https://doi.org/10.18524/2077–1746.2023.1(52).284693
УДК 616.33:616.34 + [616.36–008+59.085]

О. А. Макаренко, д.б.н., завідувач кафедри
Т. В. Могилевська, аспірант
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти
вул. Дворянська, 2, 65082, Україна, e-mail: makolga29@gmail.com

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У ТРАВНОМУ ТРАКТІ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ХОЛЕСТАЗОМ КОМПЛЕКСОМ ЛЕКВІН І МІНЕРОЛ

В дослідженні на щурах з хронічним холестазом показано, що зниження антитоксичної функції печінки призвело до розвитку запалення у слизових оболонках порожнини рота, тонкої та товстої кишок, що може викликати погіршення засвоєння поживних речовин. Застосування профілактичного комплексу ефективно усувало встановлені порушення, завдяки компонентам Леквіну (лецитину і кверцетину) та Мінеролу (сорбент та джерело макро- та мікроелементів).

Ключові слова: щурі; холестаз; печінка; слизові оболонки; запалення; профілактика.

В останні роки в Україні та світі суттєво зростає кількість хворих на гепатобіліарну патологію, яка часто ускладнена синдромом холестаза [3]. Хронічний холестаз, який характеризується повним або частковим припиненням надходження жовчі у дванадцятипалу кишку погіршує всмоктування в кишківнику мікро- та макроелементів, жирів та жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) [9]. У дослідженнях А. П. Левицького вказується на зв'язок між порушеннями роботи печінки та розвитком дисбіозу у травному тракті. Печінка є бар'єром на шляху надходження бактерій і токсинів з кишечнику через систему *v. porta* у велике коло кровообігу. Порушення бар'єрної та антитоксичної функцій печінки призводить до транслокації бактерій і токсинів до інших органів і тканин. Не менш важливу роль відіграє жовч, яка за рахунок своїх антимікробних властивостей регулює кишковий мікробіоценоз. Зменшення виділення жовчі у дванадцятипалу кишку зумовлює порушення травлення, за умов недостатнього надходження в організм макро- та мікроелементів, білків та жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), а накопичення токсичних жовчних кислот призводить до посилення процесів перекисного окиснення ліпідів із накопиченням у клітинах надлишкової кількості агресивних перекисів [5, 7, 10].

Досконалне знання механізмів порушень у травному тракті, які викликані зниженням відтоку жовчі, є важливими для розробки ефективної патогенетичної терапії та профілактики цих станів. Як такий профілактичний засіб потен-

© О. А. Макаренко, Т. В. Могилевська, 2023
Ця стаття відкритого доступу на умовах CC BY-NC 4.0

ційно можна розглядати комплекс з гепатопротектору Леквін (виробник НВА «Одеська біотехнологія», Україна) та природного сорбенту Мінерол (виробник НВМП «ГОБОР», Україна). До складу Леквіну входить один із важливих його компонентів – лецитин, який володіє гепатопротекторною, жовчорозріджувальною та антидисбіотичною дією. Другим компонентом Леквіну є біофлавоноїд кверцетин, який характеризується антиоксидантними та протизапальними властивостями [4, 6]. Мінерол являє собою глинистий мінерал монтморіллоніт, до його складу входить понад 70 макро- і мікроелементів (кальцій, кремній, залізо, магній, сірку, марганець, йод, літій, цинк, мідь, хром, селен та ін.) [2].

Мета роботи – дослідити стан слизових оболонок травного тракту щурів на тлі хронічного холестазу та оцінити ефективність профілактики порушень у травному тракті комплексом Мінерол і Леквін.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження проводили на щурах-самцях (n=20) стадного розведення віком 7–8 місяців, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Щурів було розподілено на три групи: 1 група – інтактна (n=6), 2 група – щури, яким моделювали хронічний холестаз (n=7), 3 група – щури, яким на тлі патології холестазу проводили профілактику (n=7). До складу профілактичного комплексу входили гепатопротектор Леквін (500 мг/кг) та природний сорбент Мінерол (1 г/кг).

Патологію холестаза у щурів моделювали шляхом перев'язки загальної жовчної протоки під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) [9]. За добу до проведення операції тварини утримувалися без їжі. Препарати щурам 3-ої групи вводили щоденно перорально вранці натще протягом 4-х місяців.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (внутрішньоочеревно в дозі 20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з магістральних судин. Збирали кров для отримання сироватки, виділяли печінку та слизові оболонки травного тракту. Гомогенати печінки і слизових оболонок готували із розрахунку 50 мг/мл 0,05 М трис-HCl буферу pH 7,6 [8].

