

УДК [616.33 – 002.44:612.328] – 092.9

УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ ТА NO-РЕГУЛЮЮЧА СИСТЕМА ШЛУНКА ПРИ
ГОСТРОМУ ЕМОЦІЙНОМУ СТРЕСІ У ЩУРІВ

Омельченко О.Є.

Вищий державний навчальний заклад України
“УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ”

Робота являється частиною науково-дослідної роботи: “Вивчення зв’язку органів системи травлення і кровопостачання за умов емоційного стресу та корекції”. № держреєстрації 0100V001557

Проблема емоційного стресу, особливо в останні десятиріччя залишається досить актуальною, в зв’язку з тим що він відіграє провідну роль у розвитку психосоматичних захворювань [4], до яких відносять, зокрема, розлади системи травлення, що характеризується підвищеною чутливістю до дії психоемоційних факторів на організм [13].

Оксид азоту (NO) являє собою розчинний у воді та жирах безкольоровий газ, який в організмі синтезується з L-аргініну в результаті комплексної окислювальної реакції, що каталізується родиною ферментів NO-синтаз: NOS-1 (нейрональна), NOS-2 (індуцибельна) та NOS-3 (ендотеліальна) [6]. NO бере участь у регуляції багатьох фізіологічних та патологічних процесів. Він відіграє важливу роль у механізмах розвитку стрес-реакції, адаптації організму до стресу і є компонентом стрес-лімітуючої системи [5, 7]. NO вважають одним із найважливіших медіаторів травної системи, який реалізує, поряд з іншими регуляторами, такі фізіологічні ефекти як: вплив на стан слизового захисту та активність ферментів травлення шлунку [20] та дванадцятипалої кишки, регуляцію кровообігу, зокрема мікроциркуляторного русла, моторну функцію, екзокринну та паракринну секрецію. До токсичних ефектів NO в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) відносять ушкодження слизових оболонок та участь в мутагенезі [14].

Відомо, що дія стресорних факторів викликає зменшення кровотоку в стінці шлунка [12], NO є потужним вазодилататором та ключовим фактором

регуляції шлункового кровотоку, що здатний обмежувати розлади гемоциркуляції при стресі. Зниження локальної продукції NO призводить до зменшення об'єму шлункового кровотоку та створює передумови для порушення цілісності слизової оболонки шлунка СОШ [8], підсилення кровотоку в стінці шлунка реалізує противиразковий вплив [3].

Отже є чимало відомостей, іноді суперечливих, щодо участі оксиду азоту в регуляції фізіологічних та патологічних процесів. Але питання впливу NO на молекулярні механізми стресорного ушкодження органів травлення, зокрема тканин шлунка, залишається відкритим.

Мета даної роботи – співставити тяжкість ушкодження СОШ з вмістом стабільних метаболітів NO – нітритів та нітратів у слизовому гелі на тлі гострого емоційного стресу.

Матеріали та методи досліджень

Експерименти виконані на 28 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-220 г. При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно міжнародних принципів Європейської конвенції “Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) та норм біомедичної етики, викладених у Законі України “Про захист тварин від жорстокого поводження, Київ-2006”. Природну модель гострого емоційного стресу відтворювали за методом Г. Сельє [11]. Контролем до групи стресованих щурів слугували інтактні тварини.

Забір тканин проводили через 2 години після завершення стресорного впливу. Евтаназію тварин здійснювали під гексеналовим наркозом (50 мг/кг) шляхом кровопускання. Після огляду СОШ, проводили її зішкрібання з наступною гомогенізацією та утворенням 10% водного розчину. Ульцерогенний вплив оцінювали на підставі визначення частоти, множинності та площі виразкових уражень СОШ [1, 9]. Для оцінки продукції NO в слизовому гелі досліджували рівень стабільних метаболітів (нітритів/нітратів) з

використанням реактиву Грису [18, 2]. Отримані результати піддавали математико-статистичному аналізу з використанням критерію t Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Нами встановлено, що гострий емоційний стрес викликає розвиток виразок шлунка у 86% стресованих тварин, при цьому множинність виразок, тобто кількість виразок на 1 тварину дорівнювала $2,9 \pm 0,5$, а площа виразок в перерахунку на 1 шлунок – $5,9 \pm 1,5$ мм² (табл. 2). В той же час сумарний вміст нітратів/нітритів у СОШ стресованих тварин був достовірно в 1,8 раза нижчим, ніж відповідний показник у інтактних тварин (табл. 1). Отже, спостерігається зв'язок між зниженим вмістом NO у СОШ та розвитком виразкового ураження останньої на тлі гострого емоційного стресу.

