

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

СУХОМЛИН АНДРІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК [616.316 – 092.9:615:577.175.73] – 08

**ВПЛИВ ОМЕПРАЗОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ НА
СЛИННІ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ТА ЙОГО КОРЕНКАЦІЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Луганськ - 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України "Українська медична стоматологічна академія" Міністерства охорони здоров'я України (м. Полтава).

Науковий керівник:

- доктор медичних наук, професор Непорада Каріне Степанівна, Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", завідуюча кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії.

Офіційні опоненти:

- доктор біологічних наук, професор Смірнов Сергій Миколайович, Державний заклад "Луганський державний медичний університет" МОЗ України, професор кафедри медичної біології;
- доктор медичних наук, професор Абрамов Андрій Володимирович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

Захист дисертації відбудеться "23" грудня 2011 року о 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченого ради № 29.600.02 при Державному закладі "Луганський державний медичний університет" МОЗ України (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1г).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державного закладу "Луганський державний медичний університет" МОЗ України (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1 г).

Автореферат розісланий "15" листопада 2011 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доцент

Шанько В.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, хвороби органів травлення є одними з найбільш поширеніх у світі та займають третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Для патогенетичного лікування кислотозалежних захворювань, зокрема, гастроезофагальної рефлюксної хвороби, функціональної диспепсії, виразкової хвороби та інших використовують антисекреторні препарати: антациди, інгібітори H₂-рецепторів та селективні інгібітори протонної помпи (ІПП). Механізм дії ІПП – похідних бензімідазолу полягає в ковалентній модифікації ферменту H⁺/K⁺-АТФази, що інгібує заключний етап – секрецію хлористоводневої кислоти. За умов довготривалого використання ІПП розвивається гіпоацідітет, за рахунок якого виникає гіпергастринемія (Olbe L., 1989). Тривале лікування ІПП призводить до зниження секреції хлористоводневої кислоти, підвищення продукції гастрину G-клітинами слизової оболонки шлунку, зниження вивільнення соматостатину D-клітинами та до стимуляції хромафінних клітин з вивільненням хромограніну А та гістаміну. Хромогранін А належить до секреторних глікопротеїнів та є маркером пухлин нейроендокринного походження. Тривале зниження кислотності шлункового соку призводить до гіпергастринемії, яка, внаслідок стійкого зниження шлункової секреції, супроводжується колонізацією шлунку мікрофлорою, бактеріальною контамінацією кишечнику з дезорганізацією його функції, підвищеннем ризику розвитку пухлин (Thorens J., Verdue E., 1996). Гіпергастринемія спостерігається при розвитку гастрин-секретуючих пухлин, зокрема, при синдромі Золлінгера-Еллісона, а також при гіпоацідніх станах. Натепер вплив гіпергастринемії на органи травного тракту (ТТ) вивчений недостатньо. З одного боку вплив гастрину на розвиток різних форм раку шлунку (McWilliams D., Watson S.A., 1998; Степанов Ю.М., 2000; Кушлинский Н.Е., Гриценко И.И., 2001; Щербініна М.Б., 2001; Берегова Т.В., 2010) та раку товстої кишки (Халтурин В.Ю., 1997, Waldum H.L., 2002) вивчений добре. З іншого боку, вплив гастрину на інші відділи ТТ, зокрема, на слинні залози вивчений недостатньо, а дані у сучасній літературі з цієї проблеми майже відсутні. Тому вивчення метаболічних та морфо-функціональних змін у тканинах слинних залоз в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії є актуальною проблемою. Відомо, що гіпоацідітет призводить до розвитку дисбактеріозу (Харченко Н.В., 2003). У зв'язку з цим, згідно з Маастрихтським консенсусом, у комплексному лікуванні кислотозалежних захворювань органів травної системи застосовуються пробіотики (Бондаренко В.М., 2004). Застосування пробіотиків не тільки корегує порушення мікроекології ШКТ, а також впливає на активність імунної та ендокринної систем організму (Perdigon G., 1995).

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» "Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів

системи травлення" (державний реєстраційний номер 0109U007982). Автор є безпосереднім виконавцем фрагменту цієї комплексної теми.

Мета і завдання дослідження. На підставі вивчення патогенезу розвитку патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії обґрунтувати ефективність експериментальної корекції цих змін мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний».

Для досягнення поставленої мети планується вирішити наступні завдання дослідження:

1. Дослідити вплив омепразол-індукованої гіпергастринемії на тканини слинних залоз щурів.
2. Проаналізувати зміни у тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії на тлі введення гістаміну та карбахоліну.
3. Вивчити вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на тканини слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії.
4. Провести морфологічні дослідження слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії та її корекції.

Об'єкт дослідження – патологічні зміни у тканинах слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії, шляхи їх корекції.

Предмет дослідження – морфологічні зміни в тканинах слинних залоз в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії, зміни активності орнітіндекарбоксилази, α -амілази, NO-сінтази (NOS), супероксиддисмутази (СОД), каталази, загальної протеолітичної активності, загальної антитриптичної активності, зміни вмісту NO_2^- , молекул середньої маси (MCM), реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) та окисно-модифікованих білків (ОМБ) у тканинах слинних залоз в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії та корекції мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний».

Методи дослідження: біохімічні, радіоімуунологічні, мікроскопічні, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше з'ясовані механізми розвитку патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів за умов довготривалого введення інгібітору H^+/K^+ -АТФази – омепразолу. Доведено, що за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії у тканинах слинних залоз відбувається активація вільнопардикального окислення, підвищення активності орнітіндекарбоксилази, α -амілази, NOS та вмісту нітрат-аніонів, дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу.

Вперше доведено, що стимуляція секреції слизу гістаміном та карбахоліном за умов тривалого введення омепразолу призводить до зниження активності орнітіндекарбоксилази, α -амілази та до зростання активності NOS, вмісту нітрат-аніонів на тлі підвищення вільнопардикальних процесів та розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу слинних залоз.

