

Висновки

1. Використання пробіотику Аципол у дітей раннього віку на фоні антибіотикотерапії дозволяє попередити розвиток ААД.
2. Препарат Аципол забезпечує збереження стабільності мікробного пейзажу кишечника на фоні антибіотикотерапії у дітей перших років життя.
3. Пробиотик Аципол є ефективним препаратом, зручним у використанні, добре переноситься хворими, не викликає побічних ефектів, що дозволяє його широко використовувати в педіатричній практиці.

Література

1. Бережний В.В. Мікроекологічні порушення у дітей та сучасні можливості підвищення ефективності їх корекції. / В.В. Бережний, С.А. Крамарев, В.Ю. Мартинюк // Здоров'я жінки. – 2002. - №4. – С. 79-91.
2. Клиническое значение пробиотиков в профилактике и лечении антибиотикоассоциированной диареи у детей / М.Л.Аряев, Ю.Г. Циунчик, Д.А. Варбанец [и др.] // Здоровье ребенка. – 2007. - № 4 (7). – С. 10 – 13.
3. Костюк О.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий / О.П. Костюк, Л.И.Чернышова, А.П. Волоха // Педиатрия. – 1998. - №1. – С. 71 – 76.
4. Цой И.Г. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток и продукцию интерферона/ И.Г. Цой, А.С.Сапаров, И.К.Тимофеева // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1994. - №6. – С. 112 – 113.
5. Янковский Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
6. Gill H.S. Stimulation of the immune system by lactic cultures / H.S. Gill // Int. Dairy J. – 2004. – N8. – P. 535 – 544.

Реферати

ПРОФИЛАКТИКА ДИСБИОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Траверсе Г.М., Цвиренко С.Н., Ананевич Е.И., Зюзина Л.С.

В статье представлены результаты изучения эффективности пробиотика Аципол для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи у детей раннего возраста. Аципол способствует поддержанию нормального микробиоциноза на фоне антибиотикотерапии, купированию симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: антибиотико-ассоциированная диарея, пробиотики, Аципол.

Стаття надійшла 1.04.10

PROPHYLAXIS OF DISBIOTIC VIOLATIONS FOR THE CHILDREN OF EARLY AGE ON THE BACKGROUND OF ANTIBIOTICOTHERAPY

G.M.Traverse, S.M.Tsvireko, O.I.Ananevich, Zuzyna L.S.

In the article there were presented the results of the study of the efficiency of probiotic Acipol for prophylaxis of antibiotic-associated diarrhea at children of the early. Acipol assists supporting of normal microbic status of the intestines on the background of antibiotic therapy, jugrulation of symptoms of dysfunction of gastro-intestinal tract.

Key words: antibiotic-associated diarrhea, probiotics, Acipol.

УДК 612.323+612.821.8

ВЛИЯНИЕ ПРОЛИН-СОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ PRO-GLY-PRO И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ GLY-PRO И PRO-GLY НА ЖЕЛУДОЧНУЮ СЕКРЕЦИЮ КИСЛОТЫ У КРЫС

Т.М. Фаддеева¹, Л.Е. Самошина¹, Т.В. Березовая², М.И. Кучеренко², Л.А. Андреева³
¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, ²Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, г. Киев, ³Институт молекулярной генетики РАН, г. Москва

Исследования проведены в рамках научной темы биологического факультета Киевского национального университета имени Тараса Шевченко «Исследования механизмов функционирования органов пищеварительного тракта и методов их коррекции» (№ 06БФ036-03, № гос. регистр. 0106U005755).

Установлено, что все исследуемые глипролины угнетали базальную желудочную секрецию кислоты (ЖСК) у крыс. Pro-Gly-Pro и Gly-Pro также тормозили ЖСК, стимулированную карбахолином и гистамином. Pro-Gly оказался неэффективным в отношении стимулированной карбахолином и гистамином ЖСК. Одним из механизмов влияния глипролинов на ЖСК является стимуляция выделения оксида азота, который приводит к

торможению базальной и стимулированной ЖКС. Глипролины в будущем могут быть использованы в медицинской практике для лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией соляной кислоты.