Відомо, що патогенний вплив стресорних факторів реалізується за участю системи гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників та симпато-адреналової системи. Глюкокортикоїди не тільки знижують внутрішньоклітинний вміст мРНК усіх трьох відомих ізоформ NO-синтаз: NOS-1 [19], NOS-2 [16, 17, 10] та NOS-3 [17, 22] але і активують протеоліз уже синтезованих молекул NOS [21]. Можливо, цим і пояснюється зниження продукції NO в стінці шлунка, що сприяє порушенню гемоциркуляції з наступною ішемією СОШ та виразкоутворенням у групі стресованих щурів. Є відомості про те, що активація NOS-3 (eNOS) у СОШ призводить до покращення мікроциркуляції та попереджає ішемію слизової оболонки [15], що підтверджує погляди на ішемічну природу стресорного ушкодження шлунка внаслідок дефіциту NO [7].

Крім того, відомо, що стресорні ушкодження шлунка мають ішемічну адренергічну природу. Оксид азоту блокує вивільнення норадреналіну з симпатичних терміналей, тим самим обмежуючи адренергічні вазоконстрикторні впливи на гемоциркуляцію органів, зокрема шлунка [8].

Висновки:

1. Гострий емоційний стрес викликає зменшення вмісту сумарних метаболітів нітритів/нітратів у СОШ, що свідчить про зниження продукції NO, з розладом гемоциркуляції та ішемією слизової оболонки шлунка.

2. Рівень сумарних нітритів/нітратів у слизовому гелі шлунка корелює з тяжкістю, множинністю та площею стресорних виразок, що свідчить про патогенетичну роль оксиду азоту у розвитку деструктивних змін та порушенні гемодинаміки СОШ.

Ульцерогенез та NO-регулююча система шлунка при гострому емоційному стресі у щурів

Омельченко О.Є.

На щурах-самцях лінії Вістар доведено, що гострий емоційний стрес викликає зменшення вмісту сумарних метаболітів нітритів/нітратів у СОШ, що свідчить про зниження продукції NO. Обґрунтован зв'язок зниження рівня сумарних нітритів/нітратів у слизовому гелі шлунка з тяжкістю, множинністю та площею стресорних виразок, що свідчить про патогенетичну роль оксиду азоту у розвитку деструктивних змін та порушенні гемодинаміки СОШ.

Ключові слова: емоційний стрес, слизова оболонка шлунка, ульцерогенез, NO-регулююча система

Ульцерогенез и NO-регулирующая система желудка при остром эмоциональном стрессе у крыс

Омельченко О.Е.

На крысах-самцах линии Вистар доказано, что при остром эмоциональном стрессе уменьшается содержание суммарных метаболитов нитритов/нитратов в слизистой оболочке желудка, что свидетельствует о снижении продукции NO. Обоснована связь снижения уровня суммарных нитритов/нитратов в слизистом геле желудка с тяжестью, частотой и площадью стрессорных язв, что указывает на патогенетическую роль оксида в развитии деструктивных изменений и нарушении гемодинамики слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: острый эмоциональный стресс, слизистая оболочка желудка, ульцерогенез, NO-регулирующая система.

ULCEROGENESIS AND NO-REGULATING SYSTEM OF STOMACH UNDER ACUTE PSYCHOLOGIC STRESS IN RATS.

Omelchenko A.E.

It has been demonstrated on Wistar male rats that under acute psychological stress the amount of nitrite-nitrate total metabolites in mucous coat of stomach lowers. This in its turn proves the reducing of NO-production. Valid correlation between the decrease of nitrite-nitrate total metabolites in mucous coat of stomach and severity, frequency, and injured area of stress-induced ulcers, that indicates the pathogenetic role of oxide in the development of destructive changes and disturbances of gastric mucosa hemodynamics.

