

УДК 616.314.17-085.33:615.916'243.4

**ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКА “СИМБІТЕР® АЦИДОФІЛЬНИЙ” ДЛЯ  
КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ ТРИВАЛОМУ  
ВВЕДЕННІ ОМЕПРАЗОЛУ**

А.М. Машько, В.С. Печорядо  
ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія”, м. Поділля

*Робота є фрагментом планової НДР: “Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення”, реєстраційний номер № 0109U007982.*

Тривале застосування омепразолу призводить до метаболічних порушень в м'яких тканинах пародонта: активації вільно-радикального окислення, збільшення концентрації МСМ, дисбалансу NO-ергічної системи, які позитивно корегуються мультипробіотиком нового покоління “Симбітер® ацидофільний”.

**Ключові слова:** пародонт, омепразол, гіпоацидність, окислювальний стрес, NO-ергічна система, “Симбітер® ацидофільний”.

Останнім часом в світі значної поширеності набуває гастроентерологічна патологія, яка охоплює різні вікові групи населення. Поширеність гастроєзофагальної рефлюксної хвороби становить 13% у структурі захворюваності органів системи травлення в Україні. Для лікування кислотозалежних захворювань, таких як гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба, функціональні диспепсії та ін. широко застосовують інгібітори протонної помпи (ІПП): омепразол, лансопразол та ін. Основний ефект дії таких препаратів полягає у пригніченні секреції хлористоводневої кислоти в шлунку, що призводить до гіпоацидитету та викликає гіпергастринемію [13]. Експериментальні дослідження виявляють контрверсійну роль гіпергастринемії у гастроінтестинальному канцерогенезі [14]. Зокрема, відомий вплив гіпергастринемії на дистальний відділ ШКТ (шлунок і товстий кишечник), але залишаються недостатньо вивчені патогенетичні механізми у проксимальному відділі за цих умов [6].

Одним із негативних наслідків тривалої терапії ІПП є гіпоацидність шлункового соку, яка сприяє розвитку дисбактеріозу в інших відділах ШКТ, зокрема в ротовій порожнині. Тому в комплексному лікуванні кислотозалежних захворювань органів травлення доцільно застосовувати пробіотики (Бондаренко В.М. та ін., 2004). Очевидно, що основне захворювання і мікробіологічні та імунні порушення, які перебігають на його фоні, необхідно розглядати як елементи єдиної патології, що потребує комплексної етіопатогенетичної терапії [2]. Нині мультипробіотики групи «Симбітер» вже визнані як універсальні препарати для профілактики та усунення дисбіозів різного ступеню тяжкості у дітей та дорослих всіх вікових груп [1].

**Метою** роботи було вивчення особливостей метаболізму в м'яких тканинах пародонта щурів під час прийому рідкого комплексного мультипробіотика “Симбітер® ацидофільний” та його застосування для корекції патологічних змін в пародонті за умов тривалого введення омепразолу.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти виконані на 71 щурі-самці лінії “Вістар”, вагою 180-250 г з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Дослідним тваринам протягом 7, 14, 21 та 28 днів внутрішньоочеревинно вводили омепразол (“Sigma”, США) в дозі 14 мг/кг, мультипробіотик “Симбітер® ацидофільний” (“О.Д. Пролісок”, Україна), який вводили перорально в дозі 0,14 мл/кг окремо та в поєднанні з омепразолом. Мультипробіотик “Симбітер® ацидофільний” являє собою стабільний симбіоз 14 штамів найбільш фізіологічних для людини та тварин бактерій таких родів: Bifidobacterium, Lactobacillus, Lactococcus и Propionibacterium, які є базовою основою здорового кишкового біоценозу і виконують ключову роль у підтриманні в активному стані ендомікроекології макроорганізму [8].

