запалення, ішемія, гіпоксія тощо) генерація активних форм кисню значно зростає, що веде до пришвидшення пероксидного окиснення ліпідів, у ході якого утворюються діальдегіди, зокрема, малоновий, які є мутагенами і мають виражену цитотоксичність. Підвищення рівня ендogenous пероксидів виступає як ушкоджуючий фактор, що порушує структуру і функціональність клітинної мембрани [7, 17].

Результати визначення вмісту МДА у слизових оболонках травного тракту оваріоектомованих щурів з аліментарним дефіцитом білка і кальцію представлено у табл. 3.

Таблиця 3

Вміст малонового діальдегіду у слизових оболонках травного тракту щурів з патологією та її профілактикою (ммоль/кг; $M \pm m$; $n=8$)

Групи	Слизові оболонки			
	Ротова порожнина	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка
Інтактна	15,71±1,14	10,12±0,52	7,66±0,44	8,36±0,54
ОЕ+НКБД	19,76±1,42	14,24±0,87	9,68±0,86	11,34±0,62
	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,002$	$P \geq 0,05$	$P \leq 0,005$
ОЕ+НКБД+	15,71±1,22	10,96±0,48	7,69±0,64	8,84±0,56
+профілактика	$P \geq 0,5$	$P \geq 0,2$	$P \geq 0,5$	$P \geq 0,4$
	$P_1 \leq 0,05$	$P_1 \leq 0,01$	$P_1 \geq 0,1$	$P_1 \leq 0,01$

Примітки як до табл. 1

Після оваріоектомії у поєднанні з отриманням неповноцінного раціону спостерігали достовірне збільшення вмісту МДА у слизових оболонках порожнини рота, шлунка та товстої кишки на 25,8 %, 40,7 % та на 35,7 %, відповідно, щодо рівня цього показника у інтактних тварин. У слизовій оболонці тонкої кишки збільшення вмісту МДА становило 26,4 %, але різниця не була статистично значущою ($P \geq 0,05$) (табл. 3).

Підвищення активності уреазі є ознакою збільшення частки умовно-патогенних бактерій у складі мікробіоти слизових оболонок, а отже – розвитку дисбіозу. Результати аналізу активності уреазі у слизових оболонках травного тракту оваріоектомованих самок щурів, що вживали раціон, дефіцитний за білком і кальцієм, наведено у табл. 4.

У слизових оболонках шлунково-кишкового тракту щурів з патологією спостерігали збільшення активності уреазі порівняно з контрольною групою на 88,1 % – у ротовій порожнині; на 227,0 % (тобто більш ніж у 3 рази) – у шлунку; на 41,0 % – у тонкій кишці та на 58,3 % – у товстій кишці. Встановлені зміни відбувалися з високим рівнем статистичної достовірності: $P \leq 0,001$ та $P \leq 0,005$ (для тонкої кишки). Отримані дані дають підстави зробити висновок про переважання умовно-патогенної та патогенної мікробіоти над облігатною у слизових оболонках травних шляхів самок тварин в умовах дефіциту естрогенів, білка та кальцію, що обумовлено як пригніченням механізмів імунного захисту, так і запальними, а також імовірними виразково-ерозивними явищами (табл. 4).

Таблиця 4

Активність уреазу у слизових оболонках травного тракту щурів з патологією та її профілактикою (мккат/кг; $M \pm m$; $n=8$)

Групи	Слизові оболонки			
	Ротова порожнина	Шлунок	Тонка кишка	Товста кишка
Інтактна	0,268±0,018	0,348±0,01	0,239±0,02	1,56±0,1
ОЕ+НКБД	0,504±0,024 $P \leq 0,001$	1,138±0,02 $P \leq 0,001$	0,337±0,021 $P \leq 0,005$	2,47±0,16 $P \leq 0,001$
ОЕ+НКБД+ +профілактика	0,162±0,01 $P \leq 0,001$ $P_1 \leq 0,001$	0,560±0,008 $P \leq 0,001$ $P_1 \leq 0,001$	0,202±0,023 $P \geq 0,2$ $P_1 \leq 0,001$	1,69±0,12 $P \geq 0,2$ $P_1 \leq 0,002$

Примітки як до табл. 1

Профілактичне застосування комплексу (кверцетин, цитрат кальцію з раковин устриць, вітамін D₃, селен, мідь, цинк, магній, вітамін С) на тлі оваріоектомії та неповноцінного раціону сприяло статистично достовірному зменшенню рівня активності уреазу щодо групи тварин без профілактики патології: на 67,9 % – у ротовій порожнині, на 50,8 % – у шлунку, на 40,1 % – у тонкій кишці та на 31,6 % – у товстій кишці (табл. 4). Отримані дані свідчать про антимікробну й антидисбіотичну ефективність розробленого комплексу.

