

ТРАНСМУКОЗНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ШЛУНКУ ПРИ ДИСБАЛАНСІ NO-ЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ

Галінська А.М.

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Науковий керівник – Хоменко О.М., кандидат біологічних наук, доцент,
завідувач кафедри фізіології людини і тварин Дніпровського національного університету
імені Олеся Гончара

Головною метою соціального розвитку кожної держави є збереження здоров'я населення, своєчасна діагностика, попередження розвитку хвороб та інвалідності [3]. Поширеність хвороб органів травлення (ХОТ) на сучасному етапі надзвичайно широка, і подвоюється подвоюючись що десятиліття [7]. Смертність від ХОТ посідає четверте місце у структурі смертності населення [9]. Наприкінці минулого століття увагу біологів та медиків привернув оксид азоту (II) (NO). Вже загальновідомо, що NO бере участь в регуляції внутрішньоклітинної концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та іонів кальцію [4]. NO є ключовою речовиною серед ендогенних реактивних оксидів азоту, який регулює кров'яний тиск, внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію та антимікробний захист [5].

Вивчення ролі системи оксиду азоту в секреторній активності шлунку у більшості досліджень полягало в застосуванні донаторів оксиду азоту або ж блокаторів синтезу NO [10]. Дисфункція nNOs грає певну роль в деяких патологічних процесах, що протікають у ШКТ[8,13].

Актуальним є питання ранньої діагностики порушень шлунково-кишкового тракту. Серед існуючих діагностичних методів перевага надається малоінвазивним скринінг-дослідженням, одним із яких є визначення трансмукозної різниці потенціалу (ТМРП) [2]. За літературними даними, зменшення ТМРП слизової оболонки шлунку (СОШ) мало свідчити про руйнування поверхнево епітеліальних клітин [11], проте, дослідження впливу дисбалансу NO на морфологічну структуру СОШ [6] не виявляли порушень її структури за 6-ти добового впливу. Можна припустити, що виявлені зміни ТМРП носять функціональний характер, і в першу чергу викликані зміною в нітрозалежних регуляторних ланцюгах. Зважаючи на те, що існує деяка неоднозначність щодо зміни рівня оксиду азоту при патологічних процесах в СОШ, введення неселективних інгібіторів NOs з приводило до інтенсифікації виразкоутворення, тоді як введення селективних інгібіторів NO - до зменшення кількості виразок. Активатори NOs активності або джерела NO, введені перед виразкоутворенням, мали схожі ефекти [1].

Мета даного дослідження: визначення впливу різнотривалого дефіциту та надлишку монооксиду азоту на рівень трансмукозного потенціалу слизової оболонки шлунку щурів.

Використовували 47 щурів лінії Wistar обох статей, масою 240-300 г. Тварин випадковим чином було розподілено на три групи: I-група (n=20) – контрольна, II-група (n=13) – моделювання надлишку оксиду азоту, III-група (n=14) – моделювання дефіциту оксиду азоту. Тварини II групи в якості донатора NO отримували водний розчин натрію нітропрусиду (NaNP, 1,5 мг/кг). У III й групі дефіцит NO викликали введенням N^ω-nitro-L-arginine (L-NNA, 40 мг/кг). ТМРП у тварин реєстрували: після одноразового введення, 6-ти та 12-ти діб. Перед виміром ТМРП (за 12-18 годин), щурів переводили на харчову депривацію з вільним доступом до води. Наркотизованих тварин розміщували в положенні на спині, фіксували кінцівки та вводили еластичний реєструючий електрод у шлунок, а індиферентний прикріплювали до задньої лівої лапи [2]. Показники фіксували, використовуючи мілівольтметр постійного струму рН-150МІ. Результати обробляли статистично. Відмінності, отримані за методом парних порівнянь, вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Виявлено, що у групі інтактних щурів за нормальних умов різниця потенціалів між слизовою оболонкою шлунку та поверхнею тіла в середньому знаходились на рівні $-21,42 \pm 1,44$ мВ. Фонові показники ТМРП в II і III групах не мали статистично значущих відмінностей у порівнянні з I групою.

У тварин II групи встановлено, що введення донатора NO вже з п'ятої хвилини викликало зменшення показників ТМРП, яке досягало максимуму на відмітці $-14,91 \pm 1,87$ мВ на 15-ій хвилині реєстрації, що менше на 34% ($p < 0,05$) у порівнянні з фоновими показниками. В подальшому фіксувались незначне зниження показників до кінця запису. В середньому ТМРП була на 33% ($p < 0,01$) меншою за фонові значення. Такі коливання електрохімічної рівноваги СОШ характерні при підвищенні її секреторної активності. Після шестидобового введення NaNP зафіксовано середні показники ТМРП на рівні $-20,36 \pm 1,89$ мВ, що на 42% ($p < 0,05$) більше у порівнянні з одноразовим введенням. Тобто, на 6-ту добу моделювання надлишку оксиду азоту встановлено повернення значень до рівня фонових показників. Ця тенденція зберігається і при подовженні введення NaNP до 12 діб. ТМРП при даних умовах склала $-18,08 \pm 1,61$ мВ. Отже, надлишок NO, викликаний введенням NaNP, викликає зміни електрохімічної рівноваги лише за умов короткотривалого впливу, в подальшому, можна припустити, відбувається ввімкнення адаптаційно-компенсаторних механізмів, що призводить до компенсації порушень NO-ергічної ланки регуляторних систем.

