

К.С. Непорада

Метаболічні зміни в слинних залозах за пептичної виразки шлунка та їх корекція L-аргініном

На модели пептической язвы обоснованы механизмы взаимосвязи слюнных желез и желудка, в развитии которых важную роль играют активация протеолиза на фоне снижения активности α_1 -ингибитора протеиназ, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и усиления деполимеризации гликопротеидов. Наиболее выраженные метаболические изменения исследуемых показателей в тканях слюнных желез наблюдаются у неустойчивых к стрессу животных. Предварительное введение донора NO L-аргинина предупреждает активацию процессов протеолиза и интенсивности ПОЛ, ослабляет патогенное влияние комплекса факторов, что вызывают развитие метаболических изменений в слюнных железах при пептической язве желудка.

ВСТУП

Пептична виразка шлунка характеризується закономірними системними метаболічними змінами в організмі [10, 15, 18]. І.П. Павлов на підставі кількісного та якісного аналізу слиновиділення обґрунтував умовно-рефлекторну теорію діяльності нервової системи, використовуючи слинні залози як високочутливий об'єкт до різних подразників. Це спонукало нас з'ясувати питання про механізми взаємозв'язку слинних залоз і шлунка та дослідити в експерименті метаболічні зміни у слинних залозах на моделі пептичної виразки шлунка. У літературі є немало відомостей щодо можливого використання попередника біосинтезу оксиду азоту амінокислоти L-аргініну для корекції метаболічних змін при різних станах. Парентеральне введення L-аргініну може бути основою для підвищення адаптаційних можливостей організму шурів при дії хронічного іонізуючого опромінення в малих дозах. Введення екзогенного L-аргініну попереджало атеросклеротичне ушкодження

судин, нормалізувало активність ферментів, вміст оксиду азоту у тканинах, зменшувало пригнічення ендотеліязалежної вазодилатації та реакції серця на навантаження [1,11,19]. За даними проведеного клініко-лабораторного обстеження хворих з генералізованим пародонтитом використання екзогенного оксиду азоту під час операції остеогінгівопластики з подальшим впливом оксиду азоту на операційну рану в ранньому післяопераційному періоді у значній кількості хворих нормалізувало мікроциркуляцію, зменшувало запалення, підвищувало фагоцитоз і проліферацію фібробластів, що прискорювало процес епітелізації [5].

Мета нашої роботи – дослідити метаболічні зміни у слинних залозах при моделюванні пептичної виразки шлунка та обґрунтувати можливість їх корекції за допомогою донатора NO L-аргініну.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 85 щурах-самцях лінії Вістар масою 150 – 200 г. Зап-

ропонована реалістична модель пептичної виразки шлунка у щурів близька до умов їх виникнення у людини (Деклараційний патент України на винахід 35336А, 15.03.2001), враховує три механізми: 1) хронічне емоційне напруження, викликане конфліктною ситуацією (хронічний стрес відтворювали за Desiderato [20] протягом 12 діб експозицією 1 год); 2) цитолітичну та детергентну дію 10%-го розчину жовчі, введеного перорально, що реалізує дуоденогастральний рефлюкс (1 мл розчину жовчі вводили безпосередньо у шлунок через зонд перед моделюванням хронічного стресу); 3) депривацію харчової мотивації (зменшення на одну третину добового раціону) [14].

Індивідуально-типологічні особливості поведінки тварин і прогностичну оцінку їх стресостійкості визначали на підставі тесту “відкрите поле” і факторно-аналітичного методу [7]. Це дало можливість на підставі індивідуальних значень виділених факторів, що відображають особливості поведінки та нервової регуляції, розподілити тварин на три типи: стійких, помірно стійких і нестійких до стресу. Контролем до кожної групи були тварини відповідного типу реагування. Евтаназію тварин проводили через 2 год після відтворення стресу під гексеналовим наркозом (50 мг/кг внутрішньочеревинно). У тканинах слинних залоз досліджували загальну протеолітичну активність [17], вміст інгібітора α_1 -протеїназ (α_1 -ІП) [4] та ацетилнейрамінової кислоти [6]. Процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у тканинах малонового діальдегіду [13], антиоксидантний захист – за активністю супероксиддисмутази (СОД) [3] і каталази [2]. Тяжкість виразкових уражень шлунка оцінювали у балах за числом виразок: 1–5 виразок – 1–5 балів, 6–10 виразок – 6 балів, 10–15 – 7 балів, 16–20 – 7 балів, 21–30 – 9 балів. Множинність виразкових ура-