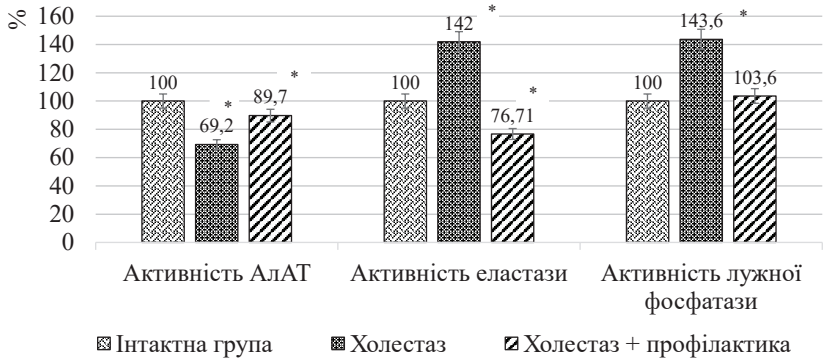
В сироватці крові щурів визначали активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, еластази. У гомогенатах печінки визначали активність еластази, кислої фосфатази та вміст малонового діальдегіду. У слизових оболонках порожнини рота, тонкої і товстої кишки визначали активність еластази, кислої фосфатази та вміст малонового діальдегіду [8].

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [11].

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили за методом Ст'юдента-Фішера, відмінності вважали достовірними при $P < 0,05$. Дані наведено як середнє арифметичне значення та похибка середнього ($M \pm m$) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведеного дослідження наведено на рис. 1–6 у вигляді відсоткових змін від відповідних значень показників у інтактній групі тварин. Результати біохімічного дослідження в сироватці крові щурів з холестазом та після профілактики представлено на рис. 1.



* – відмінності з контролем достовірні, $p < 0,05$; $p < 0,001$

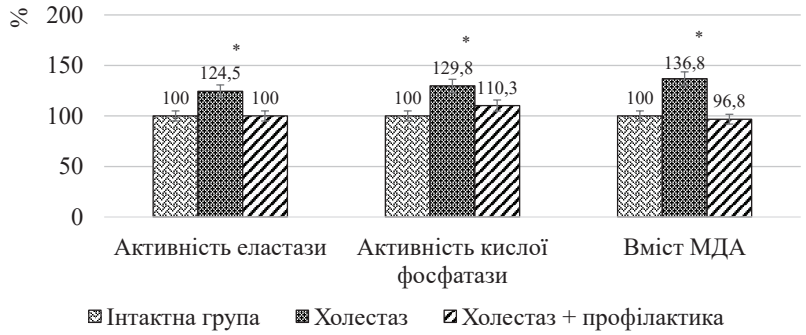
Рис. 1. Біохімічні показники сироватки крові щурів з холестазом та після профілактики Леквіном і Мінеролом

Моделювання хронічного холестазу у щурів призвело до зниження активності аланінамінотрансферази (АлАТ) на 30,8% ($p < 0,001$) у сироватці крові, що вказує на пошкодження гепатоцитів і зниження їх функціональної активності в умовах тривалого холестазу. Проведення профілактики комплексом препаратів Мінерол і Леквін підвищувало активність АлАТ в сироватці крові щурів 3-ої групи, хоча не до нормального рівня ($p < 0,05$).

Моделювання хронічного холестазу призводило до генералізованого запалення, на що вказує достовірне зростання у сироватці крові щурів 2-ої групи активності еластази на 42,0% ($p < 0,001$). Після введення профілактичних препаратів щурам 3-ої групи активність еластази значно знижувалась – на 23,3% порівняно з її рівнем у контрольній групі ($p < 0,001$).

Провідною ознакою розвитку патології холестазу є підвищення активності ферменту лужної фосфатази. Так, активність даного ферменту у сироватці крові щурів 2-ої групи, яким моделювали хронічний холестаз, зростала на 43,6% порівняно з інтактною групою ($p < 0,001$). Достовірне зростання даного ферменту свідчить про порушення відтоку жовчі у щурів, тим самим підтверджує наявність відтворення моделі холестазу. У сироватці крові 3-ої групи щурів активність лужної фосфатази була підвищена лише на 3,6% та не відрізнялась від цього показника у групі контролю ($p > 0,5$, рис. 1).

