

## ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗИ, $\alpha$ -АМІЛАЗИ ТА ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

*На моделі омепразоліндукованої гіпергастринемії досліджено розвиток патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів, які нормалізувалися шляхом введення меланіну.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: омепразол, гіпергастринемія, нітрити, NO-синтаза, меланін, поліаміни, слинні залози.

**ВСТУП.** Для лікування кислотозалежних захворювань шлунково-кишкового тракту широко застосовують антацидні засоби, серед яких провідну роль відіграють інгібітори протонної помпи. Відомо, що довготривале використання інгібіторів протонної помпи має негативні наслідки, це, зокрема, ризик виникнення спорадичних пухлин в інших органах травної системи, ентеропатій, гіпергастринемії та дисбіозу [6]. Встановлення механізмів розвитку патологічних змін в органах системи травлення дозволить доповнити уявлення про негативний вплив інгібіторів протонної помпи та розробити нові медико-профілактичні засоби запобігання цим побічним наслідкам.

Меланін належить до одного з класів конденсованих фенольних сполук, які утворюються в результаті ферментативного окиснення, автоокиснення і поліконденсації багатьох простих фенольних попередників [5]. Він має виражену цитопротекторну дію на слизову оболонку шлунка щурів за умов гострого стресу, знижуючи активність процесів пероксидного окиснення ліпідів та збільшуючи активність ферментів антиоксидантної системи [2]. Антистресова дія меланіну на слизову оболонку шлунка щурів повністю або частково зумовлена активацією PPAR-гама. Встановлено, що блокатор рецепторів активації проліферації пероксисом гама GW9662 усуває захисну дію меланіну на стресорне ураження слизової оболонки шлунка щурів, це свідчить про те, що цитопротекторні властивості меланіну зумовлені стимуляцією рецепторів активації проліферації пероксисом гама [4].

© К. С. Непорада, Т. В. Берегова, А. А. Сухомлин, 2014.

Метою даного дослідження були вивчення впливу довготривалого введення омепразолу на тканини слинних залоз щурів та пошук шляхів корекції патологічних змін за умов розвитку омепразоліндукованої гіпергастринемії.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експеримент виконано на 35 білих щурах-самцях масою 180–220 г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень відповідно до Європейської конвенції. Піддослідним тваринам протягом 28 днів внутрішньочеревно вводили омепразол ("Sigma", США) в дозі 14 мг/кг і перорально меланін ("Sigma", США) у дозі 5 мг/кг маси тіла окремо та в поєднанні. Контрольним щурам протягом 28 днів внутрішньочеревно вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Після завершення експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, LLC" (США). Об'єктами дослідження були піднижньощелепні слинні залози, в гомогенаті яких визначали загальну активність NO-синтази, вміст нітритів [7], активність орнітиндекарбоксилази [3] та  $\alpha$ -амілази [1]. Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав (59,0±35,5) пг/мл порівняно з піддослідними

тваринами, яким вводили протягом 28 днів омепразол, – (170,7±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 вивчено.

Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразоліндукованої гіпергастринемії, отримали такі результати (табл. 1): активність загальної NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,45 раза ( $p < 0,05$ ), за умов корекції із застосуванням меланіну активність NO-синтази на 28 день

експерименту вірогідно знизилась у 1,23 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з щурами без корекції.

Нітрит-аніон – стабільний кінцевий продукт обміну NO в організмі. У вільному стані період напівжиття NO перебуває в межах 6–30 с, після чого відбувається окиснення газової форми до нітрит-аніона та більш високих оксидів. У слинних залозах при омепразоліндукованій гіпергастринемії вміст нітритів вірогідно підвищився в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ), а за умов попереднього введення меланіну – достовірно знизився в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з щурами, в яких моделювали гіпергастринемію без корекції (табл. 1).

Таблиця 1 – Активність NO-синтази та вміст нітритів у слинних залозах щурів за умов тривалого використання ІПП та корекції меланіном ( $M \pm m$ )

Група тварин	Активність NOS, мкмоль/г·хв	Вміст нітритів, мкмоль/г
1. Контроль (n=5)	3,97±0,11	0,164±0,007
2. Омепразол 28 днів (n=6)	5,76±0,25	0,194±0,006
3. Омепразол+меланін 28 днів (n=6)	4,66±0,37	0,168±0,004
Статистичний показник $\Sigma=17$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примітка. Тут і в наступній таблиці: n – кількість тварин.

Для оцінки синтезу регуляторних поліамінів і білоксинтезувальної функції слинних залоз щурів досліджували активність орнітиндекарбоксилази та  $\alpha$ -амілази за умов тривалого введення омепразолу.

