

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

**ШУХТІНА ІРИНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.33/.342 – 092

**РОЛЬ ДИСБІОЗУ В РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ**  
(експериментально-клінічне дослідження)

14.03.04 - патологічна фізіологія

**РЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Одеса - 2024

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **КЛИМЕНКО Микола Олексійович**, Чорноморський національний університет ім. Петра Могили МОЗ України, м. Миколаїв, проректор з науково-педагогічної роботи та питань розвитку, професор кафедри медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології

доктор медичних наук, професор **ГУДИМА Арсен Арсенович**, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, завідувач кафедри екстримальної та симуляційної медицини

доктор медичних наук, професор **ЛЕВЧЕНКО Олена Михайлівна**, Міжнародний гуманітарний університет МОЗ України, м. Одеса, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів

Захист відбудеться “ 28 ” серпня 2024 р. об 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 при Одеському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, вул. Ольгіївська, 13, зала приймальної комісії ОНМедУ.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

Петро АНТОНЕНКО

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини є проблема дисбіозу. По суті, дисбіоз є типовим, патологічним процесом, що розгортається в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) внаслідок різноманітних порушень. До них насамперед належить інфекційна патологія, що призводить до ураження слизової оболонки ШКТ різної етіології. Однак спектр причин, через які виникає дисбіоз, значно ширший. Сюди відносять ще й ті зміни мікробіому, що виникають у процесі фармакотерапії як шлунково-кишкових, так і багатьох інших патологічних процесів [Плотнікова Є. Ю., 2018; Sacchetti L., Nardelli G., 2020; Lamas B. et al., 2020].

Особливу роль у функціонуванні ШКТ відіграє печінка. Це орган, який завдяки своїй функції інтегрує роботу всього ШКТ, пов'язуючи його з іншими органами і системами та обміном речовин [Губергриц Н. Б. та ін., 2019; Левицький А. П. та ін., 2014; Лівзан М. А. та ін., 2016; Неміш Г. Я., Ступницька І. Л., 2023; Balcar L. et al., 2023, Sharma A., Nagalli S., 2023]. З іншого боку, це такі різноманітні функції печінки, які сприяють тому, що цей орган стає об'єктом пошкодження при багатьох захворюваннях в тому числі і при дисбіозі [Губергриц Н. Б. та ін., 2019; Кушнір Є. І., 2020; Bergeraas H. et al., 2018].

Відомо, що при дисбіозі, викликаному різними токсичними чинниками, включаючи фармакологічні препарати, виникають порушення мікробіому, які супроводжуються змінами функціонального стану печінки [Левицький А. П. 2018; Kjargaard K. et al., 2021]. Це пов'язано з тим, що при розвитку дисбіозу потік токсичних речовин та патогенних мікробів через ворітну вену до печінки зростає, що, в свою чергу, викликає можливість пошкодження печінки, зміни її функції, а вторинно, можливо, підтримує розвиток або наявність дисбіозу, і таким чином формується патогенне коло.

До однієї з найпоширеніших хронічних інфекцій людини в сучасному суспільстві слід віднести гелікобактерну інфекцію. Інфікованість населення в різних країнах світу складає від 50 % до 80 %. При цьому хронічне існування гелікобактер пілорі (НР) на слизовій оболонці шлунка (СОШ) викликає низку патологічних процесів в організмі- це передусім розвиток гастриту, виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, а також розвиток онкозахворювань ШКТ [Піманов С. І. та ін., 2016; Шут С. А. та ін., 2019; Gharib A. et al., 2018; Nagymasi K. et al., 2021; Panavelli N. C., Yantiss R. K., 2018]. Деякі автори вказують на зміни функції ШКТ, що можуть призводити до розвитку порушень роботи печінки внаслідок хронічного гелікобактеріозу (ХГБ). Це збірна група пацієнтів хворих на хронічний неатрофічний гастрит, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки з наявністю підтвердженої НР-інфекції [Stepanov Yu. M. et al., 2017; Fadienko G. D., Gridnyev A. E., 2018]. Отже, хронічний гелікобактеріоз також може бути патоетіологічним чинником посилення розвитку дисбіозу в організмі людини.

Таким чином, хронічна НР-інфекція може розглядатися як один з чинників, що сприяє розвитку дисбіозу, який проявляється у вигляді розладів випорожнень. З іншого боку, функція шлунка досить тісно поєднана з роботою печінки зворотніми зв'язками і можна прогнозувати, що розвиток дисбіозу буде супроводжуватися змінами функціонального стану печінки, пов'язаними як з прямим впливом тих патогенних змін, які виникають на рівні шлунка, так і вторинним кишковим дисбіозом.

Водночас проблема стає ще більш актуальною через те, що для лікування гелікобактеріозу використовуються антибактеріальні препарати, які мають виражену дисбіотичну дію та спричиняють розвиток дисбіозу [Кукес В. Г. та ін., 2016; Плотнікова Є. Ю., Захарова Ю. В., 2019; Серкова М. Ю. та ін., 2018; Schulz C., Nitschmann S. 2023]. Окрім того, всі ці препарати чинять пряму патогенну пошкоджувальну дію на печінку, що негативно впливає на її роботу. Можна прогнозувати, що функціональний стан печінки у хворих на гелікобактеріоз може змінюватися як у результаті патогенного впливу, порушуючи її функції внаслідок розвитку кишкового дисбіозу, так і прямої токсичної дії фармакологічних препаратів, які застосовують під час лікування гелікобактеріозу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державного підприємства "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту", виконаної в рамках МОЗ України, з теми: «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ держреєстрації 0116U008822)<sup>1</sup>. Дисертант був співвиконавцем даної теми.

**Мета роботи та основні завдання роботи.** Дослідити та з'ясувати роль патофізіологічних механізмів дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі задачі:

1. Провести порівняльний аналіз ступеня та характеру обсіменіння слизової оболонки шлунка НР-інфекцією у хворих на хронічний гелікобактеріоз, які страждають та не страждають на закреп.

2. Вивчити наявність внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

3. Охарактеризувати функціональний стан гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

---

<sup>1</sup> На підставі договору від 11 грудня 2016 року про творчу співпрацю між Одеським національним медичним університетом та ДП "Український науково-дослідний інститут медицини транспорту", МОЗ України

4. Вивчити функцію та структуру гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз на тлі проведеної антигелікобактерної терапії.

5. Експериментально дослідити розвиток дисбіозу та порушення гепатобіліарної системи у щурів при проведенні антигелікобактерної терапії.

6. Оцінити терапевтичну ефективність використання препаратів рослинних поліфенолів при експериментальному дисбіозі.

7. Визначити ступінь дисбіозу та стан гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз після застосування рослинних поліфенолів.

*Об'єкт дослідження:* дисбіоз та роль дисбіозу у розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

*Предмет досліджень:* клініко-лабораторні та інструментальні зміни показників шлунка та печінки у хворих на хронічний гелікобактеріоз.

**Методи дослідження:** загально-клінічні, патофізіологічні, біохімічні, морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено наявність патології слизової оболонки шлунка при діагностиці гелікобактеріозу у вигляді рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки, перенесених у минулому виразок, різного ступеня вираженості у 10 % пацієнтів: помірна рубцева деформація у 7 %, незначна рубцева деформація – у 3 % пацієнтів. А також були виявлені випадки передракових змін слизової оболонки шлунка (атрофія, дисплазія, товстокишкова метаплазія) в антральному відділі 56,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по великій кривині 31,2 % випадків; в середньо-верхній третині тіла шлунка по малій кривині 29,2 % випадків.

Показано, що ступінь обсіменіння слизової оболонки шлунка активними формами НР-інфекції виявляється по топографічним зонам: антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина 52 %; антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина 50 %; тіло шлунка, середня третина, велика кривина 56,2 %; тіло шлунка, середня третина, мала кривина 52 %.

Вперше було виявлено 58 % випадків наявності внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції на слизовій оболонці шлунка.

Вперше у хворих на хронічний гелікобактеріоз виявлено ознаки ураження гепатобіліарної системи (ГБС) у вигляді: потовщення стінки жовчного міхура у 45,67 % хворих, зміни структури підшлункової залози у 46,46 % хворих, дифузні зміни паренхіми печінки у 45,67 % хворих та ознаки наявності конкрементів у жовчному міхурі у 8,66 %, хворих, що свідчить про залученість до запального процесу ГБС. Ці прояви ураження поєднувалися із біохімічними змінами і проявами клінічних порушень ГБС та шлунково-кишкової диспепсії.

При порівняльному аналізі отриманих даних за середнім ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було.

Встановлено, що проведення антигелікобактерної терапії (АГБТ) у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжувалось зростанням ознак ураження ГБС, про що свідчать явища цитолізу, збільшення рівня трансаміназ у крові переважно на тлі підвищення аланінтрансферази (АЛТ) в 9 разів ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити посилення вираженості шлунково-кишкової диспепсії за наявності таких клінічних симптомів: відчуття розпирання, важкість у правому підребір'ї, нудота, блювання, неприємний присмак гіркоти або металу в роті, метеоризм, здуття, розлад шлунка, відчуття дискомфорту у ділянці шлунка та кишечника, що є наслідком дисбіозу кишечника.

Вперше було відмічено різницю в ступені порушення функції гепатобіліарної системи у хворих на ХГБ, які скаржаться на закрепи, порівняно з хворими без розладів випорожнення, що проявлялося підвищеною кількістю АЛТ, аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази (ЛФ) в крові.

Вперше показано, що проведення антигелікобактерної терапії призводить до додаткових порушень біохімічних показників гепатобіліарної системи. Так, дослідження печінки у щурів після експериментального введення антибактеріальних препаратів, які використовуються при лікуванні хронічного гелікобактеріозу, виявило підвищення вмісту АЛТ та ЛФ, що призвело до розвитку дисбіозу.

Вперше експериментально встановлено, що використання пробіотиків (фітопрепаратів) зменшувало ступінь дисбіозу і значно покращувало показники функціонально-біохімічного стану печінки, які виникали на тлі антигелікобактерної терапії, що свідчить про їх гепатопротекторну дію.

Вперше запропоновано комплексну схему патогенезу порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз з урахуванням ролі дисбіозу та обґрунтована доцільність його корекції за рахунок використання фітопрепаратів у комплексній антигелікобактерній терапії.

**Науково-практичне значення отриманих результатів роботи:** патогенетично обґрунтовано необхідність діагностики та корекції порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Запропоновано та патогенетично обґрунтовано використання препаратів для лікування дисбіозу в комплексній антигелікобактерній терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз. Отримано патент України на корисну модель 88116 від 25.02.2014 Україна, МПК А61 В19/00. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті.