Вперше для експериментальної корекції патологічних змін в тканинах слинних залоз за умов довготривалого введення омепразолу використаний мультипробіотик «Симбітер ацидофільний». Показано, що за умов корекції

мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний», у тканинах слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії пригнічується активація вільнопардикальних процесів, нормалізується протеїназно-інгібіторний потенціал, зменшується активність орнітіндекарбоксилази та NOS.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені експериментальні дослідження мають теоретичне значення та практичну направленість в різних галузях медицини, а саме, в патологічній фізіології, клінічній біохімії, стоматології, гастроenterології та фармакології.

Результати досліджень доповнюють та розширяють уявлення про патогенез впливу надлишку гаструну на тканини слинних залоз щурів. Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрі патологічної фізіології Національного медичного університету ім. Богомольця, кафедрі патофізіології Луганського державного медичного університету, кафедрі патологічної фізіології та експериментальної та клінічної фармакології з імунологією і алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», отриманий деклараційний патент на корисну модель України (№ 54411, А61, К35/74, 10.11.2010), видані методичні рекомендації для лікарів-стоматологів.

Особистий внесок здобувача в розробку нових наукових результатів. Дисертація є самостійною науковою роботою. Автор особисто здійснив інформаційний і патентний пошук, реферування та аналіз літературних джерел з обраної теми, виконання експериментальних досліджень, збір матеріалу, проведення біохімічних методів дослідження, математико-статистичний аналіз одержаних даних, оформлення наукових статей до друку, що відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертаційної роботи та автореферату, представлення результатів дослідження на наукових з'їздах і конференціях.

Моделювання омепразол-індукованої гіпергастринемії здійснено на базі відділу фармако-фізіології НДІ імені Петра Богача при Київському національному університеті імені Тараса Шевченка у співпраці з професором Береговою Т.В.

Сумісно з науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, постановку мети і завдань дослідження, планування експерименту, інтерпретацію одержаних результатів і формулювання висновків та практичних рекомендацій.

Серію експериментів з винаходу способу лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит та підготовку методичних рекомендацій для лікарів-стоматологів виконано сумісно з кандидатом медичних наук Давиденком С.В. та викладачем кафедри медичної, біологічної та біоорганічної хімії Манько А.М. Морфологічні дослідження виконані на базі кафедри гістології, цитології та ембріології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» в співпраці з д.мед.н., доцентом Єрошенко Г.А.

Аprobaciya rezul'tatov disser'tatsii. Основні положення дисертації доповідали та обговорювали на засіданнях Полтавського відділення

Українського біохімічного товариства (Полтава, 2009-2011), Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених "Медична наука – 2009" (Полтава), Ювілейного Х з'їзду ВУЛТ (Євпаторія, 2009), Всеукраїнської науково-практичної конференції "Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології" (Полтава, 2010, 2011), науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна гастроентерологія і гепатологія: стандарти діагностики та лікування з позицій доказовості» (Полтава, 2010), 18 з'їзду Українського фізіологічного товариства (Одеса, 2010), X Українського біохімічного з'їзду (Одеса, 2010), IX читань ім. В.В. Підвісоцького (Одеса, 2010), V Міжнародної наукової конференції «Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі та патології» (Київ, 2010), 6-th Lviv Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry (Lublin, 2010) та на засіданні аprobacійної ради №1 ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" (21.06.2011, протокол №7).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 22 праці, з них 11 – статей у журналах, які ліцензовані ВАК України, 9 – тез доповідей у збірниках матеріалів з'їздів, конференцій, конгресів. Отриманий 1 патент на спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит та розроблені методичні рекомендації для лікарів-стоматологів.

Обсяг і структура дисертації. Робота написана на 154 сторінках та складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Робота ілюстрована 17 таблицями, 5 рисунками. Список використаних джерел включає 284 найменувань, з них кирилицею - 160, латиницею - 124.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дослідження виконані на 132 статевозрілих білих щурах-самцях масою тіла 180-220г згідно з вимогами "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експерименті та інших наукових цілях" (Страсбург, 1986). Комісія з біоетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 86 від 21.09.2010) порушень морально-етичних норм під час досліджень не виявила. Щурам проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно) шляхом кровопускання. В роботі використані експериментальні моделі:

- I. Експериментальна гіпергастринемія відтворювалась шляхом введення протягом 7, 14, 21 і 28 діб ПП омепразолу дозою 14 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно.
- II. Гістамінова модель стимуляції секреції хлористоводневої кислоти відтворювалась шляхом введення гістаміну ("Здоров'я", Україна) дозою 3 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно окремо та в поєднанні з введенням омепразолу протягом 28 діб.
- III. Карбахолінова модель стимуляції секреції хлористоводневої кислоти відтворювалась шляхом введення карбахоліну („Лівівфарм”, Україна)

дозою 10 мкг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно окремо та в поєднанні з введенням омепразолу протягом 28 діб.

Інгібітор протонної помпи – 0104, «Omeprazole», ANTRA: H^+/K^+ -ATP-ase inhibitor // "Sigma", USA. Омепразол знижує кислотопродукцію – гальмує активність H^+/K^+ -ATF-ази в парієтальних клітинах шлунку і блокує тим самим завершальну стадію секреції HCl. Тривале зниження шлункової секреції призводить до розвитку гіпергастринемії.

Експериментальну корекцію омепразол-індукованої гіпергастринемії здійснювали мультипробіотиком „Симбітер ацидофільний”. Тварини були поділені на окремі групи, яким щоденно протягом 7, 14, 21, 28 діб вводили омепразол (14 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно), „Симбітер ацидофільний” (0,14 мл/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні омепразолу з мультипробіотиком „Симбітер ацидофільний”. Контрольним щурам протягом 7, 14, 21, 28 діб внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін’єкцій.

Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» розроблений науково-виробничою компанією "О.Д. Пролісок" (висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №5.03.03.-04/37/92 від 08.09.2003 р.). До складу мультипробіотика входять 14 штамів пробіотичних бактерій, що належать до родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *Lactococcus*, *Propionibacterium* та *Acetobacter*, які знаходяться в симбіозі між собою. Пробіотична активність препаратів обумовлена високою антагоністичною активністю відносно широкого спектру патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, синтезом вітамінів, коротколанцюгових жирних кислот, екзополісахаридів, глікопептидів та ін. Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» містить в одній дозі (10 cm^3) не менше 10^{12} живих клітин пробіотичних бактерій. В склад однієї дози «Симбітер ацидофільний» (10 ml) входить концентрована біомаса живих клітин симбіозу мікроорганізмів, KUO/cm^3 , не менше: лактобацилі і лактококки – $6,0 \times 10^{10}$, пропіоновокислі бактерії – $3,0 \times 10^{10}$, біфідобактерії – $1,0 \times 10^{10}$, оцтовокислі бактерії – $1,0 \times 10^6$ (Янковский Д.С., Бережной В.В., 2004).