Встановлено, що на 28 день введення омепразолу активність орнітиндекарбоксилази в слинних залозах вірогідно знизилась в 1,1 раза порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Використання меланіну на 28 добу введення

омепразолу сприяло вірогідному зростанню в 1,23 раза активності орнітиндекарбоксилази порівняно з тваринами без корекції, в яких моделювали омепразоліндуковану гіпергастринемію ( $p < 0,05$ ). Аналізуючи активність  $\alpha$ -амілази в тканинах слинних залоз щурів за умов введення ІПП, встановили, що вона вірогідно зросла порівняно з контролем, а при використанні меланіну була в 1,06 раза вищою, ніж у щурів без корекції (табл. 2).

Таблиця 2 – Активність орнітиндекарбоксилази та  $\alpha$ -амілази в тканинах слинних залоз за умов гіпергастринемії та її корекції меланіном ( $M \pm m$ )

Група тварин	Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/г·хв	Активність $\alpha$ -амілази, мг/год·г
1. Контроль (n=12)	269,0±8,0	71,9±2,0
2. Омепразол 28 днів (n=17)	244,5±10,5	81,7±2,2
3. Омепразол+меланін 28 днів (n=6)	301,2±11,9	86,6±1,7
Статистичний показник $\Sigma=35$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Отже, за умов корекції омепразоліндукованої гіпергастринемії меланіном відбувається нормалізація синтезу регуляторних поліамінів та білоксинтезувальної функції слинних залоз.

**ВИСНОВКИ.** Довготривале застосування омепразолу призводить до гіпергастринемії та розвитку патологічних змін у слинних залозах

щурів, зокрема дисбалансу NO-ергічної системи і синтезу регуляторних поліамінів. Експериментальна корекція омепразоліндукованої гіпергастринемії із застосуванням меланіну нормалізує активність NOS, вміст нітритів, сприяє нормалізації активності орнітиндекарбоксилази, синтезу регуляторних поліамінів у слинних залозах тварин.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лабораторные методы исследования в клинике / [В. В. Меньшиков, Л. Н. Делекторская, Р. П. Золотиницкая и др.]. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.
2. Савицький Я. М. Вплив меланіну на секреторну функцію шлунка, процеси цитопротекції та моторику проксимального відділу травної системи : дис. ... канд. мед. наук / Савицький Я. М. – Львів, 2002. – 133 с.
3. Храмов В. А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В. А. Храмов // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – № 4. – С. 14–15.
4. Чижанська Н. В. Дослідження механізмів антистресової дії меланіну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / Н. В. Чижанська. – К., 2008. – 17 с.
5. Agar N. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? / N. Agar, A. R. Young // Mutation Research. – 2005. – **571**. – С. 121–132.
6. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, M. Olausson // Scand J. Gastroenterology. – 1989. – **24** (suppl. 166). – P. 27–32.
7. Hevel J. M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J. M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – **266**, № 34. – P. 22.

**К. С. Непорада<sup>1</sup>, Т. В. Береговая<sup>2</sup>, А. А. Сухомлин<sup>1</sup>**  
УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ<sup>1</sup>, ПОЛТАВА  
КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО<sup>2</sup>

### **ВЛИЯНИЕ МЕЛАНИНА НА АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗЫ, $\alpha$ -АМИЛАЗЫ И ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ В УСЛОВИЯХ ОМЕПРАЗОЛИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ**

#### **Резюме**

*На модели омепразолиндуцированной гипергастринемии исследовано развитие патологических изменений в тканях слюнных желез крыс, которые нормализовались путем введения меланина.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** омепразол, гипергастринемия, нитриты, NO-синтаза, меланин, полиамины, слюнные железы.

**K. S. Neporada<sup>1</sup>, T. V. Berehova<sup>2</sup>, A. A. Sukhomlyn<sup>1</sup>**  
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY<sup>1</sup>, POLTAVA  
TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY<sup>2</sup>

### **INFLUENCE OF MELANIN ON ACTIVITY OF THE NO-ERGIC SYSTEM, $\alpha$ -AMYLASE AND ORNITINDECARBOXYLASE OF THE SALIVARY GLANDS UNDER CONDITIONS OF THE OMEPRAZOLEINDUCED HYPERGASTRINEMIA**

#### **Summary**

*Under model of omeprazole-induced hypergastrinemia pathological changes in salivary glands tissues appear that are normalized after administration of melanin.*

**KEY WORDS:** omeprazole, hypergastrinemia, nitrite, NO-ergic system, melanin, polyamines, salivary glands.

Отримано 02.07.14

**Адреса для листування:** К. С. Непорада, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36024, Україна.