

[https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.2\(53\).293003](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.2(53).293003)

УДК: 591.1:616-092.9:612.621.31

**О. С. Сідлецький**<sup>1</sup>, аспірант

**О. А. Макаренко**<sup>1,2</sup>, д.б.н., с.н.с.

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, вул. Дворянська, 2, 65082, Україна, e-mail: abcd35133@gmail.com

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії» НАМН України, Рішельєвська, 11, Одеса 65026, Україна, e-mail: flavan.ua@gmail.com

## **АНТИОКСИДАНТНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ З КВЕРЦЕТИНОМ У ОВАРІОЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ**

Проведено дослідження щодо впливу оваріоектомії та неповноцінної за кальцієвим та білковим складом дієти на окремі показники антиоксидантно-прооксидантної системи організму щурів, а також визначення антиоксидантної ефективності профілактичного комплексу на основі кверцетину, вітамінів, макро- і мікроелементів у оваріоектомованих самок з аліментарним дефіцитом білка і кальцію. З'ясовано, що за умови патології відбувалось пригнічення антиоксидантної системи захисту на тлі активації перекісного окиснення ліпідів. Застосування комплексу біологічно активних речовин ефективно попереджувало встановлені порушення.

**Ключові слова:** оваріоектомія; дефіцит білка і кальцію; кверцетин; вітаміни; мінерали; антиоксидантна та прооксидантна системи

Рання менопауза, яка характеризується припиненням менструальної функції до 40 років та супроводжується зменшенням рівня естрогенів в організмі (гіпоестрогенією) є однією з актуальних проблем для сучасної медицини.

У світі, раннє припинення менструальної функції до 45 років в середньому спостерігають у 5% жінок, до 40 років у 1%, від 30 до 40 років в однієї з тисячі, до 30 років в однієї з десяти тисяч [1]. Останніми десятиріччями відбувається збільшення частоти ранньої менопаузи через поширення хіміотерапії та інших видів медичного втручання (хірургічні операції на матці та яєчниках, застосування комбінованих гормональних контрацептивів), через забруднення навколишнього середовища бісфенолом А, який зустрічається у складі пластмас та пестицидами. Передчасне припинення менструальної функції також може бути наслідком перенесеного посттравматичного стресового розладу, що є на часним, через бойові дії на території України [1, 3, 12, 14].

Гіпоестрогенія здатна зумовлювати патологію практично всіх систем організму, але найбільш вираженими є розлади серцево-судинної системи, що разом із порушенням ліпідного обміну спричинює розвиток атеросклерозу;

розлади нервової системи, із супутньої депресією та погіршенням пам'яті; сухість шкіри та слизових оболонок, в тому числі повік та статевих органів. Характерним є ураження кісткової тканини, внаслідок чого розвиваються процеси остеодистрофії та остеопороз, а в ділянці щелеп, яка є дуже чутливою до порушень рівноваги між резорбцією кістки та її відновленням – пародонтит. Перелічені стани супроводжуються запальними процесами у тканинах та пригніченням системи антиоксидантного захисту [1,9,17].

Відомо, що патологія одного органу буде так чи інакше впливати на весь організм, особливо це відноситься до хвороб, які зумовлені дисфункцією ендокринної системи, що є підґрунтям для комплексного підходу до лікування та профілактики ускладнень даних патологій.

Комплексний підхід при гіпоестрогенних станах обов'язково повинен включати препарати, що містять естрогени, тобто замісну гормональну терапію (ЗГТ), але, незважаючи на високу ефективність, вона тягне за собою низку побічних ефектів: алергічні реакції, порушення в роботі ендокринних залоз, добро- та злоякісні процеси. Також її не можна застосовувати для профілактики у пацієнтів з групи ризику та у перменопаузальному віці, оскільки патологія, як така в них ще не настала. Якісною альтернативою та доповненням ЗГТ можна розглядати прийом флавоноїдів, таких як кверцетин, що здійснюють естрогеноподібну дію та майже не мають вираженої побічної дії при тривалому застосуванні, але при цьому доволі ефективні, особливо в комплексі з вітамінами, макро- та мікроелементами [2, 8].

У зв'язку зі сказаним, **метою даної роботи** стало встановлення антиоксидантної ефективності комплексу біологічно активних речовин з кверцетином на стан антиоксидантно-прооксидантної системи (каталаза, малоновий діальдегід, антиоксидантно-прооксидантний індекс) у крові, травному тракті і щелепах самок щурів після оваріоектомії в поєднанні з неповноцінним раціоном.

### Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 24 самках щурів лінії Вістар віком 2,5 місяців та середньою масою  $117 \pm 5,9$  г, яких поділили на 3 групи (по 8 в кожній): 1 – інтактні тварини; 2 – тварини, яким моделювали хірургічну менопаузу шляхом оваріоектомії та утримували на неповноцінній за складом дієті; 3 – тварини, яким на тлі оваріоектомії профілактично вводили комплекс кверцетину, вітамінів, макро- і мікроелементів у дозі 500 мг/кг.

Оваріоектомію здійснювали в асептичних умовах під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом розкриття черевної порожнини та видалення обох яєчників. Далі цих тварин годували неповноцінним за вмістом кальцію та білка раціоном протягом 4 місяців. Неповноцінна дієта складалася з кукурудзяної крупи, буряка, гарбуза, яблук у кількості, що відповідала вмісту 10–15 мг кальцію та 3–4 г білка на 100 г тварин [7].

