

Сухомлин А.А.

к.мед.н., викладач кафедри фізіології

Української медичної стоматологічної академії

Гордієнко Л.П.

к.мед.н., доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини

Української медичної стоматологічної академії

Сухомлин Т.А.

к.мед.н., доцент кафедри фізіології

Української медичної стоматологічної академії

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ТА МОРФОЛОГІЧНИЙ ВПЛИВ ГАСТРИНУ
НА ОРГАНИ ТРАВНОГО ТРАКТУ
(огляд літератури)**

Анотація: В статті розглядається молекулярний механізм дії та ефекти гастрину на органи травного тракту. Розкривається механізм впливу гастрину на функціональні та морфологічні зміни органів травного тракту. З'ясовується роль гастрину у функціональних та морфологічних змінах органів травного тракту в умовах норми та патології. Розглядається фізіологічний вплив гастрину на органи травного тракту та вплив гіпергастринемії на розвиток патологічних процесів в експериментальних умовах та клінічній практиці.

Аннотация: В статье рассматривается молекулярный механизм действия и эффекты гастринна на органы пищеварительного тракта. Раскрывается механизм влияния гастринна на функциональные и морфологические изменения органов пищеварительного тракта. Выясняется роль гастринна в функциональных и морфологических изменениях органов пищеварительного тракта в условиях нормы и патологии. Рассматривается физиологическое воздействие гастринна на органы пищеварительного тракта и влияние гипергастринемия на развитие

патологических процессов в экспериментальных условиях и клинической практике.

Summary: The molecular mechanism of action and effects of gastrin on the organs of the digestive tract are considered in the article. The mechanism of gastrin influence on functional and morphological changes of digestive tract organs is revealed. The role of gastrin in functional and morphological changes of the digestive tract in normal and pathological conditions is clarified. The physiological influence of gastrin on the organs of the digestive tract and the influence of hypergastrinemia on the development of pathological processes in experimental conditions and clinical practice are considered.

Вступ. У регуляції продукції HCl слизовою оболонкою шлунка у спокої та у відповідь на подразнення їжею головна роль належить нервовій системі (холінергічний вплив) та гуморальним (гастриновий вплив) факторам [1].

Гастрин відкрив J.Edkins в 1905 році, який досліджував екстракт слизової оболонки шлунку для стимуляції шлункової секреції. За його словами “в процесі травлення в шлунку може виділятися речовина, яка потрапляючи в лімфу чи кров, стимулює секреторні клітини шлунку”. Після того гастрин вважається природнім стимулятором шлункової секреції [2].

Гастрин синтезується та секретується G-клітинами антрального відділу слизової оболонки шлунка та стимулює секрецію HCl в шлунку. Молекулярний механізм дії гастрину мембранно-внутрішньоклітинний. Гастрин зв'язується з рецептором Gastrin Cholecystokinin type B на мембрані парієтальної клітини слизової оболонки шлунку і призводить до підвищення вмісту в клітині іонів Ca^{2+} та до підвищення активності H^+/K^+ -АТФази. Також гастрин стимулює вивільнення ECL клітинами гістаміну який через H_2 -рецептори підвищує рівень цАМФ в парієтальній клітині та активує протонну помпу (H^+/K^+ -АТФазу) [3, 4].

Гастрин також сприяє синтезу та секреції бікарбонатів та слизу слизовою оболонкою шлунка, забезпечуючи її захист від руйнівної дії соляної кислоти та

протеолітичного ферменту пепсину. Хлористоводнева кислота також пригнічує секрецію гастрину при високому рівні кислотності шлункового вмісту – секреція гастрину зменшується. У результаті впливу HCl на слизову оболонку антрального відділу шлунка гастрин секретується до того моменту, поки рН шлункового вмісту не досягне 2,5–3,0 [1].

