

**Непорада К.С.,**  
*доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри біохімії*  
*Української медичної стоматологічної академії*

**Берегова Т.В.,**  
*доктор біологічних наук, професор,*  
*завідувач НДЛ «Фармакології і експериментальної патології»*  
*Київського національного університету імені Тараса Шевченка*

**Сухомлин А.А.,**  
*кандидат медичних наук, викладач кафедри біохімії*  
*Української медичної стоматологічної академії*

**Гордієнко Л.П.,**  
*кандидат медичних наук, доцент кафедри біохімії*  
*Української медичної стоматологічної академії*

**Микитенко А.О.,**  
*кандидат медичних наук, викладач кафедри біохімії*  
*Української медичної стоматологічної академії*

## РОЗВИТОК ПРОТЕОЛІТИЧНОГО ДИСБАЛАНСУ В ТКАНИНАХ ОРГАНІВ ПОРОЖНИНИ РОТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В статті описується значення протеолітичних процесів у метаболізмі та регуляції органів порожнини рота. Розкривається взаємозв'язок протеолітичних процесів та інгібіторів протеаз з функціонуванням інших систем та процесами аутофагії в тканинах організму. Розглядається механізм неспецифічного та специфічного протеолізу, його значення в нормальному функціонуванні організму та у розвитку різноманітних патологічних процесів та їх корекції. З'ясовується роль аутофагії в нормальному функціонуванні організму та при розвитку патологічних процесів. Розглядається роль протеаз та інгібіторів протеолізу при нормальному функціонуванні органів порожнини рота, а також за умов розвитку патологічних процесів.

**Ключові слова:** органи порожнини рота, протеоліз, інгібітори протеаз, аутофагія.

В статье описывается значение протеолитических процессов в метаболизме и регуляции органов полости рта. Раскрывается взаимосвязь протеолитических процессов с функционированием других регуляторных систем и процессами аутофагии в тканях организма. Рассматривается механизм неспецифического и специфического протеолиза в тканях живого организма и их значение в норме и при развитии патологических процессов. Выясняется роль аутофагии в нормальном функционировании организма и развитии патологических процессов. Рассматривается роль протеаз и ингибиторов протеаз при нормальном функционировании органов полости рта, а также в условиях развития различных патологических процессов и их коррекции.

**Ключевые слова:** органы полости рта, протеолиз, ингибиторы протеаз, аутофагия.

The article describes the importance of proteolytic processes in the processes of exchange and regulation of the organs of the oral cavity. The article reveals the connection of proteolytic processes and protease inhibitors with the functioning of other systems and processes of autophagy in the tissues of the body. The mechanism of non-specific and specific proteolysis, its importance in normal functioning of the organism and in the development of various pathological processes and their correction are considered. The role of autophagy in the normal functioning of the organism and in the development of pathological processes is clarified. The role of proteases and proteolytic inhibitors in the normal functioning of the organs of the oral cavity, as well as in the development of pathological processes, is considered.

**Key words:** the organs of oral cavity, proteolytic enzymes, protease inhibitors, autophagy.

**Вступ.** Відомо, що за часом життя білки сильно відрізняються один від одного, при цьому термін життя молекул білків в організмі визначається їх роллю. Так деякі структурні білки можуть залишатись незмінними протягом багатьох років, натомість регуляторні білки потрібні організму протягом кількох хвилин і після виконання своєї функції мають бути зруйновані [1].

Великий інтерес для досліджень у галузі медицини та біології становить вивчення протеолітичних ферментів, які виконують важливу роль у життєдіяльності живого організму тому, що вони приймають участь не тільки в обміні білків, деградації їх аномальних молекул, поповненні амінокислотного пула клітини, але й у регуляторних процесах та в процесах проліферації та трансформації

клітин. З функціонуванням протеаз пов'язані важливі прояви життєдіяльності: біогенез структур, фагоцитоз, поділ клітин, регенерація тканин та ін. Відомо, що патогенез багатьох хвороб, в тому числі й онкологічних, асоціюється зі змінами протеолітичної активності, яка сприяє прогресії пухлини, проявленню інвазивних властивостей пухлинними тканинами та метастазуванню [20].