Компоненти комплексу змішували у таких кількостях: кверцетин («Квертин» Борщагівський ХФЗ) – 500 мг; цитрат кальцію з раковин чорноморських устриць (лабораторний зразок власної технології) – 1500 мг; вітамін D<sub>3</sub> («Олідетрим Кідс краплі оральні» МЕДАНА ФАРМА АО, Польща) – 300 МО; селен («Селен активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна) – 500 мг; мідь («Мідь активна», ТОВ «Еліт-фарм», Україна, Дніпро) – 750 мг; цинк («Цинк активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро, Україна) – 500 мг; магній («Магній активний», ТОВ «Еліт-фарм», Україна, Дніпро) – 1500 мг; марганець («Марганець активний», ТОВ «Еліт-фарм», м. Дніпро Україна,) – 750 мг; вітамін С («Київський вітамінний завод» ПАТ, м. Київ, Україна) – 500 мг. Дози вітамінів та мінералів відповідали фізіологічній потребі тварин в умовах аліментарного дефіциту білка та кальцію [10]. Комплекс препаратів вводили щурам 3-ої групи перорально, щоденно зранку у вигляді суспензії. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились у стандартних умовах виварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [11].

Через 4 місяці тварин виводили з експерименту. В сироватці крові, гомогенатах слизових оболонок травного тракту (20 мг/мл 0,05 М буфера трис-НСІ, рН 7,5), печінки (50 мг/мл 0,05 М буфера трис-НСІ, рН 7,5), альвеолярного відростку щелеп (75 мг/мл 0,01 М цитратного буфера, рН 6,1) визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), активність каталази та розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [7].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою коефіцієнта Стьюдента у програмі Microsoft Excel 2019.

### Результати досліджень та їх обговорення

У таблиці 1 представлені результати дослідження активності каталази. Каталаза відноситься до антиоксидантних ферментів і руйнує перекис водню, що утворюється в реакції знешкодження супероксиданіону при багатьох патологічних процесах, тобто бере участь у інактивації активних форм кисню після супероксиддисмутази. Як можна побачити з наведених у таблиці 1 результатів, активність каталази з високим ступенем достовірності знижувалася у щурів другої групи, майже в усіх тканинах, окрім сироватки крові та альвеолярного відростку. Так, у самок тварин, після оваріоектомії та отримання неповноцінної дісти, зменшення активності каталази відносно інтактної групи склало у слизовій оболонці порожнини рота (СОПР) 5,61% (хоча –  $p \geq 0,1$ ); у слизовій оболонці шлунку – 38,49% ( $p \leq 0,001$ ), у слизовій оболонці тонкої кишки – 30,08% ( $p \leq 0,01$ ), у слизовій оболонці товстої кишки – 36,45% ( $p \leq 0,001$ ), у печінці – 7,6% ( $p \leq 0,001$ ). При цьому, активність каталази у сироватці крові та альвеолярному відростку щелеп у тварин з патологією, навпаки, збільшувалась на 10,19% та 10,78% відповідно ( $p \leq 0,001$ ; табл. 1).

Показники активності каталази у щурів третьої групи, яким надавали профілактичний комплекс, були вищими, ніж у другій групі, а у деяких випадках, вищими, ніж у контролі (табл. 1). Так, після введення оваріоектомованим щурам комплексу мінералів та вітамінів активність каталази у сироватці крові збільшилася на 6,16% ( $p_1 \leq 0,001$ ), у СОПР – на 11,43% ( $p_1 \leq 0,002$ ), у слизовій оболонці шлунку – на 23,05% ( $p_1 \leq 0,002$ ), у слизовій оболонці тонкої кишки – на 11,47% (хоча  $p_1 \geq 0,2$ ), у слизовій оболонці товстої кишки – на 40,8% ( $p_1 \leq 0,002$ ), у печінці – на 5,63% ( $p_1 \leq 0,005$ ), у кістковій тканині альвеолярного відростку – на 7,52% ( $p_1 \geq 0,1$ ). Таким чином, застосування профілактичного комплексу на основі флаваноїду кверцетину, цитрату кальцію, мінералів і вітамінів у самок щурів в умовах дефіциту естрогенів та аліментарного білка і кальцію сприяло активації антиоксидантної системи організму.

Таблиця 1

**Активність каталази у сироватці крові, слизових оболонках травного тракту, печінці та шелепі оваріоектомованих самок щурів з аліментарним дефіцитом білка і кальцію та після введення комплексу вітамінів і мінералів**

Тканина \ Група	Інтактна	Оваріоектомія + неповноцінна дієта	Оваріоектомія + неповноцінна дієта + комплекс
Сироватка крові, мкат/л	0,324±0,003	0,357±0,003 $p \leq 0,001$	0,379±0,004 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$
Слизова оболонка порожнини рота (СОПР), мкат/кг	9,45±0,22	8,92±0,21 $p \geq 0,1$	9,94±0,13 $p \geq 0,05$ $p_1 \leq 0,002$
Слизова оболонка шлунку, мкат/кг	5,43±0,20	3,34±0,18 $p \leq 0,001$	4,11±0,19 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,002$
Слизова оболонка тонкої кишки, мкат/кг	3,99±0,26	2,79±0,29 $p \leq 0,01$	3,11±0,20 $p \leq 0,02$ $p_1 \geq 0,2$
Слизова оболонка товстої кишки, мкат/кг	5,13±0,32	3,26±0,18 $p \leq 0,001$	4,59±0,21 $p \geq 0,1$ $p_1 \leq 0,001$
Печінка, мкат/кг	4,61±0,02	4,26±0,04 $p \leq 0,001$	4,50±0,05 $p \geq 0,05$ $p_1 \leq 0,005$
Кісткова тканина альвеолярного відростку шелеп, мкат/кг	2,04±0,03	2,26±0,04 $p \leq 0,001$	2,43±0,09 $p \leq 0,002$ $p_1 \geq 0,1$

Примітка:  $p$  – достовірність відмінностей від показника інтактної контрольної групи,  
 $p_1$  – достовірність відмінностей від показника другої групи.