Нашими дослідженнями було встановлено розвиток запалення та ушкодження клітин печінки на тлі патології хронічного холестазу (рис. 2).



* – відмінності з контролем достовірні, p < 0,001; p < 0,01

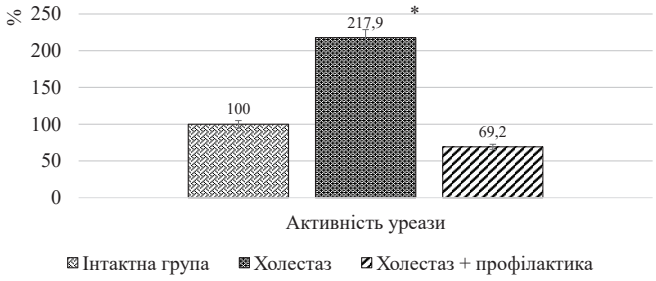
Рис. 2. Біохімічні показники стану печінки у щурів на тлі холестазу та після профілактики Леквіном і Мінеролом

У гомогенатах печінки щурів 2-ої групи моделювання хронічного холестазу призводило до підвищення активності ферментів еластази і кислої фосфатази на 24,5% і 29,8%, відповідно (p < 0,01), що свідчить про підвищення проникності мембран гепатоцитів та їх руйнування. Введення щурам 3-ої групи профілактичного комплексу сприяло зниженню активності еластази і кислої фосфатази та повернення їх до меж значень інтактної групи (p > 0,5; p > 0,1). Пошкодження клітин печінки у щурів з холестазом підтверджує зростання рівня малонового діальдегіду 36,8% (p < 0,001). Тобто, моделювання хронічного холестазу викликало інтенсифікацію перекисного окиснення ліпідів в печінці щурів. Профілактика препаратами Леквін і Мінерол відновлювала вміст малонового діальдегіду на рівні, відповідному до значень контролю (p > 0,5). На тлі розвитку запалення в печінці та деструкції її клітин у щурів з холестазом нами було встановлено зниження антитоксичної функції печінки. На це вказувало збільшення активності ферменту уреази в печінці щурів 2-ої групи більш ніж у 2 рази (p < 0,001). Застосування препаратів профілактики ефективно запобігало підвищенню активності уреази в печінці щурів 3-ої групи, рівень якої майже відповідав значенням інтактних тварин (p > 0,1, рис. 3).

Зниження антитоксичної і бар'єрної функції печінки на тлі патології хронічного холестазу призводило до розвитку запалення у травному тракті щурів та порушення процесів травлення у ньому.

На рисунку 4 представлено дані щодо стану слизової оболонки порожнини рота у щурів з холестазом та після профілактики.

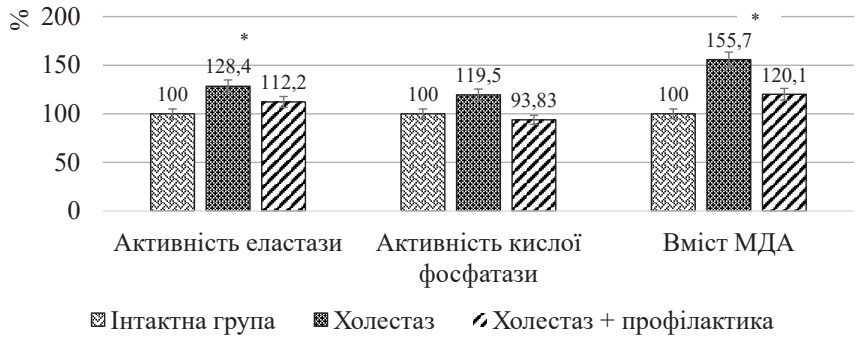
При холестазі спостерігали ознаки запалення у слизовій оболонці порожнини рота щурів, що підтверджувалось збільшенням маркерів: активність еластази була збільшеною на 28,4% (p < 0,05), а активність кислої фосфатази – на 19,5% (при p > 0,2). Проведені дослідження також показали, що в умовах моде-



* – відмінності з контролем достовірні, p < 0,001

Рис. 3. Активність уреази у щурів з хронічним холестазом та на тлі профілактики комплексом Леквін і Мінерол

лювання хронічного холестазу спостерігалась активація процесів перекисного окиснення ліпідів у досліджуваній слизовій оболонці порожнині рота тварин 2-ої групи щурів, що підтверджується достовірним підвищенням вмісту малонового діальдегіду на 55,7% ($p < 0,05$). Профілактичний комплекс знижував показники запалення у досліджуваній слизовій щурів та наближав їх значення до меж інтактної групи (рис. 4).