Матеріали роботи впроваджені в освітній процес та наукову роботу кафедр патологічної фізіології Одеського національного медичного університету, Міжнародного європейського університету, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету, Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних наукової літератури з теми дисертації, визначено

мету та завдання роботи. Здобувач самостійно розробила етапи та протокол дослідження. Самостійно проведено комплексні обстеження хворих. Спільно з професором Анатолієм Павловичем Левицьким виконано експериментальну роботу, в ході якої був визначений стан печінки щурів при антигелікобактерній терапії, преднізолоновому імунodefіциті та метаболічному синдромі, а також вплив антидисбіотичних препаратів на стан печінки у щурів після антигелікобактерної терапії.

Дисертантом особисто проведено аналіз, систематизацію та статистичну обробку отриманих результатів у вигляді таблиць і графіків, написано всі розділи роботи, сформульовано висновки. Інтерпретація результатів, основні наукові положення належать автору. Особисто підготувала до друку наукові статті та тези доповідей. Здобувачем не були використані результати та ідеї співавторів публікацій, конфлікти інтересів відсутні.

**Апробація результатів дослідження.** Результати досліджень та основні положення роботи викладені та обговорені на науково-практичних конференціях: «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція (Одеса, 2013 р.), «Традиции и инновации внутренней медицины»: VIII Южно-украинская научно-практическая конференция (Одеса, 2013 р.), «Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції»: IX Південноукраїнська науково-практична конференція (Одеса, 2014 р.), XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: науково-практична конференція (Одеса, 2014 р.), «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини»: X ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція (Одеса, 2015 р.), XIV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого, науково-практична конференція (Одеса, 2015 р.), «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Вінниця, 2015 р.), «Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2016 р.), XV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: науково-практична конференція (Одеса, 2016 р.), «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції»: національний конгрес патофізіологів України (Харків, 2016 р.), XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: науково-практична конференція (Одеса, 2017 р.), «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Одеса, 2018 р.), «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку»: науково-практична конференція (Одеса, 2018 р.), «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з міжнародною участю (Одеса, 2019 р.), XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція (Одеса, 2022 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації «Роль дисбіозу в розвитку патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз» опубліковано 44 наукових роботи: 30 статей (20 – категорії Б в журналах, рекомендованих МОН України, 3 – в журналах, що індексуються в Scopus/Web of Science, 7 – у зарубіжних

наукометричних виданнях); 13 тез – в збірниках матеріалів з’їздів, конгресів та науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 352 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та списку використаних джерел, що складає 323 джерела обсягом 36 сторінок, з них кирилицею – 57, латиницею – 266. Дисертація ілюстрована 92 таблицями та 40 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи проведення досліджень.** Для виконання завдань та досягнення мети дослідження роботу виконували в декілька етапів. Усі дослідження за участю людей та досліди на щурах здійснювали згідно з біоетичними нормами (протокол комісії з біоетики ОНМедУ № 20 від 7 лютого 2024 р.). Вивчення особливостей патогенезу хронічної гелікобактерної інфекції у пацієнтів, які страждали на розлади випорожнень у вигляді розвитку хронічного закрепку, ґрунтувалися на вивченні клінічного матеріалу 100 пацієнтів з діагнозом хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка та виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, що дали згоду на обстеження та стаціонарне лікування в КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» з 2013 по 2023 р.

Усього було обстежено 41 (41 %) чоловіків у віці від 21-го до 61-го року (середній вік склав  $41,27 \pm 1,44$  року) та 59 (59 %) жінок у віці від 18-ти до 72-х років (середній вік склав  $39,27 \pm 1,52$  року). Середній вік пацієнтів складав  $40,90 \pm 1,08$  року.

Усі пацієнти були розділені на 2 групи: 1-шу групу (50 осіб) склали пацієнти з хронічним неатрофічним гастритом, які страждали на хронічні закрепи; 2-гу групу (50 осіб) склали пацієнти з хронічним неатрофічним гастритом, які закрепами не страждали.

У 1-й групі було обстежено 15 (30 %) чоловіків у віці від 27-и до 56-и років (середній вік склав  $39,33 \pm 2,16$  року) та 35 (70 %) жінок у віці від 19-и до 67 років (середній вік склав  $40,51 \pm 1,92$  року). Середній вік пацієнтів всієї групи склав  $40,16 \pm 1,51$  року. У 2-й групі було обстежено 26 (52 %) чоловіків у віці від 21-го до 61-го року (середній вік склав  $42,39 \pm 1,98$  року) та 24 (48 %) жінки у віці від 18-и до 72 років (середній вік склав  $37,46 \pm 2,91$  року). Середній вік пацієнтів усієї групи склав  $40,20 \pm 1,69$  року.

Тривалість проявів хронічного закрепку у чоловіків 1-ої групи коливалася від 2-х до 38-ми років і в середньому склала  $12,00 \pm 2,68$  роки; тривалість проявів хронічного закрепку у жінок 1-ї групи коливалася від 1-го до 54-х років та в середньому склала  $12,29 \pm 2,13$  роки. Середня тривалість проявів хронічного закрепку у пацієнтів 1-ї групи становила  $12,20 \pm 1,67$  років.



Лікування хворих на хронічний гелікобактеріоз проходило з використанням антигелікобактерної терапії, яка включала такі препарати: ІПП в стандартній дозі 2 рази на день + кларитроміцин 500 мг 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день або метронідазол 500 мг 2 рази на день протягом 14 діб.

*Критерії включення пацієнтів до дослідження:*

- встановлений клінічний діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (підтверджений ендоскопічним та гістологічним дослідженням з наявністю активних або неактивних форм НР на слизовій оболонці шлунка);
- тривалість захворювання від 6 місяців до 12 років;
- комплексне обстеження хворих: біохімічний аналіз крові (печінкові проби), езофагогастроуденоскопія, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини;
- наявність або відсутність порушення роботи товстого кишечника у вигляді закріпів та без них при наявності НР.

*Критерії виключення пацієнтів з дослідження:*

- встановлений клінічний діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (без підтвердження ендоскопічного та гістологічного дослідження наявності НР на слизовій оболонці шлунка);
- тривалість захворювання до 3 місяців;
- відсутність одного із показників комплексного обстеження: біохімічний аналіз крові (печінкові проби), езофагогастроуденоскопії, ультразвукової діагностики органів черевної порожнини;
- наявність або відсутність порушення роботи товстого кишечника у вигляді закріпів та без них при відсутності НР.

До групи контролю увійшли 42 добровольці віком 35-58 років, з них 20 чоловіків і 22 жінки, без ознак запальної патології шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи.

*Методи обстеження пацієнтів.* Усі пацієнти при первинному зверненні проходили комплексне обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Комплексне обстеження хворих проводилося згідно з наказом МОЗ України № 271, що включало покрокову внутрішньошлункову рН-метрію за методикою В. М. Чорнобрового (1989 р.), езофагогастроуденоскопію (ЕФГДС) за допомогою торцевого фіброгастроуденоскопа FG-29V фірми «PENTAX», подвійне тестування на НР за методикою А. О. Авраменка (2014).<sup>2</sup> Забір біопсійного матеріалу для дослідження проводили з 4-х топографічних зон шлунка, гістологічне дослідження стану СОШ проводилось в цих же зонах. А також виконували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини вранці, натще, через 12-14 годин після останнього прийому їжі.

---

<sup>2</sup>Виражаю глибоку вдячність професору Анатолію Олександровичу Авраменку, лідеру у вивченні гелікобактеріозу в Україні, за консультування нашої роботи.

Поряд з комплексним обстеженням хворих на виявлення НР проводилися додаткові дослідження: стул-тест, визначення антитіл до НР в крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), хелік-тест (дихальний тест), визначення рівня в крові натуральних кілерів (CD16+) (Фадєєва Г.Д., 2010).

Оцінка внутрішньоклітинного «депо» гелікобактерної інфекції проводилася за загальноприйнятою методикою визначення рівня натуральних кілерів (CD16+) у крові, (Фадєєва Г.Д., 2010).

Стан тяжкості морфологічних змін слизової оболонки шлунка та наявність бактеріальних тіл НР проводили візуально за загальноприйнятою методикою з визначенням їх знаходження в слизу, взаємозв'язку з апікальною мембраною епітеліоцитів з використанням мікроскопа «Micromed XS-3330» при збільшенні в 400 разів [Авраменко А. О., 2001].

Усім пацієнтам натще проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та стану гепатобіліарної системи за загальноприйнятою методикою на апараті LOGIC e R8.

Протягом усього дослідження відбувалося динамічне спостереження за пацієнтами, які отримували антигелікобактерну терапію, та проводився порівняльний аналіз даних до і даних після лікування у хворих на хронічний гелікобактеріоз та виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки.

*Біохімічне дослідження сироватки крові пацієнтів* включало визначення рівня загального білка, загального, непрямого та прямого білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, глюкози, холестерину, тимолової проби. Весь спектр досліджень проводився на автоматичному аналізаторі «StarDust – MC15».

Експериментальне дослідження було проведено на 110 білих щурах-самцях лінії Вістар живою масою 200-230 г віком 4-6 місяців згідно з біоетичними нормами. Для вивчення дисбіозу та функціонального стану гепатобіліарної системи при гастриті та залежно від антигелікобактерної терапії було відтворено 5 моделей.

Модель 1. Тварини (n=10) отримували протягом 8 діб *per os* повноцінне харчування та суміш із антигелікобактерних препаратів: омепразол («Фармак», Київ) в дозі 1,3 мг/кг, амоксил («Київмедпрепарат», Київ) в дозі 50 мг/кг та кларитроміцин («Київмедпрепарат» Київ) в дозі 7,5 мг/кг.

Модель 2. Тварини (n=8) крім стандартного харчування додатково отримували щодня *per os* преднізолон: перші 2 дні по 10 мг/кг, наступні 12 днів по 5 мг/кг.

Модель 3. Для відтворення дисбіозу кишечника на тлі метаболічного синдрому та імунодіфіциту щури (n=7) отримували додатково до стандартного комбікорму (склад жирів 7,6 %) 15 % нерафінованої соняшникової олії та препарат лінкоміцин у дозі 60 мг/кг 5 днів поспіль з питною водою на тлі внутрішньоочеревиного введення циклофосфану в дозі 25 мг/кг через добу.

Модель 4. У досліджах були використані білі щури (n=20), яких розподілили на 2 рівні групи. Піддослідні тварини 1-ї та 2-ї груп отримували додатково суміш з таких препаратів антигелікобактерної терапії: омепразол у дозі 1,3 мг/кг, амоксил у дозі

50 мг/кг та кларитроміцин у дозі 7,5 мг/кг протягом 8 днів. Щури 2-ї групи з першого дня експерименту отримували аплікації на слизову оболонку порожнини рота фітопрепарату «Квертулін», до складу якого входять кверцитин та інулін («Одеська біотехнологія», Одеса), у дозі 0,5 мл на щура протягом 11 днів.