Отримані результати свідчать про посилення прооксидантних процесів у травному тракті самок щурів, яким провели оваріоектомію та утримували на раціоні збідненому за кальцієм та білком. Статистично значуще підвищення

активності каталази у сироватці крові та кісткової тканини щелеп щурів з патологією може говорити про компенсаторну активацію другого етапу руйнування активних форм кисню. За виснаженням (зниженням) активності каталази в слизових оболонках можна припустити, що антиоксидантна система травного тракту щурів більш уразлива в умовах дефіциту естрогенів, білка та кальцію. У той же час фермент антиоксидантного захисту каталаза кісткової тканини та крові оваріоектомованих самок знаходився у стані компенсаторної активації, що свідчить про потужність антиоксидантного захисту крові і кісток.

Одним із найважливіших індикаторів активізації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є збільшення вмісту малонового діальдегіду (МДА) у тканинах. З таблиці 2 можна побачити, що активність даної сполуки збільшувалась у всіх тканинах щурів з патологією.

Таблиця 2

**Вміст малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові, слизових оболонках травного тракту, печінці та щелепі оваріоектомованих самок щурів з аліментарним дефіцитом білка і кальцію та після введення комплексу вітамінів і мінералів**

Тканина \ Група	Інтактна	Оваріоектомія + неповноцінна дієта	Оваріоектомія + неповноцінна дієта + комплекс
Сироватка, ммоль/л	0,423±0,015	0,558±0,027 p ≤ 0,001	0,461±0,020 p ≥ 0,1 p <sub>1</sub> ≤ 0,02
Слизова оболонка порожнини рота (СОПР), ммоль/кг	15,71±1,14	19,76±1,42 p ≤ 0,05	15,71±1,22 p ≥ 0,5 p <sub>1</sub> ≤ 0,05
Слизова оболонка шлунку, ммоль/кг	10,12±0,52	14,24±0,87 p ≤ 0,002	10,96±0,48 p ≥ 0,2 p <sub>1</sub> ≤ 0,01
Слизова оболонка тонкої кишки, ммоль/кг	7,66±0,44	9,68±0,86 p ≥ 0,05	7,69±0,64 p ≥ 0,5 p <sub>1</sub> ≥ 0,1
Слизова оболонка товстої кишки, ммоль/кг	8,36±0,54	11,34±0,62 p ≤ 0,005	8,84±0,56 p ≥ 0,5 p <sub>1</sub> ≤ 0,01
Печінка, ммоль/кг	25,64±1,06	38,46±1,01 p ≤ 0,001	31,60±0,72 p ≤ 0,001 p <sub>1</sub> ≤ 0,001
Кісткова тканина альвеолярного відростку щелеп, ммоль/кг	8,85±0,30	10,91±0,52 p ≤ 0,005	8,79±0,67 p ≥ 0,5 p <sub>1</sub> ≤ 0,05

Примітки як до таблиці 1.

Так, у оваріоектомованих щурів на тлі аліментарного дефіциту білка і кальцію відбувалося збільшення вмісту МДА з високим ступенем достовірності відносно показників інтактних щурів у сироватці крові на 31,91% (p ≤ 0,001),

у СОПР – на 25,78% ( $p \leq 0,05$ ), у слизовій оболонці шлунку – на 40,71% ( $p \leq 0,002$ ), у слизовій оболонці товстої кишки – на 35,65% ( $p \leq 0,005$ ), у печінці – на 50,00% ( $p \leq 0,001$ ), у гомогенаті альвеолярного відростку – 23,28% ( $p \leq 0,005$ ); у слизовій оболонці тонкої кишки вміст МДА був більшим на 26,37%, але недостовірно ( $p \geq 0,05$ ).

Застосування профілактичного комплексу кверцетину, мінералів і вітамінів у щурів третьої групи ефективно попереджувало зростання вмісту МДА в усіх тканинах та привело до зменшення вмісту цього токсичного продукту ПОЛ. Рівень МДА у всіх тканинах щурів третьої групи, за виключенням печінки, статистично не відрізнявся від показників у здорових тварин. Введення комплексу препаратів оваріоектомованим щурам з аліментарним дефіцитом білка і кальцію сприяло достовірному зменшенню вмісту МДА у печінці, але цей показник зберігався на високому рівні ( $p \leq 0,001$ ,  $p_1 \leq 0,001$ ; табл. 2).

Використовуючи дані, представлені в таблицях 1 та 2, нами був розрахований антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), який виражається через співвідношення між активністю каталази та МДА і є дуже показовим для відображення стану активності захисних механізмів проти вільнорадикальних процесів.

