

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 γ -опромінених та стресуражених щурів, що виявляється в порушенні балансу між ядрами з високою, проміжною та низькою функціональною активністю. Застосування α -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну ефективно попереджає стресіндуковані порушення функціональної активності ядер гепатоцитів.

Ключові слова: α -ліпоева кислота, тіотриазолін, гепатоцити.

Відомо, що γ -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

патологічних мітозів [7]. Виходячи з цього, можна припустити іншу відповідь організму нащадків опромінених щурів на дію несприятливих факторів довкілля, зокрема стресу. Отже, актуальним може бути і пошук засобів профілактики такого впливу [10, 12]. Виходячи з цього ми провели подальші дослідження у потомства γ -опромінених та стресуражених щурів по досягненні ними статевої зрілості, і дослідили характерні зміни функціональної активності ядер гепатоцитів. Також ми дослідили ефективність комбінації тіотриазоліну та α -ліпоевої кислоти для профілактики стресіндукованих порушень у нащадків опромінених та стресуражених щурів.

Метою роботи було визначення ефективності використання α -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну для профілактики порушень функціональної активності гепатоцитів у нащадків γ -опромінених та стресуражених щурів.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 35 щурах лінії Вістар, які утримувались за стандартних умов експериментально-біологічної клініки Одеського державного медичного університету з дотриманням положень ”Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей”.

Тварин у відповідності до мети та задач дослідження розподілили на дві групи. В першій групі відтворювали хронічний стрес у потомства інтактних щурів: підгрупа 1 – не отримувала корекцію під час відтворення хронічного стресу; підгрупа 2 – отримувала корекцію за нижченаведеною методикою. В другій групі стрес моделювали у нащадків опромінених та стресуражених щурів: підгрупа 1 - не отримувала корекцію під час відтворення хронічного стресу; підгрупа 2 – отримувала корекцію за нижченаведеною методикою. Також в окремій групі визначали функціональну активність гепатоцитів у інтактних тварин без моделювання хронічного стресу.

Для формування другої групи потомство γ -поромінених і стресуражених щурів отримували таким чином: статевозрілих самців та самок піддавали фракційному γ -опроміненню по 0,1 Гр до досягнення сумарної дози 1,0 Гр, піддавали хронічному стресу та спарювали. У першій та другій групах других підгрупах профілактику стресіндукованих зрушень проводили комбінацією препаратів α -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну. Для моделювання хронічного емоційно-больового стресу використовували класичну модель згідно якої, щурі протягом 18 діб підлягали дії електричного струму силою 6 мА [3]. Тварин виводили з експерименту на 3-ю (стадія тривоги), 7-у (стадія резистентності) та 17-у (стадія виснаження) добу від початку відтворення хронічного стресу. α -ліпоеву кислоту та тіотриазолін призначали за схемою: α -ліпоева кислота по 7,5 мг/кг маси тіла на добу з першої по сімнадцяту добу хронічного стресу; тіотриазолін по 9 мг/кг маси тіла на добу з першої по сімнадцяту добу відтворення хронічного стресу.

Щурів забивали під ефірним наркозом шляхом швидкої декапітації. Після розтину черевної порожнини вилучали печінку, заливали в парафін за стандартною методикою, і готували постійні гістологічні препарати [9]. Забарвлювали зрізи за методом диференціального забарвлення ядер Яцьковського, досліджували методом світлової мікроскопії [11]. Отримані дані спочатку обробляли за допомогою методів описової статистики. Надалі динаміку змін досліджуваних показників оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу. У випадку, якщо нульова гіпотеза відкидалася, використовували для подальшого аналізу критерій Ньюмена-Кейлса.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що на тлі відтворення хронічного стресу спостерігали порушення співвідношення гепатоцитів з різною функціональною активністю ядер. На стадії тривоги хронічного стресу зменшувалася кількість ядер з проміжною активністю на 14 %. При цьому зростала доля ядер з низькою функціональною активністю на 67,2 %. Кількість ядер з високою активністю не зазнавала істотних зрушень порівняно з інтактними тваринами. Виявлені зрушення відображають процеси адаптації клітин печінки до тривалої дії стресіндукуючого фактору (табл. 1). На стадії резистентності хронічного стресу зменшувалася кількість гепатоцитів з неактивними ядрами, порівняно зі стадією тривоги вдвічі і складала 72,4 % від показників інтактних тварин. Паралельно з цим зростала кількість гепатоцитів з активними ядрами порівняно зі стадією тривоги на 17,6 %. При цьому перевищувала показники інтактних тварин на 14,5 %. Щодо кількості ядер з проміжною активністю, то їх кількість зменшувалася порівняно зі стадією тривоги вчетверо. Наведені зрушення характеризують стадію резистентності до тривалої дії стресіндукуючого фактору.