Таким чином, гіпоестрогенія, що викликана за допомогою оваріоектомії у самок щурів, в сукупності з отриманням неповноцінного за вмістом кальцію та білка раціону сприяла розвитку запалення (збільшенню активності кислій фосфатази, еластази та вмісту МДА) у слизових оболонках травного тракту. Також зростання активності ферменту уреазу у слизових оболонках щурів з патологією є ознакою підвищення контамінації умовно-патогенних мікроорганізмів на оболонках травного тракту. Порушення морфо-функціональної цілісності травного тракту, у свою чергу, може призводити до недостатнього забезпечення організму кальцієм та вітаміном D, утворюючи таким чином «замкнене коло».

Отримані результати підтверджують дані інших авторів про розвиток запального процесу та дисбіозу у шлунково-кишковому тракті самок за дефіциту жіночих статевих гормонів. Зв'язок між рівнем естрогенів і станом травного тракту, зокрема, із запально-виразковими захворюваннями, дуже тісний. Ще у першій половині ХХ ст. Sandweiss et al. [1950] припустили, що під час лактації та у постменопаузі в передній долі гіпофіза порушується механізм негативного зворотного зв'язку естрогену та прогестерону, що призводить до виникнення або загострення виразкової хвороби [16].

Oluwole et al. [1990] дослідним шляхом встановили, що у самок щурів виразки 12-палої кишки розвиваються рідше, ніж у самців; а оваріоектомія, у свою чергу, збільшує схильності до виразкоутворення [13].

Таким чином, естрогени здійснюють захисний ефект щодо виникнення пептичних виразок і їхньої тяжкості, а ризик виникнення даних виразок нижчий у жінок, ніж у чоловіків; але після 70 років виразка шлунка та 12-палої кишки (ДПК) частіше трапляється у жінок у постменопаузі [4, 10, 9].

Застосування комплексу кверцетин, цитрат кальцію з раковин устриць, вітамін D₃, селен, мідь, цинк, магній, вітамін С на тлі оваріоектомії та неповноцінного раціону запобігало підвищенню досліджуваних показників, рівень яких відповідав значенням у інтактних тварин. Висока протизапальна дія комплексу пояснюється передусім наявністю в його складі кверцетину, цитрату кальцію, вітамінів С і D, які мають позитивний вплив на метаболізм, порушений дефіцитом естрогенів, білка та кальцію.

Кверцетин належить до біофлавоноїдів і є потужним антиоксидантом та інгібітором деструктивних ферментів (еластази, фосфоліпази A_2), має виражені мукозопротекторні й антидисбіотичні властивості. Дана сполука шляхом гальмування ліпооксигенази зменшує утворення лейкотрієнів, стимуляцію нейтрофільних гранулоцитів і тромбоцитів з подальшим зменшенням утворення вільних радикалів. Крім того, кверцетин в умовах гіпоестрогенії може виконувати естрогеноподібну дію, завдяки чому запобігає порушенням, викликаним дефіцитом естрогенів [9, 12, 14, 18].

Цитрат кальцію – найбільш біологічно доступна для організму форма кальцію, також здатна проявляти протизапальну дію. Вона позитивним чином впливає на морфофункціональну цілісність слизових оболонок; додавання у склад препарату вітаміну D_3 сприяло кращому засвоєнню кальцію. Наявність аскорбінової кислоти додатково посилювало антиоксидантну ефективність комплексу, а комбінація мікро- та макроелементів, у свою чергу, підтримувала активність ферментів, що пригнічують розвиток оксидативного стресу, та здійснювала загальностимулюючий вплив на організм тварин [15, 17].