Згідно з даними з таблиці 3, індекс АПІ, зменшився у групі з патологією відносно інтактних тварин. У сироватці крові індекс АПІ знизився на 16,45% ( $p \leq 0,001$ ), у СОПР – на 25,08% ( $p \leq 0,001$ ), у слизовій оболонці шлунку – на 56,24% ( $p \leq 0,001$ ), у слизовій оболонці тонкої кишки – на 44,72% ( $p \leq 0,002$ ), у слизовій оболонці товстої кишки – на 53,26% ( $p \leq 0,001$ ), у печінці – на 38,33% ( $p \leq 0,001$ ), у гомогенаті альвеолярного відростку – на 10,39% ( $p \leq 0,05$ ).

В тканинах оваріоектомованих щурів з дефіцитом білка і кальцію після профілактики відбувалось збільшення АПІ: у сироватці крові – на 28,44% ( $p_1 \leq 0,001$ ), у СОПР – на 40,35% ( $p_1 \leq 0,05$ ), у слизовій оболонці шлунку – на 59,57% ( $p_1 \leq 0,02$ ), у слизовій оболонці тонкої кишки – на 40,28% ( $p_1 \geq 0,05$ ), у слизовій оболонці товстої кишки – на 80,84% ( $p_1 \leq 0,001$ ), у печінці – на 27,93% ( $p_1 \leq 0,001$ ), у гомогенаті альвеолярного відростку – на 33,3% ( $p_1 \leq 0,001$ ) (табл. 3).

Отже, на підставі отриманих нами результатів дослідження можна стверджувати, що за умови зниження рівня статевих гормонів у сукупності з аліментарним дефіцитом білка і кальцію у самок щурів відбувається зниження активності каталази, яка відображає стан антиоксидантної системи, на тлі активізації процесів ПОЛ у слизових оболонках травного тракту, кістковій тканині, а також у крові. Це підтверджується збільшенням вмісту МДА. Наслідком цих процесів є утворення великої кількості ліпідних пероксидів, які призводять до утворення міжмолекулярних зшивок в ліпопротеїнових структурах клітини, що разом із відносною недостатністю антиоксидантної системи спричиняє ушкодження клітинних мембран з порушенням їх функцій [5].

Таблиця 3

**Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) у сироватці крові, слизових оболонках травного тракту, печінці та щелепі оваріоєктомованих самок щурів з аліментарним дефіцитом білка і кальцію та після введення комплексу вітамінів і мінералів (умовні од.)**

Тканина \ Група	Інтактна	Оваріоєктомія + неповноцінна дієта	Оваріоєктомія + неповноцінна дієта + комплекс
Сироватка	7,66±0.02	6,40±0.01 p ≤ 0,001	8,22±0.02 p ≤ 0,001 p <sub>1</sub> ≤ 0,001
Слизова оболонка порожнини рота (СОПР)	6,02±0.21	4,51±0.15 p ≤ 0,001	6,33±0.11 p ≥ 0,2 p <sub>1</sub> ≤ 0,05
Слизова оболонка шлунку	5,37±0.32	2,35±0.21 p ≤ 0,001	3,75±0.4 p ≤ 0,01 p <sub>1</sub> ≤ 0,02
Слизова оболонка тонкої кишки	5,21±0.43	2,88±0.34 p ≤ 0,002	4,04±0.32 p ≤ 0,05 p <sub>1</sub> ≥ 0,05
Слизова оболонка товстої кишки	6,14±0.48	2,87±0.2 p ≤ 0,001	5,19±0.38 p ≥ 0,2 p <sub>1</sub> ≤ 0,001
Печінка	1,80±0,02	1,11±0,03 p ≤ 0,001	1,42±0,07 p ≤ 0,001 p <sub>1</sub> ≤ 0,001
Кісткова тканина альвеолярного відростку щелеп	2,31±0,01	2,07±0,06 p ≤ 0,05	2,76±0,1 p ≤ 0,02 p <sub>1</sub> ≤ 0,001

Примітки як до таблиці 1.

Різноманітні зміни вмісту МДА та активності каталази призводять до падіння індексу АПІ, що є ознакою пригнічення антиоксидантного захисного потенціалу тканин внутрішніх органів, а у випадку із альвеолярною кісткою – непрямою ознакою руйнування кісткової тканини [4].

Застосування профілактичного комплексу на основі кверцетину, аскорбінової кислоти, селену, цитрату кальцію та інших вітамінів і мінералів нормалізує вміст МДА, активність каталази та АПІ у сироватці крові, слизових оболонках травного тракту, печінці та кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп оваріоєктомованих самок щурів з аліментарним дефіцитом білка і кальцію.

Антиоксидантна активність розробленого нами комплексу перед усім пов'язана із наявністю у його складі потужного антиоксиданту флавоноїду кверцетину, який також здійснює мембраностабілізуючу, гепатопротекторну, протизапальну та естрогеноподібну дії. Кверцетин здатний інгібувати процеси ПОЛ, зменшувати рівень вільних радикалів і продуктів перекисації; також він блокує ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, знижує утворення лейкотрієнів та інших медіаторів запалення. Оскільки

ця сполука за своєю структурою подібна до естрогенів ссавців, вона здатна зв'язуватися з естрогеновими рецепторами тканин та моделювати дію статевих гормонів [2,13].

Крім кверцетину потужні антиоксидантні властивості притаманні аскорбіновій кислоті та селену, що входять до складу запропонованого комплексу [15,17].