Контрольним тваринам протягом цього часу вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Евтаназію тварин здійснювали під уретановим наркозом шляхом кровопускання. Об'єктами дослідження були м'які тканини пародонта, в гомогенаті яких визначали вміст окисно-модифікованих білків [4], молекул середньої маси (МСМ) [3], активність NO-синтази (NOS, КФ: 1.14.13.39) [12] і вміст нітрит-аніонів [12] та кров тварин. Після завершення експерименту робили забір крові для визначення гастрину в плазмі крові радіоімунологічним методом із використання аналітичного набору фірми “MP Biomedicals, LLC” (USA). Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28-й день експерименту становив  $59,0 \pm 35,5$  пг/мл, у дослідних тварин –  $170,7 \pm 90,7$  пг/мл. Отже, за умов тривалого

введення ІПП спостерігається гіпергастринемія. Отримані результати проаналізовані із використанням методів варіаційної статистики.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вільно-радикальне окислення (ВРО) – це універсальний механізм, що лежить в основі стійкості та адаптаційних можливостей організму і призводить до перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). В нормі ПОЛ забезпечує умови для життєво-важливих функцій клітини, а у випадку інтоксикації стає пусковим механізмом патобіохімічних змін в організмі людини [9]. Відомо, що активація ПОЛ може призводити до порушення проникності мембран із подальшим виходом лізосомальних гідролаз в цитозоль, що викликає пошкодження білкових структур клітини і збільшення вмісту МСМ.

Серед джерел інтоксикації основна увага приділяється вогнищам запальної деструкції, ішемізованим тканинам, зонам вегетації патогенної мікрофлори в організмі [7]. Для корекції дисбіотичних порушень за умов тривалого застосування омепразолу було обрано мультипробіотик “Симбітер<sup>®</sup> ацидофільний”, основною відмінністю якого від бактеріотерапевтичних засобів попередніх поколінь є наближення його складу і властивостей до природніх мікробіоценозів відкритих біологічних систем людини і тварин, які відрізняються полікомпонентністю, широким спектром біологічних активностей та взаємовигідними (мутуалістичними) міжпопуляційними відносинами [1].

Таблиця 1

**Вміст окисно-модифікованих білків та МСМ в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого використання ІПП та корекції “Симбітером<sup>®</sup> ацидофільним”, (M±m)**

Групи тварин	Вміст окисно-модифікованих білків, у.о.	Вміст молекул середньої маси, у.о.
1. Контроль (n=12)	0,059 ± 0,008	0,174 ± 0,002
2. Омепразол 7 діб (n=5)	0,165 ± 0,009	0,160 ± 0,003
3. Омепразол 14 діб (n=5)	0,195 ± 0,006	0,170 ± 0,006
4. Омепразол 21 діб (n=5)	0,228 ± 0,011	0,167 ± 0,004
5. Омепразол 28 діб (n=17)	0,211 ± 0,007	0,185 ± 0,004
6. Омепразол + симбітер 7 діб (n=5)	0,202 ± 0,016	0,144 ± 0,002
7. Омепразол + симбітер 14 діб (n=5)	0,162 ± 0,009	0,144 ± 0,002
8. Омепразол + симбітер 21 діб (n=5)	0,170 ± 0,010	0,148 ± 0,004
9. Омепразол + симбітер 28 діб (n=8)	0,072 ± 0,006	0,175 ± 0,001
10. Симбітер 28 діб (n=5)	0,053 ± 0,005	0,163 ± 0,002
Статистичний показник	P <sub>1-2</sub> <0.05 P <sub>2-6</sub> <0.05 P <sub>1-3</sub> <0.05 P <sub>3-7</sub> <0.05 P <sub>1-4</sub> <0.05 P <sub>4-8</sub> <0.05 P <sub>1-5</sub> <0.05 P <sub>5-9</sub> <0.05 P <sub>1-6</sub> <0.05 P <sub>1-9</sub> >0.05 P <sub>1-7</sub> <0.05 P <sub>1-10</sub> >0.05 P <sub>1-8</sub> <0.05	P <sub>1-2</sub> <0.05 P <sub>2-6</sub> <0.05 P <sub>1-3</sub> >0.05 P <sub>3-7</sub> <0.05 P <sub>1-4</sub> >0.05 P <sub>4-8</sub> <0.05 P <sub>1-5</sub> <0.05 P <sub>5-9</sub> <0.05 P <sub>1-6</sub> <0.05 P <sub>1-9</sub> >0.05 P <sub>1-7</sub> <0.05 P <sub>1-10</sub> <0.05 P <sub>1-8</sub> <0.05