У тканинах підніжньощелепних слинних залоз щурів оцінювали стан NO-ергічної системи (загальну активність NOS та вміст нітрат-аніонів) (Hevel J.M., 1991), загальну протеолітичну активність (Уголов А.М., 1996), загальну антитриптичну активність (Веремеенко К.Н., 1988), процеси вільно-радикального окиснення: вміст ОМБ (Дубинина Е.Е., 1995), вміст ТБК-реактантів (І.Д. Стальна, Т.Г. Гарішвілі, 1977), активність каталази (Королюк М. А., 1988), активність СОД (Кайдашев І.П., 2003), ступінь ендотоксемії (вміст МСМ) (Габриелян Н.И., 1983), активність α -амілази (Меньшиков В.В., 1987) та активність орнітіндекарбоксилази (Храмов В.А., 1997). У крові щурів визначали вміст гастрину радіоімунним методом із використанням аналітичного набору фірми "MP Biomedicals, UC" (USA).

Для морфологічного дослідження слинних залоз щурів використали метод світлової мікроскопії. Підніжньощелепні слинні залози вносили в епон-812 за загальноприйнятою методикою (Костиленко Ю. П., 1978). Напівтонкі зрізи товщиною 1-2 мкм одержували на ультрамікротомі Сумського ВО

«Selmi» УМТП-7 (серійний номер 8-31.4, ТУ 25-7401 0063-91). Як барвники використовували свіжоприготований і двічі відфільтрований 1 % розчин метиленової синьки (Lynn J., 1965). Зріз після забарвлення заключали в полістирол під покривні скельця і після полімерізації вивчали у світловому мікроскопі (Казакова К. С., 1999). Мікрофотографування вибраних для ілюстрацій ділянок проводили за допомогою цифрової фотокамери і мікроскопу з цифровою мікрофотонасадкою фірми Olympus C 3040-ADU з адаптованими для даних досліджень програмами (Olympus DP – Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) (Хілько Ю. К., 2003).

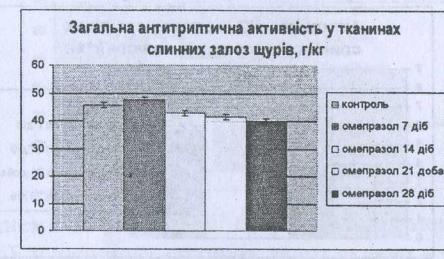
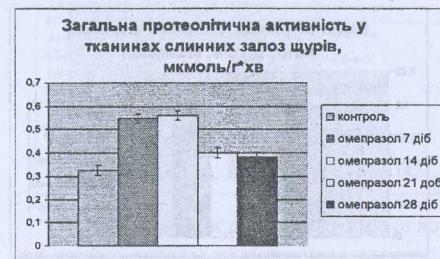
Одержані результати експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики. Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась на ПК Intel Pentium 4 із застосуванням програми Microsoft Excel для Windows Professional і містила в собі визначення середніх значень параметрів (M) та середньої похибки ($\pm m$).

Результати досліджень та їх обговорення. Блокування H^+/K^+ -АТФази омепразолом протягом 28 діб призводило до зростання вмісту гастрину у плазмі крові щурів з $59,0 \pm 35,5$ пг/мл у контрольних тварин до $170,7 \pm 90,7$ пг/мл у дослідних тварин ($p < 0,05$) (Берегова Т.В., 2010). Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію за рахунок розвитку гіпоацідитету. Для вивчення метаболічних змін у слинних залозах за умов гіпергастринемії в гомогенаті тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів проводили визначення загальної протеолітичної активності, загальної антитриптичної активності; активності NOS, α -амілази, орнітіндекарбоксилази, каталази, СОД, вмісту NO_2^- , ТБК-реактантів, МСМ та ОМБ.

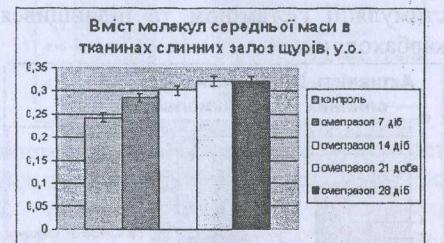
Результати вивчення активності орнітіндекарбоксилази у тканинах слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії свідчать про активацію синтезу регуляторних поліамінів. Активність орнітіндекарбоксилази досягала максимуму на 14 добу в 1,32 разу ($p < 0,05$) вище, ніж у контрольних щурів. В умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії активність α -амілази в тканинах слинних залоз щурів підвищувалась, досягаючи максимуму на 14 добу – збільшення активності в 1,33 разу ($p < 0,05$). На 28 добу введення омепразолу також зберігається підвищеною активність α -амілази в 1,14 разу ($p < 0,05$). Ці данні підтверджують стимуляцію процесів синтезу білків під дією гіпергастринемії та трофічний вплив гастрину на тканини слинних залоз щурів.



Дослідючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: загальна протеолітична активність у тканинах слинних залоз підвищувалась в 1,7 разу, досягаючи максимуму на 14 добу введення омепразолу. На 28 добу введення омепразолу підвищення протеолітичної активності стосовно контрольних щурів склало в 1,17 разу ($p < 0,05$). В цей же час загальна антитриптична активність на 7 добу достовірно не змінювалась, а в подальшому зменшувалась і на 28 добу загальна антитриптична активність була в 1,15 разу ($p < 0,05$) нижче ніж у контрольних щурів. Ці показники свідчать про те, що в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії активуються протеолітичні процеси на тлі зниження інгібіторів протеаз в слинних залозах.