Цитрат кальцію є найбільш ефективним для засвоєння джерелом кальцію та має виражену остеотропну дію, що взагалі може пояснювати нормалізацію показників активності антиоксидантно-прооксидантної системи у кістковій тканині альвеолярного відростка [6].

Наявність у складі комплексу вітаміну D<sub>3</sub>, макро- та мікроелементів чинить загальностимулювальний вплив на організм, посилює остеопротекторну та антиоксидантну дію комплексу.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна вважати, що оваріоектомія та надання неповноцінної за кальцієвим та білковим складом дієти у самок щурів призводить до активації прооксидантної та одночасним пригніченням антиоксидантної системи. Застосування комплексу кверцетину, вітамінів та мінералів надає виражену неспецифічну антиоксидантну дію завдяки інгібуванню ланки утворення активних форм кисню і перекисів ліпідів, а також через активацію каталази підвищує антиоксидантний статус організму в умовах гіпоестрогенії у сукупності з аліментарним дефіцитом білка і кальцію. Нормалізація стану антиоксидантно-прооксидантної системи під впливом комплексу препаратів може бути непрямою ознакою посилення процесів остеогенезу в кістковій тканині тварин в умовах патології.

## Висновки

1. Оваріоектомія з аліментарним дефіцитом білка і кальцію у самок щурів призвела до зменшення ступеня активності каталази у слизових оболонках травного тракту і гомогенаті печінки від 5,61% до 38,49% із зростанням вмісту МДА від 25,78% до 50,00% та зниженням індексу АПІ від 25,08 до 56,24%.

2. Активність каталази у сироватці крові та альвеолярному відростку щелеп тварин з патологією, навпаки, збільшилася на 10,19% та 10,78% відповідно; вміст МДА у сироватці крові збільшився на 31,91%, у кістковій тканині щелеп – на 23,28%; АПІ був меншим у крові на 16,45% та на 10,39% у кістковій тканині.

3. Застосування комплексу кверцетину, мінералів і вітамінів у оваріоектомованих щурів з аліментарним дефіцитом білка і кальцію ефективно попереджувало порушення антиоксидантного захисту, що супроводжувалося збільшенням активності каталази, зменшенням вмісту МДА та зростанням АПІ у тканинах травного тракту, альвеолярному відростку та сироватці крові.

Стаття надійшла до редакції 20.10.2023



### Список використаної літератури

1. Венцківська І.Б., Загородня О.С., Наритник Т.Т. Раннє припинення менструальної функції: сучасні погляди на патогенез і наслідки. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. Т. 8, № 4. С. 8–12.
2. Владимірова І.М., Шумова Г.С. Фармакологічні властивості фітоестрогенів і напрями їх клінічного застосування. *Фармаком*. 2020. № 3. С. 49–56
3. Горбатюк О.Г., Григоренко А.П., Шатковська А.С., Васьків О.В., Герич О.Х., Петраш А.І. Особливості гормонального гомеостазу жінок з функціональною гіпоталамічною аменореєю та передчасною недостатністю яєчників, спричинених посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023. № 3(66). С. 65–72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283324>
4. Зубачик В.М., Ган І.В., Пасько О.А. Оцінка впливу остеотропних препаратів на активність процесів пероксидного окиснення ліпідів та антоксидантної системи при регенерації кісткової тканини в експерименті. *Клінічна стоматологія*. 2018. № 2. С. 5–9. DOI 10.11603/2311-9624.2018.2.8812
5. Кільмухаметова Ю.Х., Батіг В.М., Табачнюк І.В., Дрозда І.І., Глушенко Т.А. Вільнорадикальна активність та показники антиоксидантного захисту крові на тлі та без використання комплексу антиоксидантних препаратів. *Пародонтологія*. 2020. № 4. С. 13–17. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-4-13>
6. Макаренко О.А., Майкова Г.В., Кириленко Н.А., Еберле Л.В. Обмін різних форм кальцію в організмі щурів з преднізолоновим остеопорозом. *Вісник ОНУ. Біологія*. 2020. Т. 25, вип. (146). С. 123–131. doi 10.18524/2077-1746.2020.1(46).205837
7. Макаренко О.А., Хромагіна Л.М., Ходаков І.В. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. Довідник. Одеса: видавець С.Л. Назарчук, 2022. 81с.
8. Николаева А.В. Пародонтопротекторное действие растительных полифенолов у женщин с гипоестрогенной. *Вісник стоматології*. 2015. № 4. С. 31–34.
9. Пилипчук І.С., Флуд В.В., Петришин З.Я. Ендокринні зміни в клімактерії та їх вплив на функціональний стан кісткової тканини. *Вісник стоматології*. 2021.Т.40, № 2. С. 100–105. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.18>
10. Свідчення авторського права України № 111997 Комплекс для профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі / О.А. Макаренко, О.В. Задерей, В. Ходаков, Л.М. Хромагіна. Опубл. 21.02.2022 р.
11. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2017. 67 с.
12. Brander S.M., Gabler M.K., Fowler N.L., Connon R.E., Schlenk D. Pyrethroid pesticides as endocrine disruptors: molecular mechanisms in vertebrates with focus on fishes. *Environmental Science & Technology*. 2016. 50(17). P. 8977–8992. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02253>
13. Dong X., Hu Meng-J., Wang Y.Q., Cui Y.-L. Antioxidant activities of quercetin and its complex for medical application. *Molecules*. 2019. № 24. P. 111–126. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
14. Hu Y., Yuan D.-Z., Wu Y., et al. Bisphenol A Initiates Excessive Premature Activation of Primordial Follicles in Mouse Ovaries via the PTEN Signaling Pathway. *Reproductive sciences*. 2018. 25(4). P. 609–620. <https://doi.org/10.1177/1933719117734700>
15. Njus D., Kelly M.P., Tu Y.-J., Schlegel H.B. Ascorbic acid: the chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020. № 1. P. 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>
16. Zahorodnia O.S., Ventskivska I.B., Kazak A.V. Premature ovarian insufficiency – to treat or not to treat (literature review). *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. № 6 (50). P. 12–16. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.50.12-16>
17. Zhang Y.-Y., Ren K.-D., Luo X.-L. COVID-19-induced neurological symptoms: focus on role of metal ions. *Inflammopharmacology*. 2023. № 31. P. 611–631. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01176-2>

