

Непорада К.С. проф., д.м.н., Манько А.М. к.б.н., Сухомлин А.А. к.м.н.

*Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична
стоматологічна академія", м.Полтава*

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ
ОРГАНІВ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ
МУЛЬТИПРОБІОТИКОМ «АПІБАКТ»**

На теперішній час захворювання травного тракту займають третє місце в загальній структурі захворюваності і їх розповсюдженість постійно зростає. Для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) широко застосовуються антацидні засоби, серед яких провідну роль відіграють інгібітори протонної помпи (ІПП). Довготривале застосування ІПП має негативні наслідки, зокрема, розвиток гіпергастринемії [9, с. 27-32]. Загальновідомо, що за умов трофічної та мітогенної дії гастрину є ризик розвитку онкологічних захворювань ШКТ [6, с. 575-579]. 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.

Як відомо, гіпоацидність шлункового вмісту призводить до розвитку дисбіозу ШКТ. У зв'язку з цим, згідно з Маастрихтським консенсусом, в комплексному лікуванні кислотозалежних хвороб органів травної системи застосовуються пробіотики [7. с. 20-27]. Застосування пробіотиків не тільки корегує порушення мікроекології ШКТ, але і позитивно впливає на активність імунної та ендокринної систем. 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 см³) містить не менше 10¹² 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, фенолокіслоти; 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 [1, с.170–178].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу довготривалого введення омепразолу на тканини пародонта та слинних залоз щурів, пошук шляхів корекції патологічних змін за умов розвитку гіпергастринемії.

Експерименти виконані на 42 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. Евтаназію тварин здійснювали під уретановим наркозом. Дослідним тваринам протягом 28 діб 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 діб 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 м’які тканини пародонта та піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали активність NO-синтази та вміст нітритів [8, с. 22], а також вміст молекул середньої маси [3, с.131-140] та окисно модифіковані білки [4, с.24-26].

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 діб омепразол – $170,7 \pm 90,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким

чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію у відповідь на гіпоацидитет, вплив яких на метаболізм органів порожнини рота недостатньо вивчений.

Для дослідження NO-ергічної системи тканин пародонта та слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії визначали активність NO-синтази та вміст NO_2^- , який є кінцевим продуктом обміну NO [5, с. 241-254]. Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії ми отримали наступні результати: активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу підвищилась у 1,45 разу ($p < 0.05$), а при корекції із застосуванням мультипробіотика «Апібакт» активність NO-синтази на 28 день експерименту підвищилась у 1,19 разу ($p < 0.05$) порівняно зі щурами без корекції. Експериментальне введення тваринам апібакту сприяє значному достовірному зростанню активності NOS в м'яких тканинах пародонта за умов корекції порівняно із щурами без корекції, що свідчить про вазодилатуючий вплив препарату.

NO_2^- - кінцевий продукт обміну NO в організмі. У вільному стані період напівжиття NO знаходиться в межах 6-30 секунд, після чого відбувається окислення газової форми до NO_2^- та більш високих оксидів. Підвищення потужності NO-продукуючих систем сприяє формуванню адаптації до факторів середовища. У слинних залозах за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії вміст нітритів збільшився в 1,18 разу ($p < 0.05$), а за умов корекції мультипробіотика «Апібакт» вміст нітритів достовірно не змінився. Вміст NO_2^- у м'яких тканинах пародонта корелює із активністю ферменту NO-синтази у відповідних дослідних групах щурів. За умов 28-денного поєданого введення апібакту та омепразолу вміст нітритів у м'яких тканинах пародонта достовірно зростає у 5,5 разу у порівнянні із щурами без корекції.

Універсальним механізмом ушкодження тканин під дією різних факторів є активація вільно-радикального окиснення, індикаторним показником якого є визначення вмісту окисно-модифікованих протеїнів [1].

Вміст окисно-модифікованих протеїнів в слинних залозах щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії на 28 добу введення омепразолу збільшився в 1.33 разу ($p < 0.05$) порівняно з контролем, а у м'яких тканинах пародонта – в 3.6 разу ($p < 0.05$). На 28 добу експерименту в умовах корекції мультипробіотиком спостерігалось достовірне зниження окисно-модифікованих протеїнів у слинних залозах та м'яких тканинах пародонта порівняно із щурами, які не отримували «Апібакт».

Активація процесів вільно-радикального окислення призводить до ендогенної інтоксикації та до збільшення вмісту молекул середньої маси. Відмічається, що ендотоксемія різного генезу супроводжується підвищенням концентрації МСМ, при цьому рівень МСМ корелює з тяжкістю захворювання [2, с.45-52].

Вміст МСМ в слинних залозах щурів при 28-денному введенні омепразолу збільшився в 1,32 разу ($p < 0.05$) порівняно з контролем, а у м'яких тканинах пародонта – у 1,06 разу ($p > 0.05$). Це свідчить про розвиток ендотоксемії та суттєвих метаболічних розладів в органів порожнини рота щурів при тривалому введенні омепразолу. Аналізуючи, на 28 добу введення омепразолу, вміст МСМ в тканинах слинних залоз та м'яких тканинах пародонта щурів за умов використання мультипробіотика «Апібакт», на тлі гіпергастринемії, спостерігаємо зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції.

Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину на фоні гіпоацидитету, і як наслідок до патологічних змін, зокрема, дисбалансу NO-ергічної системи та оксидативного стресу в тканинах органів порожнини рота. Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Апібакт» нормалізує NO-ергічну систему та знижує інтенсивність вільнорадикальних процесів.

Література:

1. Бережной В.В. Нарушения микробной экологии человека: причины и следствия, способы восстановления физиологической нормы / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев [и др.] // Здоровье женщины. – 2004. – № 2(18). – С. 170–178.
2. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды / Б.Т. Величковский // Вестник РАМН. – 2001. – №6. – С. 45-52.
3. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – с. 131-140.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
5. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція (огляд літератури) // Журн. АМН України. – 1997. – Т.3, №2. – С. 241-254.
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. Харченко Н.В. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Журнал практичного лікаря, 2003. – №4. – С. 20-27.
8. Hevel J.M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 1991. – V.266, №34. – P. 22.
9. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / Olbe L., Cederberg C., Lind T., Olausson M. // Scand J.Gastroenterology. – 1989. – V.24 (suppl. 166). – P.27-32.