Також, окрім стимулюючого впливу на шлункову секрецію, гастрин здійснює трофічний вплив на органи і тканини травного тракту. Ця дія реалізується шляхом іншого механізму – через синтез фактора росту епідермісу (ФРЕ) та регуляторних поліамінів. ФРЕ реалізує свій регуляторний вплив на органи травного тракту через мембранний рецептор, який складається з 2 субодиниць. Субодиниця, яка розташовується з зовнішнього боку клітинної мембрани взаємодіє з ФРЕ, а внутрішня субодиниця активує тирозинову протеїнкіназу. Також цАМФ регулює активність ферменту орнітиндекарбоксилази, що є ключовим ферментом синтезу регуляторних поліамінів, таких як путресцин, спермін, спермідин та інших, що регулюють процеси матричного синтезу: реплікації, транскрипції та трансляції в клітині, а отже і регулюють процеси проліферації клітин та синтезу білків. Гіпергастринемія може призводити до неконтрольованого росту клітин – до гіперплазії та злоякісного переродження клітин – розвитку раку [4, 5, 6, 7]. Гіпергастринемія також призводить до надмірної продукції та секреції HCl та розвитку синдрому Золлінера-Еллісона [8].

Вплив гастрину на органи травного тракту. Не так давно було показано, що місцевий гормон гастрин може здійснювати свою трофічну дію через пригнічення ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу гамма (PPAR γ), зменшуючи їх експресію, як у нормальній тканині товстого кишечника, так і в тканинах колоректальної карциноми [9, 10]. Т.В. Береговою та співавт., 2010, було встановлено, що викликана омепразолем гіпергастринемія у щурів тривалістю 28 днів призводить до загальної гіперплазії слизової оболонки шлунку, і ця слизова має підвищену здатність продукувати кислоту. Одержаний компенсаторний вплив агоністів PPAR γ

рецепторів – піоглітазону, меланіну та пробіотика «Симбітер ацидофільний» на рівень шлункової секреції кислоти вказує на уповільнення процесу гіпертрофії слизової оболонки, викликаного гіпергастринемією [9, 11].

Зниження секреції хлористоводневої кислоти не тільки призводить до розвитку гіпергастринемії, але і сприяє посиленню колонізації слизової оболонки шлунку різноманітними мікроорганізмами, бо соляна кислота є основним фактором захисту проти бактеріальної колонізації, і таким чином протидіє росту бактерій та розвитку кишкових інфекцій. Також, показано взаємозв'язок між бактеріальним інфікуванням слизової оболонки шлунку та секрецією гастрину. Встановлено, що колонізація слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* запускає імунну відповідь Т-хелперів з вивільненням Th-1 цитокіну – інтерферону-гамма, який стимулює секрецію гастрину. До того ж доведено, що бактеріальний білок (OmpA-подібний білок), ізольований і клонований з *Acinetobacter spp.*, прямо посилює експресію генів гастрину. Таким чином, усунення дисбіозу в шлунку є перспективним шляхом профілактики трофічної дії гастрину в умовах тривалої гіпоацидності [9, 12].

Helicobacter pylori (HP) у хворих на хронічний гастрит суттєво погіршує перебіг основного захворювання, сприяючи розвитку атрофічних та диспластичних змін у слизовій оболонці шлунку. При цьому HP викликає не тільки порушення клітинного оновлення у вигляді активації мітотичної та апоптичної активності епітеліоцитів шлунку, але й збільшення вмісту простагландинів E та рецепторів естрогенів у слизовій оболонці шлунку, а також гіпергастринемію [13].

Диспластичні зміни у хворих на хронічний гастрит можуть бути пов'язані з механізмом порушення процесу проліферації, апоптозу та Fas-регуляції, що опосередковується рядом ендогенних, у тому числі метаболічних факторів, серед яких провідна роль належить HP, рецепторам естрогенів та гастрину. Взаємозв'язок цих факторів пов'язаний з розвитком дисплазії і з клініко-морфологічним переходом хронічного атрофічного гастриту у передрак та рак шлунку дозволяє розглядати їх як передвісники гастроканцерогенезу [9, 13, 14].

