

УДК: [611.316 – 092.9:615.243]:615.372

А.А. Суходоліт, К.С. Поповича, Г.В. Веретова, Л.С. Яковський
1. ВДНЗ України, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава;
2. НДІ ім. Петра Богача біологічного факультету Київського національного університету ім.
Т.Шевченка, 3. НДІ «О.Д. Пролісок», м. Київ

ВПЛИВ МУЛЬТИПРОБІОТИКА «СИМБІТЕР® АЦИДОФІЛЬНИЙ» НА АКТИВНІСТЬ ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ, α -АМІЛАЗИ ТА NO-ЕРГІЧНУ СИСТЕМУ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЗА УМОВ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

В умовах тривалого введення омепразолу виникають патологічні зміни в тканинах слинних залоз – дисбаланс регуляторних систем та зниження функціональних резервів тканин слинних залоз в умовах тривалої гіпергастринемії. Застосування мультипробіотика «Симбітер® ацидофільний» нормалізує систему регуляторних поліамінів та NO-ергічну систему.

Ключові слова: слинні залози, омепразол, гіпергастринемія, оксид азоту, поліаміни, «Симбітер® ацидофільний».

Робота є фрагментом НДР: «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення», № 0109U007982.

На теперішній час захворювання шлунково-кишкового тракту займають третє місце 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 [15]. Загальновідомо, що за умов трофічної та мітогенної дії гастрину є ризик розвитку онкологічних захворювань ШКТ [8, 9]. Механізм розвитку гіпергастринемії, перш за все, полягає в довготривалому застосуванні ІПП, які шляхом пригнічення H^+/K^+ -АТФази призводять до гіпоацидитету. Як відомо, гіпоацидність шлункового вмісту призводить до розвитку дисбіозу ШКТ [10, 11].

У зв'язку з цим згідно з Маастрихтським консенсусом в комплексному лікуванні кислотозалежних хвороб органів травної системи застосовуються пробіотики [11]. 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. Для корекції патологічних змін в слинних залозах щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії було обрано мультипробіотик «Симбітер® ацидофільний» («О.Д. Пролісок», Україна), основною відмінністю якого від бактеріотерапевтичних засобів попередніх поколінь є наближення його складу до природних мікробіоценозів відкритих біологічних систем організму людини та тварин, які відрізняються полікомпонентністю, широким спектром біологічних активностей та взаємовигідними міжпопуляційними відносинами [10].

Метою роботи було обґрунтування експериментальної корекції патологічних змін в тканинах слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії мультипробіотиком «Симбітер® ацидофільний».

Матеріал та методи дослідження. Експерименти виконані на 76 білих щурах-самцях, вагою 180-250г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Тварини були поділені на окремі групи, яким щоденно протягом 7, 14, 21 та 28 діб вводили омепразол (14 мг/кг маси тіла внутрішньоочередно) та «Симбітер® ацидофільний» (0,14 мл/кг маси тіла перорально) окремо та в поєднанні. По завершенню експерименту щурам вранці натщесерце проводили евтаназію під уретановим наркозом (50 мг/кг маси тіла внутрішньоочередно) шляхом кровопускання та збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору “MP Biomedicals, LLC” (USA). 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, вплив якої на метаболізм тканин слинних залоз недостатньо вивчений [2]. В гомогенаті слинних залоз щурів визначали активність орнітиндекарбоксилази [12], α -амілази [3], NO-синтази (NOS) та вміст NO_2^- [13].

Результати дослідження та їх обговорення. Для оцінки білоксинтезуючої функції слинних залоз досліджували активність орнітиндекарбоксилази та α -амілази за умов тривалого введення омепразолу. Орнітиндекарбоксилаза є ключовим ферментом синтезу регуляторних поліамінів таких як путресцин, спермін, спермідин та інших, які регулюють процеси реплікації та транскрипції і, як наслідок, проліферацію клітин та синтез білків. Також в ряді досліджень встановлена роль орнітиндекарбоксилази в механізмі дії фактору росту епідерміса (ФРЕ). В цих дослідженнях було показано, що ФРЕ підвищує активність орнітиндекарбоксилази та стимулює транспорт путресцину в фібробластах людини *in vitro*. Також активність орнітиндекарбоксилази в клітинах феохромацитомі PC12 підсилюється цАМФ та гальмується путресцином. Наявні також дані про роль поліамінів, пов'язаних з орнітиндекарбоксилазою в механізмі дії ФРЕ [1, 5]. Відомо, що поліаміни здійснюють