Універсальним механізмом некробіозу є дисбаланс протеолітичної та антиоксидантних систем. Нами встановлено, що вміст ОМБ у слинних залозах щурів протягом 28-денної введення омепразолу збільшувався з досягненням максимуму на 21 день введення омепразолу (в 1,44 разу вище ніж у контрольних щурів ($p < 0,05$)). На 28 день введення омепразолу підвищення вмісту ОМБ у тканинах слинних залоз порівняно з контролем склало в 1,33 разу ($p < 0,05$). Це може свідчити про активацію вільнорадикального окиснення у тканинах слинних залоз щурів за умов тривалої гіпергастринемії. Вміст МСМ у тканинах слинних залоз щурів також збільшився в 1,32 разу ($p < 0,05$) на 21 та 28 добу введення омепразолу. Таким чином, за умов тривалого введення омепразолу відбувається розвиток оксидативного стресу та ендогенної токсемії в піднижньощелепних слинних залозах.



В останні десятиріччя дослідники багато уваги приділяють ролі оксиду азоту (NO) в розвитку різних захворювань (Мойбенко О.О., 2004; Гоженко А.І., 2010; Сагач В.Ф., 2010). Відома роль NO, як нейротрансмітера,

імуномодулятора, вазоактивної речовини, яка володіє вазодилатацією і запобігає адгезії тромбоцитів та виконує різні месенджерні функції (Ванин А.Ф., 1998; Реутов В.П., 1998).

В умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії в слинних залозах щурів вірогідно підвищувались в 1,9 разу активність NOS, досягаючи максимуму на 14 добу, в подальшому активність NOS дещо знижалась і на 28 день введення омепразолу її активність була в 1,45 разу ($p<0,05$) вища ніж у контрольних щурів. В умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії в слинних залозах щурів підвищується вміст NO_2^- : максимальне збільшення NO_2^- спостерігалось на 21 добу введення омепразолу порівняно з контролем в 1,27 разу ($p<0,05$). Це свідчить про накопичення метаболітів NO у тканинах слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії.



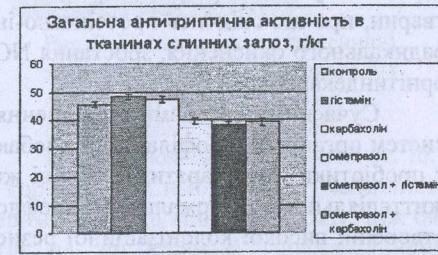
Отже, в умовах тривалого введення омепразолу спостерігається збільшення активності NOS слинних залоз тварин, про що свідчить вірогідне зростання активності NOS та вмісту нітрат-аніонів, що може призводити до накопичення пероксинітриту в умовах розвитку оксидативного стресу.

Для вивчення впливу омепразол-індукованої гіпергастринемії на тканини слинних залоз щурів за умов стимульової секреції використали гістамін та карбахолін, враховуючи їх провідне значення в регуляції секреції органів ШКТ.

Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном отримали наступні результати: активність NOS на 28 день введення омепразолу підвищилася відповідно у 1,37 разу ($p<0,05$) та 1,53 разу ($p<0,05$) порівняно зі щурами без стимуляції, а вміст нітратів при цьому достовірно не змінився при стимуляції гістаміном та підвищився в 1,16 разу ($p<0,05$) при стимуляції карбахоліном.



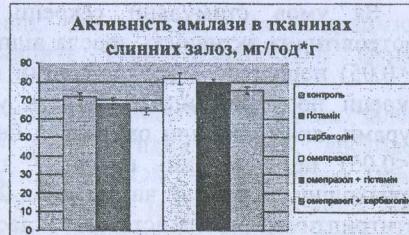
За умов стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном загальна протеолітична активність зросла відповідно в 1,38 разу ($p<0,05$) та 1,31 разу ($p<0,05$) порівняно з контрольними щурами. За умов введення стимуляторів секреції протеолітична активність у тканинах слинних залоз порівняно із щурами, яким вводили омепразол без стимуляції секреції зросла в 1,18 разу ($p<0,05$) при введенні гістаміну та в 1,12 разу ($p<0,05$) при введенні карбахоліну. В цей же час за умов 28-денного введення омепразолу загальна антитриптична активність знижалась у 1,15 разу ($p<0,05$) порівняно з контрольними щурами, а при стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,19 разу ($p<0,05$) та 1,16 разу ($p<0,05$) відповідно.



За умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном підвищення вмісту ОМБ у тканинах слинних залоз склало – в 1,46 разу ($p<0,05$) та 1,39 разу ($p<0,05$) відповідно порівняно з контролем. Це свідчить про активацію вільнорадикального окиснення у тканинах слинних залоз щурів в умовах тривалої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном. Вміст МСМ в тканинах слинних залоз щурів також збільшився в 1,32 разу ($p<0,05$) на 28 добу введення омепразолу, а за умов поєднаної дії гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,43 разу ($p<0,05$) та 1,39 разу ($p<0,05$) відповідно порівняно з контролем.



При стимуляції секреції карбахоліном відбувалось зниження активності α -амілази у 1,08 разу ($p<0,05$) в слинних залозах порівняно з контрольними щурами, а за умов стимуляції секреції гістаміном активність орнітіндекарбоксилази достовірно знижувалась у 1,08 разу ($p<0,05$) порівняно з контрольними щурами.



Отже, в умовах тривалого введення омепразолу на тлі гістаміну та карбахоліну спостерігається розвиток патологічних змін у слинних залозах тварин, про що свідчить протеїназно-інгібіторний дисбаланс, активація вільно-радикального окиснення, зростання NO-системи та зміни активності α -амілази, орнітіндекарбоксилази.

Сучасними засобами підвищення резистентності та мобілізації захисних систем організму, профілактики дисбактеріозу/дисбіозу, порушень метаболізму є пробіотики – препарати на основі живих мікробних культур та їх продуктів життєдіяльності. Нормальна мікрофлора кишечнику відіграє значну роль у створенні високої колонізаційної резистентності ТТ до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (Perdigon G., 1995). Для корекції патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії використали мультипробіотик «Симбітер» – сучасний, вітчизняний препарат, який містить нелюфілізовані клітини. Мультипробіотик «Симбітер» здійснює компенсаторний вплив на рівень шлункової секреції, зменшує гіпертрофію СОШ, викликану гіпергастринемією (Берегова Т.В., Цирюк О.І., 2010), здійснює імуномодулюючий вплив через активацію проліферативних процесів у лімфатичних органах та активацію синтезу ряду цитокінів, володіє інтерфероногенною дією (Короткий О.Г., 2009).