Морфологічні критерії апоптозу, показники його метаболічного регулятора – розчинного Fas-антигену, а також простагландини E, рецептори естрогенів і гастрин можуть використовуватися як прогностичні фактори у хворих на атрофічний гастрит, а їх порушення – як додаткові морфологічні та біохімічні предиктори диспластичних змін і раку шлунку [14].

Секреція HCl в шлунку підпорядкована нервовій холінергічній регуляції через блукаючий нерв та місцевий гістамінергічний механізм – через гістамін, що локально виділяється ECL-клітинами. Основними стимуляторами секреції хлористоводневої кислоти в слизовій оболонці шлунку є гістамін, гастрин і ацетилхолін. Гістамін, що виділяється переважно з ECL-клітин слизової оболонки шлунку, стимулює секрецію HCl через H₂-рецептори, асоційовані з циклічною АМФ (цАМФ). Тривале безперервне застосування інгібіторів протонної помпи (омепразол, лансопразол і пантопразол) призводить до гіперплазії ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунку, також прогресують явища атрофічного гастриту, але не призводить до малігнізації. Ризик вогнищевої гіперплазії ECL-клітин підвищується у тих випадках, коли рівень сироваткового гастрину перевищує 500 пг/мл. Ці зміни стають вираженими при тривалому застосуванні високих доз блокаторів протонної помпи (більше 40 міліграмів омепразолу, 80 міліграмів пантопразолу, 60 міліграмів лансопразолу). Також при тривалому використанні високих доз цих препаратів відмічено зниження рівня всмоктування у кишечнику вітаміну B₁₂. Необхідність тривалого прийому таких високих доз інгібіторів протонної помпи є лише у хворих з синдромом Золлінгера–Еллісона та у пацієнтів з важким перебігом ерозивно-виразкового езофагіта. Ці препарати мають добрий профіль безпеки [2, 5, 8].

Блокування протонної помпи лансопразолом протягом двох тижнів призводить до структурних змін клітин слизової оболонки товстої кишки, підвищенню проліферативних процесів та до гіпергастринемії. Використання антагоніста ССК-2-гастринових рецепторів (проглумід) усуває негативні наслідки тривалого застосування лансопразолу [15].

Отже, гастрин стимулює секрецію слизовою оболонкою шлунку кислоти та здійснює трофічну дію на органи травного тракту і зниження кислотності шлункового вмісту призводить до гіпергастринемії. Гіпоацидитет та гіпергастринемія тісно пов'язані, а також їхні тривалі ефекти важко передбачити та враховувати окремо один від іншого. Також, гіпоацидитет призводить до розвитку дисбактеріозу [11, 16]. У зв'язку з цим, згідно з Маастрихтським консенсусом в комплексну терапію кислотозалежних хвороб органів травлення застосовуються пробіотики [9, 16].

Вплив гастрину на органи ротової порожнини. Тривале застосування інгібіторів протонної помпи таких як омепразол, лансопразол та інші викликає гіпергастринемію, яка призводить до розвитку різноманітних морфо-функціональних змін в органах та тканинах травного тракту, в тому числі органах порожнини рота. Корекція цих змін з використанням мультипробіотиків та меланіну нівелювала негативні наслідки тривалого застосування омепразолу [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

Тривале застосування інгібітора протонної помпи омепразолу призводить до підвищення в крові щурів вмісту гастрину і до активації в тканинах органів порожнини рота вільно-радикальних процесів. Корекція патологічних змін в тканинах органів порожнини рота мультипробіотиком «Симбітер® ацидофільний» нормалізує ці зміни на фоні тривалого введення омепразолу, про що свідчить пригнічення вільно-радикальних процесів. [11, 17, 24].