* – відмінності з контролем достовірні, p < 0,05

Рис. 4. Біохімічні показники запалення у слизовій оболонці порожнини рота щурів з холестазом та після профілактики Леквіном і Мінеролом

Суттєві зміни у показниках запалення відбувались у слизовій оболонці тонкої кишки щурів на тлі розвитку холестаза (рис. 5).

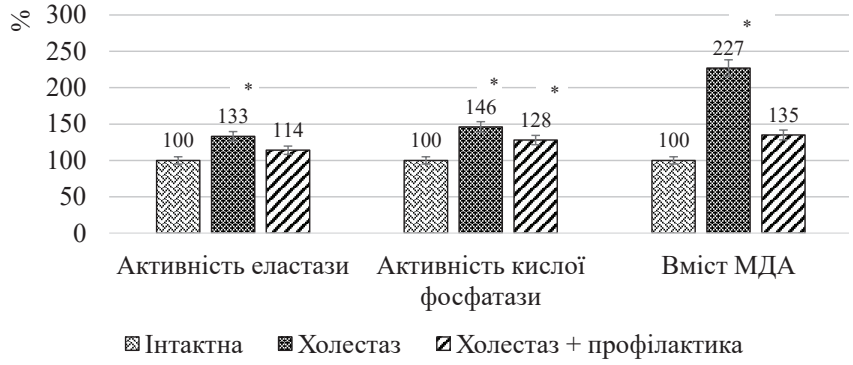
Як видно із даних, що наведено на рис. 5, хронічний холестаз призводив до суттєвого підвищення активності еластази (на 41,1%; $p < 0,001$) та рівня малонового діальдегіду (на 63,4%; $p < 0,02$), тоді як активність кислої фосфатази

*– відмінності з контролем достовірні, $p < 0,001$; $p < 0,02$

Рис. 5. Стан слизової оболонки тонкої кишки щурів на тлі холестазу та після проведення профілактики Леквіном і Мінеролом

підвищувалась на 19,3% ($p < 0,001$) у слизовій оболонці тонкої кишки щурів. Досліджувані біохімічні зміни у слизовій оболонці тонкої кишки щурів з холестазом свідчать про розвиток запальних процесів та посилення перекисного окиснення ліпідів у цьому відділу травного тракту. Застосування профілактичного комплексу зменшувало ознаки запалення, але все ж таки показники активності еластази і кислої фосфатази були дещо підвищені (на 10% і 4,0%; $p > 0,2–0,5$, відповідно). Рівень малонового діальдегіду на тлі профілактики знижувався, його значення становили навіть нижче від контролю.

Результати дослідження стану слизової оболонки товстого кишечнику щурів на тлі моделювання патології холестазу та профілактики наведено на рис. 6.



*– відмінності з контролем достовірні, $p < 0,005–0,02$

Рис. 6. Стан слизової оболонки товстого кишечнику у щурів на тлі хронічного холестазу та після профілактики Леквіном і Мінеролом

Найбільш суттєвих змін у слизовій оболонці товстого кишечнику зазнавав малоновий діальдегід, рівень якого суттєво зріс у 2,3 рази ($p < 0,005$). Це означає, що моделювання хронічного холестаза сприяло посиленню вільнорадикального окиснення та виникнення оксидативного стресу у слизовій оболонці даного відділу травного тракту щурів. Дещо менших змін зазнавали еластаза та кисла фосфатаза, активність яких зростала на 33,0% ($p < 0,01$) і 46% ($p < 0,002$), відповідно. Профілактичний комплекс Мінеролу і Леквіну покращував стан слизової оболонки товстого кишечнику за рахунок своїх властивостей, наближуючи активність еластази до рівня контрольних значень ($p > 0,2$), при цьому активність кислої фосфатази не зазнала істотних змін ($p < 0,05$), а рівень малонового діальдегіду наближався до значень контрольних тварин ($p > 0,5$).

