

УДК 616. 314. 17-092. 18:615. 24

А. М. Манько, К. С. Непорада

ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ІНГІБІТОРУ ПРОТОННОЇ ПОМПИ НА РОЗВИТОК ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

Серед антисекреторних препаратів, які використовують для лікування кислотозалежних захворювань, зокрема гастродуоденальної рефлексної хвороби, гастродуоденальних виразок і ерозій різного генезу, синдрому Золінгера-Елісона, значне місце посідають інгібітори протонної помпи (ІПП). За умов потужної, довготривалої терапії ІПП унаслідок пригнічення шлункової секреції виникає гіпергастринемія [14].

Гастрин – один із найважливіших регуляторних пептидів APUD-системи, який продукується G-клітинами шлунка [4, 11]. Основним фізіологічним ефектом впливу гастрину на органи травлення є стимуляція парієтальних клітин, головних клітин, моторики шлунка і тонкого кишечника, трофіка слизової оболонки. Цей пептид також володіє вираженою мітогенною дією на тканини, тому при гіпергастринемії спостерігаються морфофункціональні зміни в шлунку [2, 7, 8].

Загальновідомим є зв'язок розвитку патологічних змін у тканинах пародонта за умов захворювань шлунково-кишкового тракту [5].

За даними світової літератури, поширеність захворювань пародонта досягає 98%, серед них провідну роль відіграє хронічний пародонтит. За даними різних авторів, його поширеність становить від 25 до 40% у віці до 35 років та від 80 до 90% — після 40 років [1]. Очевидно, що в патогенезі генералізованого пародонтиту суттєву роль відіграють системні процеси, що призводять до глибоких

змін внутрішнього середовища організму і, як наслідок, до структурного ураження тканин пародонта. Нині виділена ціла низка загальносоматичних факторів, що супроводжують і впливають на розвиток запальних хвороб пародонта: хвороби серцево-судинної системи, атеросклероз, хвороби ЛОР-органів, ендокринна патологія, хвороби шлунково-кишкового тракту, патологія жовчовивідних шляхів [6].

Паралельно зі структурними змінами у зв'язковому апараті зуба при захворюваннях пародонта відбуваються суттєві порушення мікроциркуляції: підвищення проникності, вазодилатація, тромбоз у мікросудинному руслі. Наслідком цього стають дезінтеграція глікозаміногліканів, зміна резистентності колагену, реактивності пародонта і загальної реактивності організму [3].

Метою нашого дослідження було вивчення омепразоліндукованої гіпергастринемії на тканини пародонта. Експерименти виконані на 29 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г із дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Евтаназію тварин здійснювали під уретановим наркозом шляхом кровопускання. Тварин було поділено на 2 групи. Щури першої групи слугували контролем. Їм упродовж 28 діб вводили 0, 2 мл води для ін'єкцій (плацебо). Щури другої групи були залучені у вивчення впливу 28-денного введення омепразо-

лу на структурно-функціональний стан тканин пародонта. Омепразол ("Sigma", USA) вводили дозою 14 мг/кг маси внутрішньоочеревинно, попередньо розчиняючи в 0, 2 мл води для ін'єкцій. Об'єктами дослідження були м'які тканини пародонта і кров тварин. У гомогенаті м'яких тканин пародонта визначали активність NO-синтази (КФ: 1. 14. 13. 39) [12], вміст NO_2^- [12], колагенолітичну активність методом Mandl. I. et al. (1953) (КФ: 3. 4. 24. 7) та вміст вільного оксипроліну [5]. Отримані результати досліджень проаналізували з використанням методів варіаційної статистики. Після завершення експерименту робили забір крові для визначення концентрації гастрину радіоімунологічним методом із використанням аналітичного набору фірми "MP Biomedicals, LLC" (USA). Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи становив $59, 0 \pm 35, 05$ пг/мл у порівнянні з досліджуваними тваринами, яким вводили протягом 28 діб омепразол – $170, 7 \pm 90, 7$ пг/мл ($p < 0, 05$), тобто спостерігається явище гіпергастринемії.

Оксид азоту становить собою винятково важливий регулятор функцій у організмі людини і тварин. Він регулює внутрішньо- і міжклітинні процеси [10]. Порушення механізмів регуляції за участю NO відбуваються при пухлинному рості та ін. [9]. Останніми десятиріччями дослідники звертають посилену увагу на роль NO-ергічної системи в патогенезі різних хвороб.

Таблиця 1

Активність NO-синтази та вміст NO₂⁻ в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу, (M±m)

Групи тварин	Активність NO-синтази, нмоль [NO ₂]/г*хв	Уміст NO ₂ ⁻ , ммоль/г
1. Контроль (n=12)	0,123±0,020	0,062±0,012
2. Омепразол 28 діб (n=14)	0,103±0,031	0,095±0,006
	P _{1,2} >0,05	P _{1,2} <0,05

Примітка: n – кількість тварин.

Синтез оксиду азоту (NO) відбувається із частково незамінної амінокислоти L-аргініну за участю ферменту NO-синтази, що має 3 ізоформи: NO-синтаза I типу (нейрональна), NO-синтаза II типу (макрофагальна), NO-синтаза III типу (ендотеліальна) [13].

Основними біологічними ефектами NO є вазодилатація, антитромбогенний вплив на судини, розслаблення м'язів шлунково-кишкового тракту, нейротрансмітерна та імунomodуюча функції.

Для дослідження NO-ергічної системи тканин пародонта щурів за умов омепразол-індукованої гіпергастринемії визначали активність NO-синтази та вміст NO₂⁻, який є кінцевим продуктом NO.