Модель 5. У роботі були використані щури (n=20), які були розподілені на 2 рівні групи. 1-а та 2-а групи отримували протягом 8 днів щодня per os препарати, що входять до схеми АГБТ (омепразол 1,3 мг/кг, аугментин 50 мг/кг та кларитроміцин 7,5 мг/кг). Щури 2-ї групи з першого дня дослідження отримували аплікації на СО ротової порожнини фітопрепарату, який містить кверцитин та інулін, в дозі 0,5 мг на щура протягом 11 днів.

Евтаназію щурів виконували під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця у всіх моделях дослідження на 12 день, окрім моделі № 2, де експеримент тривав 14 діб.

Дози препаратів обрані на підставі даних літератури щодо діапазону їх фармакологічної активності у дослідних тварин [Хабриев Р.У., 2005]. Контрольні тварини (n=45) отримували 0,9 % розчину хлориду натрію у обсязі доз експериментальних груп і знаходилися на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води.

У крові визначали кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, розраховували лімфоцитарний індекс (ЛІ), відсоток нейтрофілів та лімфоцитів і встановлювали показник імунодефіциту за співвідношенням лімфоцити / нейтрофіли.

У сироватці крові визначали рівень «печінкових» маркерів: активність ферментів АЛТ (активність визначається за швидкістю зменшення нікотинамідаденіндинуклеотиду, оптична щільність якого вимірюється при 340 нм) та ЛФ (активність ферменту визначають за швидкістю утворення 4-нітрофенолу, оптична щільність якого вимірюється при 405 нм.), рівень маркерів запалення: вміст малонового діальдегіду (МДА) (принцип методу ґрунтується на тому, що під час нагрівання в кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, з максимумом поглинання при 532 нм.) та активність еластази (активність еластази оцінювали за ступенем гідролізу синтетичного субстрату N-t-BOC-L-alanine-p-nitrophenyl ester («Sigma», USA) за методом Visser), а також активність двох захисних ферментів: лізоциму (показник неспецифічного імунітету) (принцип методу: бактеріолітичний, базується на особливості лізоциму лізувати мембрани бактерій) та антиоксидантного ферменту каталази (визначали за допомогою методу, що базується на властивості перекису водню, який не прореагував з каталазою, поєднуватися з солями молібдену в стійкий поманчевий комплекс).

У гомогенатах печінки (50 мг/мл 0,05 М трис-НСІ буфера рН 7,5) визначали рівень біохімічних маркерів запалення: вміст МДА, активність еластази та уреаз (показники мікробного обміненія), лізоциму (показник неспецифічного імунітету) бактеріологічним методом, антиоксидантного ферменту каталази та ЛФ. За співвідношенням відносних активностей уреаз та лізоциму розраховували ступінь

дисбіозу за Левицьким, а за співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали відповідно до рекомендацій та представляли у вигляді середньої величини (М) та похибки середньої величини ( $\pm m$ ). Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$  та розраховували згідно з рекомендаціями С.Н. Лапач та ін.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При комплексному обстеженні хворих на хронічний гелікобактеріоз встановлено: скарги на печію у 72,1 %, відрижку кислим у 68,5 %, на біль, відчуття важкості в епігастральній ділянці у 80,1 %, нудоту у 82,9 %, блювання у 2,7 %, метеоризм у 10,8 %, розлад шлунка (закрепи, діарея) у 78,4 %, зміна смакових якостей порожнини рота (сухість, відчуття гіркоти вранці, присмак металу, гіперсаливація) у 38,7 %, обкладений язик (жовтий, сірий, білий наліт) у 89,2 %, прояви інтоксикації у 99,1 % пацієнтів.

При комплексному обстеженні хворих на хронічний гелікобактеріоз була виявлена супутня патологія: хронічний панкреатит – 48, хронічний безкам'яний холецистит – 53, постхолецистектомічний синдром – 8, артеріальна гіпертензія – 16, ішемічна хвороба серця – 9, хронічні захворювання нирок – 12, онкопатологія – 2, захворювання легенів – 4 хворих. Вищенаведене звертає увагу на необхідність вивчення стану та проведення функціональних і біохімічних досліджень гепатобіліарної системи при хронічному гелікобактеріозі.

Проведення УЗД показало незначні ознаки ураження гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз на етапі до призначення антигелікобактерної терапії, в основному це були прояви у вигляді дифузних змін паренхіми печінки – 34,6 % та жирової інфільтрації печінки – 38,6 %.

На первинному етапі обстеження хворих до проведення лікування було виконано біохімічне дослідження крові 25 осіб (11 чоловіків та 14 жінок) з хронічним гелікобактеріозом та контрольної групи (20 осіб).

Пацієнти, яких направляли на біохімічне дослідження крові, протягом останніх 6-ти місяців не приймали препарати, що входять до схеми антигелікобактерної терапії (табл. 1).

У хворих на хронічний гелікобактеріоз, що страждають закрепками, у 85,7 % виявлено порушення клітинного імунітету в вигляді підвищення рівня CD16+ у крові поряд із знаходженням внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції. При порівняльному аналізі отриманих даних з виявлення внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції подвійним тестуванням (порівняльні дані уреазного тесту та мазків-відбитків) відносно виявлення «депо» за рівнем CD16+ із 7-и пацієнтів у 5-ти було співпадіння, причому паралельно за відсотковим показником та за абсолютним числом клітин /мкл; у 1-го тільки за відсотковим показником.

Антигелікобактерна терапія є стандартом лікування хронічного неатрофічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованих з НР, однак ефективність офіційно рекомендованих схем терапії

визначається всього на 65-96% [Самсонов А. А. та ін., 2015; Свистунов А. А., Осадчук М. А., 2017; Степанов Ю. М., Будзак І. Я., 2017].

Таблиця 1

**Дані біохімічного дослідження у хворих досліджуваних груп до призначення АГБТ (M±m)**

Показники біохімічного дослідження	Контроль (n=20)	До призначення АГБТ (n=25)
Загальний білок, г/л	75,12±1,91	76,63±6,21
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,95	5,08±1,92
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,55±2,15	17,01±3,84 *
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,54±0,98	3,08±1,78
Білірубін непрямий, мкмоль/л	10,74±2,26	11,81 ±3,19
АЛТ, од/л	21,72±1,28	27,21±2,82 *
АСТ, од/л	19,91±3,09	23,74±2,21 *
Лужна фосфатаза, од/л	168,61±11,19	189,23±12,79
Тимолова проба, од	1,56±0,97	1,68±0,84
Сечовина, ммоль/л	5,22±0,63	5,31±0,96
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,86	5,29±1,91

*Примітки для табл. 1 - 3:* n – кількість досліджень;

\* – статистично достовірні зміни відносно контрольної групи,  $p < 0,05$

На думку багатьох авторів [Губергриц Н. Б. та ін., 2019; Кушнір Є. І., 2020; Bergeraas N. et al., 2018], НР може бути початковою ланкою довгого патогенетичного ланцюга, що призводить до розвитку клінічно вираженого дисбактеріозу шлунково-кишкового тракту. Тривала персистенція НР-інфекції в шлунково-кишковому тракті, яка супроводжується розвитком хронічного гелікобактеріозу, масивна ерадикаційна антибіотикотерапія викликає вторинний імунодефіцит за рахунок пригнічення насамперед біфідофлори з подальшою колонізацією слизової оболонки умовно патогенною та патогенною мікрофлорою. При цьому знижується резистентність макроорганізму до інфекції за рахунок пригнічення імунної реактивності. Під впливом НР може розвинути місцевий імунодефіцит слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, зміна мікроекологічної структури шлунка та кишечника, що може замикати патогенне хибне коло запального процесу на слизовій оболонці органів травлення.

Відомо, що мікробіоценоз через різні механізми бере участь практично у всіх процесах в організмі людини, це стосується як метаболізму харчових компонентів, так і підтримки активності центральної нервової системи. Подальше вивчення мікрофлори шлунково-кишкового тракту дозволяє відкривати нові механізми її впливу на функції організму.

На етапі проведення антигелікобактерної терапії хворим на хронічний гелікобактеріоз досліджували функціональний стан гепатобіліарної системи. Відмічали підвищення АЛТ, АСТ, ЛФ в 1,5-2 рази, що свідчить про порушення функціонального стану гепатобіліарної системи переважно за механізмом цитолізу – активність трансамінази зростала, особливо аланінтрансамінази, у 5 разів (табл. 2).

Таблиця 2

**Дані біохімічного дослідження ГБС у хворих на ХГБ під час проведення антигелікобактерної терапії на 7-й та на 15-й день (M±m)**

Дані біохімічного дослідження	Контроль (n=20)	Під час проведення АГБТ, 7 діб (n=25)	Після проведення АГБТ, 15 діб (n=25)
Загальний білок, г/л	75,12±1,91	78,21±3,46	78,47±5,18
Холестерин, ммоль/л	4,98±0,95	5,51 ±1,09	5,49±1,33
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,55±2,15	30,41±3,42*	34,11±2,66*
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,54±0,98	9,01±1,03 *	9,47±0,59 *
Білірубін непрямий, мкмоль/л	10,74±2,26	23,24±1,17 *	25,09±2,03*
АЛТ, од/л	21,72±1,28	107,00 ±4,93*	189,21±5,46*
АСТ, од/л	19,91±3,09	63,84±3,16*	71,37±4,81*
Лужна фосфатаза, од/л	168,61±11,19	289,2±17,69*	318,21±15,02*
Тимолова проба, од	1,56±0,97	3,18±1,92	3,12±0,70
Сечовина, ммоль/л	5,22±0,63	5,32±1,02	5,40±1,04
Глюкоза, ммоль/л	5,14±0,86	5,24±0,74	5,21±0,62

Результати дослідження свідчать про явища холестази, на що вказує збільшення кількості прямого білірубину в 3 рази з одночасним підвищенням активності ЛФ, непрямого білірубину та тимолової проби. Холестаз та явища цитолізу призводили до зменшення функціональних можливостей печінки.

Виявлені явища цитолізу вказують на гепатотоксичну дію лікарських препаратів, що входять до схеми лікування хронічного гелікобактеріозу. Так, нами було відмічено збільшення рівня трансаміназ, причому з переважним підвищенням АЛТ у 5 разів на 7 день та в 9 разів на 15 день проведення антигелікобактерної терапії відносно показників контрольної групи. Ми вважаємо, що цитоліз є причиною зниження функціональної активності гепатоцитів, про що свідчить збільшення вмісту непрямого білірубину і показника тимолової проби у 2 рази протягом проведення антигелікобактерної терапії. Пошкодження гепатоцитів призводить, напевне, до порушення пасажу жовчі внаслідок зростання тиску в жовчних протоках, критеріями якого є підвищення прямого білірубину та активності ЛФ.