Об'єктивним підтвердженням патологічних змін у слинних залозах щурів за умов тривалого введення омепразолу та корекції «Симбітером» є морфологічні дослідження. Нами встановлено, що на 28 добу введення омепразолу в тканинах слинних залоз спостерігається стаз і повнокрів'я в периацинарних і перипротокових гемомікросудинах (1), периваскулярний набряк периацинарного і перипротокового інтерстицію (2), підвищення оптичної щільноті базальних відділів ациноцитів та їх відшарування від базальної мембрани (3) (рис. 1). Таким чином, довготривале застосування ПП омепразолу викликає морфологічні зміни в тканинах слинних залоз щурів.

На 28 добу введення омепразолу на тлі корекції мультипробіотиком «Симбітер» у тканинах слинних залоз спостерігається підвищення кровонаповнення обмінних гемомікросудин (1), вакуолізація протокових епітеліоцитів (2), розширення перипротокової сітки мікросудин (посткапілярів та венул), явища повнокрів'я і стазу (3), що свідчить про нормалізацію кровообігу в тканинах слинних залоз щурів (рис. 2).

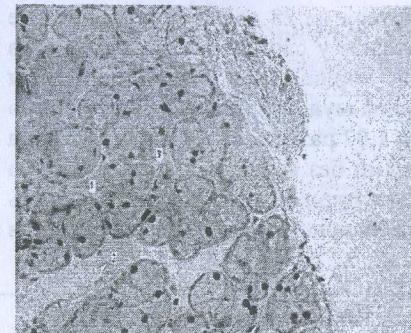


Рис. 1. Піднижньощелепні слинні залози щурів на 28 добу введення омепразолу. Забарвлення метиленою синькою, об. 40, ок. 10.

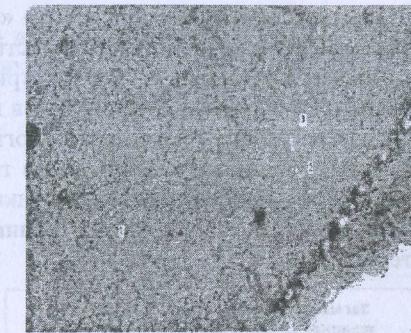
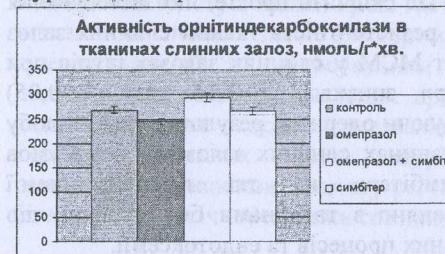


Рис. 2. Піднижньощелепні слинні залози щурів на 28 добу введення омепразолу за умов корекції «Симбітером». Забарвлення метиленою синькою, об. 10, ок. 10.

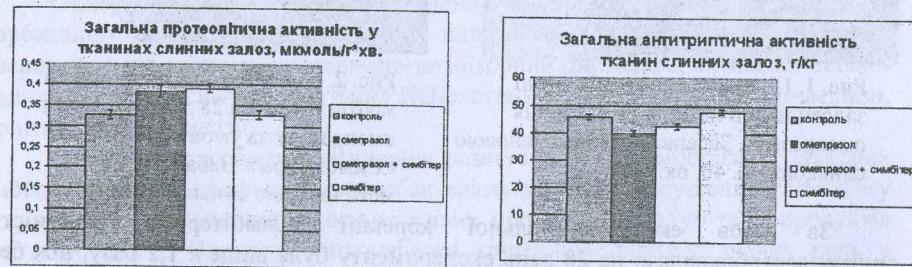
За умов експериментальної орнітіндекарбоксилази на 28 день експерименту була вище в 1,2 разу, ніж без корекції ($p<0,05$). Активність α -амілази на тлі корекції гіпергастринемії мультипробіотиком «Симбітер» була вище в 1,08 разу ($p<0,05$) порівняно зі щурами без корекції.



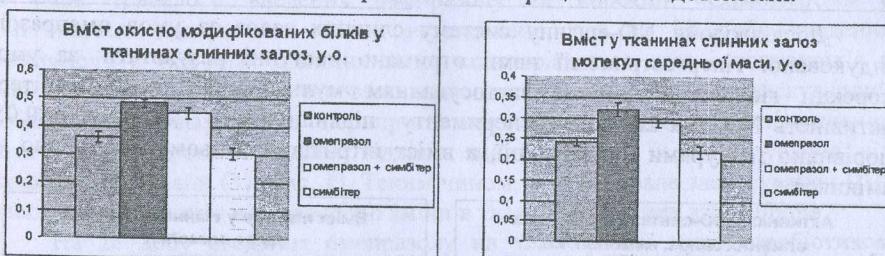
Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії нами отримано наступні результати: за умов корекції гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Симбітер» активність NOS на 28 день експерименту підвищилась в 1,18 разу ($p<0,05$) порівняно зі щурами без корекції, а вміст нітратів при цьому достовірно не змінився.



Застосування мультипробіотика «Симбітер» на 28 добу експерименту не привело до вірогідних змін активності протеїназ у слинних залозах щурів на тлі омепразол-індукованої гіпергастринемії порівняно з тваринами, яким вводили ПП без корекції. За цих умов введення мультипробіотика «Симбітер» на 28 добу на тлі гіпергастринемії вірогідно в 1,07 разу зростала антитриптична активність слинних залоз порівняно з тваринами без корекції. Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Симбітер» збільшує резистентність слинних залоз до патологічних впливів за рахунок збільшення інгібіторів протеїназ.