жень шлунка розраховували за відношенням числа виразок у всіх щурів до числа тварин у групі. З метою корекції метаболічних змін у слинних залозах за 30 хв до початку відтворення пептичної виразки протягом 3 діб щоденно перорально через зонд вводили L-аргінін в дозі 100 мг/кг. Отримані результати обробляли статистично з урахуванням нормального розподілу виборок, використовуючи критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень показали, що за умов пептичної виразки шлунка у всіх нестійких до стресу щурів (100 %) тяжкість виразок була ($2,4 \pm 0,2$) бала, а множинність їх становила $2,75 \pm 0,09$ на 1 щура (розвиток уражень слизової оболонки шлунка 32,5 %). У стійких до стресу тварин значно менші значення тяжкості та множинності виразок – $1,2 \pm 0,01$ і $1,35 \pm 0,02$ відповідно. Слід зазначити, що частота та множинність ульceraцій при моделюванні пептичної виразки запропонованим нами методом свідчить про його переваги порівняно з іншими методами.

За умов пептичної виразки шлунка достовірно підвищилась активність протеїназ у тканинах слинних залозах лише у тварин, нестійких до стресу порівняно з контролем відповідного типу. При цьому даний показник у щурів помірно стійкого та стресостійкого типів вірогідно не змінювався. Вміст головного інгібітора протеїназ (α_1 -ІП) був достовірно меншим у всіх досліджуваних групах тварин за пептичної виразки шлунка. Нами встановлено, що за цих умов у слинних залозах достовірно підвищується вміст ацетилнейрамінової кислоти у щурів, нестійких та помірно стійких до стресу порівняно з контролем. У стресостійких тварин цей показник достовірно не змінювався (рисунки).

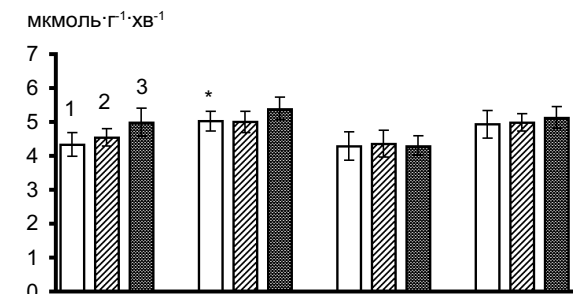
Отже, пептична виразка шлунка характеризується вираженою зміною метаболізму у слинних залозах, що проявляється дисбалансом протеїназно-інгібіторної системи та підвищеним розпадом сіалопротеїнів.

Таким чином, ступінь вираженості патологічних змін у тканинах слинних залоз збігається з тяжкістю стресорних ушкоджень слизової оболонки шлунка.

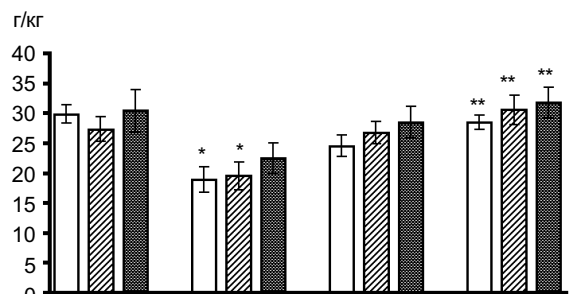
Одним із механізмів підвищеного розпаду біополімерів слинних залоз, вірогідно, є активація процесів ПОЛ. Вміст ТБК-

реактантів у гомогенаті слинних залоз значно збільшується у тварин з пептичною виразкою, а активність ферментів антиоксидантного захисту клітин – СОД і каталази – суттєво зменшується (див. рисунок).

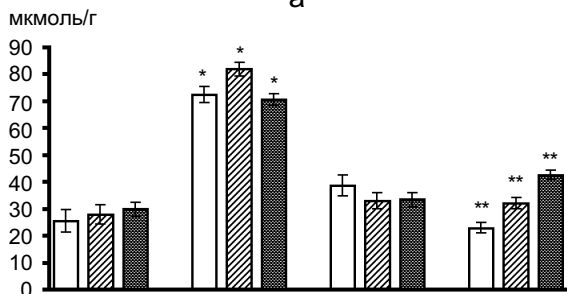
Таким чином, у розвитку метаболічних змін у слинних залозах за умов пептичної виразки відіграють роль деякі провідні механізми, що викликають ушкодження клітин, а саме: активація протеолізу на тлі зниження α_1 -ІІ, процесів ПОЛ і деполімеризації сіалопротеїнів.