Отже, виявлені зміни функціонально-біохімічного стану печінки, швидше за все пов'язані з гепатотропним впливом препаратів, які використовуються при проведенні

антигелікобактерної терапії, що може поєднуватися з етіотропним впливом гелікобактер пілорі, після проведеної, ефективної антигелікобактерної терапії на 15 день, судячи з клінічних даних та повної ерадикації – гелікобактер пілорі не виявлявся у хворих жодним із методів. Водночас були отримані дані, які свідчать про те, що явища цитолізу і холестазу зберігаються практично однаково, додатковим підтвердженням розвитку холестазу є підвищення ферменту гамма-глутамілтрансферази.

Відомо, що порушення балансу мікрофлори кишечника найчастіше розвивається при призначенні макролідів (кларитроміцин, азитроміцин) та тетрацикліну, що найбільш згубно впливають на кишкову флору, в тому числі й кишкову паличку. Це може призводити до порушення бактеріальної рівноваги і розвитку ознак дисбактеріозу.

Дійсно, отримані нами результати показали, що при проведенні та особливо після проведення антигелікобактерної терапії 40 % пацієнтів скаржилися на метеоризм та здуття живота, 47,2 % на біль по ходу петель кишечника, у 40 % були скарги на бурчання в животі після їди, (закрепи - у 34 %, діарея – у 13,2 % пацієнтів), що свідчило про порушення рівноваги кишечного мікробіоценозу. Також, за результатами УЗД через 21 день від початку проведення антигелікобактерної терапії спостерігали дифузні зміни паренхіми печінки у 72,7 % хворих та жирову інфільтрацію печінки у 66,3 %, що повністю узгоджується з літературними даними.

Додатковим підтвердженням наявності явища холестазу було підвищення вмісту ферменту гамма-глутамілтрансферази в 10 разів при проведенні антигелікобактерної терапії на 7-у добу та зростання показника в 20 разів на 15-у добу від початку проведення ерадикаційної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз (табл. 3).

Таблиця 3

**Динаміка гамма-глутамілтрансферази у хворих дослідних груп, на 7 та 15 день від початку проведення АГБТ (M±m)**

	Кількість гамма-глутамілтрансферази, од/л			
	Контроль, чоловіки (n=10)	Хворі чоловіки, (n=11)	Контроль, жінки (n=10)	Хворі жінки, (n=14)
До призначення АГБТ	32,57 ± 1,91	45,32 ± 2,63*	27,17 ± 2,74	30,83 ± 3,45*
7 доба	33,31 ± 2,79	391,47 ± 9,87*	28,64 ± 2,61	291,26 ± 7,96*
15 доба	32,93 ± 3,41	612,86 ± 8,23*	28,93 ± 2,91	432,71 ± 6,54*

Таким чином, застосування антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжувалося ще більш вираженим розвитком ознак ураження гепатобіліарної системи. Останнє може бути наслідком або прямого гепатотропного впливу антигелікобактерних препаратів, або також може бути результатом розвитку порушення мікрофлори кишечника, що був виявлений у хворих. Підтвердженням патології гепатобіліарної системи, як наслідок порушення мікробіоцинозу кишечника, були зміни активності печінкових ферментів крові у хворих дослідних груп.

Отже, дослідження печінки показали, що у хворих на хронічний гелікобактеріоз визначаються ознаки цитолізу – значне підвищення показників трансаміназ АЛТ та АСТ, непрямого білірубину та тимолової проби, а також холестазу – збільшення показників гамма-глутамілтрансферази та білірубину як прямого, так і непрямого.

З огляду на наші результати дослідження, в перелік комплексного обстеження пацієнтів із загостренням хронічного гелікобактеріозу необхідно включити трансабдомінальну ультрасонографію гепатобіліарної системи для виявлення наявних функціональних порушення з боку печінки.

Враховуючи отримані дані клінічних досліджень, вважали за доцільне виявити взаємозв'язок між дисбіозом та розвитком патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз на експериментальних моделях - щурах.

Дослідження лейкоцитарного профілю крові дослідних щурів виявили в 2 рази зниження частки нейтрофілів (які визначають ступінь запальної реакції) та в 1,5 рази підвищення частки лімфоцитів (які, можливо, відображають ступінь специфічної імунної відповіді) на тлі збільшення більш ніж в 3 рази співвідношення лімфоцити / нейтрофіли, що може свідчити про наявність підвищеного рівня імунної відповіді в результаті застосування антигелікобактерної терапії, яка, в свою чергу, може бути обумовлена патогеними ефектами препаратів щодо печінки.

Поряд зі змінами у лейкоцитарному профілі крові щурів, які виникали під час проведення антигелікобактерної терапії, спостерігались порушення з боку функціональних показників гепатобіліарної системи (табл. 4). Як видно з таблиці, у щурів, які отримували антигелікобактерну терапію, достовірно підвищується активність ферментів АЛТ та ЛФ, що свідчить про такі порушення з боку гепатобіліарної системи як гепатоліз та холестаза. Одночасно достовірно підвищуються показники рівня еластази та МДА (можуть розглядатися як маркери запалення), що супроводжується змінами активності лізоциму (показника неспецифічного імунітету) зниженням на 18,3 %. Ці показники також можуть свідчити про порушення з боку печінки. Останнє було перевірено в дослідях з відзначенням показників тканини печінки.

Таблиця 4

**Вплив антигелікобактерної терапії на біохімічні показники сироватки крові щурів ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Показники	Контроль	АГБТ
АЛТ, мк-кат/л	0,38±0,03	0,57±0,04 p<0,05
ЛФ, мк-кат/л	0,91±0,08	1,45±0,12 p<0,05
МДА, ммоль/л	0,56±0,03	0,69±0,03 p<0,05
Еластаза, мк-кат/л	141,5±8,8	177,2±5,6 p<0,05
Лізоцим, од/л	131±8	107±4 p<0,05
Каталаза, мкат/л	0,27±0,01	0,25±0,01 p>0,05



Призначення антигелікобактерної терапії підвищував у печінці рівень маркерів запалення: МДА на 63,8 %, еластази на 24 % (табл. 5). Це свідчить про наявні ознаки порушення роботи печінки внаслідок розвитку явищ запалення. Достовірно підвищувалась і активність ферменту ЛФ (показник розвитку холестазу) на 27,1 %. Тобто, запалення може супроводжуватися набряком тканини печінки, яке призводить до підвищення тиску в жовчних протоках та застою жовчі. Активність уреазі в гомогенаті печінки, що відображає ступінь мікробного обсіменіння, збільшувалась на тлі застосування антигелікобактерної терапії на 52,4 %, тоді як активність лізоциму знижувалась на 60,6 %. Зростання мікробного обсіменіння печінки свідчить про можливість зменшення її імунного захисту.

Таблиця 5

**Вплив антигелікобактерної терапії на біохімічні показники печінки щурів ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

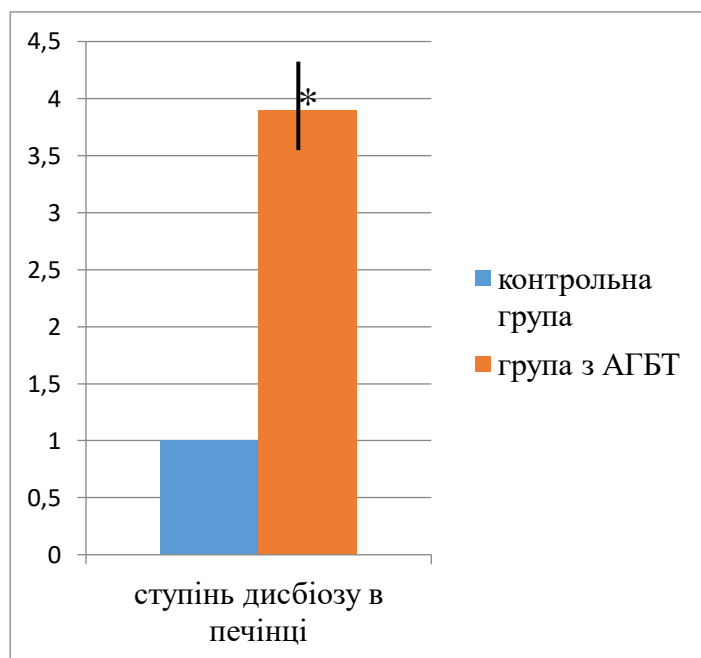
Показники	Контроль	АГБТ
МДА, ммоль/кг	20,7±3,0	33,9±3,1 $p<0,05$
Еластаза, мкат/кг	0,25±0,01	0,31±0,02 $p<0,05$
ЛФ, мк-кат/кг	5,16±0,42	6,56±0,50 $p<0,05$
Уреаза, мк-кат/кг	0,21±0,02	0,32±0,02 $p<0,01$
Лізоцим, од/кг	104±12	41±8 $p<0,01$
Каталаза, мкат/кг	6,33±0,08	6,26±0,06 $p>0,3$

Слід зазначити, що підвищення рівня МДА не викликало зменшення антиоксидантної активності печінки. Як наслідок такого пошкодження, ступінь дисбіозу після проведення антигелікобактерної терапії в печінці підвищувався в 3,9 рази (рис.1), а в сироватці крові вірогідно збільшувався у 8 разів (рис. 2), що вказувало на зростання рівня мікроорганізмів у кишечнику, які викликали зниження неспецифічного імунного захисту. Таким чином, замикалося хибне коло патогенезу пошкодження гепатобіліарної системи на тлі застосування антигелікобактерної терапії.