**О. С. Сідлецький<sup>1</sup>, О. А. Макаренко<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології, здоров'я і безпеки людини та природничої освіти, Одеса, вул. Дворянська, 2, 65082, Україна, e-mail: abcd35133@gmail.com

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії» НАМН України, Рішельєвська, 11, Одеса 65026, Україна, e-mail: flavan.ua@gmail.com

## **АНТИОКСИДАНТНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ З КВЕРЦЕТИНОМ У ОВАРІОЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ**

### **Резюме**

**Вступ.** Передчасна недостатність яєчників характеризується настанням менопаузи до 40 років та супроводжується зменшенням рівня естрогенів в організмі. Даний стан чинить негативний вплив практично на всі фізіологічні системи організму. В останній час спостерігається зростання хворих на дану патологію, що пов'язують із поширенням медичного втручання у репродуктивну сферу, забрудненням навколишнього середовища, стресом.

**Метою** даного дослідження стало експериментальне з'ясування стану окремих показників антиоксидантно-прооксидантної системи (активність каталази, вміст малонового діальдегіду, антиоксидантно-прооксидантний індекс) в сироватці крові, слизових оболонках травного тракту, печінці та щелепах самок щурів після хірургічної менопаузи (оваріоектомії) в поєднанні з неповноцінним за кальцієвим та білковим складом раціоном, а також встановлення антиоксидантної ефективності комплексу на основі кверцетину, вітамінів, макро- і мікроелементів.

**Методи.** Дослідження були проведені на 24 самках щурів віком 2,5 місяців лінії Вістар, яких поділили на 3 групи (по 8 в кожній): 1 – інтактні тварини; 2 – тварини, яким моделювали хірургічну менопаузу шляхом оваріоектомії та утримували на неповноцінній за складом дієті; 3 – тварини, яким на тлі оваріоектомії профілактично вводили комплекс кверцетину, вітамінів, макро- і мікроелементів у дозі 500 мг/кг. Через 4 місяці тварин виводили з експерименту. В сироватці крові, гомогенатах слизових оболонок травного тракту, печінки, альвеолярного відростку визначали вміст малонового діальдегіда (МДА), активність каталази та розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

**Результати.** Аналіз отриманих даних показав, що у групі щурів, яким моделювали патологію, відбулось падіння активності ферменту каталази у слизових оболонках травного тракту і печінці від 5,61% до 38,49%, зростання вмісту МДА від 25,78% до 50,00% та зниження індексу АПІ від 25,08 до 56,24% відносно показників групи інтактних щурів з високим рівнем достовірності ( $p < 0,05-0,001$ ). Вміст МДА у сироватці крові збільшився на 31,91%, а у кістковій тканині щелеп – на 23,28%, АПІ був меншим у крові на 16,45% та на 10,39% у кістковій тканині ( $p < 0,05-0,001$ ). Отримані дані дозволяють стверджувати, про посилене утворення активних форм кисню та пригнічення процесів їх інактивації. Слід зазначити, що активність каталази у сироватці крові та альвеолярному відростку щелеп тварин з патологією, навпаки, збільшилась на

10,19% та 10,78% відповідно, що свідчить про компенсаторні антиоксидантні можливості в даних тканинах.

При застосуванні біологічно активного комплексу відбувалось зростання активності каталази у слизових оболонках травного тракту на 5,63–40,8%, зменшення активності МДА на 17,84–23,03% та підвищення індексу АПІ на 27,93–80,84% ( $p < 0,05–0,001$ ). У кістковій тканині щелеп тварин під впливом комплексу збільшилась активність каталази на 7,52%, а АПІ – на 33,3% при зниженні вмісту МДА на 19,43%. У крові тварин з патологією комплекс препаратів сприяв зменшенню рівня МДА на 17,38%, підвищенню активності каталази на 6,16% та індексу АПІ – 28,44%. Спираючись на викладене вище, можна стверджувати, що розроблений нами комплекс має потужну антиоксидантну дію в умовах дефіциту естрогенів, аліментарного білка і кальцію у самок щурів.

**Висновки.** Менопауза хірургічного генезу у сукупності з аліментарним дефіцитом білка та кальцію сприяли пригніченню антиоксидантного захисту на тлі активації прооксидантних процесів. Застосування біологічно активного комплексу з кверцетином, вітамінами, цитратом кальцію, макро- та мікроелементами посилювали активність антиоксидантної системи захисту направленої проти вільнорадикальних процесів.