Для дослідження процесів вільнорадикального окиснення у слинних залозах за умов стимуляції секреції на фоні гіпергастринемії дослідним тваринам протягом 28 діб внутрішньоочеревинно вводили омепразол («Sigma», США) дозою 14 мг/кг, гістамін (3 мг/кг) та карбахолін (10 мкг/кг) внутрішньоочеревинно окремо та в поєднанні. На 28 день введення омепразолу підвищення вмісту окисно-модифікованих білків в тканинах слинних залоз порівняно з контрольними щурами склало в 1,33 разу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,46 разу та 1,39 разу відповідно, порівняно з контролем. Це свідчить про активацію

вільно радикальних процесів в тканинах слинних залоз щурів за умов тривалої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном. Вміст молекул середньої маси в тканинах слинних залоз щурів також збільшився в 1,32 разу на 28 добу введення омепразолу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,43 разу та 1,39 разу відповідно порівняно з контрольними щурами. Це свідчить про розвиток у щурів ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в слинних залозах за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном [21, 22].

Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Апібакт» призводить до достовірного підвищення активності супероксиддисмутази в 1,65 разу, каталази – в 1,36 разу, а також до зниження вмісту ТБК-реактивних в 1,24 разу в тканинах слинних залоз, порівняно зі щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Апібакт» знижує процеси перекисноно окиснення ліпідів та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем [16].

Експериментальна корекція гіпергастринемії меланіном призводить до достовірного збільшення активності ферментів супероксиддисмутази в 1,49 разу та каталази – в 1,27 разу, а також до зниження вмісту ТБК-реактивних в 1,23 разу в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування меланіну знижує вільнорадикальні процеси в тканинах слинних залоз щурів та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем [23].

Встановлено, що вміст молекул середньої маси в м'яких тканинах пародонта при 28-денному введенні омепразолу достовірно збільшився порівняно з контрольними щурами. Аналізуючи вміст молекул середньої маси в м'яких тканинах пародонта щурів при використанні мультипробіотика «Симбітер ацидофільний концентрований» в умовах тривалого гіпоацидитету спостерігаємо достовірне зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції. При використанні мультипробіотика «Симбітер-омега» також

спостерігаємо достовірне зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції в 2,61 разу. Мультипробіотик «Симбітер-омега» у порівнянні з «Симбітер ацидофільний концентрований» також достовірно знизив вміст молекул середньої маси. Вміст окисно-модифікованих протеїнів в м'яких тканинах пародонта щурів за умов омепразол-індукованого гіпоацидیتету на 28 добу введення омепразолу збільшився в 3,58 разу порівняно з контрольними щурами. Використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний концентрований» та «Симбітер-омега» протягом 28 діб на фоні омепразол-індукованого гіпоацидیتету сприяло достовірному зменшенню вмісту окисно-модифікованих протеїнів в м'яких тканинах пародонта щурів порівняно з тваринами без корекції. Встановлено, що мультипробіотик «Симбітер-омега» більш ефективний, тому що він в 1,29 разу достовірно знизив вміст окисно-модифікованих протеїнів у порівнянні з «Симбітер ацидофільний концентрований» [19, 20].

За умов тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії відбувалось достовірне підвищення активності NO-синтази в тканинах слинних залоз щурів. Також при цьому відбувалось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем. Максимальна активність NO-синтази спостерігалась на 14 добу, а вміст NO_2^- досягав максимального значення на 21 добу [17, 18].

Досліджуючи NO-ергічну систему піднижньощелепних слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії і стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном отримали наступні результати: активність NO-синтази на 28 день введення омепразолу достовірно підвищилась в 1,45 разу, а вміст нітритів достовірно збільшився в 1,18 разу. При стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном активність NO-синтази на 28 добу експерименту вірогідно підвищилась у 1,37 разу та 1,53 разу відповідно, порівняно зі щурами без стимуляції секреції, а вміст нітритів при цьому вірогідно збільшувався при

стимуляції карбахоліном та вірогідно не змінювався при стимуляції гістаміном [21].

Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії нами отримано наступні результати: активність NO-синтази на 28 день введення омепразолу достовірно підвищилась в 1,45 разу, а вміст нітритів достовірно збільшився в 1,18 разу. При корекції гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» активність NO-синтази на 28 день експерименту вірогідно підвищилась в 1,18 разу порівняно зі щурами без корекції [18].