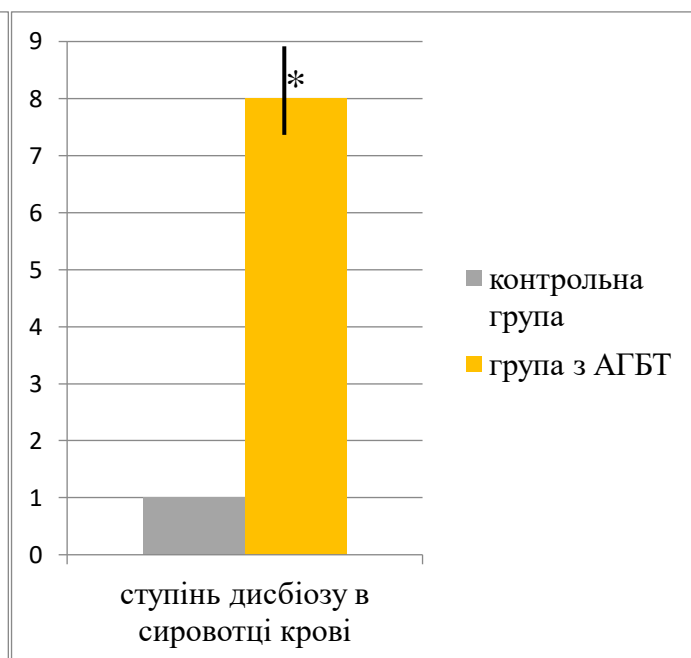
Баланс антиоксидантних та прооксидантних систем в організмі зменшився в печінці на 39,3 %, а в сироватці крові – на 23,2 %. Це дозволило зробити висновок, що має місце оксидативний стрес, який не компенсується адекватним антиоксидантним захистом. Саме оксидативний стрес і може бути одним з головних біохімічних механізмів ушкодження печінки.

Таким чином, експериментальне введення фармакологічних препаратів, що використовуються при комплексній антигелікобактерній терапії викликало у дослідних тварин розвиток явищ пошкодження печінки як прямого, на тлі токсичного впливу саме антигелікобактерної терапії, так і за рахунок токсичної дії ліпополісахаридів мікробного походження та запалення, викликаного транслокацією до печінки патогенної мікрофлори, як результату дисбіозу, спричиненого також антигелікобактерною терапією, що призводять до патології ГБС – цитолізу та холестазу, так і явища

системного запалення у тварин. Можна з великою вірогідністю припустити, що можливою причиною розвитку дисбіозу кишечника може бути суттєве зниження рівня неспецифічного імунітету, показником якого є активність лізоциму.



**Рис. 1. Вплив АГБТ на ступінь дисбіозу в печінці дослідних щурів**  
\* -  $p < 0,05$  порівняно з нормою



**Рис. 2. Вплив АГБТ на ступінь дисбіозу в сироватці крові дослідних щурів**  
\* -  $p < 0,05$  порівняно з нормою

Вивчення запально-дистрофічних процесів у гепатобіліарній системі здійснювали на експериментальній моделі гастриту у щурів. Практично всі печінкові маркери цитолізу та холестазу в сироватці крові достовірно підвищувались, що свідчить про розвиток явищ токсичного преднізолонового гепатиту. Важливо, що мало місце як ушкодження гепатоцитів, про що свідчить зростання АЛТ в 3 рази, так і вторинне порушення виведення жовчі, на яке вказує підвищення ЛФ в 1,5 рази.

Відомо, що печінка поглинає та знешкоджує майже 95 % усіх мікробів та токсинів, що потрапили до крові через ворітну вену з кишечника. Тому її пошкодження внаслідок дії антигелікобактерної терапії, зменшення бар'єрної функції та потік ліпополісахаридів й інших токсинів, що надходять до внутрішнього середовища організму з кишечника, зростає. Таким чином, замикається хибне коло, яке формується при НР-інфекції та її лікуванні.

Водночас, все частіше в літературі згадується про сприятливу лікувально-профілактичну дію на печінку препаратів біофлавоноїдів. Гепатопротекторна дія цих сполук посилюється при одночасному введенні антидисбіотичних препаратів. Використання фітопрепаратів може сприяти зникненню хибного кола за рахунок впливу на дві різні, хоч і пов'язані між собою, ланки патогенезу.

Для з'ясування зміни функціонального стану гепатобіліарної системи при дії фітопрепарату на тлі антигелікобактерної терапії визначали кількість лейкоцитів та співвідношення лімфоцити / нейтрофіли в сироватці крові щурів. З даних видно, що антигелікобактерна терапія мало впливала на загальну кількість лейкоцитів, проте достовірно (в 3 рази) збільшувала співвідношення лімфоцити / нейтрофіли, що свідчить про можливу активацію специфічного, швидше клітинного імунітету. Під дією фітопрепарату достовірно збільшувалася кількість лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів) та знижувалось в 2 рази співвідношення лімфоцити / нейтрофіли.

Динаміка рівня маркерів запалення в печінці щурів підтверджувала дані щодо участі як протеолітичних систем, так і явищ оксидативного стресу в пошкодженні печінки (табл. 6). Обидва маркери запалення – МДА та фермент еластаза – підвищують свій рівень активності після проведення антигелікобактерної терапії, що свідчить про участь у патогенезі патології печінки як оксидативного стресу, так і запалення. На цьому рівні аплікації фітопрепарату знижували обидва показники, що вказувало на те, що препарат володіє вираженою протизапальною дією, можливо, і за рахунок нормалізації вільно-радикальних процесів.

Таблиця 6

**Вплив фітопрепарату на рівень маркерів запалення та активність ферментів у печінці щурів після проведення АГБТ ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Показники	Контроль	АГБТ	АГБТ+ фітопрепарат
МДА, ммоль/кг	20,7±3,0	33,9±3,1 $p < 0,05$	26,0±3,0 $p > 0,1$ ; $p_1 > 0,05$
Еластаза, мкат/кг	0,25±0,01	0,31±0,02 $p < 0,05$	0,26±0,01 $p > 0,3$ ; $p_1 < 0,05$
ЛФ, мк-кат/кг	5,16±0,42	6,56±0,50 $p < 0,056$ ,	5,62±0,50 $p > 0,3$ ; $p_1 > 0,05$
Каталаза, мкат/кг	6,33±0,08	6,26±0,06 $p > 0,3$	6,33±0,36 $p = 1,0$ ; $p_1 > 0,3$
Уреаза, мк-кат/кг	0,21±0,02	0,32±0,02 $p < 0,01$	0,26±0,03 $p > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$
Лізоцим, од/кг	104±12	41±8 $p < 0,01$	67±8 $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$

*Примітки для табл. 6-7:*

$p$  – порівняно з групою АГБТ;

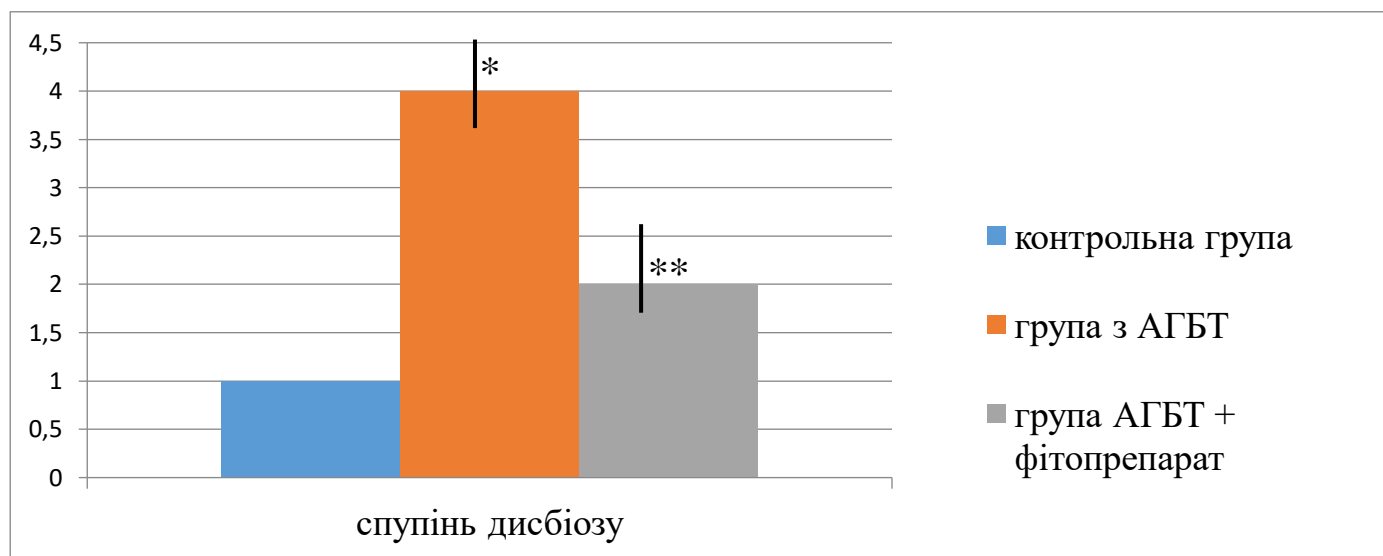
$p_1$  – порівняно з групою АГБТ + фітопрепарат.

Результати визначення печінкових маркерів у сироватці крові дослідних щурів, активності ферментів ЛФ та каталази достовірно зростали, а аплікації фітопрепарату на слизову оболонку порожнини рота дослідних тварин повертали цей показник до норми,

що свідчило про усунення явищ холестазу в печінці, тобто вторинних порушень, які виникали внаслідок набряку печінки, що супроводжували її запалення, яке виникло під впливом проведеної антигелікобактерної терапії. Але, судячи із показників каталази, цей ефект не залежав від стану антиоксидативного захисту.

Як видно, проведена антигелікобактерна терапія в 1,5 рази збільшувала активність ферменту уреазу, що свідчило про збільшення мікробного обсіменіння печінки. Тобто ми зафіксували явища дисбіозу у печінці, що вказує на його патогенетичну роль у розвитку запалення. З іншого боку, це дозволяє нам припускати, що патологія печінки виникає внаслідок не тільки прямої токсичної дії фармпрепаратів, а й вторинних порушень, тобто внаслідок дисбіозу. Дисбіоз, у свою чергу, призводить до зниження неспецифічного захисту, про що свідчить зниження більш як удвічі показника кількості лізоциму. Отримані дані говорять про «замикання» хибного кола патогенезу розвитку дисбіозу печінки.

Показано, що аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату достовірно знижували активність ферменту уреазу ( $p > 0,05$ ). Застосування антигелікобактерної терапії призводило до зниження активності лізоциму в 2,5 рази, тоді як після аплікацій фітопрепарату відмічалось зростання його активності в 1,6 рази. Однак нормалізації показників активності ферменту лізоциму досягнуто не було. Тобто використання фітопрепарату є терапевтично обґрунтованим.