**Ключові слова:** оваріоектомія; дефіцит білка і кальцію; кверцетин; вітаміни; мінерали; антиоксидантна та прооксидантна системи

**O. S. Sidletskyi<sup>1</sup>, O. A. Makarenko<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Odesa I. I. Mechnikov National University, Department of Physiology, Human Health and Safety and Natural Science Education, Odesa, 2 Dvorianska str., 65082, Ukraine, e-mail: abcd35133@gmail.com

<sup>2</sup>State establishment “The Institute of stomatology and maxilla-facial surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, laboratory of biochemistry, Rishelievs’ka st., 11, Odesa, 65026, Ukraine, e-mail: flavan.ua@gmail.com

## **ANTIOXIDANT EFFECTIVENESS OF THE PROPHYLACTIC COMPLEX WITH QUERCETIN IN OVARIECTOMIZED RATS**

### **Summary**

**Introduction.** Premature ovarian failure is characterized by the onset of menopause before age 40 and is accompanied by a decrease in estrogen levels in the body. This condition has a negative impact on almost all physiological systems of the body. Recently, there has been an increase in the number of patients with this pathology, which is associated with the spread of medical intervention in the reproductive sphere, environmental pollution, and stress.

**Aim.** The purpose of this study was to experimentally clarify the state of such indicators of the antioxidant-prooxidant system as catalase, malondialdehyde, antioxidant-prooxidant index in blood serum, mucous membranes of the digestive tract, liver and alveolar process of the lower jaw of female rats after surgical menopause (ovariectomy) in combination with a diet deficient in calcium and

protein composition, as well as establishing the antioxidant efficiency of a complex based on quercetin, vitamins and macro and microelements.

**Methods.** The research was conducted on 24 female Wistar rats aged 2.5 months, which were divided into 3 groups (8 in each): 1 – intact animals; 2 – animals in which surgical menopause was modeled by ovariectomy and kept on a diet with inferior composition; 3 – animals that, against the background of ovariectomy, were prophylactically administered a complex of quercetin, vitamins, macro- and microelements at a dose of 500 mg/kg. After 4 months, the animals were removed from the experiment. Malondialdehyde (MDA) content, catalase activity, and antioxidant-prooxidant index (API) were determined in blood serum, homogenates of mucous membranes of the digestive tract, liver, and alveolar process.

**Results.** The analysis of the data obtained by us showed that in the group of rats with which the pathology was modeled, there was a drop in the activity of the catalase enzyme in the mucous membranes of the digestive tract and liver from 5.61% to 38.49%, an increase in the MDA content from 25.78% to 50.00% and a decrease in the API index from 25.08 to 56.24% relative to the indicators of the group of intact rats with a high level of reliability ( $p < 0.05-0.001$ ). The content of MDA in the blood serum increased by 31,91%, and in the bone tissue of the jaws – by 23,28%, API was lower in the blood by 16,45% and by 10,39% in the bone tissue ( $p < 0,05-0,001$ ). The obtained data allow us to assert about the increased formation of reactive oxygen species and inhibition of their inactivation processes. It should be noted that the activity of catalase in the blood serum and alveolar process of the jaws of animals with pathology, on the contrary, increased by 10.19% and 10.78%, respectively, which indicates compensatory antioxidant capabilities in these tissues. When using the biologically active complex, there was an increase in catalase activity in the mucous membranes of the digestive tract by 5,63–40,8%, a decrease in the activity of MDA by 17.84–23.03%, and an increase in the API index by 27,93–80,84% ( $p < 0,05-0,001$ ). In the bone tissue of the jaws of animals under the influence of the complex, the activity of catalase increased by 7,52%, and API – by 33,3%, while the content of MDA decreased by 19,43%. In the blood of animals with pathology, the complex of drugs contributed to a decrease in the MDA level by 17,38%, an increase in the activity of catalase by 6,16% and the API index by 28,44%. Based on the above, it can be stated that the complex developed by us has a powerful antioxidant effect in conditions of estrogen, dietary protein and calcium deficiency in female rats.

**Conclusions.** Menopause of surgical genesis in combination with nutritional deficiency of protein and calcium contributed to suppression of antioxidant protection against the background of activation of pro-oxidant processes. The use of a biologically active complex with quercetin, vitamins, calcium citrate, macro- and microelements increased the activity of the antioxidant defense system directed against free radical processes.

**Keywords:** ovariectomy; protein and calcium deficiency; quercetin; vitamins; minerals; antioxidant and pro-oxidant systems.