вплив на різноманітні ферменти, що беруть участь в синтезі ДНК. В дослідях *in vitro* поліаміни стимулюють активність ДНК-залежної РНК-полімерази [1]. Суттєва роль поліамінів полягає в ініціації синтезу пептидів шляхом зміни конформації рибосом [14]. Під впливом на організм факторів оточуючого середовища відбуваються значні зміни метаболізму в цілому, перш за все, в обміні білків та нуклеїнових кислот. Певну роль в цьому відіграють і поліаміни. Для дослідження обміну поліамінів в тканинах слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії використали дослідження активності орнітиндекарбоксілази, яка каталізує ключову реакцію синтезу поліамінів – декарбоксілювання орнітину з утворенням путресцину, який приймає участь у регуляції біологічних процесів та є попередником синтезу інших поліамінів [5]. Функціональні можливості слинних залоз можна оцінити за допомогою дослідження активності α -амілази в тканинах слинних залоз щурів, яка є металоферментом що має четвертинну структуру.

Нами встановлено, що на 7, 14, та 21 день введення омепразолу активність орнітиндекарбоксілази в слинних залозах вірогідно зросла, а на 28 день спостерігалось зниження її активності порівняно з контролем (табл. 1). Використання мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний» на 28 добу введення омепразолу сприяє вірогідному зростанню в 1,2 рази активності орнітиндекарбоксілази порівняно з тваринами без корекції (табл. 1). Аналізуючи активність α -амілази в тканинах слинних залоз щурів за умов введення ППП встановили, що на всіх етапах експерименту її активність вірогідно зростає порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1

Активність орнітиндекарбоксілази та α -амілази в слинних залозах за умов гіпергастринемії та її корекції «Симбітером», (M \pm m)

| Групи тварин | Активність орнітиндекарбоксілази, нмоль/г*хв. | | Активність α -амілази, мг/год*г. | |
|---------------------------------------|--|--|--|--|
| 1. Контроль (n=12) | 269,01 \pm 8,03 | | 71,951 \pm 2,005 | |
| 2. Симбітер 28 діб (n=9) | 266,08 \pm 4,79 | | 73,496 \pm 0,837 | |
| 3. Омепразол 7 діб (n=5) | 335,09 \pm 9,37 | | 91,61 \pm 1,707 | |
| 4. Омепразол 14 діб (n=5) | 342,11 \pm 6,20 | | 95,707 \pm 1,095 | |
| 5. Омепразол 21 діб (n=5) | 303,51 \pm 13,76 | | 86,049 \pm 1,259 | |
| 6. Омепразол 28 діб (n=17) | 244,52 \pm 10,47 | | 81,779 \pm 2,191 | |
| 7. Омепразол + симбітер 7 діб (n=5) | 322,81 \pm 12,22 | | 93,073 \pm 1,189 | |
| 8. Омепразол + симбітер 14 діб (n=5) | 335,09 \pm 5,12 | | 90,439 \pm 1,492 | |
| 9. Омепразол + симбітер 21 діба (n=5) | 307,02 \pm 8,32 | | 89,854 \pm 1,357 | |
| 10. Омепразол + симбітер 28 діб (n=8) | 293,86 \pm 8,29 | | 88,354 \pm 1,265 | |
| Статистичний показник $\Sigma=76$ | $p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{1-4}<0.05$ $p_{1-5}<0.05$ $p_{1-6}<0.05$ $p_{1-7}<0.05$ $p_{1-8}<0.05$ | $p_{1-9}<0.05$ $p_{1-10}<0.05$ $p_{3-7}>0.05$ $p_{4-8}>0.05$ $p_{5-9}>0.05$ $p_{6-10}<0.05$ | $p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{1-4}<0.05$ $p_{1-5}<0.05$ $p_{1-6}<0.05$ $p_{1-7}<0.05$ $p_{1-8}<0.05$ | $p_{1-9}<0.05$ $p_{1-10}<0.05$ $p_{3-7}>0.05$ $p_{4-8}<0.05$ $p_{5-9}>0.05$ $p_{6-10}>0.05$ |

Отже, за умов корекції гіпергастринемії мультипробіотиком «Симбітер[®] ацидофільний» відбувається нормалізація синтезу регуляторних поліамінів, білків та нуклеїнових кислот.