Ключевые слова: глипролины, желудочная секреция кислоты.

Среди многочисленного семейства регуляторных пептидов, принимающих участие в регуляции функций желудочно-кишечного тракта, наименее изученными являются продукты распада коллагена – пролинсодержащие пептиды [1]. В связи с установленными на разных экспериментальных моделях язвообразования их цитопротективных свойств, открывается перспектива разработки на основе простых пептидов, состоящих из глицина и пролина, природных гастропротекторов [2, 6]. Однако, такая разработка невозможна без изучения их влияния на кислото-пептический фактор, который, несомненно, является одним из главных звеньев патогенеза пептической язвы [7, 9, 15]. Данные литературы о влиянии пептидов Pro-Gly-Pro (PGP), Gly-Pro (GP) и Pro-Gly (PG) ограничивается их действием на базальную и стимулированную раздражением блуждающих нервов желудочную секрецию кислоты (ЖСК) у крыс [3]. Но в естественных условиях ЖКС является результатом комплекса событий, включающих как возбуждение блуждающих нервов, так и возбуждение ацетилхолиновых, гистаминовых и гастриновых рецепторов париетальных клеток [17].

Целью работы было исследование влияния PGP, GP и PG на базальную и стимулированную карбахолом и гистамином ЖКС у крыс.

Материал и методы исследования. Исследования проведены в условиях острого эксперимента на 112 белых не линейных крысах весом 180-220 г с соблюдением нормативов Конвенции по биоэтике Совета Европы 1997 года, Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, общим этическим принципам экспериментов на животных, принятых Первым национальным конгрессом Украины по биоэтике (сентябрь 2001) [8, 10]. За сутки до проведения эксперимента животных подвергали пищевой депривации со свободным доступом к воде. Крыс наркотизировали уретаном (Sigma Chemichal Co, St. Louis, USA) в дозе 1,1 г/кг веса (внутрибрюшинно (в/б)). Исследования ЖКС у крыс проводили методом перфузии изолированного желудка по Гхошу и Шильду [13]. Глипролины PGP, GP, PG вводили в дозе 3,7 мкмоль/кг (в/б), растворенные в 0,4 мл физиологического раствора за 15 минут до введения стимуляторов ЖКС гистамина дигидрохлорида (Sigma Chemichal Co, USA, 3 мг/кг, в/б) и карбахолина (Sigma Chemichal Co, USA, 0,01 мг/кг, в/б). Пептиды PGP, GP, PG синтезированы в лаборатории регуляторных пептидов Института молекулярной генетики РАН (Москва, Россия). В собранных 10-минутных пробах электротитриметрично определяли кислотность перфузата с помощью иономера ЭВ-74 [5] с использованием 0,01 N раствора гидроксида натрия (NaOH). Количество NaOH, которое ушло на титрование перфузата в 10-ти минутной пробе, равнялась дебиту соляной кислоты, выделенной желудком за данный период времени. После этого вычисляли дебит кислоты, выделившейся на протяжении 120 минут базальной ЖКС и 120 минут стимулирующего действия гистамина и карбахолина в мкмоль. Содержание анионов нитрита (NO_2^-) в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса [14].

Животные были разделены на 16 групп по 7 крыс в каждой: 1 группа – исследование базальной ЖКС; 2 группа – исследование влияния PGP на базальную ЖКС; 3 группа – введение GP на фоне базальной ЖКС; 4 группа – введение PG на фоне базальной ЖКС; 5 группа – исследование ЖКС, стимулированной гистамином; 6 группа – введение PGP на фоне гистаминовой ЖКС; 7 группа – введение GP на фоне гистаминовой ЖКС; 8 группа – введение PG на фоне гистаминовой ЖКС; 9 группа – исследование ЖКС, стимулированной карбахолом; 10 группа – введение PGP на фоне карбахолиновой ЖКС; 11 группа – введение GP на фоне карбахолиновой ЖКС; 12 группа – введение PG на фоне карбахолиновой ЖКС; 13 группа – измерение базального уровня NO_2^- в плазме крови; 14 группа – исследование влияния PGP на уровень NO_2^- в плазме крови; 15 группа – исследование влияния GP на уровень NO_2^- в плазме крови; 16 группа – исследование влияния PG на уровень NO_2^- в плазме крови.