Отже, моделювання хронічного холестазу у щурів призводило до виникнення у печінці запалення, посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, що призводило до руйнування її клітин і паренхіматозного ураження та порушення однієї з головних функцій печінки – антитоксичної. На тлі зниження антитоксичної функції печінки розвивались запальні явища у слизових оболонках порожнини рота, тонкої та товстої кишок.

Встановленні розлади можуть бути пов'язані із порушенням відтоку жовчі, яка володіє антимікробними властивостями та накопиченням токсичних жовчних кислот. Це зумовлює розвиток запалення та посилення процесів вільнорадикального окиснення, на тлі чого порушуються процеси всмоктування і перетравлювання необхідних макро- і мікроелементів, жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K).

Застосування препаратів Мінерол і Леквін ефективно усувало встановлені порушення у щурів на тлі розвитку патології холестазу. Ефективність даного комплексу проявилася завдяки його компонентам: лецитину і кверцетину, які володіють гепатопротекторними, антиоксидантними, протизапальними та жовчорозріджувальними властивостями, що у поєднанні з сорбентом Мінерол, дозволило зберегти антитоксичну функцію печінки та підтримати її метаболічні функції в межах норми. Проведені дослідження можуть бути основою для застосування запропонованих препаратів профілактичного комплексу у клініці лікування та профілактики холестазу.

Висновки

1. Встановлено паренхіматозне ураження печінки щурів з холестазом по зниженню в сироватці крові активності аланінамінотрансферази на 30,8%, зростанню активності еластази на 42,0% та активності лужної фосфатази на 43,6%.

2. Хронічний холестаз у щурів призводив до розвитку запальних процесів у печінці: підвищення активності еластази на 24,5%, активності кислої фос-

фатази на 29,8%, рівня малонового діальдегіду на 36,8% поряд зі зниженням антитоксичної функції печінки: збільшення активності уреази 2,2 рази.

3. На тлі хронічного холестазу у щурів встановлено розвиток запалення у слизових оболонках травного тракту: збільшення активності еластази на 28,4–41,1%, активності кислої фосфатази на 19,3–46,0% та вмісту малонового діальдегіду на 55,7–127,0%.

4. Застосування профілактичного комплексу Леквін і Мінерол в умовах хронічного холестазу у щурів запобігало руйнуванню гепатоцитів (відновлювання активності аланінамінотрансферази), розвитку холестатичних явищ (зменшення активності лужної фосфатази), покращувало антитоксичну функцію печінки (зниження активності уреази), ефективно попереджувало запальні процеси (зниження активності еластази, кислої фосфатази у сироватці, печінці та слизових оболонках кишечнику), активацію пероксидації ліпідів у слизових оболонках травного тракту тварин (зменшення вмісту малонового діальдегіду).

Стаття надійшла до редакції 15.07.2023

Список використаної літератури

1. Бахрушин В. Є. Методи аналізу даних: навчальний посібник для студентів. Запоріжжя: КПУ, 2011. 268 с.
2. Борисенко Л., Стародубцев Е. Формула здоровья: Киев., 2013. 56 с.
3. Галей М. М., Дзюбановський І. Я., Марчук І. П. Оцінка доцільності симультанних лапароскопічних втручань для лікування захворювань гепатобіліарної системи. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2020. Т. 24, № 3. С. 418–424.
4. Зубачик В.М., Фурдичко А.І., Борис Г.З., Скиба В.Я., Макаренко О.А. Пародонтопротекторна ефективність антидисбіотичного гепатопротектора «Леквін» у хворих на гепатобіліарну патологію. *Вісник стоматології*. 2017. № 4 (101). С. 26–29.
5. Левицький А. П., Дем'яненко С. А., Цісельскій Ю. В. Антимікробна функція печінки. Одеса: КП ОГТ., 2011. 141 с.
6. Левицкий А.П., Бочаров А. В., Макаренко О. А., Селиванская И. А. Мукозопротекторное действие на кишечник крыс фитопрепарата «Леквин» при неалкогольном стеатогепатите. *Фітотерапия. Часопис*. 2016. № 1. С. 30–33.
7. Левицкий А.П., Макаренко О. А., Майкова А. В., Коломийчук Т. В., Павличенко О. Д. Активность лизоцима в печени и дисбиоз толстой кишки после экспериментальной антибиотикотерапии. *Scientific Journal "ScienceRise: Biological Science"*. 2017. № 5(8). С. 7–11. DOI: 10.15587/2519–8025.2017.113060.
8. Методи дослідження стану кишечнику та кісток у лабораторних щурів. Довідник / О. А. Макаренко, Л. М. Хромагіна, І. В. Ходаков, Г. В. Майкова, Л. М. Мудрик, В. В. Кіка, Т. В. Могілевська. Одеса: Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2022. 81 с.
9. Міщенко О. Я., Юрченко К. Ю., Кириченко І. В. Аналіз експериментальних моделей холестазу та механізми їх розвитку. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: тези доп. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 158–159.
10. Makarenko O. A., Levitsky A. P., Bocharov A. V. Lipopolisacharid disrupts the function of the liver in dysbiosis. *Journal of Education, Health and Sport.* 2018. Vol. 8(10). P. 405–411. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2334038.
11. European convention for the protection of vertebrale animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg.Council of Europe, 1986. № 123. 51 p.