Таблиця 2

Активність NO-синтази та вміст [NO₂⁻] в слинних залозах за умов гіпергастринемії та її корекції «Симбітером», (M \pm m)

| Групи тварин | Активність NO-синтази, кмоль [NO ₂ ⁻]/(г*хв.) | | Вміст [NO ₂ ⁻], кмоль [NO ₂ ⁻]/г | |
|---------------------------------------|--|--|--|--|
| 1. Контроль | 3,97 \pm 0,11 (n=5) | | 0,164 \pm 0,007 (n=10) | |
| 2. Симбітер 28 діб (n=9) | 4,60 \pm 0,26 | | 0,162 \pm 0,002 | |
| 3. Омепразол 7 діб (n=5) | 6,49 \pm 0,37 | | 0,198 \pm 0,004 | |
| 4. Омепразол 14 діб (n=5) | 7,61 \pm 0,39 | | 0,206 \pm 0,003 | |
| 5. Омепразол 21 діб (n=5) | 7,48 \pm 0,18 | | 0,208 \pm 0,005 | |
| 6. Омепразол 28 діб | 5,76 \pm 0,25 (n=6) | | 0,194 \pm 0,006 (n=17) | |
| 7. Омепразол + симбітер 7 діб (n=5) | 6,79 \pm 0,24 | | 0,185 \pm 0,003 | |
| 8. Омепразол + симбітер 14 діб (n=5) | 7,79 \pm 0,18 | | 0,200 \pm 0,004 | |
| 9. Омепразол + симбітер 21 діба (n=5) | 7,40 \pm 0,18 | | 0,203 \pm 0,004 | |
| 10. Омепразол + симбітер 28 діб (n=8) | 6,77 \pm 0,15 | | 0,198 \pm 0,003 | |
| Статистичний показник $\Sigma=74$ | $p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{1-4}<0.05$ $p_{1-5}<0.05$ $p_{1-6}<0.05$ $p_{1-7}<0.05$ $p_{1-8}<0.05$ | $p_{1-9}<0.05$ $p_{1-10}<0.05$ $p_{3-7}>0.05$ $p_{4-8}>0.05$ $p_{5-9}>0.05$ $p_{6-10}<0.05$ | $p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{1-4}<0.05$ $p_{1-5}<0.05$ $p_{1-6}<0.05$ $p_{1-7}<0.05$ $p_{1-8}<0.05$ | $p_{1-9}<0.05$ $p_{1-10}<0.05$ $p_{3-7}>0.05$ $p_{4-8}>0.05$ $p_{5-9}>0.05$ $p_{6-10}>0.05$ |

На теперішній час, дослідниками приділяється багато уваги ролі оксиду азоту в розвитку багатьох захворювань, також відомо, що монооксид азоту виконує месенджерну функцію. NO є основним ендогенним вазодилітатором. Після зв'язування ацетилхоліну з клітинними рецепторами у цих клітинах синтезується NO, який мігрує у м'язові клітини і активує синтез цГМФ і викликає розслаблення м'язів. Аналогічний механізм впливу NO на розслаблення м'язів шлунково-кишкового тракту. Нормальним регулятором перистальтики ШКТ є бактеріальна флора кишечника. Компоненти мембран клітин бактерій – ліпополісахариди активують NO-синтазу безпосередньо у м'язовій клітині. Тому дослідження NO-ергічної системи слинних залоз за умов омепразол-індукованої