Полученные результаты исследований проверяли на нормальность распределения с помощью W тест Шапиро-Вилка. Поскольку наши данные оказались нормально распределены, сравнение выборок проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего (m). Для наших данных мы принимали уровень значимости $p < 0,05$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что все исследованные глипролины существенно уменьшали базальную ЖКС у крыс: PGP - на 62% ($p < 0,001$), GP - на 59% ($p < 0,001$), PG - на 46% ($p < 0,001$) (рис. 1).

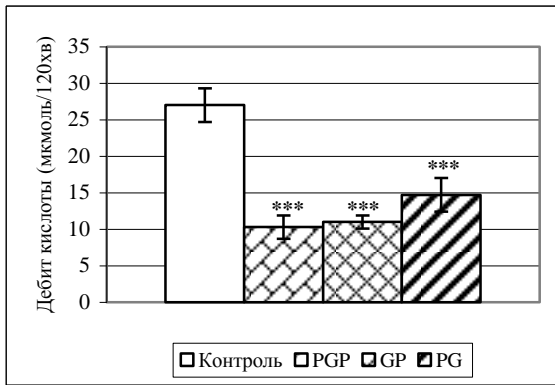


Рис. 1. Влияние PGP, GP и PG (3,7 мкмоль/кг, в/б) на базальную желудочную секрецию кислоты у крыс ($M \pm m$; *** - $p < 0,001$ в сравнении с контролем).

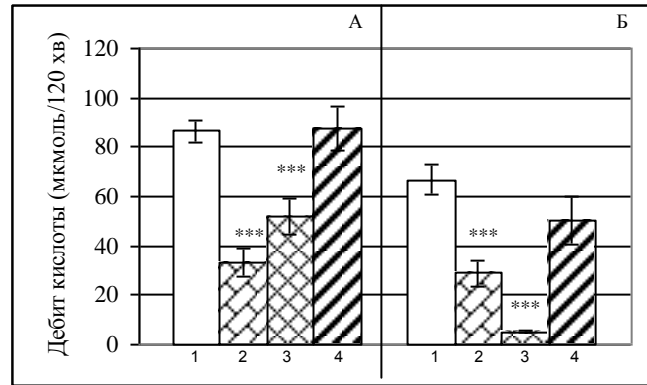


Рис. 2. Влияние PGP, GP и PG (3,7 мкмоль/кг, в/б) на желудочную секрецию кислоты, стимулированную гистамином ((А) 3 мг/кг, в/б) и карбахолином ((Б) 0,01 мг/кг, в/б) у крыс: 1 – контроль; 2 – PGP; 3 – GP; 4 – PG ($M \pm m$; *** - $p < 0,001$ в сравнении с контролем).

Среди трех исследуемых пептидов PG оказался неэффективным в отношении карбахолиновой ЖСК, два других же пептида угнетали карбахолиновую ЖСК: PGP - на 62% ($p < 0,001$), GP – на 40% ($p < 0,001$) (рис. 2). Аналогично карбахолиновой секреции, PG не влиял на ЖСК, стимулированную гистамином, а PGP и GP уменьшали дебит кислоты ЖСК, стимулированной гистамином, на 57% ($p < 0,001$) и 92% ($p < 0,001$) соответственно (рис. 2). Мы не считаем, что полученные данные противоречат работе Бакаевой и соавт., 2004 [3], в которой показано, что через два часа после введения GP усиливал базальную и стимулированную раздражением блуждающего нерва секрецию кислоты, так как в данных исследованиях мы изучали действие пептида в первые два часа после его введения. Согласно этой же группе исследователей аналогично нашей работе PGP угнетал, а PG не влиял на базальную и стимулированную раздражением блуждающего нерва ЖСК у крыс.