Аналізуючи вміст окисно-модифікованих білків у м'яких тканинах пародонта відзначається їх достовірне зниження за умов введення омепразолу на тлі “Симбітеру<sup>®</sup> ацидофільного” на 14-у, 21-у та 28-у добу експерименту в порівнянні з тваринами без корекції. Відзначається достовірне зменшення вмісту окисно-модифікованих протеїнів у 4 рази в тканинах пародонта щурів, яким вводили “Симбітер<sup>®</sup> ацидофільний” 28 діб, порівняно з тими, яким вводили омепразол 28 діб без корекції (p<0,05) (табл. 1). З таблиці 1 видно, що протягом 14 та 21-ї доби введення ІПП спостерігається недостовірне зниження МСМ в тканинах пародонта у щурів порівняно з контролем. Нами встановлена позитивна корекція “Симбітером<sup>®</sup> ацидофільним” вмісту МСМ протягом всього експериментального періоду у тканинах пародонта порівняно з тими, яким вводили лише омепразол. На 28-у добу відзначається зростання в 1,06 разів (p<0,05) вмісту МСМ у щурів, яким 28 діб вводили омепразол порівняно з контролем, тоді як у тварин, яким вводили “Симбітер<sup>®</sup> ацидофільний” протягом цього часу він достовірно знизився в 1,14 разів порівняно з щурами без корекції (табл. 1). Таким чином, застосування мультипробіотика інгібує процеси вільно-радикального окислення та знижує ендотоксемічний ефект довготривалого введення омепразолу у м'яких тканинах пародонта.

Оксид азоту є важливим регулятором внутрішньо- та міжклітинних процесів в живих організмах [11]. Відомо 3 ізоформи синтази оксиду азоту, які утворюють NO з L-аргініну: NO-синтаза I типу (нейрональна), NO-синтаза II типу (макрофагальна), NO-синтаза III типу (ендотеліальна). Для дослідження NO-ергічної системи тканин пародонта щурів за умов експерименту визначали активність NOS та вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup>. Під впливом імуногенних і прозапальних стимулів (ендотоксини, бактеріальні ліпополісахариди (ЛПС) та ін.) активується експресія гену iNOS – концентрація NO, збільшена в тисячу разів виявляє сильну пошкоджуючу дію на патогенні мікроорганізми, здійснюючи захисну функцію в

організмі людини [5]. ЛПС мають виражений пірогенний ефект, у великих дозах викликають некроз тканин макроорганізму та сильну інтоксикацію [10].

Таблиця 2

**Активність NO-синтази та вміст NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого використання ІПП та корекції “Симбітером<sup>®</sup> ацидофільним”, (M±m)**

Групи тварин	Активність NOS, нмоль [NO <sub>2</sub> ]/г*хв	Вміст NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , ммоль/г
1. Контроль (n=12)	0,123 ± 0,020	0,062 ± 0,012
2. Омепразол 7 діб (n=5)	0,074 ± 0,026	0,141 ± 0,030
3. Омепразол 14 діб (n=5)	0,066 ± 0,012	0,192 ± 0,045
4. Омепразол 21 діб (n=5)	0,228 ± 0,052	0,278 ± 0,059
5. Омепразол 28 діб (n=17)	0,103 ± 0,031	0,066 ± 0,010
6. Омепразол + симбітер 7 діб (n=5)	0,262 ± 0,041	0,240 ± 0,031
7. Омепразол + симбітер 14 діб (n=5)	0,090 ± 0,021	0,108 ± 0,022
8. Омепразол + симбітер 21 діб (n=5)	0,110 ± 0,022	0,252 ± 0,031
9. Омепразол + симбітер 28 діб (n=8)	0,338 ± 0,079	0,198 ± 0,023
10. Симбітер 28 діб (n=4)	0,647 ± 0,379	0,113 ± 0,020
Статистичний показник	P <sub>1-2</sub> >0.05 P <sub>1-3</sub> <0.05 P <sub>1-4</sub> >0.05 P <sub>1-5</sub> >0.05 P <sub>1-6</sub> <0.05 P <sub>1-7</sub> >0.05 P <sub>1-8</sub> >0.05 P <sub>2-6</sub> <0.05 P <sub>3-7</sub> >0.05 P <sub>4-8</sub> <0.05 P <sub>5-9</sub> <0.05 P <sub>1-9</sub> <0.05 P <sub>1-10</sub> >0.05	P <sub>1-2</sub> <0.05 P <sub>1-3</sub> <0.05 P <sub>1-4</sub> <0.05 P <sub>1-5</sub> >0.05 P <sub>1-6</sub> <0.05 P <sub>1-7</sub> >0.05 P <sub>1-8</sub> <0.05 P <sub>2-6</sub> <0.05 P <sub>3-7</sub> >0.05 P <sub>4-8</sub> >0.05 P <sub>5-9</sub> <0.05 P <sub>1-9</sub> <0.05 P <sub>1-10</sub> <0.05