Проведене нами дослідження підтвердило розвиток патологічних змін у травному тракті лабораторних тварин за дефіциту естрогенів та утримання їх на неповноцінному харчуванні. Високі протизапальні й антидисбіотичні властивості комплексу вітамінів і мінералів на основі кверцетину та цитрату кальцію з раковин устриць дають підстави рекомендувати запропоновану композицію препаратів для подальшого більш глибокого дослідження з метою створення засобу, який би став ефективною альтернативою гормональній замісній терапії за гіпоестрогенії та неповноцінного харчування.

Висновки. 1. У слизових оболонках травного тракту оваріоектомованих самок щурів, які вживали неповноцінний раціон, встановлено підвищення активності кислої фосфатази, а також активності еластази.

2. Вміст МДА й активність уреазу у слизових оболонках самок щурів з дефіцитом естрогенів, білка та кальцію підвищилися у порожнині рота, у шлунку, тонкій і товстій кишці.

3. Застосування профілактичного комплексу у самок щурів з оваріоектомією на тлі неповноцінного раціону запобігає підвищенню маркерів запального процесу у слизових оболонках травного тракту, про що свідчить зниження активності кислої фосфатази й еластази.

4. У слизових оболонках травного тракту щурів з патологією, що отримували комплекс вітамінів і мінералів, знизилися маркери пероксидного окиснення ліпідів і дисбіозу:

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківська І. Б., Загородня О. С., Наритник Т. Т. Раннє припинення менструальної функції: сучасні погляди на патогенез і наслідки // Репродуктивна ендокринологія. 2019. Т. 8. № 4. С. 8–12.
2. Кіка В. В., Макаренко О. А., Новікова О. Ж. Розвиток запалення в травному тракті щурів після тривалого введення алкоголю // Укр. журнал медицини, біології та спорту. 2021. Т. 6. № 6 (34). С. 253–258.
3. Макаренко О. А., Хромагіна Л. М., Ходаков І. В. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів: довідник. Одеса: Видавець С. Л. Назарчук, 2022. 81 с.
4. Масіброда Н. Г., Тарасюк О. К., Сторожук М. С. Метаболізм естрогенів. Фактори, які сприяють порушенню обміну// Вісн. Вінницьк. нац. мед. ун-ту. 2017. Т. 21. № 1. С. 356–361.

5. Николаева А. В. Пародонтопротекторное действие растительных полифенолов у женщин с гипоэстрогенемией // Вісн. стоматології. 2015. № 4. С. 31–34.
6. Свідцтво авторського права України № 111997 Комплекс для профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі / О. А. Макаренко, О. В. Задерей, І. В. Ходаков, Л. М. Хромагіна. Опубл. 21.02.2022 р.
7. Телекі Я. М., Христич Т. М., Федів О. І. Вплив кверцетину на стан протиоксидантної системи крові при хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі хронічного панкреатиту // Укр. вісн. медико-соціальної експертизи. 2019. № 3–4. С. 62–66.
8. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология. Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2017. 67 с.
9. Ansari M. Y., Ahmad N., Haqqi T. M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols // Biomed. Pharmacother. 2020. Vol. 129. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452>
10. Chen C., Gong X., Yang X. et al. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease (Review) // Oncology Letters. 2019. N 18. P. 5673–5680.
11. Hai Y., Juntao L. Man W. et al. Effect of quercetin on bone metabolism and serum osteocalcin in osteoporotic rats // Trop. J. Pharm. Res. 2020. Vol. 19(2). P. 277–281.
12. Mousavi S., Vakili S., Zal F. et al. Quercetin potentiates the anti-osteoporotic effects of alendronate through modulation of autophagy and apoptosis mechanisms in ovariectomy-induced bone loss rat model // Mol. Biol. Rep. 2023. Vol. 50. P. 3693–3703. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08311-w>
13. Oluwole F. S., Bolarinwa A. F. Effects of gonadectomy on indomethacin-induced ulceration and peptic activity in rats // Afr. J. Med. Sci. 1990. Vol. 19(2). P. 139–143.
14. Oršolić N., Jeleč Ž., Nemrava J. et al. Effect of quercetin on bone mineral status and markers of bone turnover in retinoic acid-induced osteoporosis // Polish J. Food Nutr. Sci. 2018. Vol. 68. N 2. P. 149–162.
15. Palermo A., Naciu, A. M., Tabacco G. et al. Calcium citrate: from biochemistry and physiology to clinical applications // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2019. Vol. 20. P. 353–364.
16. Sandweiss D. J., Saltzstein H.C., Scheinberg S. R., Parks A. Hormone studies in peptic ulcer; pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone // J. Am. Med. Assoc. 1950. Vol. 144 (17). P. 1436–1442.
17. Xiaopei W., Honglian D., Langlang L. et al. Citrate reduced oxidative damage in stem cells by regulating cellular redox signaling pathways and represent a potential treatment for oxidative stress-induced diseases // Redox Biol. 2019. Vol. 21. P. 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.015>
18. Xu Dong, Meng-Jiao Hu, Yan-Qui Wang, Yuan-Lu Cui. Antioxidant activities of quercetin and its complex for medical application // Molecules. 2019. N 24. P. 111–126.
19. Yue-Yue H., Zi-Hao W., Li-Hui D. et al. Oral Administration of Quercetin or Its Derivatives Inhibit Bone Loss in Animal Model of Osteoporosis // Oxid. Med. Cell. Longev. 2020 P. 1–21. <https://doi.org/10.1155/2020/6080597>