Key words: acute psychological stress, mucous coat of stomach, ulcerogenesis, NO-regulating system.

Література.

1. Виноградов В.А., Полонский В.М. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1983. - №1. – С. 3-6.
2. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови // Вопр. биомед. химии – 2004. - №1. – С. 79-85.
3. Железняк Н.Я., Самонина Г.Е., Сергеев В.И. и др. Увеличение кровотока в желудке как один из возможных механизмов реализации противоязвенных свойств PRO-GLY- PRO// Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2000. – Т. 129, №2. – С. 133-134.
4. Кундиев Ю.И., Кальниш В.В., Нагорная А.М. Роль стресса в формировании здоровья населения: структурный анализ // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8, №2. – С. 335-345.
5. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63, №7. – С. 992-1006.

6. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевт. арх. – 2005. – Т. 77, №1. – С. 82-87.
7. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия – 2000. – №2. – С. 24-31.
8. Пшенникова М.Г., Бондаренко Н.А., Шимкович М.В. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защиты // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2001. – Т. 132, №11. – С. 510-513.
9. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Шимкович М.В. Адаптация к стрессорным воздействиям повышает устойчивость к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс популяции Вистар и снижает устойчивость у крыс линии Август: роль серотонина // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2002. – №10. – С. 383-386.
10. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 1995. – №3. – с. 230-235.
11. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медицина, 1960. – 254 с.
12. Филаретова Л.П. Стрессорные язвы желудка: защитная роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной систем // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, №3. – С. 50-53.
13. Циммерман Я.С., Циммерман И.Я. Депрессивный синдром в гастроэнтерологии: диагностика и лечение // Клин. мед. – 2007. - №5. – С. 15-23.
14. Felley-Bosco E. Role of nitric oxide in genotoxicity: implication for cancerogenesis // Cancer Metastas. Rev. – 1998. – Vol. 17. – P. 25-37.

15. Kawanaka H., Jones M.K., Szabo I.L. et al. Activation of eNOS in rat portal hypertensive gastric mucosa is mediated by TNF-alpha via the PI3-kinase-Akt signaling pathway // *Hepatology* – 2002. – Vol. 35. – P. 393-402.
16. Korhonen P., Lahti A., Hamalainen M. et al. Dexamethasone inhibits inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 62. – P. 698-704.
17. Lou Y.K., Wen C., Li M. et al. Decreased renal expression of nitric oxide synthase isoforms in adrenocorticotropin-induced and corticosterone-induced hypertension // *Hypertension* – 2001. – Vol. 37. – P. 1164-1170.
18. Muhl H., Kunz D. // *Br. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 119. – P. 1-8.
19. Nadaud S., Mao C., Luvara G. et al. Isoform-specific regulation of nitric oxide synthase mRNA in the kidney by sodium and blood pressure // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1315-1323.
20. Takeuchi K., Kato S., Yasuhiro T., Yagi K. // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42, №3. – P. 645-653.
21. Walker G., Pfeilschifter J., Otten U., Kunz U. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain // *I. Biochim. Biophys. Acta* – 2001. – 1568. – P. 216-224.
22. Wallerath T., Witte K., Schafer S.C. et al. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1999. – Vol. 96. – P. 13357-13362.

Таблиця 1

Сумарний вміст нітратів/нітритів у СОШ в контрольній і досліджуваній групах
($M \pm m$, $n=14$)

Групи тварин	Контроль	Гострий емоційний стрес
Показник		
Сумарні нітрати/нітрити у СОШ, мкм/г	$0,97 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,04^*$

*- достовірна різниця між контролем і стресом ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Вплив гострого емоційного стресу на показники виразкоутворення в контрольній і досліджуваній групах ($M \pm m$, $n=14$)

Групи тварин	Контроль	Гострий емоційний стрес
Показник		
Кількість щурів з виразками в групі	0	12
Кількість виразок на групу	0	40
Кількість виразок на 1 тварину	0	$2,86 \pm 0,51$
Площина виразок на 1 шлунок, мм^2	0	$5,93 \pm 1,46$