Активність NO-синтази в тканинах слинних залоз щурів на 28 день введення омепразолу достовірно підвищилась. А за умов корекції патологічних змін із застосуванням мультипробіотика «Апібакт» на 28 день експерименту була достовірно вище у 1,19 разу, порівняно зі щурами без корекції. Що свідчить про підвищення функціональних резервів слинних залоз за умов використання мультипробіотика «Апібакт». У слинних залозах за умов гіпергастринемії вміст нітритів вірогідно збільшився в 1,18 разу, а за умов корекції пробіотиком «Апібакт» вміст нітритів вірогідно не змінився [16].

Досліджуючи NO-ергічну систему м'яких тканин пародонта щурів за умов омепразол-індукованого гіпоацидитету, отримано такі результати: активність NO-синтази на 28 день введення омепразолу та вміст нітритів вірогідно не змінилися. Корекція мультипробіотиком «Симбітер омега» вірогідно підвищувала активність NO-синтази порівняно зі щурами без корекції у 8,64 разу. За умов корекції гіпоацидитету мультипробіотиком «Симбітер омега», концентрація нітритів вірогідно підвищилась, порівняно із щурами без корекції в 3,15 разу. В ротовій рідині хворих на хронічний генералізований пародонти достовірно знижується активність загальної NO-синтази. За умов використання мультипробіотика «Симбітер омега» у дентоальвеолярних капах на ніч, у ротовій рідині пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом вірогідно зростали загальна активність NO-синтази та вміст нітрит-іонів, порівняно з

цими показниками до лікування та нормалізувалися до рівня показників контрольної групи [19, 20].

За умов тривалого омепразол-індукованого гіпоацидитету, в тканинах пародонта щурів розвивається дисбаланс NO-ергічної системи, що спричиняє ендотеліальну дисфункцію в тканинах пародонта, про що свідчить вірогідне зниження активності NO-синтази, вірогідне зростання вмісту нітритів. На 7-у та 28-у добу експерименту вміст нітрит-аніону у м'яких тканинах пародонта щурів з корекцією достовірно зріс у 1,7 та 3 рази відповідно у порівнянні зі щурами, яким в цей час вводили лише омепразол, що пояснюється максимальною активністю фермента NO-синтази в цей же час. Це свідчить про нормалізацію кровонаповнення та місцевих регуляторних процесів у м'яких тканинах пародонта за рахунок нормалізації NO-ергічної системи [20].

Висновок. При тривалому застосуванні омепразолу та зниженні кислотності у шлунку розвивається гіпергастринемія. В органах травного тракту за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії розвиваються різноманітні патологічні зміни. Застосування мультипробіотиків та меланіну нормалізує антиоксидантний захист, обмін оксиду азоту та регуляторних поліамінів у органах порожнини рота за умов розвитку гіпергастринемії.

Список літератури:

1. Пікас П. Б. Взаємозв'язок гастрину і патологічних процесів шлунково-кишкового тракту / П. Б. Пікас, Б. С. Полінкевич // Одеський медичний журнал. – 2014. – №6 (146). – С.76-82
2. Уголев А.М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков / Уголев А.М., Радбиль О.С. – М.: Наука, 1995. – 283с.
3. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, [et all.] // Scand J.Gastroenterology. – 1989. – V.24 (suppl. 166). – P.27-32.