Стаття надійшла до редакції 02.02.23

доопрацьована 07.04.23

прийнята до друку 10.04.23

**PREVENTION OF DISORDERS IN THE MUCOUS MEMBRANE
OF THE DIGESTIVE TRACT OF FEMALE RATS WITH ESTROGEN,
PROTEIN AND CALCIUM DEFICIENCY**

O. Sidletskyi¹, O. Makarenko^{1,2}

*¹Odesa I. I. Mechnykov National University
2, Champagne Lane, Odesa 65058, Ukraine*

*²State institution "Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery"
NAMS of Ukraine
11, Richelievskaya St., Odesa 65026, Ukraine
e-mail: abcd35133@gmail.com*

Purpose. Substantiation of the preventive efficacy of a complex consisting of quercetin, calcium citrate, vitamins, macro- and microelements in relation to the biochemical parameters of the mucous membranes of the digestive tract of rats with oophorectomy and insufficient protein and calcium in the diet.

Materials and methods. The study was conducted on 24 female rats of herd breeding: in 16 animals, the state of estrogen deficiency was modeled by ovariectomy followed by their maintenance on an inadequate diet, half of which were injected with a prophylactic complex of vitamins and minerals. After 4 months, the rats were taken out of the experiment. In the homogenates of the mucous membranes of the oral cavity, stomach, small and large intestine, markers of inflammation (activity of elastase, acid phosphatase and the content of malonic dialdehyde) and the index of bacterial contamination (activity of urease) were determined.

Results. As a result of the study, the development of inflammation was established in the mucous membranes of the digestive tract of rats with hypoestrogenism and when receiving a diet deficient in protein and calcium. The development of inflammation was accompanied by an increase in the activity of acid phosphatase (in the oral cavity – by 16.5 %, in the stomach – by 23.3 %, in the small intestine – by 27.0 %, in the large intestine – by 29.6 %), elastase (in the oral cavity – by 9.2 %, in the stomach – by 52.6 %, in the small intestine – by 93.6 %, in the large intestine – by 28.7 % and the content of malondialdehyde (in the oral cavity – by 25.8 %, in the stomach – by 40.7 %, in the small and large intestine – by 26.4 %, in the large intestine – by 35.7 %) relative to the control group. In addition, an increase in urease activity was registered in the mucous membranes of the digestive tract of rats with pathology, which means an increase in the contamination of opportunistic microorganisms on the mucous membranes. The introduction of the prophylactic complex to rats prevented an increase in inflammation and dysbiosis in the mucous membranes of the digestive tract of animals, which was caused by pathology modeling.

Findings. Anti-inflammatory and anti-dysbiotic properties of the prophylactic complex of vitamins and minerals based on quercetin and calcium citrate from Black Sea oyster shells allow us to recommend this composition of preparations for a deeper study in order to create an alternative to hormone replacement therapy for hypoestrogenism with alimentary deficiency of protein and calcium.

Keywords: hypoestrogenia, inflammation, dysbiosis, quercetin, calcium citrate