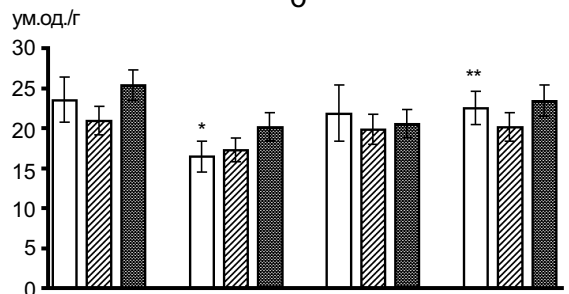
а



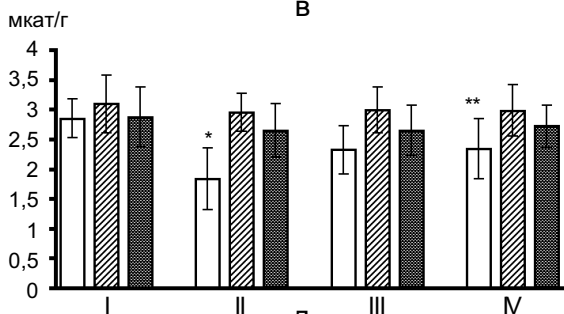
б



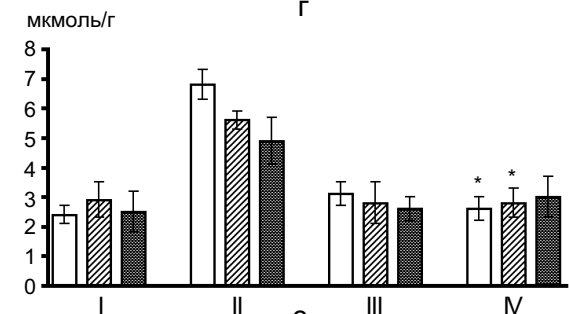
в



г



д



е

Показники активності протеїназ (а), α_1 -інгібітора протеїназ (б), ТБК-реактантів (в), активність супероксиддисмутази (г), каталази (д), вміст ацетилнейрамінової кислоти (е) з тканин слинних залоз щурів із стресостійкістю - 1, стресонестійких - 2, помірностресостійких - 3 за умов пептичної виразки шлунка (II), введення L-аргініну (III), моделювання пептичної виразки і введення L-аргініну порівняно з контрольними тваринами (I).

* P<0,05 порівняно з контролем; **P<0,05 порівняно зі значеннями тварин з пептичною виразкою

Найбільш виражені зміни досліджуваних показників у тканинах слинних залоз спостерігаються у щурів нестійкого типу реагування порівняно з іншими типами тварин.

Отже, при дії комплексу патогенних факторів, які викликають виразкові ураження шлунка, розвиваються метаболічні зміни генералізованого характеру, зокрема підвищений розпад глікопротеїнів тканин слинних залоз, інтенсивність якого залежить від індивідуальних особливостей реагування організму.

З метою корекції метаболічних і деструктивних змін у тканинах слинних залоз ми використали донатор NO L-аргінін.

Відомо, що визначну роль у патогенезі стресорних ушкоджень відіграє ішемія тканин внаслідок активації симпатико-адреналової системи, а NO здійснює вазодилататорний ефект через активацію цГМФ [9,21]. NO впливає також на діяльність нервової системи [12] і бере участь в антистресорному ефекті адаптації до повторних стресорних чинників [8]. Доказана роль NO як фактора спадкової детермінованої стійкості до стресорних ушкоджень [11].

Нами встановлено, що попереднє пероральне введення L-аргініну щоденно протягом трьох діб до відтворення пептичної виразки суттєво послаблює ушкодження слинних залоз, про що свідчить підвищення активності α_1 -ІІ, а також нормалізація процесів ПОЛ у тканинах залоз (див. рисунок). Разом з цим введення L-аргініну сприяло нормалізації вмісту ацетилнейрамінової кислоти в тканинах слинних залоз – показника гострофазної реакції клітинних структур.

Результати нашого дослідження узгоджуються з даними інших авторів про позитивний вплив NO чи його донаторів на адаптаційний захист тканин [1, 5].