В связи с отсутствием специфических рецепторов для глипролинов на париетальных клетках, возникает о вопрос о механизме их действия на секреторную функцию желудка. Ранее было показано, что PGP и его метаболиты PG и GP усиливают кровоток в слизистой оболочке желудка [11]. Учитывая роль оксида азота (NO) в регуляции кровотока в слизистой оболочке желудка и данные литературы об угнетающем действии в определенных дозах доноров NO и субстрата его синтеза L-аргинина на базальную и стимулированную ЖСК у крыс [12, 15, 16], целью следующей серии экспериментов было измерение в плазме крови крыс метаболита оксида азота NO_2^- , как показателя генерации NO, до и после введения глипролинов.

Показано, что базальный уровень NO_2^- в плазме крови крыс составлял $2,56 \pm 0,05$ ммоль/л. Через 30 минут после введение PGP концентрация NO_2^- в плазме крови увеличилась на 17% ($p < 0,001$). Метаболиты PGP - GP и PG увеличивали уровень NO_2^- на 25% ($p < 0,001$) и 28% ($p < 0,001$) соответственно (рис. 3).

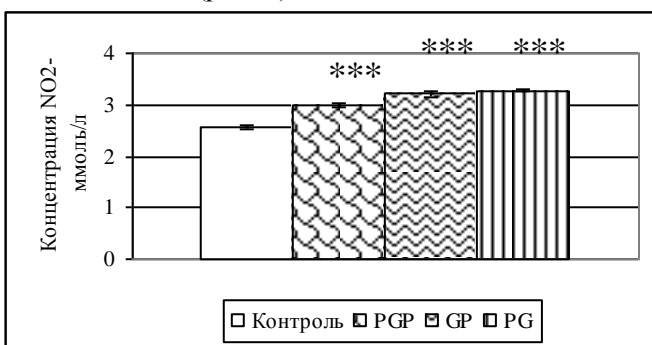


Рис. 3. Влияние PGP, GP и PG (3,7 мкмоль/кг, в/б) на уровень NO_2^- в плазме крови у крыс ($M \pm m$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с контролем).

Следовательно, можно заключить, что действительно одним из механизмов влияния глипролинов на ЖСК является стимуляция выделения NO, который приводит к торможению базальной и стимулированной ЖСК. Также можно сделать вывод, что сосудорасширяющий эффект глипролинов, который является одним из механизмов цитопротекции в слизистой оболочке желудка, реализуется за счет генерации NO. Таким образом, учитывая эндогенное происхождение пролин-содержащих пептидов и их метаболитов, а также установленное угнетающее их влияние на ЖСК, можно за счет этих пептидов расширить спектр известных факторов защиты (защитный слизистый барьер, адекватная

микроциркуляція, активна регенерація), протистоящих в естественных условиях факторам агрессии (кислотно-пептический, стресс и др.). Уменьшение образования пролин-содержащих пептидов будет приводить к увеличению секреции кислоты, и, как следствие, риску язвообразования.

Заключення

Все исследуемые глипролины угнетали базальную ЖСК. PGP и GP также тормозили ЖСК, стимулированную карбахолом и гистамином. PG оказался неэффективным в отношении стимулированной ЖСК. Одним из механизмов влияния глипролинов на ЖСК является стимуляция выделения NO, который приводит к торможению ЖСК.

Перспективы дальнейших разработок в данном направлении. Глипролины подавляют базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты и в будущем могут быть использованы в медицинской практике для лечения заболеваний, связанных с гиперсекрецией кислоты.

