

Корекція мультипробіотиком «Апібакт» змін вільнорадикальних та протеолітичних процесів у слинних залозах щурів за умов гіпергастринемії

Сухомлин Андрій Анатолійович, канд. мед. наук, викладач

Непорада Каріне Степанівна, доктор мед. наук, професор

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На теперішній час захворювання травного тракту посідають третє місце в загальній структурі захворюваності і їх розповсюдженість постійно зростає. Для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) широко застосовуються інгібітори протонної помпи (ІПП). Довготривале застосування ІПП має негативні наслідки, зокрема, розвиток гіпергастринемії. Механізм розвитку гіпергастринемії, перш за все, полягає в довготривалому застосуванні ІПП, які шляхом пригнічення H^+/K^+ -АТФази призводять до гіпоацидитету, що стимулює G-клітини антрального відділу шлунку секретувати гастрин [5, с. 29].

Враховуючи широке використання ІПП в медичній практиці, надзвичайно важливим є пошук шляхів корекції її небажаних наслідків. Одним з таких шляхів є застосування пробіотиків, оскільки відомо, що гіпоацидитет сприяє розвитку дисбактеріозу [2, с.21]. У зв'язку з цим, згідно з Маастрихтським консенсусом в комплексному лікуванні кислотозалежних хвороб органів травної системи застосовуються пробіотики. Пробіотики не тільки корегують порушення мікроекології ШКТ, але і позитивно впливають на активність імунної та ендокринної систем [3, с.327-328]. На сьогоднішній день існує велика кількість пробіотичних лактомісних препаратів, що використовуються для профілактики та корекції дисбіозів ШКТ. Мультипробіотик «Апібакт» – це унікальна композиція симбіозу пробіотичних бактерій і екстракту прополісу. Одна доза препарату (10 см^3) містить не менше 10^{12} живих клітин пробіотичних бактерій і 1,5 або 2,5% екстракту прополісу. Пробіотична ефективність

мікрофлори мультипробіотика зростає при додаванні екстракту прополісу і раціонально доповнюється його лікувально-профілактичними властивостями. До складу прополісу входять рослинні смоли (в середньому 55%); бальзами, які містять у вигляді складних сумішей ефірні масла, дубильні речовини, ароматичні альдегіди, фенолокислоти; віск; квітковий пилок (5-11%); механічні домішки. В ньому великий набір мінеральних елементів, містяться вітаміни та інші речовини. Флавоноїди, що входять до складу прополісу володіють вираженими протизапальними та антисептичними властивостями [2, с. 24].

Експерименти виконані на 29 білих щурах-самцях, вагою 180-220г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію. Дослідним тваринам протягом 28 днів внутрішньоочеревинно вводили омепразол ("Sigma", США) дозою 14 мг/кг, «Апібакт» (0,14 мл/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні. Контрольним щурам протягом 28 днів внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. По завершенню експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, LLC" (USA). Об'єктами дослідження були піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали активність каталази, супероксиддисмутази (СОД), вміст реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів), загальну протеолітичну та антитриптичну активність, а також кров тварин.

Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав $59,0 \pm 35,5$ пг/мл, порівняно з дослідними тваринами, яким вводили протягом 28 днів омепразол – $170,7 \pm 90,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію, вплив якої на метаболізм тканин слинних залоз недостатньо вивчений.

Сучасна наука робить акцент на генетичних передумовах злоякісної трансформації, проте мало уваги приділяється неспецифічним механізмам генної регуляції. У зв'язку з цим частковий обмежений протеоліз гістонів може бути одним з факторів, що впливає на структурно-функціональний стан хроматину. З іншого боку важливе значення у цій ланці регуляції матричних процесів надається перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) та його вторинному продукту – малоновому диальдегіду (МДА). Він має здатність контролювати поділ і транскрипційну активність хроматину через утворення зшивок типу ДНК-ДНК та ДНК-білок. Разом з тим, інтенсивне ПОЛ супроводжується накопиченням дисульфідних груп, які є активаторами ряду ядерних протеїназ. Результати дослідження ядерної протеолітичної активності і ПОЛ за дії ряду генотоксичних факторів (радіації, хімічних канцерогенів, різноманітних блокторів матричних синтезів) дали можливість припустити існування взаємозв'язку між цими процесами. Для дослідження вільнорадикальних процесів, ми, також визначали вміст ТБК-реактантів в тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії. Малоновий диальдегід (ТБК-реактант) виникає в організмі при деградації поліненасичених жирних кислот активними формами кисню і є маркером ПОЛ та оксидативного стресу. Показано, що МДА здатний реагувати з ДНК, утворюючи ДНК-похідні, в першу чергу мутагенний M₁G, який може викликати мутації, що призводять до розвитку пухлин [4, с.83-85].