На стадії виснаження хронічного стресу зменшувалася кількість гепатоцитів з високою функціональною активністю ядер на 24,2 %, порівняно зі стадією резистентності і на 13,3 % порівняно з інтактними тваринами. При цьому зростала кількість гепатоцитів з проміжною активністю ядер в 5,5 раз, порівняно зі стадією резистентності і перевищувала показники інтактних

тварин на 16,2 %. Кількість гепатоцитів з неактивними ядрами в 3,5 рази перевищувала показники тварин зі стадією резистентності і була більшою, ніж у інтактних тварин в 2,5 рази. Тобто на стадії виснаження спостерігався процес інактивації ядер гепатоцитів. Збільшення кількості ядер з проміжною активністю відображав процес переходу ядер від високої функціональної активності до низької. Виявлені зрушення кінетики популяцій гепатоцитів співвідносилися з даними мітотичної активності гепатоцитів і кількості патологічних мітозів [7].

Таблиця 1

Стресіндуковані зрушення функціональної активності ядер гепатоцитів (M±m; n=7; %)

Група тварин	Стадія стресу	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Інтактні	—	81,3±3,2	12,9±0,52	5,8±0,21
Потомство інтактних шурів	Тривоги	79,2±2,3	11,1±0,33* ¹	9,7±0,38* ¹
	Резистентності	93,1±3,7* ²	2,7±0,10* ^{1,2}	4,2±0,21* ^{1,2}
	Виснаження	70,5±3,5* ^{1,2}	15±0,6* ^{1,2}	14,5±0,58* ^{1,2}
Потомство опромінених і стресуражених шурів	Тривоги	78,5±3,1	11,4±0,44	10,1±0,50
	Резистентності	92,3±3,5* ²	3,8±0,14* ^{2,3}	3,9±0,14* ²
	Виснаження	59,3±2,6* ^{2,3}	17,2±0,67* ^{2,3}	23,5±0,79* ^{2,3}

Примітки: 1. *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними щурами; 2. *² - p<0,05 порівняно з попередньою стадією стреса; 3. *³ - p<0,05 порівняно з групою в якій стрес відтворювали у шурів, отриманих від інтактних тварин.

В результаті проведених досліджень встановлено, що при відтворенні хронічного стресу у потомства γ -опромінених і стресуражених шурів зміни співвідношення гепатоцитів з різною функціональною активністю ядер інакші, ніж при відтворенні стресу у потомства інтактних шурів. Так, якщо на стадії тривоги хронічного стресу за напрямом та кількісно зрушення функціональної активності ядер не відрізнялись від показників стресуражених шурів отриманих від інтактних попередників, то на стадії виснаження кількість гепатоцитів з високою функціональною активністю ядер була меншою на 15,9 %, а з проміжною і низькою активністю – більшою на 14,7; 62,1 % відповідно (табл.1). Таким чином з'ясовані особливості перебігу загального адаптаційного синдрому у шурів, отриманих від γ -опромінених та стресуражених шурів. У тварин даної групи порушується функціональна активність ядер гепатоцитів. Після з'ясування особливостей перебігу хронічного стресу у нащадків радіаційно- та стресуражених шурів ми дослідили ефективність комбінації α -ліпоевої кислоти і тіотриазоліну для профілактики стресіндукованих зрушень функціональної активності ядер гепатоцитів. В попередніх дослідженнях з'ясували, що комбінація препаратів α -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну більш ефективна, ніж монотерапія зазначеними препаратами [8], тому дослідили можливість корекції стресіндукованих порушень функціональної активності ядер гепатоцитів саме комбінацією препаратів. В результаті проведених досліджень встановлено, що застосування α -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну ефективно попереджає стресіндуковані порушення функціональної активності ядер гепатоцитів. На стадії виснаження дана комбінація теж ефективна, дозволяє збільшити кількість гепатоцитів з високою та проміжною функціональною активністю ядер на 18,2 та 14 % відповідно. При цьому кількість гепатоцитів з неактивними ядрами була меншою більш як вдвічі, ніж у тварин, які не отримували зазначених препаратів (табл. 2).

Таблиця 2

Профілактика стресіндукованих порушень функціональної активності ядер гепатоцитів (M±m; n=7; %)

Стадія стресу	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Тривоги	82,8±2,9	9,3±0,34*	7,9±0,25*
Резистентності	87,3±3,6	6,4±0,23*	6,3±0,19*
Виснаження	70,1±3,5*	19,6±0,58*	10,3±0,30*

Примітка. * - p<0,05 порівняно зі стресураженими тваринами, які не отримували корекцію (див. табл. 1).