гіпергастринемії є досить актуальним [4, 7, 13]. Досліджуючи NO-ергічну систему слинних залоз за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії ми отримали наступні результати (табл. 2): активність NO-синтази при 28-денному введенні омепразолу підвищилась в 1,45 рази ($p < 0.05$), а вміст нітритів збільшився в 1,18 рази ($p < 0.05$). При корекції із застосуванням мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний» активність NO-синтази на 28 день експерименту підвищилась в 1,18 рази ($p < 0.05$) порівняно зі щурами без корекції, а вміст нітритів при цьому достовірно не змінився. Слід також зауважити, що достовірні зміни активності NO-синтази слинних залоз щурів за умов корекції виявлялись лише на 28 добу експерименту, а при введенні щурам лише мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний» достовірних змін порівняно з контролем взагалі не виявлялись. Це свідчить про те, що мультипробіотик «Симбітер[®] ацидофільний» на активність NO-синтази не впливає, а підвищує резистентність тканин слинних залоз до патологічних впливів та їх функціональні резерви.

Висновки

Отже, тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину, і як наслідок до патологічних змін в тканинах слинних залоз щурів, а саме: до дисбалансу регуляторних поліамінів та NO-ергічної системи слинних залоз. Корекція омепразол-індукованої гіпергастринемії із застосуванням мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний» сприяє нормалізації активності орнітиндекарбоксилази, синтезу регуляторних поліамінів та NO-ергічної системи слинних залоз.

Перспективи подальших розробок. Планується подальше вивчення властивостей мультипробіотика «Симбітер[®] ацидофільний» для впровадження в клінічну практику з метою лікування захворювань органів порожнини рота.

Література

1. Гусейнов Г.О. Роль полиаминов в защите организма при экстремальных воздействиях / Гусейнов Г.О., Исмаилов И.А. // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сборник научных работ. – Томск, 2004. – С.412-414.
2. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. Часть 2 Методы моделирования физиологических и патологических процес сов / Денисов А.Б. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 60 с.
3. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В.Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотиницкая и др. – М.: Медицина, 1987. – 368с.
4. Реутов В.П. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицин. – М.: Наука, 1998. – 159с.
5. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез / Сукманский О.И. – К.: Здоровья, 1991. – 112с.
6. 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. – 124с.:ил.
7. Ткаченко М.М. Оксид азоту та судинна регуляція (огляд літератури) / М.М.Ткаченко // Журн. АМН України, 1997. – т.3, №2. – С. 241-254.
8. Уголев А.М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков / Уголев А.М., Радбиль О.С. – М.: Наука, 1995. – 283с.
9. 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.
10. Харченко Н.В. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Д.С. Янковский // Журнал практичного лікаря, 2003. – №4. – С. 20-27.
11. Харченко Н.В. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника (Метод. рекомендации) / Н.В. Харченко, Н.В. Черненко. – К., 2000. – 27с.
12. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов. // Клин. лаб. диагностика. – 1997. - №4. – С. 14-15
13. Nevel J.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / Nevel J.M. // J. Biol. Chem., 1991. – V.266, №34. – P. 22.
14. Morgan, David M.L. Polyamine Protocols / Morgan, David M.L. // Humana Press Inc. Totawa. Methods in Molecular Biology.- 1997.- Vol. 79.- 183 p.
15. 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.

Удосвідчено

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА «СИМБИТЕР[®] АЦИДОФИЛЬНЫЙ» НА АКТИВНОСТЬ ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ, α -АМИЛАЗЫ И NO-ЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ
Сухомлин А.А., Непорада К.С., Береговая Т.В., Янковский Д.С.

В условиях длительного введения омепразола

INFLUENCE OF MULTIPROBIOTIC «SYMBITER[®] ACIDOPHILUS» ON ACTIVITY OF THE ORNITIN-DECARBOXYLASE, α -AMYLASE AND NO-ERGIC SYSTEM OF THE SALIVARY GLANDS UNDER CONDITIONS OF THE HYPERGASTRINEMIA
Sukhomlyn A.A., Neporada K.S., Berehova T.V., Yankovskiy D.S.

Under conditions of long omeprazole introduction

возникают патологические изменения в тканях слюнных желез – дисбаланс регуляторных систем и снижение функциональных резервов тканей слюнных желез в условиях гипергастринемии. Применение мультипробиотика «Симбитер® ацидофильный» нормализует систему регуляторных полиаминов и NO-эргическую систему.