Для оцінки вільнорадикальних процесів в тканинах слинних залоз щурів, ми також досліджували компоненти антиоксидантної системи: активність каталази та СОД. Каталаза (КФ 1.11.1.6) – фермент класу оксидоредуктаз, що розкладає перекис водню, що утворюється в процесі біологічного окиснення на воду та молекулярний кисень, а також окиснює при наявності перекису водню низькомолекулярні спирти та нітроти, і бере таким чином участь у процесі клітинного дихання. Каталаза є одним із найшвидших ферментів: одна молекула каталази здатна перетворити кілька мільйонів молекул перексиду водню на воду і кисень за секунду. Супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1) –

фермент групи антиоксидантних ферментів, що захищає організм від високотоксичних кисневих радикалів. СОД каталізує дісмутацію супероксиду в кисень і перекис водню. Вищенаведені ферменти відіграють важливу роль у знешкодженні вільних радикалів: каталаза забезпечує руйнацію перекису водню, а СОД забезпечує детоксикацію супероксидного радикала. Відомо, що ці ферменти визначають стійкість клітин до дії вільних радикалів.

Вміст ТБК-реактивів на 28 добу введення омепразолу був у 1,39 разу вище, ніж у контрольних щурів ($p < 0.05$). Активність каталази в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії знизилась в 1,47 разу ($p < 0.05$), а активність СОД – знизилась у 1,66 разу ($p < 0.05$). Це свідчить про активацію ПОЛ, та виснаження ферментних антиоксидантних систем слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії.

Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Апібакт» приводить до достовірного збільшення активності супероксиддисмутази в 1,65 разу ($p < 0.05$), каталази – в 1,36 разу ($p < 0.05$), а також до зниження вмісту ТБК-реактивів в 1,24 разу ($p < 0.05$) в тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Апібакт» знижує процеси ПОЛ та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем.

До фундаментальних досягнень сучасної науки відноситься визнання протеолізу як особливої форми фізіологічної регуляції. Регуляторна роль протеолітичних ферментів здійснюється у двох формах: повного та обмеженого протеолізу. Повний протеоліз являє собою деградацію білка, розщеплення аномальних та пошкоджених білків. У той же час обмежений протеоліз вважається універсальним механізмом, відповідальним за утворення, інактивацію та модифікацію гормонів, ферментів та інших фізіологічно-активних речовин. При деяких патологічних станах відбувається надмірна активація протеолізу, що є важливою ланкою патогенезу деструктивних, запальних, алергійних реакцій, порушення процесів гемостазу, а також одним з факторів, що сприяє інвазії клітин злоякісних пухлин. Тому для оцінки

метаболічних змін в тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії визначали протеїназно-інгібіторний потенціал тканин слинних залоз шляхом дослідження загальної протеолітичної та антитриптичної активності [1, с.78].

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: загальна протеолітична активність при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,17 разу ($p < 0.05$), в той час як загальна антитриптична активність зменшилась в 1,15 разу порівняно з контролем ($p < 0.05$). За умов введення мультипробіотика «Апібакт» на 28 добу введення ІПП на тлі гіпергастринемії вірогідно в 1,1 разу ($p < 0.05$) зросла загальна антитриптична активність у тканинах слинних залоз, порівняно з тваринами без корекції. Таким чином мультипробіотик «Апібакт» нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії, про що свідчить зростання активності інгібіторів протеїназ.

Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину і, як наслідок, до патологічних змін в тканинах слинних залоз, а саме: до активації вільнорадикальних процесів та розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом. Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Апібакт» знижує інтенсивність вільнорадикальних процесів та нормалізує протеїназно-інгібіторний баланс.

Список використаних джерел:

1. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоровья, 1988. – 200 с.
2. Харченко Н.В. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.В. Харченко, В.В.

Черненко, Д.С. Янковский и др. // Журнал практичного лікаря. – 2003.
– №4. – С. 20-27.

3. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления / Янковский Д.С. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
4. Marnett L.J. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde / L.J. Marnett // Mutat. Res. – 1999. – Vol. 424 (1-2) – P. 83-95.
5. 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.