**Рис. 3. Вплив фітопрепарату на ступінь дисбіозу в печінці щурів після проведення антигелікобактерної терапії**

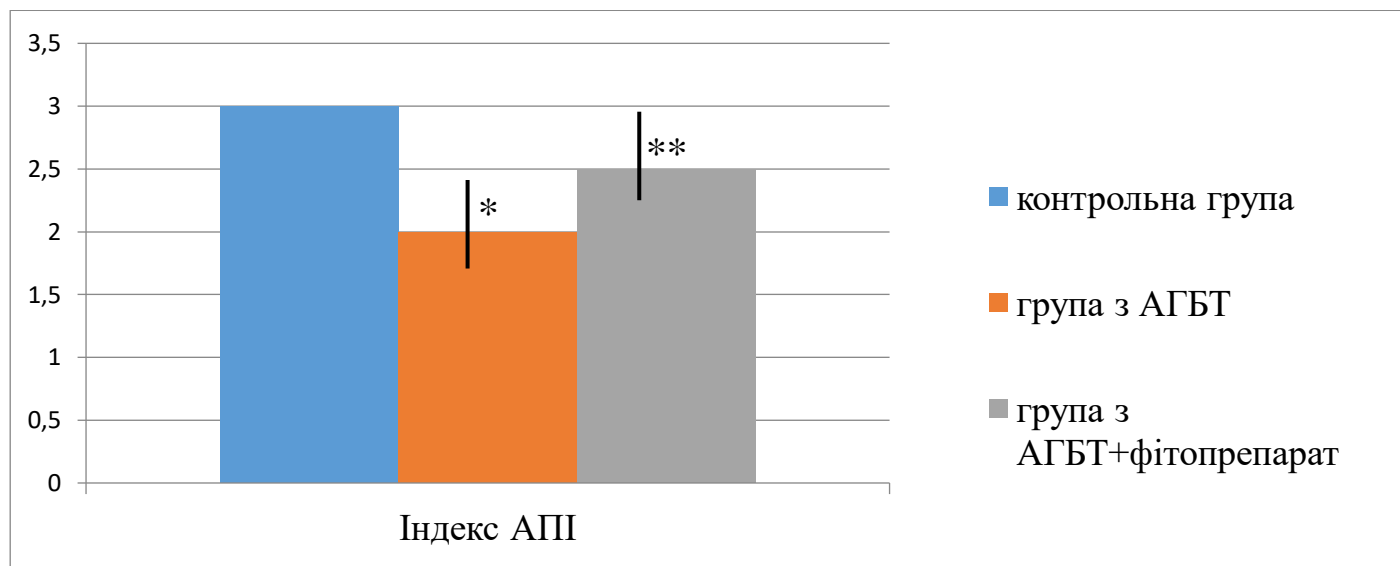
Примітки: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою;

\*\* –  $p < 0,05$  порівняно з групою щурів, що приймали антигелікобактерну терапію.

Слід зазначити, що ступінь дисбіозу (рис. 3) збільшився після проведення антигелікобактерної терапії майже в 3,9 разів, а після аплікацій на слизову оболонку

ротової порожнини фітопрепарату знижувався в 2 рази. Тобто фітопрепарат зменшував гепатотоксичну дію антигелікобактерної терапії за рахунок зниження дисбіозу, що є важливим вторинним патогенетичним механізмом.

Більш того антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) (рис. 4) після проведеної антигелікобактерної терапії достовірно знижувався, що свідчить про порушення балансу антиоксидантно-прооксидантних систем на користь останньої. Таким чином, застосування такої терапії сприяло розвитку явищ оксидативного стресу. Аплікації фітопрепарату на слизову оболонку ротової порожнини збільшували антиоксидантно-прооксидантний індекс ( $p > 0,05$ ) внаслідок попередження оксидативного стресу, що підтверджувало перспективність використання препаратів антиоксидантної та антидисбіотичної дії при даній патології печінки.



**Рис. 4 Вплив фітопрепарату на антиоксидантно-прооксидантний індекс в печінці щурів після АГБТ**

Примітки: \* –  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою;

\*\* –  $p < 0,05$  порівняно з групою щурів, що приймали АГБТ.

Виявлені нами механізми оксидативного стресу та протеолізу ймовірно пошкоджували печінку, викликаючи розвиток запалення. Дійсно, після проведення антигелікобактерної терапії достовірно зростав рівень обох маркерів пошкодження гепатоцитів та жовчовидільної системи – АЛТ та ЛФ (табл. 7), що свідчило про розвиток гепатиту з порушенням гепатоцитів та пригніченим виділенням жовчі.

Слід відмітити, що застосування аплікацій фітопрепарату на слизову оболонку ротової порожнини знижувало обидва показники, що може вказувати на його виражені гепатопротекторні властивості внаслідок зменшення явищ запального процесу в печінці, а саме набряку, який стискав жовчні протоки.

Таким чином, проведені нами дослідження показали наявність патогенної дії антигелікобактерної терапії на печінку з розвитком явищ цитолізу та холестазу, як наслідку розвитку дисбіозу шлунково-кишкового тракту та посиленого виділення токсинів, що утворюються в кишечнику при порушенні мікробіоцинозу, що є результатом побічної дії антигелікобактерної терапії, з подальшим надходженням в печінку ліпополісахариду, хоча можлива і пряма гепатотоксична дія препаратів антигелікобактерної терапії.

Таблиця 7

**Вплив фітопрепарату на стан печінкових показників у сироватці крові щурів після проведення АГБТ (M ± m, n = 10)**

Групи	АЛТ, мк-кат/л	ЛФ, мк-кат/л
Контроль	0,38±0,03	0,91±0,08
АГБТ	0,57±0,04 p<0,05	1,45±0,12 p<0,05
АГБТ+фітопрепарат	0,40±0,02 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	1,24±0,11 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Аплікації фітопрепарату на слизову оболонку порожнини рота приводили до значного зменшення виявлення дисбіотичних проявів та чинили гепатопротекторну дію, що можна пояснити антиоксидантними ефектами квертуліну та антидисбіотичною дією інуліну, тобто їхнім впливом на обидва провідні патогенетичні механізми.

Результати експериментальних досліджень з вивчення ефектів антидисбіотичних фітопрепаратів на показники функціонального стану печінки, що мали у складі кверцитин та інулін, показали наявність у них гепатопротекторних властивостей та послуговували обґрунтуванням для використання їх при комплексній терапії НР-інфекції.

Усім пацієнтам з хронічним гелікобактеріозом, починаючи з 14 дня проведення антигелікобактерної терапії, рекомендували одночасно приймати фітопрепарат, який є антидисбіотичним і належить до групи про- і пребіотиків, по 2 таблетки 3 рази на день після їди протягом 14 днів.

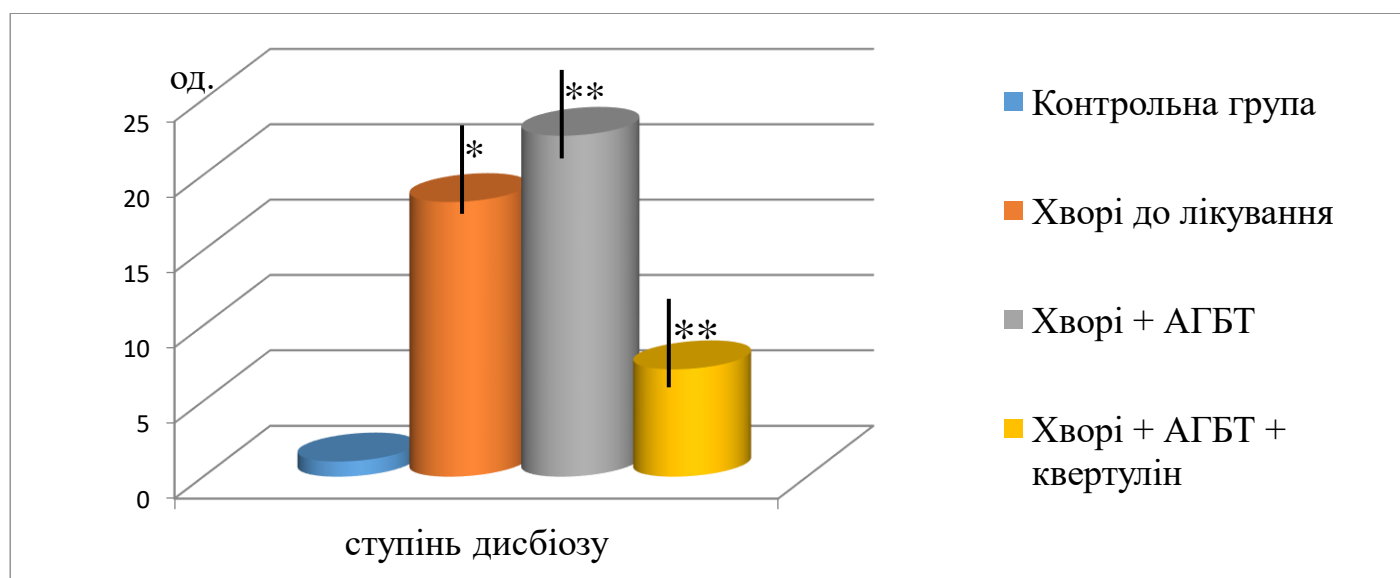
На тлі антигелікобактерної терапії та прийому фітопрепарату у пацієнтів досліджуваної групи (53 особи) зменшилась кількість скарг на важкість та розпирання в правому підребер'ї у 7,5 % пацієнтів, нудоту у 3,8 % пацієнтів, метеоризм у 5,7 % хворих, біль та дискомфорт по ходу петель кишечника у 9,4 % пацієнтів, бурчання після їди у 3,8 % хворих, закрепи у 1,9 % хворих, діарея та блювання не спостерігалися у жодного хворого.

При проведенні біохімічного дослідження показників гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз через 30 днів після проведеної антигелікобактерної терапії за схемою з подальшим призначенням фітопрепарату функціональні показники гепатобіліарної системи значно покращилися, в тому числі показники холестазу та

цитолізу, тільки АЛТ, АСТ та ЛФ залишалися збільшеними у 2 рази порівняно з контрольною групою.

Показники ферменту гамма-глутамілтрансферази у хворих на хронічний гелікобактеріоз після проведення антигелікобактерної терапії на 30-й день практично нормалізувалися на тлі призначення фітопрепарату як у чоловіків  $42,51 \pm 5,12$  од/л, так і у жінок  $32,43 \pm 3,31$  од/л порівняно з даними контрольної групи ( $34,07 \pm 0,98$  од/л та  $28,32 \pm 2,74$  од/л. відповідно), що свідчить про зменшення проявів холестазу.

Слід зазначити, що у хворих на хронічний гелікобактеріоз достовірно знижувалася активність лізоциму та різко збільшувалася активність уреазу, що дало нам можливість розрахувати показник ступеня дисбіозу (рис. 5). Так, ступінь дисбіозу різко збільшився майже в 22 рази під час проведення антигелікобактерної терапії  $22,6 \pm 1,4$  од. порівняно з контрольною групою  $1,0 \pm 0,10$  од.