Таким чином, донатор NO L-аргінін при пептичній виразці шлунка попереджає або послаблює провідні універсальні механіз-

ми ушкодження клітин – активацію протеолізу, інтенсивність ПОЛ і деполімеризацію складних білків у тканинах слинних залоз.

K.S.Neporada

METABOLIC CHANGES IN SALIVARY GLANDS AT PEPTIC ULCER OF THE STOMACH AND THEIR CORRECTION BY L-ARGININ

On the model of peptic ulcer the mechanisms of interrelations between salivary glands and stomach have been proved. Activation of proteolysis which took place together with a decrease in the activity of α_1 -inhibitor for proteases in lipid peroxidation (LPO), and an increase in depolymerization of glycoproteins contributed much to that pathology. The most pronounced metabolic changes in the tissues of the salivary glands were observed in stress resistant animals. The preliminary administration of NO donor L-arginin prevented an activation of proteolysis and LPO intensity. It attenuated the pathogenic influence of the factors which induced the metabolic changes in salivary glands at peptic ulcer of the stomach. Key words: L-arginin, stress resistance, peptic ulcer, salivary glands.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аймашева Н.П., Манухина Е.Б., Пшенникова М.Г. и др. Донор оксида азота повышает, а блокатор NO-синтетазы снижает способность организма выполнять тяжелую физическую нагрузку и адаптироваться к ней // Бюл. экперим. биологии и медицины. – 1998. – **125**, №4. – С.381 – 384.
2. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
3. Брусков О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных функций на аутоокисление адреналина // Бюл. экперим. биологии и медицины. – 1976. – **103**, №1. – С.33 – 34.
4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.Н. Протеолиз в норме и при патологии. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
5. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Фролова О.А. и др. Применение нового биологического фактора – экзогенного оксида азота при хирургическом лечении пародонтита // Стоматология. – 2001. – №1. – С.80 – 83.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь, 1976. – 303 с.
7. Майоров О.Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1988. – 45 с.

8. Маленюк Е.Б., Аймашева Н.П., Манухина Е.Б. и др. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – **126**, №9. – С.274 – 277.
9. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота (обзор) // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – №1. – С.34 – 39.
10. Никитенко В.А., Шатунов В.П., Блох Д.А. Влияние заболеваний желудка на изменения в тканях пародонта // Стоматология. – 1991. – №5. – С.29 – 32.
11. Пшеничкова 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. – **132**, №11. – С.510 – 513.
12. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии ЦНС // Там же. – 1997. – **124**, №5. – С.484 – 490.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. – В кн.: Современные методы в биохимии. / Под ред. В.Н.Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.66 – 68.
14. Тарасенко Л.М., Скрипник И.Н., Непорада К.С., Воложин А.И. Экспериментальная модель пептической язвы желудка // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2001. – №4. – С.27 – 28.
15. Тарасенко Л.М., Скрипник И.Н., Непорада К.С. Параллелизм метаболических нарушений в тканях желудка и пародонта при стрессорных воздействиях // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – **130**, №7. – С.31 – 34.
16. Тарасенко Л.М., Непорада К.С., Скрипник И.М. Корекція L-аргініном ушкоджень клітин шлунка за пептичної виразки // Укр.біохім.журн. – 2002. – **74**, №4а. – С.106.
17. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич У.Г. Исследования пищеварительного аппарата у человека. – Л.: Наука, 1969. – 216 с.
18. Уразова Р.З., Шамсутдинов Н.Ш., Казанцев Т.Ю. Состояние слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Стоматология. – 2001. – **80**, №1. – С.20 – 22.
19. Abdollahi M., Dehpour A., Shafayee F. L-arginine/nitric oxide pathway and interaction with lead acetate on rat submandibular gland function // Pharmacol. Toxicol. – 2000. – **87**, № 5. – P. 198 – 203.
20. Desiderato O., MacKinnon J., Nisson N. Development of gastric ulcers in rats following stress termination // J.Comp.Physiol. and Psychol. – 1974. – **87**, №4. – P.208 – 214.
21. Looms D.K., Irisakis K., Nauntofte B., Dissing S. Nitric oxide and cGMP activate Ca^{2+} - release processes in rat parotid acinar cells // Biochem.J. – 2001. – **355**, №1. – P.87 – 95.

Укр.мед. стомат. академія, Полтава

Матеріал надійшов до редакції 22.11.2002