Література

1. Ашмарин И.П. Глипролины в составе регуляторных пептидов (обзор) / И.П. Ашмарин // Нейрохимия. - 2007. - Т. 24. - № 1. - С. 5-7.
2. Бакаева З.В. Протекторный эффект внутрибрюшинного и внутривентрикулярного введения PGP на этаноловое эрозирование и ацетатное язвообразование у крыс / З.В. Бакаева, К.Е. Бадмаева, Н.Я. Желязник, Г.Е. Самонина // Эксперимент. и клин. гастроэнтер. - 2004. - № 4. - С. 82-84.
3. Бакаева З.В. Влияние глипролинов на базальное и стимулированное выделение кислоты и бикарбонатов в желудке крыс / З.В. Бакаева, Г.Е. Самонина, Л.И. Чудаков // Вопросы медицин., биол. и фармацевтич. химии. - 2004в. - № 2. - С. 30-34.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
5. Гройсман С.Д. Полуавтоматическая электротитриметрическая установка для титрования желудочного сока / С.Д. Гройсман, В.А. Губкин, Т.В. Береговая // Лабор. дело. - 1988. - № 9. - С. 66 - 67.
6. Жуйкова С.Е. Дифференцированные противоязвенные эффекты возможных пептидных метаболитов PGP - PG и GP на этаноловой и стрессорной моделях вызова язв у крыс / С.Е. Жуйкова, З.В. Бакаева, Г.Е. Самонина // Вестник Московского Университета. - 2003. - № 2. - Сер. 16: "Биология". - С. 20-22.
7. Ивашкин В.Т. Хлоридная кислота и кислотозависимые заболевания / В.Т. Ивашкин // Рус. Мед. Журнал. - 1995. - Т. 2. - № 1. - С. 24-32.
8. Мальцев В.И. Этическая оценка методик проведения исследований / В.И. Мальцев, Д.Ю. Белоусов // Ежегод. Аптека. - 2001. - № 34. - С. 35.
9. Передерий В.Г. Современные представления о лечении язвенной болезни с точки зрения принципов доказательной медицины / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, О.В. Швец // Современ. гастроэнтерол. - 2002. - №3. - С. 18-20.
10. Покровский В.И. Биомедицинская этика / В.И. Покровский - М., 1997. - 224 с.
11. Самонина Г.Е. "Коррекция кровотока желудка как один из возможных механизмов противоязвенных эффектов коротких пролинсодержащих пептидов / Г.Е. Самонина, Г.Н. Копылова, В.И. Сергеев, С.Е. Жуйкова, З.В. Бакаева // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. - 2001б. - Т. 87. - № 11. - С. 1488-1492.
12. Brown J.F. The nitric oxide donor, S-nitroso-N-acetyl-penicillamine, inhibits secretory activity in rat isolated parietal cells / J.F. Brown, P.J. Hanson, B.J. Whittle // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1993. - Vol. 195. - № 3. - P. 1354-1359.
13. Ghosh M.H. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat / M.H. Ghosh, H.O. Schild // Br. J. Pharmac. Chemother. - 1958. - Vol. 13. - P. 54 - 61.
14. Green L.C. Analysis of nitrate, nitrite, and (1515) nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David // Anal. Biochem. - 1982. - Vol. 126. - P. 131-138.
15. Gustafson J. "No acid, no ulcer"--100 years later: a review of the history of peptic ulcer disease / J. Gustafson, D.J. Welling // Am. Coll. Surg. - 2010. - Vol. 210. - №1. - P. 110-116.
16. Kato S. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor / S. Kato, M. Kitamura, R.P. Korolkiewicz, K. Takeuchi // Br. J. Pharmacol. - 1998. - Vol. 123. - № 5. - P. 839-846.
17. Schubert M.L. Gastric secretion / M.L. Schubert // Curr Opin Gastroenterol. - 2007. - Vol. 23. - №6. - P. 595-601.

Реферат

ВПЛИВ ПРОЛІН-ВМІСНИХ ПЕПТИДІВ PRO-GLY-PRO ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ GLY-PRO ТА PRO-GLY НА ШЛУНКОВУ СЕКРЕЦІЮ КИСЛОТИ У ЩУРІВ

Фалалєєва Т.М., Самоніна Г.С., Берегова Т.В., Кучеренко М.І., Андрєєва Л.А.

Встановлено, що всі досліджувані гліпроліни гальмували базальну шлункову секрецію кислоти (ЖСК) у щурів. Pro-Gly-Pro і Gly-Pro також

THE INFLUENCE OF PROLINE-CONTAINED PEPTIDES PRO-GLY-PRO AND ITS METABOLITES GLY-PRO AND PRO-GLY ON GASTRIC ACID SECRETION IN RATS

Falalyeyeva T.M., Samonina G.E., Beregova T.V., Kucherenko M.I., Andreeva L.A.