4. Shiotani A. The transcriptional regulation of the human gastrin gene by EGF / A. Shiotani // *Nippon. Rinsho.* – 1996. – №54(4). – P. 1087-1091.
5. Godley J.M. Regulation of the gastrin promoter by epidermal growth factor and neuropeptides / J.M. Godley, S.J. Brand // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1989. – № 86(9). – P. 3036-3040.
6. Халтурин В.Ю. Клиническая оценка роли гастринемии и чувствительности к гастрину при раке толстой кишки / В.Ю. Халтурин, В.Б. Гамаюнова, Л.М. Берштейн // *Вопр. онкологии.* – 1997. – Т.43 (6). – С. 575-579.
7. Watson S.A. Gastrin – active participant or bystander in gastric cancerogenesis? / S.A. Watson, A.M. Grabowska // *Nat. Rev. Cancer.* – Vol. 6. – №12. – P.936-946.
8. Jones B.S. A case of the Zollinger-Ellison syndrome associated with hyperplasia of salivary and Brunner's glands / B.S. Jones, J.J. O'Hagan, D.N. Phear [et al.] // *Gut.* – 1970. – №11. – P. 837-839.
9. Берегова Т.В. Мультипробіотик “Симбітер” як засіб профілактики структурно-морфологічних змін в шлунку, що виникають на фоні зниженої кислотності шлункового соку / Т.В. Берегова, О.І. Цирюк // *Збірник праць Сателітного симпозиуму “Сучасні аспекти застосування пробіотиків у педіатрії.* – 2008. – С. 52-57.
10. Непорада К.С. Вплив меланіну на активність NO-синтази, α -амілази та орнітиндекарбоксилази в слинних залозах за умов омеразоліндукованої гіпергастринемії / К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Сухомлин А.А. // *Медична хімія.* – 2014. – Т16, №4(61). – С.41-43.
11. Сухомлин А.А. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер[®] ацидофільний» оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу слинних залоз в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // *Світ медицини та біології.* – 2010. – № 2. – С.169-172.

12. Кузнецов Е.В. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев // Терапевт. стоматол. Учебное пособие.- М.: МЕДпресс-информ, 2003.- С. 178-212.
13. Лазебник Л.Б. Проблемы и перспективы инфекции *Helicobacter pilory* / Л.Б. Лазебник, И.А. Морозов, А.А. Илбченко [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2006. - № 1. – С.4-14.
14. Пупышев А.Б. Репаративная аутофагия и аутофаговая гибель клетки. Функциональные и регуляторные аспекты. / А.Б. Пупышев // Цитология, 2014. – Том 56, №3. – С.179-196
15. Кімакович В.Й. Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки при блокуванні H^+, K^+ -АТФази та ССК-2-гастринових рецепторів. / В.Й. Кімакович, П.О. Склярів, В.І. Ковалишин // Фізіол. журн. – 2009. – Т. 55, №5. – С. 42-48.
16. Сухомлин А.А. Корекція мультипробіотиком «Апібакт» змін вільнорадикальних та протеолітичних процесів у слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Збірник наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції: «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі». – 5-6 липня 2013 року, м.Одеса. – С.97-102.
17. Сухомлин А.А. Вплив довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз щурів / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Медична хімія, 2009. – Т.11, № 3. – С. 83-85.
18. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази та NO-ергічну систему слинних залоз за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський // Світ медицини та біології. – 2011. – № 2. – С. 58-61.
19. Микитенко А.О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотикотерапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис.

- на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / А. О. Микитенко. – Суми, 2015. – 20с.
20. Микитенко А.О. Порівняльна характеристика експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидитету та використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний» та «Симбітер омега» / А.О. Микитенко, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 142-145.
21. Сухомлин А.А. Активність орнітиндекарбоксілази, α -амілази та NO-ергічної системи слинних залоз за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2010. – Т.10, вип. 1 (29). – С. 87-90.
22. Сухомлин А.А. Активність протеолітичних та вільнорадикальних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т.6, №1. – С. 72-75.
23. Сухомлин А.А. Корекція меланіном вільнорадикальних та протеолітичних процесів в слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада Т.В. Берегова // Вісник ВНМУ №2, Том 18. – 2014. – С.413-414
24. Манько А.М. Корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» оксидативного стресу в органах порожнини рота за умов тривалого застосування інгібіторів протонної помпи. / А.М. Манько, А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2011. – Т.11, вип. 2 (34). – С. 59-61.