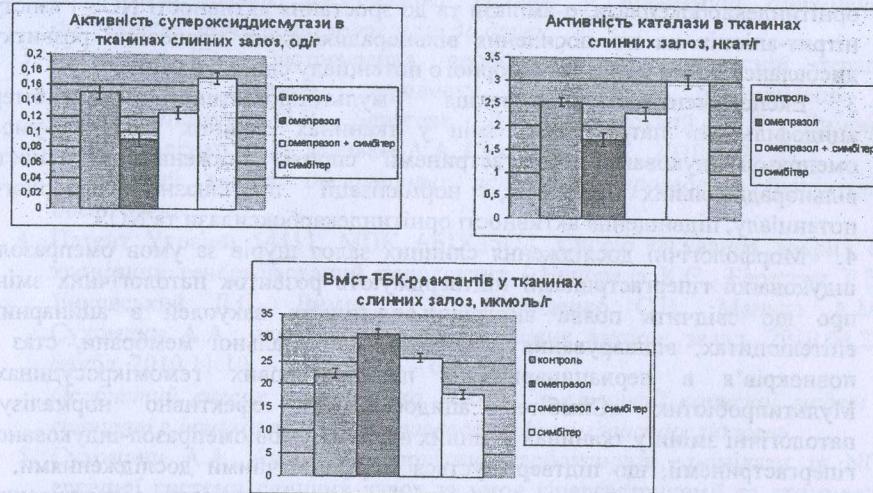


На 28 добу експерименту в умовах корекції гіпергастринемії спостерігалось достовірне зниження ОМБ у 1,12 разу ($p<0,05$) порівняно зі щурами, які не отримували «Симбітер». Це свідчить про те, що застосування мультипробіотика «Симбітер» підвищує резистентність тканин слинних залоз до розвитку оксидативного стресу. Вміст МСМ у слинних залозах щурів при корекції мультипробіотиком «Симбітер» знизився в 1,16 разу ($p<0,05$) порівняно зі щурами без корекції. Аналізуючи одержані результати на 28 добу експерименту вміст ОМБ та МСМ у тканинах слинних залоз щурів за умов використання мультипробіотика «Симбітер» на тлі гіпергастринемії спостерігаємо зниження їх вмісту порівняно з тваринами без корекції, що свідчить про пригнічення вільнопардикальних процесів та ендотоксемії.



Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Симбітер» призводить до збільшення активності СОД в 1,40 разу ($p<0,05$), каталази – в 1,33 разу ($p<0,05$), а також до зниження вмісту ТБК-реактантів в 1,20 разу ($p<0,05$) у тканинах слинних залоз, порівняно із щурами, що не отримували корекцію. Це свідчить про те, що застосування

мультипробіотика «Симбітер» інгібує вільнопардикальні процеси та підвищує активність ферментних антиоксидантних систем у слинних залозах щурів.



Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину, і, як наслідок, до патологічних змін у тканинах слинних залоз. Експериментальна корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Симбітер» знижує інтенсивність вільнопардикальних процесів, підвищує активність ферментних антиоксидантних систем, нормалізує протеїназно-інгібіторний баланс у тканинах слинних залоз щурів, сприяє нормалізації активності орнітіндекарбоксилази, синтезу регуляторних поліамінів, нуклеїнових кислот, білків та NO-єргічної системи слинних залоз щурів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене нове науково обґрунтоване теоретичне узагальнення і науково-практичне вирішення наукової задачі, що заключається у встановленні механізмів розвитку патологічних змін у тканинах слинних залоз білих щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії і на основі встановлених порушень обґрунтована лікувальна тактика корекції змін за допомогою використання мультипробіотика вітчизняного виробництва «Симбітер ацидофільний».

1. Тривале введення омепразолу призводить до розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу, вірогідного підвищенню активності орнітіндекарбоксилази та α -амілази, активності NOS і вмісту нітрат-аніонів, активації вільнопардикального окиснення, про що свідчить вірогідне зростання ТБК-реактантів, ОМБ, МСМ на фоні зниження активності каталази та СОД у тканинах слинних залоз щурів порівняно з контролем.

2. Стимуляція секреції слинні гістаміном та карбахоліном за умов тривалого введення омепразолу призводить до зниження активності орнітіндекарбоксилази, α -амілази та до зростання активності NOS і вмісту нітрит-аніонів на тлі посилення вільнопридикальних процесів і розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу слинних залоз.
3. Експериментальна корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» патологічних змін у тканинах слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії сприяє зниженню активності вільнопридикальних процесів, нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу, підвищення активності орнітіндекарбоксилази та NOS.
4. Морфологічні дослідження слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії підтверджують розвиток патологічних змін, про що свідчить поява внутрішньоклітинних вакуолей в ацинарних епітеліоцитах, відшарування мукоцитів від базальної мембрани, стаз і повнокр'я в периацинарних і перипротокових гемомікросудинах. Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» ефективно нормалізує патологічні зміни у тканинах слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії, що підтверджується морфологічними дослідженнями, а саме зменшенням явища повнокр'я та відсутністю відшарування мукоцитів від базальної мембрани.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Експериментально обґрунтована доцільність мультипробіотикотерапії за умов довготривалої гіпоацидності шлункового соку.
2. Впроваджений спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит (патент на корисну модель №54411, А61K 35/74, 10.11.2010)
3. Розроблені методичні рекомендації для лікарів-стоматологів щодо застосування мультипробіотиків в комплексному лікуванні та профілактиці захворювань тканин пародонта.
4. Рекомендується подальше вивчення властивостей мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» для впровадження в клінічну практику з метою лікування захворювань органів порожнини рота.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙ

1. Sukhomlyn A.A. Experimental correction of pathological changes in salivary glands by multiprobiotic «Symbiter acidofilus» under conditions of hypergastrinemia / A.A. Sukhomlyn, K.S. Neporada // Annales universitatis Mariae Curie-Sklodowska. – Lublin – Polonia. – Vol. XXIII, №3., Sectio DDD. – P.157-161.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, проведенні статистичної обробки та аналізу результатів.
2. 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.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.
3. Непорада К.С. Застосування пробіотиків у комплексній терапії захворювань тканин пародонту. Методичні рекомендації / [К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Д.С. Янковський, Г.С. Димент, С.В. Давиденко, А.М. Манько, А.А. Сухомлин] – К., 2010. – 24 с.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень.
 4. Патент України 54411, МПК A61K35/74. Спосіб лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит / Непорада К.С., Берегова Т.В., Янковський Д.С., Димент Г.С., Давиденко С.В., Манько А.М., Сухомлин А.А.; заявник та патентовласник автори; заявл. 2010.04.21; опубл. 2010.11.10. – Бюл. №21. – 6 с.
Особистий внесок дисертанта полягає у створенні корисної моделі у співпраці з іншими авторами, проведенні біохімічних досліджень.
 5. Сухомлин А.А. Активність орнітіндекарбоксилази, 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), (Матеріали Всеукраїнської конференції «Іноваційні технології у експериментальній медицині та біології» 6-7 травня 2010 р.). – С. 87-90.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.
 6. Сухомлин А.А. Активність протеолітичних та вільнопридикальних процесів в тканинах слинних залоз щурів за умов гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т.4, №3. – С. 63-67.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.
 7. Сухомлин А.А. Активність протеолітичних та вільнопридикальних 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.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.
 8. Сухомлин А.А. Вплив довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Медична хімія. – 2009. – Т11, №3. – С. 83-85.
Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці статті до друку.
 9. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на активність орнітіндекарбоксилази, 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.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.

10. 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.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, проведенні статистичної обробки та аналізу результатів.

11. Сухомлин А.А. Зміни активності орнітіндекарбоксилази та α-амілази за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії в слинних залозах щурів / А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2009. – Т.9, вип. 4 (28), частина 3. – С. 134-137.

12. Сухомлин А.А. Корекція мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» оксидативного стресу в слинних залозах щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії / А.А. Сухомлин // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2010. – Т.10, вип. 4 (32). – С. 160-162.

13. Сухомлин А.А. Особливості морфологічних змін в слинних залозах щурів за умов омепразолу-індукованої гіпергастринемії та їх корекції / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада, Г.А. Єрошенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 2. – С. 262-264.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні експериментальних досліджень, підготовці матеріалу до друку.

14. Манько А.М. Обґрунтування експериментальної ефективності мультипробіотика “Симбітер ацидофільний” для корекції патологічних змін в органах порожнини рота за умов тривалого гіпоацидитету / А.М. Манько, А.А. Сухомлин, Т.В. Берегова, К.С. Непорада // Психофізіологічні та вісцеральні системи в нормі і патології: V Міжнародна наукова конференція: матеріали конф. – Київ, 6-8 жовтня, 2010. – С. 122.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку.

15. Манько А.М. Обоснование применения мультипробиотика в экспериментальной стоматологии / А.М. Манько, А.А. Сухомлин, Дж. Гасамзаде, Т.В. Береговая, К.С. Непорада, Д.С. Янковский // Сборник трудов первой международной научно-практической конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». – С.-Пб., 23-26.11.2010. – С. 130-131.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку.

16. Манько А.Н. NO-эргическая система органов полости рта в условиях омепразол-индуцированной гипергастринемии / А.Н. Манько, А.А. Сухомлин // Материалы всероссийской научной конференции с международным участием «Дни биохимии в СПбГМУ». – С.-Пб., 13-15.03.2011. – С. 59.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку.

17. Непорада К.С. Вплив довготривалого введення омепразолу на органи порожнини рота / К.С. Непорада, А.М. Манько, А.А. Сухомлин // Фізіологічний журнал. – 2010. – Т. 56. – № 2. – С. 192.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку.

18. Непорада К.С. Вплив омепразол-індукованої гіпергастринемії на органи порожнини рота / К.С. Непорада, А.М. Манько, А.А. Сухомлин // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т.82, №4. – С.145.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.

19. Непорада К.С. Патологічні зміни в органах порожнини рота при довготривалому введенні омепразолу / К.С. Непорада, А.М. Манько, А.А. Сухомлин // Українські медичні вісті: ювілейний Х з’їзд ВУЛТ: матеріали конф. – Євпаторія, 24-27 вересня, 2009. – С. 194-195.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, проведенні статистичної обробки та аналізу результатів.

20. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на метаболічні зміни в слинних залозах в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Український стоматологічний альманах. – 2010. – Т.2, №2. – С.117-118.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку.

21. Сухомлин А.А. Вплив мультипробіотика «Симбітер» на розвиток змін в слинних залозах в умовах гіпергастринемії / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Бюллетень IX читань ім. В.В. Підвісоцького 27-28 травня 2010 р., Одеса. – С. 81-82.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку.

22. Сухомлин А.А. Зміни в тканинах слинних залоз щурів за умов гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном / А.А. Сухомлин, К.С. Непорада // Матеріали XIII конгресу СФУЛТ. – Львів, 2010.- С. 310.

Особистий внесок дисертанта полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку.

АНОТАЦІЯ

Сухомлин А.А. Вплив омепразол-індукованої гіпергастринемії на слинні залози щурів та його корекція. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний заклад "Луганський державний медичний університет", Луганськ, 2011.

Обґрунтовано положення про те, що провідну роль у розвитку патологічних змін в тканинах слінних залоз при тривалому введенні омепразолу відіграють порушення синтезу регуляторних поліамінів, дисбаланс NO-ергічної системи, активація оксидативного стресу, пригнічення антиоксидантних систем, розвиток ендогенної інтоксикації, декомпенсація протеїназно-інгібіторного потенціалу.

Пероральне застосування мультипробіотика нового покоління «Симбітер ацидофільний» позитивно впливає на тканини слінних залоз в умов довготривалого введення омепразолу, зокрема спостерігається зростання активності NOS та орнітіндекарбоксилази, пригнічуються процеси вільноважильного окиснення, про що свідчить зниження вмісту ОМБ, ТБК-реактантів та МСМ, підвищується активність ферментів антиоксидантної системи в досліджуваних тканинах порівняно з тваринами, яким моделювали омепразол-індуковану гіпергастринемію без корекції.

Ключові слова: омепразол, слінні залози, гіпергастринемія, мультипробіотик «Симбітер ацидофільний».

АННОТАЦІЯ

Сухомлин А.А. Влияние омепразол-индуцированной гипергастринемии на слюнные железы крыс и ее коррекция. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Государственное учреждение "Луганский государственный медицинский университет", Луганск, 2011.

Диссертационная работа посвящена изучению патологических изменений в тканях слюнных желез крыс в условиях длительного введения ингибитора протонной помпы омепразола и обоснованию экспериментальной коррекции этих изменений мультипробиотиком «Симбітер ацидофільний».