**Рис. 5 Ступінь дисбіозу у хворих на ХГБ до лікування, під час проведення антигелікобактерної терапії та під час антигелікобактерної терапії із застосуванням фітопрепарату**

Отримані результати свідчать про те, що після антигелікобактерної терапії у всіх хворих спостерігалися порушення нормальної мікрофлори кишечника, клінічні ознаки кишкового дисбактеріозу виявилися у 78,8 % хворих. Отже, призначення антигелікобактерної терапії призвело до порушення співвідношення нормальної мікрофлори в шлунково-кишковому тракті і мало токсичну дію на гепатобіліарну систему.

Терапія, яка включала в себе препарати антигелікобактерної дії в поєднанні з фітопрепаратом приводила до достовірно більш швидкого зменшення вираженості клінічних симптомів кишкового дисбактеріозу (зменшилися скарги на важкість та розпирання в правому підребер'ї, нудоту, метеоризм, біль та дискомфорт по ходу петель кишечника, бурчання після їди), до швидшої нормалізації копрологічних та

мікробіологічних показників, до зменшення кількості умовно-патогенної мікрофлори та значного поліпшення біохімічних показників печінкових проб порівняно з групою хворих, які не отримували даний фітопрепарат.

Слід відмітити, що при включенні до схеми лікування фітопрепарату у хворих на хронічний гелікобактеріоз відмічали покращення печінкових показників, відновлення до показників норми, зменшення проявів дисбіотичних порушень, дифузних порушень печінкової тканини у вигляді жирового гепатозу порівняно з групою хворих, яким фітопрепарат не призначали.

Таким чином, використання фітопрепарату в схемі антигелікобактерної терапії ефективно знижує клінічні та мікробіологічні ознаки порушення кишкового дисбіозу як побічного ефекту антигелікобактерної терапії.

На основі вищенаведеного запропоновано схему патогенезу порушень гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз та схему патогенетичної терапії.

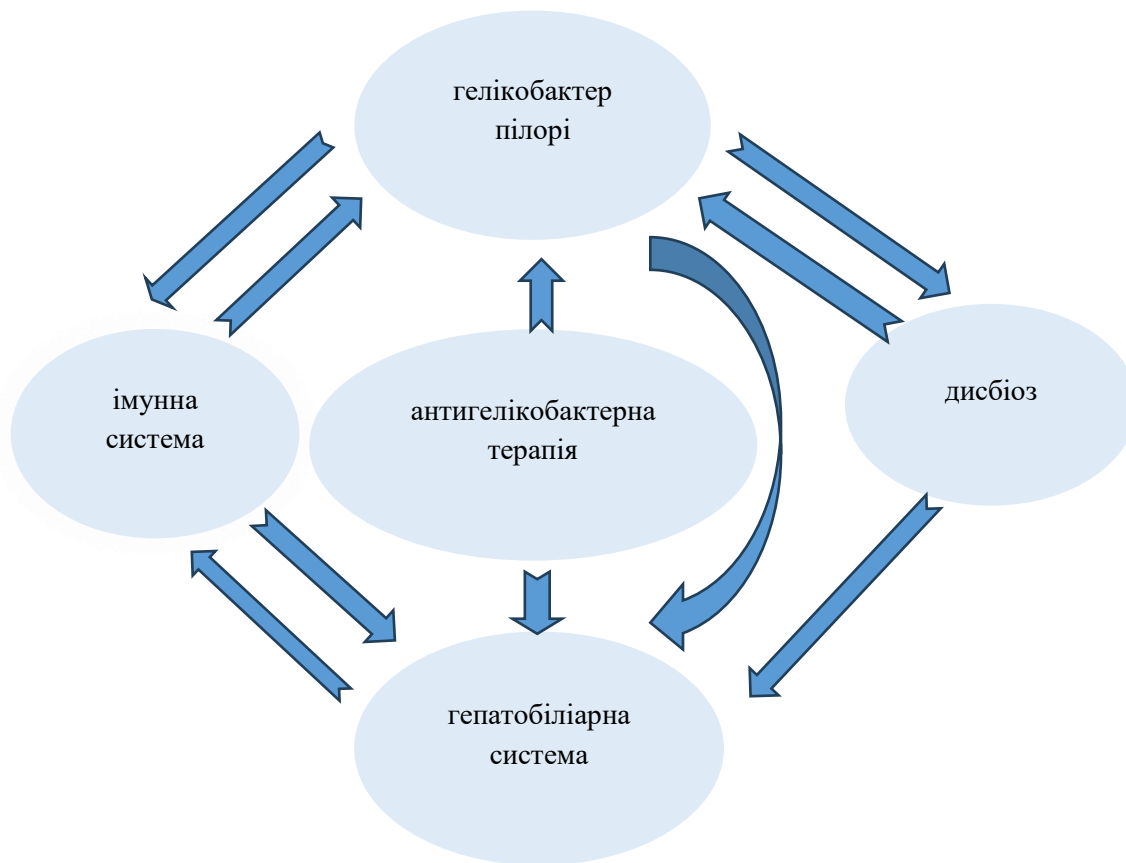


Рис. 6. Схема патогенезу порушення гепатобіліарної системи при хронічному гелікобактеріозі.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі сформульована та обґрунтована удосконалена концепція обстеження хворих на хронічний гелікобактеріоз та корекція антигелікобактерної терапії, що полягає в додатковому обстеженні гепатобіліарної системи та включенні пробіотичного препарату в схему антигелікобактерної терапії. Результати наших досліджень свідчать про порушення гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз, показана роль дисбіозу у їх виникненні та патогенетично обґрунтовано доцільність їх корекції.

1. Аналіз результатів обстеження хворих на хронічний гелікобактеріоз, які скаржаться на закрепи та без закрепів, показав, що ступінь обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції відрізнявся по топографічним зонам: антральний відділ шлунка, середня третина, велика кривина 52 % проти 49 % відповідно; антральний відділ шлунка, середня третина, мала кривина 56 % проти 50%; тіло шлунка, середня третина, велика кривина 56,2 % проти 52%; тіло шлунка, середня третина, мала кривина 52 % проти 51% відповідно. У хворих на хронічний гелікобактеріоз, що страждають на закрепи, частота та ступінь обсіменіння СОШ активними та неактивними формами НР-інфекції зростають. Всього на СОШ у хворих даної групи було виявлено 56 % випадків внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції.

2. Встановлено, що у хворих на хронічний гелікобактеріоз при наявності НР-інфекції за даними дослідження стул-тесту на СОШ внутрішньоклітинне «депо» НР-інфекції виявилось у 46,4 % випадків, а за даними ІФА тесту - у 33,3 % випадків. При порівняльному аналізі даних за середнім ступенем обсіменіння СОШ активними формами НР-інфекції достовірних відмінностей по топографічним зонам виявлено не було.

3. Тяжкість хелікобактеріозу визначалася розповсюдженням обсіменіння гелікобактер пілорі на слизовій оболонці шлунка у хворих на хронічний гелікобактеріоз та наявністю його внутрішньоклітинного розташування з одночасним зниженням імунного захисту, про що свідчить зменшення рівня CD16+ у крові хворих на хронічний гелікобактеріоз.

4. Показано, що у хворих на хронічний гелікобактеріоз у поєднанні з наявністю внутрішньоклітинного «депо» НР-інфекції, які страждають на закрепи, у 85,7 % виявлено порушення клітинного імунітету, про що свідчить підвищений рівень CD16+ у крові. При порівняльному аналізі подвійного тестування (уреазний тест та мазки-відбитки) щодо виявлення внутрішньоклітинних «депо» НР-інфекції за рівнем вмісту

CD16+ встановлено співпадіння наявних «депо» у 21,5 % хворих. Подвійне тестування дозволяє уникнути хибнопозитивних результатів виявлення наявності НР-інфекції.

5. Комплексне дослідження хворих на хронічний гелікобактеріоз дозволило виявити активні форми НР-інфекції на СОШ та внутрішньоклітинне її «депо» при хронічних закрепах у 56 % пацієнтів проти 30 % пацієнтів без закрепів. Відмічали більш виражену патологію гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз, що скаржаться на хронічні закрепи.

6. Аналіз функціонально-біохімічних показників гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз виявив збільшення рівня трансаміназ з переважним підвищенням АЛТ в 2 рази в поєднанні з морфологічними змінами у вигляді дифузних, дифузно-паренхіматозних та жирової інфільтрації паренхіми печінки (результати УЗД), що свідчить про порушення функціонального стану її роботи.

7. Проведення антигелікобактерної терапії у хворих на хронічний гелікобактеріоз супроводжувалося зростанням ознак ураження гепатобіліарної системи, про що свідчило збільшення рівня трансаміназ з переважним підвищенням АЛТ в 9 разів, при проведенні УЗД з боку гепатобіліарної системи спостерігалось зростання порушень у вигляді дифузних змін паренхіми печінки та жирової інфільтрації. Отримані результати підтверджують, що після антигелікобактерної терапії у всіх хворих спостерігалось порушення нормальної мікрофлори кишечника, а клінічні ознаки кишкового дисбактеріозу виявилися в 78,8 % пацієнтів.

8. Введення щурам фармакологічних препаратів, що використовуються при комплексній антигелікобактерній терапії, викликає у дослідних тварин розвиток явищ пошкодження печінки та дисбіоз кишечника. На фоні дисбіозу розвивається запалення як в печінці, що призводить до патології – цитолізу та холестазу, так і явище системного запалення, на що вказують зміни у сироватці крові тварин.

9. Застосування антигелікобактерної терапії в експерименті достовірно зменшувало активність лізоциму сироватки крові піддослідних тварин на тлі достовірного зростання рівня активності «печінкових» маркерів – АЛТ та ЛФ. Аплікації на слизову оболонку ротової порожнини фітопрепарату, що містить кверцитин та інулін, знижували активність уреаз сироватки крові більш ніж в 2 рази та підвищували активність лізоциму до контрольних показників, що підтверджувало відновлення імунного захисту, при цьому достовірно зменшувалась активність АЛТ, що свідчило про гепатопротекторну дію препарату.

10. Застосування антигелікобактерної терапії в поєднанні з фітопрепаратом, що містить кверцитин та інулін, приводить до достовірно швидшого зменшення клінічних симптомів кишкового дисбактеріозу, нормалізуючи копрологічні та мікробіологічні

показники, знижує кількість умовно-патогенної мікрофлори та значно поліпшує біохімічні показники печінкових проб порівняно з групою хворих, які не отримували фітопрепарат.

11. Показано, що дисбіоз у хворих на хронічний гелікобактеріоз є важливим патогенетичним чинником порушення гепатобіліарної системи, ступінь якого пропорційний обсіменінню СОШ НР-інфекцією. Тому корекція дисбіозу є одним з важливих методів патогенетичної терапії порушень гепатобіліарної системи при хронічному гелікобактеріозі.