Вважають, що у розвитку онкозахворювання значну роль відіграють протеолітичні ферменти, які не тільки беруть участь у різних етапах багатоступінчастого процесу канцерогенезу, але і залучені до складного ланцюга взаємовідносин ракової клітини з навколишніми нормальними тканинами і різними регуляторними та захисними системами організму господаря. Протеїнази характеризуються

численністю біологічних ефектів і включені, ймовірно, як у порушення контролю росту і формування трансформованого фенотипу ракових клітин, так і в їхню інвазивну активність, здатність до міграції, процеси ангиогенезу. Функції окремих протеїназ у більшості з вказаних процесів ще невідомі і є предметом багатьох досліджень [11; 16; 20].

**Роль протеолітичного дисбалансу у розвитку патологічних процесів.** 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, алергічних реакцій, порушення процесів гемостазу, а також одним з факторів, що сприяє інвазії клітин злоякісних пухлин [1, 11].

В тканинах злоякісних новоутворень відзначена збільшена протеолітична активність, у порівнянні з тканинами, із яких ці новоутворення походять. Проте існують суперечні дані про кореляцію між підвищеною активністю тканинних протеаз та метастатичним потенціалом пухлин. Активність протеолітичних ферментів у плазмі крові онкологічних хворих характеризується також протилежними показниками та заслугове обговорювання. Існує небагато досліджень широкого спектру протеаз у гормонозалежних пухлинах, практично не вивчений взаємозв'язок між біохімічними аспектами канцерогенезу та гормональним статусом організму [1, 17].

Також протеїназно-інгібіторний дисбаланс відіграє значну роль у патогенезі виразкової хвороби. Ключову роль в ульцерогенезі грають запальні зміни, які розвиваються в слизовій оболонці у відповідь на проникнення НР і знижують її резистентність до впливу факторів пептичної агресії, сприяють утворенню виразки. У розвитку неспецифічного запалення беруть участь гуморальні і клітинні механізми, одним із ключових компонентів яких є нейтрофільні гранулоцити, що містять значну кількість лізосомальних протеїназ, які мають деструктивний потенціал. Активація протеїназ визначає, у значній мірі, патогенез запального процесу, у тому числі в слизовій оболонці шлунку, а їхня взаємодія із інгібіторами протеїназ визначає ступінь протеолітичної агресії у плані розвитку деструктивних змін у тканинах, що вони ушкоджують. Розуміння ролі взаємодії компонентів протеїназно-інгібіторної системи служить важливою ланкою у з'ясуванні молекулярних основ патології. Крім того, вивчення неспецифічних протеолітичних механізмів розвитку патології в системі травлення викликає інтерес у зв'язку з його насиченістю специфічними протеїназами, що беруть участь у процесах травлення [18; 21].

Значна частина білків у живому організмі розщеплюється шляхом аутофагії. Значення аутофагії підтверджує той факт, що нокаут лише кількох генів аутофагії призводить до зниження клітинного рівня амінокислот та загибелі організму впродовж першої доби життя. Аутофагія задіяна у багатьох патологічних процесах таких як міопатії, нейродегенерація, рак, захворювання серцево-судинної системи, органів травлення та інших. Пригнічення ключових генів аутофагії призводить до цитоплазматичного накопичення агрегатів білків та розвитку патології, такої як нейродегенерація, міокардіодистрофія, рак, старіння та інші. Активність аутофагії знижується з віком, що призводить до підвищення схильності до розвитку патології [7].

Розрізняють базальну та індуковану аутофагію. Базальна аутофагія, запрограмована у геномі, відбувається у клітині з постійною, але з дуже низькою швидкістю. Індукція аутофагії викликається різноманітними стимулами – оксидативним стресом, гіпоксією, зниженням вмісту в клітині поживних речовин тощо. Вона набуває характеру репаративної аутофагії та сприяє виживанню клітин або призводить до запрограмованої загибелі клітини [7; 8].

В еукаріотичній клітині одним з компартментів для утилізації білків слугує лізосома, однак протеоліз у лізосомах – процес неспецифічний. У вищих еукаріот у лізосомах руйнуються лише білки, пов'язані з мембранами та чужорідні білки захоплені під час ендоцитозу. Деградація більшості (80-90%) внутрішньоклітинних білків здійснюється 26S протеасомою. У цьому випадку ізольованим компартментом є внутрішня протеолітична порожнина її корової частини 20S. Відбір субстратів для протеолізу забезпечується вибірковою проникністю протеасоми для білків, мічених ланцюгом поліубіквітину. Цей процес отримав назву «убіквітин-залежна деградація білка» [8].