## References

- Ventskivska, I.B., Zagorodnya, O.S., & Narytnyk, T. T. (2019). Early cessation of menstrual function: modern views on pathogenesis and consequences [Rannie pryypynennia menstrualnoi funktsii: suchasni pohliady na patohenez i naslidky], *Reproduktyvna endokrynolohiia*, V.8 (4), 8–12. [in Ukrainian].
- Vladymyrova, I.M. & Shumova, H.S. (2020). Pharmacological properties of phytoestrogens and directions of their clinical application [Farmakolohichni vlastyvoli fitoestroheniv i napriamy yikh klinichnoho zastosuvannia], *Farmakom*, 3, 49–56. [in Ukrainian].
- Horbatiuk, O.H., Hryhorenko, A.P., Shatkovska, A.S., Vaskiv, O.V., Herych, O. Kh., & Petrash, A.I. (2023). Peculiarities of hormonal homeostasis of women with functional hypothalamic amenorrhea and premature ovarian failure, posttraumatic stress disorders [Osoblyvosti hormonalnoho homeostazu zhink z funktsionalnoiu hipotalamichnoiu amenoreieiu ta peredchasnoiu nedostatnistiu yaiechnykyv, sprychynenykh posttravmatychnym stresovym rozladom.], *Reproduktyvne zdorovia zhinky*, 3(66), pp. 65–72. [in Ukrainian] <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283324>
- Zubachyk, V.M., Han, I.V., & Pasko, O.A. (2018). Evaluation of the effect of osteotropic drugs on the activity of lipid peroxidation processes and the antioxidant system during bone tissue regeneration in an experiment [Otsinka vplyvu osteotropnykh preparativ na aktyvnist protsesiv peroksydnoho oksyennnia lipidiv ta antoksydantnoi systemy pry reheneratsii kistkovoii tkanyny v eksperymentii], *Klinichna stomatolohiia*, 2, pp. 5–9. [in Ukrainian]
- Kilmukhametova, Yu. Kh., Batih, V.M., Tabachniuk, Y.V., Drozda, I.I., & Hlushchenko, T.A. (2020). Free radical activity and indicators of blood antioxidant protection against and without the use of a complex of antioxidant drugs [Vilnoradykalna aktyvnist ta pokaznyky antyoksydantnoho zakhystu krovi na tli ta bez vykorystannia kompleksu antyoksydantnykh preparativ], *Parodontolohiia*, 4, pp. 13–17. [in Ukrainian] <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-4-13>
- Makarenko, O.A., Maikova, H.V., Kyrylenko, N.A., & Eberle, L.V. (2020). Exchange of different forms of calcium in the body of rats with prednisolone osteoporosis [Obmin riznykh form kaltsiiu v orhanizmi shchuriv z prednizolonovym osteoporozom], *Visnyk ONU. Biolohiia*, V.25 (146), P. 123–131. [in Ukrainian].
- Makarenko, O.A., Khromahina, L.M., & Khodakov, I.V. (2022). *Methods of researching the state of intestines and bones in laboratory rats. Directory [Metody doslidzhennia stanu kyshechnyku ta kistok u laboratornykh shchuriv. Dovidnyk]*. Odesa, S. L. Nazarchuk publisher, 81 p. [in Ukrainian].
- Nykolaeva, A.V. (2015). Parodontoprotective action of plant polyphenols in women with hypoestrogenia [Parodontoprotektoorne deistvye rastytelnykh polyfenolov u zhenshchyn s hypoestrohenei], *Visnyk stomatolohii*, 4, 1–34 [in Ukrainian].
- Pylypchuk, I. S., Flud, V. V., & Petryshyn, Z. Ia. (2021). Endocrine changes in menopause and their impact on the functional state of bone tissue [Endokrynni zminy v klimakterii ta yikh vplyv na funktsionalnyi stan kistkovoii tkanyny], *Visnyk stomatolohii*, V.40 (2), 100–105. [in Ukrainian] <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.18>
- Makarenko, O. A., Zaderei, O. V., Khodakov, I. V., & Khromahina, L.M. *Copyright certificate of Ukraine No. 111997 dated 21.02.2022 Complex for the prevention of bone metabolism disorders in hypothyroidism* [Svidotstvo avtorskoho prava Ukrainy № 111997 vid 21.02.2022 r. Kompleks dlia profilaktyky porushen kistkovoho metabolizmu pry hipotyreozi].
- Shnaider, S. A., & Levytskyi, A. P. (2017). *Ekspyrymentalnaya stomatolohiia Ch.I. Ekspyrymentalnie modely stomatolohycheskykh zbolevaniy* [Experimental stomatology Ch.I. Experimental models of stomatological diseases]. Odesa: KP «Odeska miska drukarnia», 67 p. [in Ukrainian].
- Brander, S.M., Gabler, M.K., Fowler, N.L., Connon, R.E., & Schlenk, D. (2016). Pyrethroid pesticides as endocrine disruptors: molecular mechanisms in vertebrates with focus on fishes. *Environmental Science & Technology*, 50(17), 8977–8992. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b02253>
- Dong, X., Hu, Meng-J., Wang, Y. Q., & Cui, Y.-L. (2019). Antioxidant activities of quercetin and its complex for medical application. *Molecules*, 24, 111–126. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
- Hu, Y., Yuan, D. Z., Wu, Y., Yu, L. L., Xu, L. Z., Yue, L. M., ... & Nie, Y. (2018). Bisphenol A initiates excessive premature activation of primordial follicles in mouse ovaries via the PTEN signaling pathway. *Reproductive Sciences*, 25(4), 609–620. <https://doi.org/10.1177/1933719117734700>
- Njus, D., Kelly, M.P., Tu, Y.-J., & Schlegel, H.B. (2020). Ascorbic acid: the chemistry underlying its antioxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*, 1, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>
- Zahorodnia, O.S., Ventskivska, I.B., & Kazak, A.V. (2019). Premature ovarian insufficiency – to treat or not to treat (literature review). *Reproduktyvna endokrynolohiia*, 6 (50). 12–16. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.50.12-16>
- Zhang, Y.-Y., Ren, K.-D., & Luo, X.-L. (2023). COVID-19-induced neurological symptoms: focus on role of metal ions. *Inflammopharmacology*, 31, 611–631. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-011176-2>