Аналізуючи NO-ергічну систему прослідковується тенденція до зростання активності NOS на 7-у, 14-у та 28-у добу експерименту у м'яких тканинах пародонта щурів з корекцією у порівнянні із щурами без корекції. Найвища активність NO-синтази відзначається у тварин, яким 28 діб вводили “Симбітер<sup>®</sup> ацидофільний” – в 5,26 разів вища, ніж у контрольних тварин (табл. 2). На 7-у та 28-у добу експерименту вміст нітрит-аніону у м'яких тканинах пародонта щурів з корекцією зріс у 1,7 та 3 рази відповідно в порівнянні з щурами, яким в цей час вводили лише ІПП, що пояснюється максимальною активністю фермента NOS в цей же час (табл. 2). Це свідчить про нормалізацію кровоплину та місцевих регуляторних процесів в м'яких тканинах пародонта за рахунок нормалізації NO-ергічної системи.

**Дискусія**

Порушення метаболізму і накопичення при цьому нетипових метаболітів в тканинах пародонта при тривалому введенні омепразолу призводить до активації процесів ПОЛ, збільшення вмісту МСМ, порушення гомеостазу, мікроциркуляції в результаті дисбалансу NO-ергічної системи, позитивно корегуються мультипробіотиком “Симбітер<sup>®</sup> ацидофільний”.

**Перспективи подальших розробок у даному напрямку.** Однією із найактуальніших сучасних проблем є створення ефективної корекції дисбіотичних порушень різної етіології. Пробіотикотерапія в цьому відношенні заслуговує уваги як один із найбільш ефективних та безпечних методів лікування та профілактики захворювань, зокрема в органах порожнини рота. Плануються дослідження корегуючих впливів “Симбітеру<sup>®</sup> ацидофільного” на інші біохімічні процеси в органах порожнини рота при тривалому застосуванні ІПП.

**Література**

1. Бережной В.В., Крамарев С.А. и др. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев и [др.] // Здоровье женщины. – 2002. - №4 (12). – С. 79-92.
2. Венцовский Б.М. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцовский, Д.С. Янковский и [др.] // Здоровье женщины. – 2002. - №3 (11). – С. 1-7.
3. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1983. - №3. – С. 131-140.
4. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров и [др.] // Вопросы медицинской химии. – 1995. - №1. – С.24-26.
5. Мещишен І.Ф. Біомолекули: структура та функції. / Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Григор'єва Н.П. – Чернівці: Медик, 1999. – 149с.
6. Радчук О.М. Морфометричні показники слизової оболонки кишки за умов гіпергастринемії та при введенні мультипробіотику “Симбітер ацидофільний” / О.М. Радчук, О.І. Цирюк, Т.О. Лісяна та [ін.] // Доповіді Нац. АН України. – 2009. - №1. – С.144-149.
7. Усенко Л.В. Эндотоксикоз: современный взгляд на проблему / Л.В. Усенко, Л.А. Мальцева // Мистецтво лікування. – 2000. - №1. – С.13-15.