**Роль протеолітичного дисбалансу у розвитку патології ротової порожнини.** Відомо, що важливу роль в патогенезі запальних захворювань слинних залоз відіграють протеолітичні ферменти, які здатні розщеплювати та руйнувати білкові компоненти тканин слинних залоз. Ці процеси призводять до дисбалансу в системі протеїнази – інгібітори в бік активації протеолізу. Разом з цим, роль ферментів протеолізу специфічної дії та факторів, що регулюють їх активність при запальних захворюваннях слинних залоз вивчена недостатньо. Не з'ясовані особливості клінічного перебігу захворювання в залежності від активності протеїназ та їх інгібіторів [5, 15].

Протеїназно-інгібіторний дисбаланс є одним з головних механізмів розвитку патологічних змін у тканинах органів порожнини рота за різних умов. Встановлено вірогідне зростання в 1,2 разу загальної протеолітичної активності в слинних залозах щурів під впливом омега-3-індукованої гіпергастринемії порівняно з контрольними тваринами. За цих умов у тканинах піднижньощелепних залоз достовірно знизилась в 1,3 разу загальна антитриптична активність порівняно з контрольними тваринами. Також встановлено, що при 28-денному введенні омега-3-індукованої вірогідно зростає в 1,06 разу

активність колагеназ м'яких тканин пародонта на тлі зниження загальної інгібіторної активності протеїназ порівняно з контролем [10; 19].

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, в той час як загальна антитриптична активність зменшилась в 1,15 разу порівняно з контролем. Застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на 7, 14 добу експерименту призвело до вірогідного зниження активності протеїназ в слинних залозах щурів на тлі гіпергастринемії порівняно з тваринами, яким вводили омепразол без корекції. За цих умов введення мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» на 28 добу на тлі гіпергастринемії вірогідно зростала антитриптична активність слинних залоз порівняно з тваринами без корекції. Таким чином мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії, про що свідчить пригнічення загальної протеолітичної активності на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ [12].

Для дослідження протеолітичних процесів у слинних залозах за умов стимульованої секреції 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. Контрольним щурам протягом 28 діб внутрішньоочеревинно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: на 28 добу введення омепразолу підвищення загальної протеолітичної активності по відношенню до контрольних щурів склало в 1,17 разу, а за умов стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном протеолітична активність зросла відповідно в 1,38 раз та 1,31 разу порівняно з контрольними щурами. За умов введення стимуляторів секреції загальна протеолітична активність в тканинах слинних залоз порівняно із щурами, яким вводили омепразол без стимуляції секреції зросла в 1,18 разу при введенні гістаміну та в 1,12 разу при введенні карбахоліну. В цей же час за умов 28-денного введення омепразолу загальна антитриптична активність знизилась у 1,15 разу нижче ніж у контрольних щурів, а при стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном – у 1,19 разу та 1,16 разу відповідно. Ці показники свідчать про те, що в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії та стимуляції секреції гістаміном та карбахоліном активуються протеолітичні процеси на тлі зниження інгібіторів протеаз в слинних залозах [9].

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів при застосуванні мультипробіотика «Апібакт» в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: загальна протеолітична активність при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в

1,17 разу, в той час як загальна антитриптична активність зменшилась в 1,15 разу порівняно з контролем. Застосування мультипробіотика «Апібакт» на 7, 14 добу експерименту призвело до вірогідного зниження активності протеїназ в слинних залозах щурів на тлі гіпергастринемії порівняно з тваринами, яким вводили омепразол без корекції. За цих умов введення мультипробіотика «Апібакт» на 28 добу на тлі гіпергастринемії вірогідно зростала антитриптична активність 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 пригнічення загальної протеолітичної активності на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ [14].

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів при застосуванні меланіну в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії отримали наступні результати: загальна протеолітична активність при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,17 разу, в той час як загальна антитриптична активність зменшилась в 1,15 разу порівняно з контролем. Застосування меланіну на 28 добу експерименту призвело до вірогідного зниження активності протеїназ в 1,15 разу в слинних залозах щурів на тлі гіпергастринемії порівняно з тваринами, яким вводили омепразол без корекції. За умов введення меланіну на 28 добу на тлі гіпергастринемії вірогідно в 1,1 разу зростала антитриптична активність слинних залоз порівняно з тваринами без корекції. Таким чином меланін нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал слинних залоз щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії, про що свідчить пригнічення загальної протеолітичної активності на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ [13].