Ефективність комбінації зазначених препаратів пов'язана з сумациєю їх антиоксидантних та гепатопротекторних властивостей. Слід також зазначити, що виявлені стресіндуковані зрушення функціональної активності ядер гепатоцитів у потомства γ - опромінених та стресуражених шурів при відтворенні хронічного стресу вказують на наявність спадкових порушень в генетичному апараті гепатоцитів. Виходячи з цього, можна пояснити і ефективність α -ліпоевої кислоти, яка здатна запобігати ушкодженню ДНК [5, 13]. Антиоксидантні ефекти α -ліпоевої кислоти і тіотриазоліну, а також гепатопротекторні властивості останнього [4] у комплексі і призвели до виявлених нами позитивних зрушень при відтворенні хронічного стресу.

Висновок

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

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. Необхідно продовжити дослідження механізмів стреспротекторної ефективності комбінації препаратів α -ліпоевої кислоти та тіотриазоліну з кінцевою метою: формуванням клінічних рекомендацій до застосування.

Література

1. Бурлакова Е.Б. Новые аспекты закономерностей действия низкоинтенсивного облучения в малых дозах / Е.Б. Бурлакова, А.Н. Голощапов, Г.П. Жижина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т.39. – №1. – С. 26-34
2. Денисенко С.А. Некоторые особенности функциональных изменений у потомков при воздействии стрессорных факторов в онтогенезе / С.А. Денисенко // Медицина третьего тысячелетия. – 2003. – С. 11-12.
3. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. чл.-кор. АМН Украины О.В. Стефанова. – К.: Авицена, 2001. – 528 с
4. Дроговоз С.А. Механизм гепатопротекторного действия тіотриазоліну / С.А. Дроговоз, С.М. Сальнікова // Вісник фармації. – 1995. – № 1-2. – С.73-76.
5. Лукьянчук В.Д. Современный взгляд на фармакологию α -липовой кислоты (Берлитиона) / В.Д. Лукьянчук, О.Д. Немятых // Журнал практического врача. – 2003. – №3. – С. 61-64.
6. Мазурик В.К. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение / В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 3. – С.272-289.
7. Маркова О.О. Профілактика стресіндукованих порушень мітохондріальної активності гепатоцитів у нащадків опромінених щурів / О.О. Маркова, В.О. Ульянов // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 18-21.
8. Маркова О.О. Профілактика стресіндукованих порушень енергетичного обміну в печінці щурів, отриманих від опромінених попередників / О.О. Маркова, В.О. Ульянов // Одеський медичний журнал. – 2008. - № 1. – С. 13-16.
9. Микроскопическая техника // Под ред. Д.С. Саркисова., Ю.Л. Перова. – М: Медицина. – 1996. – С. 544.
10. Мороз Б.Б. Эмоциональный стресс и проблемы радиационной медицины / Б.Б. Мороз, Ю.Б. Дешевой // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42. – № 1. – С. 5-11.
11. Яцковский А.Н. Метод оценки функциональной активности клеточных ядер / А.Н. Яцковский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 1. – С. 76–79.
12. Limón-Pacheco J. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress / J. Limón-Pacheco, M.E.Gonsebatt // Mutat Res. – 2009. – № 1-2. – P. 137-47.
13. Pershadsingh H.A. Alpha-lipoic acid: physiologic mechanisms and indications for the treatment of metabolic syndrome // Expert. Opin. Investigt. Drugs. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 291-302.

Резюме

ПРОФИЛАКТИКА СТРЕСС ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЯДЕР ГЕПАТОЦИТОВ

Маркова Е.О.

В работе изучена эффективность комбинации α -липовой кислоты и тіотриазоліна для профилактики нарушений функциональной активности ядер гепатоцитов у потомства γ -облученных животных. Выявлены особенности течения общего адаптационного синдрома у потомства γ -облученных и стрессированных крыс, что проявляется нарушением баланса между ядрами гепатоцитов с высокой, промежуточной и низкой функциональной активностью на разных стадиях стресса. Применение α -липовой кислоты и тіотриазоліна эффективно предупреждает стресс индуцированные нарушения функциональной активности ядер гепатоцитов.

Ключевые слова: α -липовая кислота, тіотриазолін, гепатоциты

THE PROPHYLAXIS OF STRESS INDUCED VIOLATIONS OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF HEPATOCYTES' NUCLEI

Markova O.O.

Efficiency of using of combination α - lipoic acid and thyotriazolium for the prophylaxis of violations of functional activity of hepatocytes' nuclei in posterity of γ -irradiated animals is studied. A general adaptation syndrome differs at posterity of γ -irradiated and intact rats. It is expressed violation of balance between the nuclei of hepatocytes with high, intermediate and low functional activity on the different stages of stress. Application of α - lipoic acid and thyotriazolium effectively prevents stress induce violations of functional activity of nuclei of hepatocytes.

Key words: α - lipoic acid, thyotriazolium, hepatocytes

Стаття надійшла 20.04.10