It was established that all investigated glyprolines suppressed basal gastric acid secretion (GAS) in rats. Pro-Gly-Pro and Gly-Pro also inhibited

пригнічували ШСК, стимульовану карбахоліном і гістаміном. Pro-Gly виявився неефективним щодо стимульованої карбахоліном і гістаміном ШСК. Одним з механізмів впливу гліпролінів на ШСК є стимуляція виділення оксиду азоту, який призводить до гальмування базальної і стимульованої ШСК. Гліпроліни в майбутньому можуть бути використані в медичній практиці для лікування захворювань, пов'язаних з гіперсекрецією соляної кислоти.

Ключові слова: гліпроліни, шлункова секреція кислоти.

Стаття надійшла 25.03.10

GAS stimulated by carbachol and histamine. Pro-Gly did not influence on GAS stimulated by carbachol and histamine. The one of mechanisms of influence of glyprolines on GAS is stimulation of nitric oxide releasing, which leads to inhibition of basal and stimulated GAS. We conclude that glyprolines in the future can be used in medical practice for treatment of diseases associated with hypersecretion of acid.

Key words: glyprolines, gastric acid secretion.

УДК 616.367+616-003.826

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

А.Ю. Филиппова
Днепропетровская государственная медицинская академия, г. Днепропетровск

Клиническое обследование проведено у 90 пациентов с диагнозом стеатоз печени в сочетании с патологией желчевыводящих путей. Большинство обследованных пациентов 67,8 % составили женщины. Анализ полученных данных показал, что стеатоз печени не является самостоятельной патологией, он в большинстве случаев сопровождается патологией желчевыводящих путей. Клинические проявления стеатоза печени не имеют четкой картины и зависят от характера сопутствующей патологии желчевыводящих путей.

Ключевые слова: стеатоз печени, клиника, диагностика

За последние десятилетия в Украине наблюдается увеличение хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей. При этом больший рост заболеваемости связан с патологией печени невирусного и неалкогольного генеза [4,6,7,8]. Сегодня многие исследования в странах СНГ связаны со стеатозом печени (СП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [1,2,5,6]. В современных условиях СП и особенно НАСГ являются вторыми по частоте выявления хроническими диффузными заболеваниями печени после хронических гепатитов вирусного генеза [4,6,9]. Стеатоз печени (жировая печень) – патологическое состояние, обозначающее накопление капель жира, жировых включений в гепатоцитах, относящееся к заболеваниям печени, обусловленное влиянием токсических веществ, нарушениями питания и обмена веществ. Неалкогольный стеатогепатит – самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, связанные с жировой дистрофией и воспалительной реакцией; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени.

Впервые обозначение неалкогольного стеатогепатит введено Н. Ludwig с соавт. в 1980 году. Частота выявления НАСГ среди больных, которым проводилась биопсия печени, составляет 7–9 % в Западной Европе. В странах СНГ подобные данные о распространенности СП и НАСГ не описаны. Это связано, прежде всего, со скудностью клинических проявлений и сложностью диагностики. Случаи НАСГ описаны во всем мире и обнаруживаются у 1,2-9 % больных, которым проводят биопсию печени. НАСГ диагностируется у 60-80 % чрезмерно тучных людей. В основном наблюдается у женщин, при патологическом ожирении, сахарном диабете 2 типа, а также при гипергликемии, гиперлипидемии. Чаще всего СП и НАСГ сочетается с ожирением. По нашим данным СП и НАСГ достаточно часто сочетаются с патологией желчевыводящих путей [6].

Патогенетические механизмы развития СП и НАСГ остаются до конца неизученными. Стеатоз печени обычно наблюдается при недостатке в пище белков, ожирении, остром голодании, чрезмерном потреблении углеводов и кортикостероидной терапии. Накопление жиров в печени может быть следствием избыточного поступления в нее свободных жирных кислот и усиления их синтеза, пониженного уровня β -окисления свободных жирных кислот, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности. В ткани печени у пациентов с ожирением отмечено повышенное содержание свободных жирных кислот, что может быть причиной нарушения