Ключевые слова: слюнные железы, омепразол, гипергастринемия, оксид азота, полиамины, «Симбитер® ацидофильный».

Стаття надійшла 24.02.2011 р.

pathological changes in salivary glands tissues appear: the disbalance of polyamines and NO-ergic systems. Use of multiprobiotic «Symbiter® Acidofilus» normalises balance of the polyamines and NO-ergic systems.

Key words: salivary glands, omeprazole, hypergastrinemia, polyamines, NO-ergic systems, «Symbiter® Acidofilus».

УДК 612.741

Р.В. Труш
Донецкий национальный университет, г. Донецк

ВЛИЯНИЕ УМЕРЕННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК, МОДЕЛИРУЕМЫХ ПУТЕМ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ, НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛОКОМОТОРНОЙ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ БЕЛЫХ КРЫС

В экспериментах на белых крысах показано, что умеренные физические нагрузки, моделируемые путем ежедневного плавания нарастающей длительности без дополнительных грузов, обусловили определенные фазные изменения ряда силовых и скоростных параметров, отражающих возможные сдвиги гистохимического профиля передней большеберцовой мышцы. После 10 дней плавания наблюдаются некоторые признаки, косвенно свидетельствующие в пользу возможного увеличения доли быстрых мышечных волокон в мышце, которые сохраняются и даже усиливаются спустя 20-30 дней плавания. Спустя 60-дневный период плавания скоростные характеристики передней большеберцовой мышцы нормализуются, что свидетельствует в пользу нормализации ее гистохимического профиля, тогда как максимально достижимая амплитуда сокращения мышцы остается увеличенной относительно контроля, что может быть вызвано развитием некоторой гипертрофии мышцы к этому экспериментальному сроку.

Ключевые слова: скелетная мышца, умеренная физическая нагрузка.

Робота виконана в рамках госбюджетной темы № 0109U008621 «Роль біологічно активних речовин в регуляції фізіологічних функцій організму в нормі та при різних патологічних станах».

Функциональный и метаболический профиль скелетных мышц во многом обуславливает возможность их участия в развитии адаптации организма к различным видам двигательной активности. Вместе с тем, в литературе существует мнение [5], согласно которому гистологические и метаболические характеристики мышцы являются весьма лабильными и могут претерпевать определенные изменения при действии различных физических нагрузок, в результате чего функциональные особенности мышцы на протяжении жизнедеятельности организма могут изменяться. Но при этом характер и выраженность таких изменений зависит как от типа, продолжительности и тяжести физических нагрузок, так и от исходного гистохимического профиля участвующих в ее выполнении скелетных мышц [2, 6, 7, 9, 10].

Понимание характера изменений в скелетных мышцах разного типа при выполнении физических нагрузок различной тяжести и длительности имеет важное значение не только для физиологии спорта и труда, но и для поиска способов профилактики и частичной компенсации ряда прогрессирующих нервно-мышечных заболеваний, эндокринных миопатий и других патологических состояний, сопровождающихся развитием деструктивных процессов в определенных мышцах. Исходя из того, что тяжелые истощающие физические нагрузки могут оказывать катаболическое действие на скелетные мышцы, принимающие участие в их осуществлении, а умеренные, – напротив, антикатаболический эффект, с целью ограничения деструктивных изменений в скелетных мышцах используют легкие и умеренные физические нагрузки [4, 8]. Вместе с тем, характер функциональных изменений в скелетных мышцах разного типа при действии различных физических нагрузок имеет свои особенности и может изменяться в динамике периода их действия на организм вследствие развития определенных адаптационных процессов в скелетных мышцах [4, 5].

Целью работы было исследование характера функциональных изменений в мышце смешанного типа (передней большеберцовой мышце крыс) на протяжении 2-х месячного периода действия на организм умеренных физических нагрузок.

Материал и методы исследования. Эксперименты проводились на 70 половозрелых молодых (2-4 месячных) крысах-самках с исходной средней массой 224,4±3,21 г, первоначально разделенных на 2 группы: контрольную (n=10) и опытную (n=60). Животные опытной группы подвергались на протяжении от 10 до 60 дней принудительному плаванию возрастающей длительности при температуре комфорта (32-34°C). При этом в