У тварин III групи з дефіцитом NO, викликаним одноразовим введенням блокатора NOs – L-NNA, встановлено збільшення рівня ТМРП СОШ вже через 5 хвилин – на 26% ($p < 0,05$) по відношенню до фонових показників. Достовірне збільшення ТМРП між слизовою оболонкою шлунку та поверхнею тіла зберігалось до 10-ї хвилини реєстрації, досягаючи максимуму – $-29,75 \pm 1,82$ мВ, що на 28% ($p < 0,05$) більше, ніж фонові показники. В подальшому, з 15-ї хвилини, відмічалася тенденція до зменшення показників та наближення їх до рівня фонових значень. В середньому, одноразове введення L-NNA призводило

до підвищення різниці потенціалів на 19% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольними значеннями. Подовження терміну дії дефіциту NO на організм піддослідних тварин III групи до шести діб, навпаки, викликало зменшення рівня ТМРП, який протягом години реєстрації в середньому склав $-10,62 \pm 0,83$ мВ, що на 50% ($p < 0,01$) менше у порівнянні зі значеннями тварин I групи та на 58% менше у порівнянні з одноразовим введенням ($p < 0,01$). Збільшення дії неселективного блокатора синтезу NO до 12 діб призвело до зміни рівня ТМРП, який за даних умов склав $-19,63 \pm 1,13$ мВ. Виявлені зсуви були статистично значущими по відношенню до попередніх строків: на 23% ($p < 0,05$) меншими у порівнянні з одноразовим введенням та на 84% ($p < 0,05$) більшими у порівнянні з 6-ти добовим введенням. Що, в свою чергу, відповідало рівню, близькому до фонових значень. Отже, в умовах дефіциту NO найбільш значущі порушення електрохімічної рівноваги СОШ відмічались після одноразового та шестидобового введення L-NNA. Зі збільшенням тривалості дії блокатора синтезу NO (до 12 діб) зменшувався вплив дефіциту NO на стан електрохімічної рівноваги СОШ щурів.

Отже, при тривалому впливі дисбалансу оксиду азоту, стан електрохімічної рівноваги СОШ зазнає як прямого впливу через регуляторні механізми, так і опосередкованого, спричиненого патологічними перебудовами, про що свідчать встановлені змін рівня ТМРП при 12-ти добовому впливі.

Список використаних джерел:

1. Богданова О., Кузьменко Л., Дробінська О., Остапченко Л. Участь системи синтази оксиду азоту в розвитку та відновленні стрес-індукованих уражень слизової оболонки шлунка. *Вісник КНУ ім. Т. Шевченка. Серія: Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. 2007. № 1. С. 5–8.
2. Галінський О. О., Севериновська О. В., Хоменко О. М., Галінська А. М., Руденко А. І. Реєстрація трансмукозної різниці потенціалу як метод мініінвазивного скринінгу стану слизової оболонки шлунку. *Матеріали 20-го з'їзду Українського фізіологічного товариства: Фізіол. журн*. 2019. Т. 65. № 3. С. 112–113.
3. Кутняк В. М. Ендоскопічна служба в Україні: перспективи розвитку. *Здоров'я України*. 2011. № 3. С. 21.
4. Непорада К. С., Берегова, Т. В., Сухомлин А. А., Гордієнко Л. П., Микитенко А. О. Роль NO-ергічної системи в регуляції органів порожнини рота (огляд літератури). *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2016. № 15 (15). С. 63–67.
5. Пікас О. Б. Особливості дії оксиду азоту та його метаболітів в організмі людини, їх значення у виникненні патологічних процесів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. № 3(1). С. 28–33.
6. Севериновська О. В., Галінський О. О., Руденко А. І., Мурзін О. Б., Бабічева В. В., Скубицька Л. Д. Особливості періодичної активності шлунка за умов дисбалансу NO-ергічної системи. *Вісник Дніпропетровського університету. Серія: Біологія. Медицина*. 2014. № 5 (1). С. 71–78.
7. Степанов Ю. М., Скирда І. Ю., Петішко О. П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. № 51(2). С. 97–105.
8. Фадєєнко Г. Д., Ізмайлова О. В. Гастрозофагеальна рефлюксна хвороба та ішемічна хвороба серця: сучасні погляди та невирішені питання коморбідності *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 4. С. 109–117.

9. Чепелевська Л. А., Слабкий В. Г. Тенденції смертності населення України від хвороб органів травлення: регіональні особливості. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. №. 4(1). С. 225–230.
10. Штанова Л. Я. Ефекти екзогенного та ендогенного оксиду азоту на кислу шлункову секрецію у щурів. *Фізика живого*. 2008. Т. 16. №. 1. С. 128–133.
11. Carvalho N. S., Silva M. M., Silva R. O., Nicolau L. A., Araújo T. S., Costa D. S., Medeiros J. V. Protective effects of simvastatin against alendronate-induced gastric mucosal injury in rats. *Digestive diseases and sciences*. 2016. Т.61. №.2. С. 400–409.
12. Stepanov Y. M., Ponomarenko L. A., Lykholat O. A., Shevchenko T. M., Khomenko O. M., Ponomarenko A. A. Cytoprotective processes induced by the effect of L-arginin-L-glutamate in rats with experimental pathology of the gastroduodenal zone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. Т. 9. №. 2 С. 300–307.
13. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. *Journal of gastroenterology*. 2003. Т.38. №.5. С. 421–430.