12. Виявлено зв'язок у патогенезі порушень гепатобіліарної системи та явища дисбіозу при хронічному ураженні шлунка гелікобактер пілорі на тлі гепатотоксичної дії препаратів антигелікобактерної терапії.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Авраменко АА, Шухтина ИН. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;XI.4(42):4-7. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

2. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления внутриклеточного депо хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом при плановом тестировании (результаты 529 исследований). Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(3):124-127. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті).*

3. Авраменко АА, Шухтина ИН. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2012;7(2):121-124. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).*

4. Авраменко АА, Шухтина ИН, Ковалевская ЕС. Особенности стабилизации уровня кислотности желудочного сока после лечения у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции и при его отсутствии. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013;1(31):86-90. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).*

5. Шухтин ВВ, Шухтина ИН. Эндоскопическая диагностика бессимптомных заболеваний желудочно-кишечного тракта с поражением кожи и слизистых оболочек у ВИЧ/ТБ-инфицированных больных на поздних стадиях. Одеський медичний журнал. 2013;2(136):65-68. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, підготовка узагальнень і висновків, написання статті).*

6. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Биохимические маркеры воспаления и дисбиоза в коже крыс с иммунодефицитом, кишечным дисбиозом и действии липополисахариды. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2013;2.П(32-П):90-94. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті)*.

7. Шухтин ВВ, Гоженко АИ, Левицький АП, Шухтина ИН. Влияние квертулина на биохимические показатели сыворотки крови крыс с иммунодефицитом. *Дерматологія та венерологія*. 2013;3(61):38-44. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті)*.

8. Авраменко АА, Шухтина ИН, Гоженко АИ, Zukow W. Влияние внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции в слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом на качество эрадикации. *Journal of Health Sciences*. 2013;3(4):68-86. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

9. Шухтина ИН. Влияние препаратов растительных полифенолов на состояние печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите. *Journal of Health Sciences*. 2014;4(11):41-48.

10. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность дыхательного теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015;3.1(41-1):35-39. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація)*.

11. Гоженко АИ, Шухтина ИН, Петренко АА. Дисбиотические осложнения в желудке крыс при анти хеликобактерной терапии и их профилактика кверцитин – содержащими препаратами. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015;2(40):131-136. *(Внесок дисертанта – участь у розробці загальної концепції роботи, аналіз літератури та узагальнення даних, написання статті)*.

12. Шухтина ИН, Васюк ВЛ, Бобрик ЛМ. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;XIV.1(51):200-204. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація)*.

13. Шухтина ИН. Гепатопротекторное свойства квертулина при экспериментальной антихеликобактерной терапии. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(3):47-54.

14. Успенский ОУ Шухтина ИН. Экспериментальная профилактика с помощью кверцитин содержащих оральных гелей дисбиотических осложнений у крыс, получавших антихеликобактерную терапию. *Вісник морської медицини*. 2015;1(66):76-81. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація)*.

15. Шухтина ИН. Профилактика печеночных ослонений при антихеликобактерной терапии с помощью орального антидисбиотического геля.

Актуальные проблемы транспортной медицины. 2015;4.1(42-1):157-162.

16. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на достоверность стул-теста у больных хроническим неатрофическим гастритом. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;XIV.2(52):3-5. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

17. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние длительного психоэмоционального стресса на достоверность выявления хеликобактерной инфекции методом иммуноферментного анализа у больных хроническим неатрофическим гастритом. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015;4.1(42-1):45-49. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

18. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ, Шухтин ВВ, Бобрик ЛМ, Борис РН. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(11):227-237. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація)*.

19. Авраменко АА, Короленко РН, Шухтина ИН. Влияние дискинезии желчевыводящих путей на выявление хеликобактерной инфекции при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015;XIV.3(53):5-8. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація)*.

20. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Влияние температурного режима на уреазную активность хеликобактерной инфекции. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015;4.2(42-2):102-104. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

21. Авраменко АА, Шухтина ИН, Шухтин ВВ, Шарипов КО, Жетписбай ДШ, Яхин РФ. Частота выявления хронического неатрофического гастрита у больных, страдающих хроническим запором. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2015;4:42-45. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

22. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЕ, Гоженко АИ. Развитие дисбиоза и воспаления в организме крыс, получавших антихеликобактерную терапию и их профилактика антидисбиотическим препаратом «Квертулидон». *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(6):619-628. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

23. Shukhtina IN, Avramenko AA. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive forms of helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(9):1254-1264. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті)*.

літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).

24. Shukhtina IN, Avramenko AA, Badiuk NS, Vasiuk VL. Credibility of application of various testing methods for helicobacterial infection in patients with chronic non-atrophic gastritis, sufficient and not sufficient of chronic constipation. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2021;2(64):45-55. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5110583> (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).

25. Shukhtina IN, Avramenko AA, Gozhenko A.I, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Badiuk NS. Features of the distribution of the concentration on the mucous stomach of active and inactive form of helicobacterial infection in patients with chronic non – atrophic gastritis, suffering and not suffering from chronic constipation. *Pharmacology On Line*. 2021;1:136-144. (Scopus, Q4) (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті).

26. Shukhtina IN, Gozhenko AI, Shukhtin VV, Kotiuzhynska SG, Avramenko A A, Badiuk NS. Effect antidisbotic drugs on the liver condition in rats after anti – helicobacter therapy. *Pharmacology On Line*. 2021;3:1572-1584. <https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3> (Scopus, Q4) (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).

27. Гоженко АІ, Шухтіна ІМ. Дисбіотичні ускладнення в шлунку щурів, які отримували антигелікобактерну терапію та їх профілактика кверцитинвмісними препаратами. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;12(71-72):305–310. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436577> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

28. Шухтіна ІМ. Гепатопротекторні властивості орального антидисбіотичного гелю квертулідон при антигелікобактерній терапії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;3(73):209–214. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436587> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

29. Шухтіна ІМ, Авраменко АА, Шухтін ВВ. Вивчення уреазної активності *H. Pylori* при різних температурах. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2023;4(74):160–162. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10436569> (Внесок дисертанта – самостійно проведено пошук та узагальнення даних джерел вітчизняної та зарубіжних джерел літератури, підготовку матеріалів до друку).

30. Shukhtina IM, Shukhtin VV, Bachynska OV. Morpho-functional state of the hepatobiliary system in patients with stomach and duodenum peptic ulcer at chronic helicobacteriosis. *Світ медицини та біології*. 2023;3 (85):180–185. DOI 10.26724/2079-8334-2023-3-85-180-185. (Web of Science) (Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація).

31. Шухтин ВВ, Левицький АП, Гоженко АИ, Шухтина ИН, Томилина ТВ. Спосіб профілактики дисбіозу на тлі імунодефіциту в експерименті. Патент на корисну модель № 88116 від 25.02.2014 р. (*Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація*).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

32. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль хеликобактериоза в розвитку дисбіоза. Актуальні проблеми внутрішньої медицини – класичні уявлення і сучасні тенденції: ІХ Південноукраїнська науково-практична конференція; 2014 квіт. 2; Одеса. Одеса; 2014, с. 153. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних, написання статті*).

33. Шухтина ИН, Науменко ЕЛ. Роль дисбіоза при хроническом хеликобактериозе. XIII-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2014 июнь 19-20; Одесса. Одеса; 2014, с. 283-285. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація*.

34. Шухтина ИН, Шухтин ВВ. Реакция печени крыс при экспериментальном преднизолоновом гастрите, коррекция препаратом, содержащим растительные полифенолы. Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: Х Ювілейна Південноукраїнська науково-практична конференція; 2015 квіт. 9; Одесса. Одеса; 2015, с. 140-141. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

35. Шухтина ИН, Успенский ОЭ, Кнава ОЭ, Томилина ТВ. Дисбиотические осложнения антихеликобактерной терапии и их профилактика кверцетинсодержащими препаратами. XIV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2015 май 27-28; Одесса. Одеса; 2015, с. 215-216. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*.

36. Успенский ОЭ, Шухтина ИН, Томилина ТВ, Кнава ОЭ. Развитие дисбиоза в полости рта после экспериментальной антихеликобактерной терапии. Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: науково-практична конференція. з міжнародною участю; 2015 листоп. 9-10; Вінниця. Вінниця; 2015, с. 45-47. (*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація*).

37. Шухтина ИН, Котюжинская СГ, Авраменко АА. Частота выявления хеликобактер пилори у больных с хроническим запором. Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2016 травн. 19-20; Дніпропетровськ. Дніпропетровськ; 2016, с. 202-203. *Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація*.

38. Шухтина ИН, Петренко АА, Успенский ОЭ, Шухтин ВВ. Профилактика дисбиоза при антихеликобактерной терапии. XV-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2016 май 26-27; Одесса. Одеса; 2016, с. 225-226.

*Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, участь у систематизації матеріалу, статистична обробка результатів та їх інтерпретація.*

39. Макаренко ОА, Гинжол ІВ, Петренко АА, Шухтіна ІН. Профілактика дисбіоза при антихелікобактерній терапії. Патологія і фармація: шляхи інтеграції: Національний конгрес патологістів України; 2016 жовт. 5-7; Харків. Харків; 2016, с. 148. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

40. Шухтіна ІН, Шухтін ВВ, Авраменко АА. Связь температурного режима и уреазной активности хеликобактер пилори при хроническом хеликобактериозе. XVI-е чтения им. В.В. Подвысоцкого: научно-практическая конференция; 2017 май 18-19; Одеса. Одеса; 2017, с. 391-393. *Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних.*

41. Шухтіна ІН. Частота виявлення хронічного запора у больних с хронічним неатрофічним гастритом. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2018 квіт. 19-20; Одеса. Одеса; 2018, с. 85.

42. Шухтіна ІН, Шухтін ВВ, Лиходед АН. Роль дисбіоза кишечника у больних хронічним хелікобактеріозом. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку: науково-практична конференція; 2018 бер.-трав.; Одеса. Одеса; 2018, с. 80-81. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*

43. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ. Helicobacter pylori та порушення мікробіоценозу кишечника. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини: науково-практична конференція з міжнародною участю; 2019 квіт. 18-19; Одеса. Одеса; 2019, с. 54. *(Внесок дисертанта – аналіз літературних джерел, систематизація матеріалу, узагальнення даних).*

44. Шухтіна ІМ, Шухтін ВВ, Котюжинська СГ, Ухань ВВ, Гончарова ЛВ. Стан печінки у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному хелікобактеріозі. XXI читання ім. В.В. Підвисоцького: науково-практична конференція; 2022 черв. 23-24; Одеса. Одеса; 2022, с. 119. *(Внесок дисертанта – участь в систематизації результатів та їх інтерпретація).*