О. А. Макаренко, Т. В. Могилевська
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти
вул. Дворянська, 2, 65082, Україна, e-mail: makolga29@gmail.com

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У ТРАВНОМУ ТРАКТІ ЩУРІВ З ХРОНІЧНИМ ХОЛЕСТАЗОМ КОМПЛЕКСОМ ЛЕКВІН І МІНЕРОЛ

Резюме

Проблема. Повне або часткове припинення надходження жовчі у дванадцятипалу кишку при холестазі не тільки погіршує всмоктування мікро- та макроелементів, жирів та жиророзчинних вітамінів у кишківнику, а і порушує мікробіоценоз у слизових оболонках травного тракту. Знання механізмів розладів у травному тракті, що викликані зниженням відтоку жовчі, є важливими для розробки ефективної патогенетичної терапії. Як такий профілактичний засіб можна розглядати препарат Леквін (лецитин та кверцетин), а також природний сорбент Мінерол.

Мета. Дослідити стан слизових оболонок травного тракту щурів на тлі хронічного холестазу та оцінити ефективність профілактики комплексом Мінерол і Леквін.

Методика. Дослідження проводили на щурах, яких розподілили на три групи: 1 група – інтактна, 2 група – щури, яким моделювали хронічний холестаз, 3 група – щури, яким на тлі холестазу вводили Леквін (500 мг/кг) та Мінерол (1 г/кг). Холестаз у щурів моделювали шляхом перев'язки загальної жовчної протоки під тіопенталовим наркозом. Препарати щурам 3-ої групи вводили щоденно перорально вранці натще на протязі 4-х місяців. Біохімічні дослідження проводили у сироватці крові (активність лужної фосфатази, аланінамінотрансферази, еластази), печінці (активність еластази, кислої фосфатази та вміст малонового діальдегіду) та слизових оболонках порожнини рота, тонкої і товстої кишки (активність еластази, кислої фосфатази та вміст малонового діальдегіду). Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили за методом Ст'юдента-Фішера.

Основні результати. Проведені дослідження встановили паренхіматозне ураження печінки та явища холестазу у щурів з перев'язкою загальної жовчної протоки, що підтверджено зниженням активності аланінамінотрансферази на 30,8% на тлі зростання активності еластази на 42,0% та активності лужної фосфатази на 43,6% в сироватці крові тварин. Хронічний холестаз у щурів призводив до розвитку запальних процесів у печінці: відбувалось підвищення активності еластази на 24,5%, активності кислої фосфатази на 29,8%, рівня малонового діальдегіду на 36,8% поряд зі зниженням антитоксичної функції печінки: відбувалось збільшення активності уреази 2,2 рази. Хронічний холестаз у щурів викликав розвиток запалення у слизових оболонках травного тракту: відбувалось збільшення активності еластази на 28,4–41,1%, активності кислої фосфатази на 19,3–45,6% та вмісту малонового діальдегіду на 55,7–127,0%. Щоденне профілактичне застосування комплексу препаратів Леквін і Мінерол в умовах хронічного холестазу у щурів запобігало руйнуванню гепатоцитів, розвитку холестатичних явищ, покращувало антитоксич-