За умов глутамат-індукованого ожиріння у піднижньощелепних слинних залозах розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу: вірогідне зростання загальної протеолітичної активності у 1,32 разу на тлі зниження активності інгібіторів протеїназ у 1,24 разу в порівнянні з контролем [2; 3].

За результатами дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу ротової рідини хворих на хронічний генералізований пародонтит можна дійти висновку, що використання препарату «Симбітер ацидофільний концентрований» спільно з місцевою протизапальною терапією в 1,3 разу знизили загальну протеолітичну активність у порівнянні із застосуванням лише «Симбітер омега» в дентоальвеолярних капах, тоді як застосування «Симбітер омега» в 1,71 та 1,13 разу підвищило загальну антитриптичну активність у порівнянні з групою, де застосовували «Симбітер ацидофільний концентрований» [5].

Дослідження загальної антитриптичної активності в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу свідчать про достовірне її зниження в 1,22 разу порівняно з контролем. Використання мультипробіотика «Симбітер омега» протягом 28 діб на тлі омепразол-індуко-

ваної гіпоацидності шлункового соку сприяло вірогідному підвищенню загальної антитриптичної активності в м'яких тканинах пародонта порівняно з тваринами без корекції в 10,8 разу [6].

**Висновок.** В органах порожнини рота за різноманітних патологічних впливів активуються протеолітичні процеси на тлі зниження інгібіторів протеаз. Таким чином, можна констатувати розвиток

дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу спочатку за компенсаторним, а потім – за декомпенсаторним типом. Натомість, використання мультипробіотиків та меланіну нормалізує протеїназно-інгібіторний потенціал органів порожнини рота щурів за різних умов, про що свідчить пригнічення загальної протеолітичної активності на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ.

#### Література:

1. Веремеєнко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоровья, 1988. – 200 с.
2. Гордієнко Л.П. Механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов експериментального ожиріння : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Л.П. Гордієнко. – Запоріжжя, 2016. – 23 с.
3. Гордієнко Л.П. Протеїназно-інгібіторний потенціал та вільно-радикальні процеси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, вип. 4(44). – С. 82-84.
4. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. Часть 2 Методы моделирования физиологических и патологических процессов. / Денисов А.Б. – [5-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Издательство РАМН, – 2003. – 60 с.
5. 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. – 20 с.
6. Микитенко А.О. Порівняльна характеристика експериментальної корекції патологічних змін в тканинах пародонта за умов тривалого гіпоацидитету та використання мультипробіотиків «Симбітер ацидофільний концентрований» та «Симбітер-омега» / А.О. Микитенко, А.М. Манько, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, № 4(40). – С. 142-145
7. Пупышев А.Б. Репаративная аутофагия и аутофаговая гибель клетки. Функциональные и регуляторные аспекты. / А.Б. Пупышев // Цитология, 2014. – Том 56, № 3. – С. 179-196
8. Сорокин А.В. Протеасомная система деградации и процессинга белков / А.В. Сорокин, Е.Р. Ким, Л.П. Овчинников // Успехи биологической химии, 2009. – Том 49. – С. 3-76
9. 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.
10. 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.
11. Сухомлин А.А. Вплив омепразол-індукованої гіпергастринемії на слинні залози щурів та його корекція: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.03.04 / Сухомлин Андрій Анатолійович. – Луганськ, 2011. – 20 с.
12. 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.
13. 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 Вінницького національного медичного університету № 2, Том 18. – 2014. – С. 413-414.
14. 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.
15. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
16. Уголев А.М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков / Уголев А.М., Радбиль О.С. – М.: Наука, 1995. – 283 с.
17. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич У.Г. – Л.: Наука, 1969. – 216 с.
18. 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.
19. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, [et al.] // Scand J. Gastroenterology. – 1989. – V. 24 (suppl. 166). – P. 27-32.
20. Rob Beynon. Proteolytic enzymes : a practical approach / Ed. Rob Beynon and Judith S. Bond. – [3rd ed.]. – Oxford: Oxford University Press. – 2001. – 340 p.
21. 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.