З табл. 1 видно, що за умов тривалого введення ІПП омепразолу активність NO-синтази знижується порівняно з контролем у 1,2 рази на 28-й день експерименту. Вміст NO₂⁻ в м'яких тканинах пародонта достовірно зріс в 1,5 рази в порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 1). Отже, за умов тривалого введення омепразолу спостерігається дисбаланс NO-ергічної системи в м'яких тканинах пародонта.

Морфологічну основу тканин пародонта складає сполучна тканина, фібрилярним компонентом якої є колаген. Вільний оксипролін є індикатором колагенолізу, оскільки в процесі формування колагену відбувається посттрансляційне гідроксилування амінокислоти проліну. Від функціонального стану волокнистих структур тканин пародонта залежить цілість зубо-щелепного апарату.

Істинна колагеназа (металоматрична протеїназа-1, ММП-1) є основною протеїназою, що здійснює катаболізм колагену. Лізосомальні протеїнази широкого спектра дії не володіють субстратною афінністю до колагену. За тривалого застосування ІПП у м'яких тканинах пародонта спостерігається достовірно зростання в 1,07 рази (p<0,05) активності ММП-1 у порівнянні з контрольною групою тварин (табл. 2).

Нами встановлено, що під дією омепразол-індукованої гіпергастринемії спостерігається вірогідне зростання в 1,1 рази (p<0,05) вільного оксипроліну в м'яких тканинах пародонта щурів у порівнянні з контролем (табл. 2).

Отже, при гіпергастринемії та гіпоацидності, яка є наслідком тривалого застосування ІПП, спостерігається активація деструкції колагенових білків за рахунок зростання активності ММП-1 у м'яких тканинах пародонта.

Отже, за умов довготривалого введення омепразолу в м'яких тканинах пародонта розвиваються патологічні зміни, зокрема дисбаланс у функціонуванні NO-ергічної системи, зростання активності ММП-1 та підвищення деструкції колагенових білків, про що свідчить підвищення вмісту вільного оксипроліну.

Література

1. Боровский Е. В. Терапевтическая стоматология / Е. В. Боровский, Ю. М. Максимовский. – М.: Медицина, 2001. – С. 365-458.
2. Зверков И. В. Гастроудоденальные инкреторные клетки при язве двенадцатиперстной кишки с разным уровнем желудочной секреции / И. В. Зверков, Ю. Л. Перов, О. Н. Минушкин [и др.] // Архив патологии. – 1990. – Т. 52, №10. – С. 20-25.

Таблиця 2

Колагенолітична активність та вміст вільного оксипроліну в м'яких тканинах пародонта щурів за умов тривалого введення омепразолу, (M±m)

Групи тварин	Колагенолітична активність, мкмоль/г*хв	Уміст оксипроліну, мкмоль/г
1. Контроль (n=12)	2,588±0,044	5,633±0,123
2. Омепразол 28 діб (n=17)	2,760±0,058	6,151±0,205
	P _{1,2} <0,05	P _{1,2} <0,05

Примітка: n – кількість тварин.

3. Иванов В. С. Заболевания пародонта / Иванов В. С. – М: Изд-во МИА, 1998. – 234 с.
4. Климов П. К. Пептиды и пищеварительная система / Климов П. К. – Л.: Наука, 1983. – 272 с.
5. Непорада К. С. Спільні механізми розвитку патологічних змін в окремих відділах системи травлення: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / К. С. Непорада. – К., 2004. – 36 с.
6. Николаев А. И. Практическая терапевтическая стоматология / А. И. Николаев, Л. М. Цепов. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 506 с.
7. Уголев А. М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных белков / А. М. Уголев, О. С. Радбиль. – М.: Наука, 1995. – 283 с.
8. Хендерсон Д. М. Патопфизиология органов пищеварения / Д. М. Хендерсон. – М.: Бином, 1997 – 284 с.
9. Doi K. Regulation of gastro-intestinal mucosal growth / K. Doi, T. Akaike, H. Horie [et al.] // Cancer Suppl. – 1996. – V. 77, №8. – P. 1598-1604.
10. Garthwaite J. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system / J. Garthwaite. – Amsterdam: Excerpta medica, 1990. – P. 138-155.
11. Guyton A. C. Textbook on medical physiology, 10th edition / Guyton A. C., Hall J. E. – Saunders, 2001. – 1120 p.
12. Hevel I. M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / Hevel I. M. // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, №34. – P. 22789-22791.
13. Nathan C. The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology / Nathan C. B. // Heidelberg. - Springer, 1995. – P. 1-4.
14. 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. 27 (suppl. 166). – P. 27-32.

Стаття надійшла
25. 01. 2010 р.

Резюме

Длительное применение омепразола приводит к развитию метаболических нарушений в тканях пародонта, а именно: наблюдаются дисбаланс в функционировании NO-эргической системы, повышение активности MMP-1 и усиление деструкции коллагеновых белков, о чем свидетельствует повышение содержания свободного оксипролина.

Табл. 2, библи. 14.

Ключевые слова: омепразол, ткани пародонта, гипергастринемия, NO-эргическая система.

Summary

Durative omeprazole application leads to the development of such metabolic disorders in periodontium tissues, as: disbalance in functioning of NO-ergic system, increase the MMP-1 activity and intensification of collagen proteins destruction as well. These facts are evidenced by the increase of free oxypoline content.

Tab. 2, bibl. 14.

Key words: omeprazole, periodontium tissues, hypergastrinemia, NO-ergic system.