ну функцію печінки, ефективно попереджувало запальні процеси, активацію пероксидації ліпідів у слизових оболонках травного тракту тварин.
Висновки. Встановленні розлади у слизових оболонках травного тракту щурів з холестазом викликані насамперед зниженням відтоку жовчі, яка має антимікробні властивості, внаслідок чого накопичуються токсичні жовчні кислоти у паренхімі печінки поряд з порушенням антитоксичної функції печінки. Профілактична ефективність препаратів проявилася завдяки гепатопротекторної, антиоксидантної, протизапальної та жовчорозріджувальної дії лецитину і кверцетину, що у поєднанні з сорбційними властивостями Мінеролу дозволило підтримати антитоксичну функцію печінки та її метаболічні функції в межах норми. Проведені дослідження можуть бути основою для застосування запропонованих препаратів у клініці лікування та профілактики холестазу.

Ключові слова: щурі; холестаз; печінка; слизові оболонки; запалення; профілактика.

O. A. Makarenko, T. V. Mohylevska
Odesa I. I. Mechnikov National University, Department of Physiology, Human Health and Safety and Natural Science Education, 2 Dvoryans'ka St., Odesa, 65082, Ukraine, e-mail: makolga29@gmail.com

CORRECTION OF DISORDERS IN THE DIGESTIVE TRACT OF RATS WITH CHRONIC COLESTASIS WITH THE LEQUIN AND MINERAL COMPLEX

Abstract
Problem. Complete or partial cessation of the flow of bile into the duodenum during cholestasis not only impairs the absorption of micro- and macroelements, fats and fat-soluble vitamins in the intestine, but also disrupts the microbiocenosis in the mucous membranes of the digestive tract. Knowledge of the mechanisms of disorders in the digestive tract caused by a decrease in the outflow of bile is important for the development of effective pathogenetic therapy. The drug Lequin (lecithin and quercetin), as well as the natural sorbent Mineralol, can be considered as such a preventive agent.
Aim. To investigate the condition of the mucous membranes of the digestive tract of rats against the background of chronic cholestasis and to evaluate the effectiveness of prevention with the Mineralol and Lequin complex.
Methods. The research was carried out on rats, which were divided into three groups: 1 group – intact, 2 group – rats that were modeled chronic cholestasis, 3 group – rats that were injected with Lequin (500 mg/kg) and Mineral (1 g/kg) against the background of cholestasis). Cholestasis in rats was modeled by ligation of the common bile duct under thiopental anesthesia. The drugs were administered orally to the rats of the 3rd group daily in the morning on an empty stomach for 4 months. Biochemical studies were carried out in blood serum (alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, elastase activity), liver (elastase, acid phosphatase activity and malondialdehyde content) and mucous membranes of the oral cavity, small and

large intestine (elastase, acid phosphatase activity and malondialdehyde content). Statistical processing of the research results was carried out using the Student-Fisher method.

The main results. The conducted studies established liver parenchymal damage and cholestasis phenomena in rats with ligation of the common bile duct, which was confirmed by a decrease in alanine aminotransferase activity by 30.8% against the background of an increase in elastase activity by 42.0% and alkaline phosphatase activity by 43.6% in animal blood serum. Chronic cholestasis in rats led to the development of inflammatory processes in the liver: an increase in the activity of elastase by 24.5%, the activity of acid phosphatase by 29.8%, the level of malondialdehyde by 36.8%, along with a decrease in the antitoxic function of the liver: an increase in the activity of urease 2.2 times. Chronic cholestasis in rats caused the development of inflammation in the mucous membranes of the digestive tract: an increase in elastase activity by 28.4–41.1%, acid phosphatase activity by 19.3–45.6%, and malondialdehyde content by 55.7–127.0%. Daily prophylactic use of a complex of Lequin and Mineral drugs in conditions of chronic cholestasis in rats prevented the destruction of hepatocytes, the development of cholestatic phenomena, improved the antitoxic function of the liver, effectively prevented inflammatory processes, and the activation of lipid peroxidation in the mucous membranes of the digestive tract of animals.

Conclusions. Established disorders in the mucous membranes of the digestive tract of rats with cholestasis are primarily caused by a decrease in the outflow of bile, which has antimicrobial properties, as a result of which toxic bile acids accumulate in the liver parenchyma along with a violation of the antitoxic function of the liver. The preventive effectiveness of the drugs was manifested due to the hepatoprotective, antioxidant, anti-inflammatory and choleretic effects of lecithin and quercetin, which, in combination with the sorption properties of Mineralol, made it possible to support the antitoxic function of the liver and its metabolic functions within normal limits. The conducted studies can be the basis for the use of the proposed drugs in the clinic for the treatment and prevention of cholestasis.