На 132 белых крысах-самцах изучены изменения синтеза регуляторных полиаминов и белков, NO-ergicеской системы, свободнорадикальных процессов, антиоксидантной системы, протеиназно-ингибиторного потенциала тканей слюнных желез в условиях длительного ингибирования Н⁺/К⁺-АТФазы. Экспериментально доказано, что ведущую роль в развитии патологических изменений при длительной омепразол-индуцированной гипергастринемии играют дисбаланс NO-ergicеской системы, активация оксидативного стресса, снижение активности ферментов антиоксидантной системы, развитие эндогенной интоксикации, декомпенсация протеиназно-ингибиторного потенциала.

В условиях омепразол-индуцированной гипергастринемии в тканях слюнных желез повышалась активность NOS, достигая максимума на 14 сутки (в 1,9 раза), а в дальнейшем активность снижалась и на 28 сутки введения

омепразола составляла в 1,45 раза выше, чем у контрольных крыс. При стимуляции секреции гистамином и карбахолином в условиях длительного введения ингибиторов протонной помпы наблюдалось повышение активности NOS в 1,37 и 1,53 раза соответственно. Также, в условиях омепразол-индуцированной гипергастринемии и стимуляции секреции гистамином и карбахолином в тканях слюнных желез достоверно повышалось содержание нитрит-анионов.

На 28 день введения омепразола повышение содержания окислительно модифицированных белков в тканях слюнных желез, по сравнению с контролем, составило в 1,33 раза. Содержание молекул средней массы в тканях слюнных желез крыс также увеличилось в 1,32 раза на 21 и 28 сутки введения омепразола. Исследуя протеиназно-ингибиторный баланс слюнных желез в условиях омепразол-индуцированной гипергастринемии, получили следующие результаты: общая протеолитическая активность в тканях слюнных желез повышалась в 1,7 раза, достигая максимума на 14 сутки введения омепразола. На 28 сутки введения омепразола повышение протеолитической активности, по сравнению с контрольными крысами, составило в 1,17 раза. В это же время, общая антитриптическая активность на 7 сутки достоверно не изменялась, а в дальнейшем снижалась и на 28 сутки была в 1,15 раза ниже, чем у контрольных крыс. Эти показатели свидетельствуют о том, что в условиях омепразол-индуцированной гипергастринемии активируются свободнорадикальные и протеолитические процессы на фоне снижения ингибиторов протеаз в слюнных железах.

Для экспериментальной коррекции длительного гипоацидного состояния, которое приводит к развитию дисбиоза использовали мультипробиотик последнего поколения отечественного производства «Симбітер ацидофільний».

Анализируя морфологические исследования нами установлено, что на 28 сутки введения омепразола в тканях слюнных желез наблюдались стаз, полнокровие, периваскулярный и перипротоковый отек, отслоение ациноцитов от базальной мембрани. В условиях коррекции «Симбітером ацидофільным» сохранялась гиперемия, снижался отек и не наблюдалось отслоение ациноцитов от базальной мембрани.

Экспериментальная коррекция мультипробиотиком «Симбітер ацидофільний» омепразол-индуцированной гипергастринемии в тканях слюнных желез крыс повышала активность орнітіндекарбоксилази в 1,2 раза, а-амилазы в 1,08 раза, NOS в 1,18 раза, а содержание нитрит-анионов достоверно не изменялось. Общая протеолитическая активность в тканях слюнных желез в условиях коррекции «Симбітером ацидофільным» достоверно не изменилась, а общая антитриптическая активность повысилась в 1,06 раза, что свидетельствует о нормализации протеиназно-ингибиторного потенциала слюнных желез. При коррекции «Симбітером ацидофільным» гипергастринемии в слюнных железах снизилось содержание окислительно модифицированных белков в 1,09 раза, молекул средней массы в 1,08 раза, ТБК-

реактантов в 1,2 раза, повысилась активность СОД в 1,4 раза и катализы в 1,33 раза, что свидетельствует о снижении свободнорадикальных процессов и активации антиоксидантных систем в тканях слюнных желез.

Таким образом, обоснована эффективность использования мультипробиотика «Симбітер ацидофільний» для коррекции патологических изменений тканей слюнных желез при длительном введении омепразола.

Ключевые слова: омепразол, слюнные железы, гипергастринемия, мультипробиотик «Симбітер ацидофільний».

ABSTRACT

Sukhomlyn A.A. Influence of omeprazole-induced hypergastrinemia on salivary glands of rats and its correction. – Manuscript.

Dissertation for obtaining of scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.03.04 – pathological physiology. – State institution "Lugansk State Medical University", Lugansk, 2011.

The point has been proved that the leading role in the development of pathological changes in tissues of salivary glands subject to long-term omeprazole treatment play disturbances in synthesis of regulatory polyamines, disbalance of NO-ergic system, activation of oxidative stress, oppression of antioxidant systems, development of endogenous intoxication, decompensation of proteinase-inhibitory potential.

Per oral use of multiprobiotic of the last generation "Symbiter acidophilic" has had a positive compensatory influence on tissues subject to long-term omeprazole treatment, in particular it has been observed that processes of free radical oxidation have been oppressed that was proved by the content decrease of oxygen modified proteins, reactants of thiobarbituric acid and average mass molecules; activity of enzymes of antioxidant system in the researched tissues increased in comparison with animals in which modeling omeprazole-induced hypergastrinemia without correction.

Keywords: omeprazole, salivary gland, hypergastrinemia was done, multiprobiotic «Symbiter acidophilic».

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ІПП – інгібітор протонної помпи

МСМ – молекули середньої маси

ОМБ – окисна модифікація білків

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК-реактанди – реактанди тіобарбітурової кислоти

ТТ – травний тракт

NO – оксид азоту

NOS – NO-синтаза

Підписано до друку 09.09.2011 р.

Папір офсетний. Друк трафаретний.

Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Формат 60*84/16. Зам. № 561.

Виготовлювач: ТОВ "Фірма "Техсервіс".

Адреса: 36011, м. Полтава, вул. В. Міщенка, 2.

Тел.: (0532) 56-36-71.