8. Харченко Н.В. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Журн. практ. лікаря. – 2003. - №4. – С.20-27.
9. Armstrong D. Oxidative stress biomarkers and antioxidant protocols / Armstrong D. – New Jersey: Humana Press Inc, 2002. – 322p.
10. Branderburg K. Physico-chemical properties of bacterial glycopolymers in relation to bioactivity / K. Branderburg, J. Andri, M. Miller et al. // Carbohydr. Res. – 2033. - №338. – P. 2477-2489.
11. Garthwaite J. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system / Garthwaite J. – Amsterdam: Excerpta medica, 1990. – P.138-155.
12. Hevel I.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / I.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V.266. – №34. – P.22789-22791.
13. Olbe L. Effect of omeprazole on gastric acid secretion and plasma gastrin in man / L. Olbe, C. Cederberg, T. Lind, M. Olausson // Scand J. Gastroenterology, 1989. – V.27 (suppl.166) – p.27-32.
14. Orlando L.A. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences / Orlando L.A., Lenard L., Orlando R.C. // Dig Dis Sci. – 2007. – V.52. – P. 2482-2489.

Резюме

**ПРИМЕНЕНИЕ МУЛЬТИПРОБИОТИКА  
“СИМБИТЕР” АЦИДОФИЛЬНЫЙ” ДЛЯ  
КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ПРИ  
ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ОМЕПРАЗОЛА**  
Манько А.М., Непорада К.С.

Длительное использование омепразола приводит к метаболическим нарушениям в тканях пародонта: активации свободно-радикального окисления, увеличении концентрации МСМ, дисбалансу NO-эргической системы, которые позитивно корректируются мультипробиотиком нового поколения “Симбитер”.

**Ключевые слова:** пародонт, омеразол, гипоацидность, окислительный стресс, NO-эргическая система, “Симбитер” ацидофильный”.

Стаття надійшла 25.03.10

**USING OF MULTIPROBIOTIC “SYMBITER®  
ACIDOPHILIC” FOR THE CORRECTION OF  
PATHOLOGICAL CHANGES IN  
PERIODONTIUM TISSUES DURING LONG  
ADMINISTRATION OF OMEPRAZOLE**  
Manko A.M., Neporada K.S.

Long using of omeprazole leads to metabolic disorders in the periodontium tissues: activation of free-radical oxidation, increasing concentration of middle mass molecules, disbalance of NO-ergic system, that have positive correction by multiprobiotics of new generation “Symbiter® acidophilic”.

**Key words:** periodontium, omeprazole, hypoacidity, oxidative stress, NO-ergic system, “Symbiter® acidophilic”.

УДК: 614.876878:616.36-055.6-08-092.9

**ПРОФІЛАКТИКА СТРЕСІНДУКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ  
ЯДЕР ГЕПАТОЦИТІВ**

О.Ф. Марквара

Одесский государственный медицинский университет, г.Одесса

*Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Одеського державного медичного університету ”Вивчення особливостей раннього етапу онтогенезу за умов дії несприятливих факторів довкілля, теоретичне обґрунтування можливостей прямої діагностики та корекції аномалій розвитку” (№ держреєстрації 0105U008876).*

З'ясовані особливості перебігу загального адаптаційного синдрому у щурів, отриманих від  $\gamma$ -опромінених та стресуражених щурів, що виявляється в порушенні балансу між ядрами з високою, проміжною та низькою функціональною активністю. Застосування  $\alpha$ -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну ефективно попереджає стресіндуковані порушення функціональної активності ядер гепатоцитів.

**Ключові слова:**  $\alpha$ -ліпоева кислота, тіотриазолін, гепатоцити.

Відомо, що  $\gamma$ -опромінення ссавців перед спарюванням може призводити до фізичної неповноцінності їх нащадків. У них спостерігаються порушення фізичного розвитку, які проявляються змінами антропометричних показників, гормональними розладами [1, 2, 6]. В наших дослідженнях ми виявили, що у нащадків опромінених щурів недостатнє енергетичне забезпечення клітин печінки при фізіологічних перенавантаженнях організму призводять до порушення їх морфологічних властивостей, спостерігається збільшення кількості гепатоцитів з фігурами