Key words: rats; cholestasis; liver; mucous membranes; inflammation; prevention

References

1. Bahrushin V. Ye. «Methods of data analysis. Study guide for students». (2011) [«Metodi analizu danih. Navchalnij posibnik dlya studentiv»], Zaporizhzhya: KPU, p 268.
2. Borysenko L., Starodubtsev E. (2015) *Health formula* [Formula zdorovia], Kiev, 56 p.
3. Galej M.M., Dzyubanovskij I. Ya., Marchuk I.P. (2020) «Evaluation of the expediency of simultaneous laparoscopic interventions for the treatment of diseases of the hepatobiliary system» [«Ocinka docilnosti simultannih laparoskopichnih vtruchan dlya likuvannya zahvoryuvan gepatobiliarnoyi sistemi»], *Visnik Vinnickogo nacionalnogo medichnogo universitetu*, 24, 3, pp 418–424.
4. Zubachik V.M., Furdichko A.I., Boris G.Z., Skiba V. Ya., Makarenko O.A. (2017) «Periodontoprotective effectiveness of antidysbiotic hepatoprotector «Lequin» in patients with hepatobiliary pathology» [«Parodontoprotektorna efektivnist antidisbiotichnogo gepatoprotektora «Lekvin» u hvorih na gepatobiliarnu patologiyu»], *Visnik stomatologiyi*, 4 (101), pp 26–29.
5. A.P. Levickij., S.A. Dem'yanenko., Yu. V. Ciselskij. (2011) «Antimicrobial function of the liver» [«Antimikrobna funkciya pechinki»], Odesa: KP OGT, p 141.
6. Levickij A.P., Bocharov A.V., Makarenko O.A., Selivanskaya I.A. (2016) «The mucosal protective effect of the phytopreparation «Lekvin» on the intestines of rats in non-alcoholic steatohepatitis» [«Mukozoprotektornoe dejstvie na kishechnik krys fitopreparata «Lekvin» pri nealkogolnom steatogepatite»], *Fitoterapiya. Chasopis*, 1, pp 30–33.

7. Levickij A.P., Makarenko O.A., Majkova A.V., Kolomijchuk T.V., Pavlichenko O.D. (2017) «Liver lysozyme activity and colon dysbiosis after experimental antibiotic therapy» [«Aktivnost lizocima v pecheni i disbioz tolstoj kishki posle eksperimentalnoj antibiotikoterapii»], *Scientific Journal "ScienceRise: Biological Science"*, 5 (8), pp 7–11. DOI: 10.15587/2519–8025.2017.113060.
8. Makarenko O. A., Khromagina L.M., Khodakov I.V., Maykova G.V., Mudrik L.M., Kika V.V., Mogilevs`ka T. V. (2022) «Research methods for the state of intestines and bones in laboratory rats. Manuals» [«Metody doslidzhennia stanu kishechnyku ta kistok u laboratornykh shchuriv. Dovidnyk»], Odesa: S.L. Nazarchuk, p 81.
9. Mishchenko O. Ya., Yurchenko K. Yu., Kyrychenko I.V. (2018) «Analysis of experimental models of cholestasis and mechanisms of their development», Mechanisms of development of pathological processes and diseases and their pharmacological correction: theses of the add. And science. – practice. internet conf. from mezhnar. participation [«Analiz eksperymentalnykh modelei kholestazu ta mekhanizmy yikh rozvytku» Mekhanizmy rozvytku patolohichnykh protsesiv i khvorob ta yikhnia farmakolohichna korektsiia: tezy dop. I nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. Uchastiu], Kharkiv, 18 Octob, Kh.: NFaU, pp158–159.
10. Makarenko O. A., Levitsky A.P., Bocharov A.V. (2018) «Lipopolisacharid disrupts the function of the liver in dysbiosis» [Lipopolisaharid porushuye funkciyu pechinki pri disbakteriozi], *Journal of Education, Health and Sport*, 8(10), pp 405–411. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2334038.
11. European convention for the protection of vertebrale animals used for experimental and other scientific purposes (1986), Strasburg.Council of Europe, 123, 51 p.