

О.А. Грінченко, П.І. Янчук

Роль оксиду азоту і таурину у регуляції секреторної функції шлунка собак

У хронічних дослідях на собаках з фістулами шлунка вивчено вплив таурину та ендогенного оксиду азоту на шлункову секрецію, а також зміни секреторного процесу під дією таурину за умов блокади синтезу оксиду азоту. Впродовж 1,5 год досліді вимірювали інтенсивність секреції шлункового соку та вміст у ньому соляної кислоти, пепсину, загального білка та компонентів аденілової системи. Блокада NO-синтази L-NAME зумовлює збільшення об'єму секретованого шлункового соку, стимульованого гістаміном, на 160 %, дебіту соляної кислоти – на 156,4 %, пепсину – на 184,1 % порівняно з контролем. Введення таурину збільшує кількість шлункового соку, стимульованого гістаміном, на 129,3 %, вмісту в ньому соляної кислоти – на 151,4 %, пепсину – на 172,2 %, загального білка – на 60,5 % щодо контролю. Блокада синтезу оксиду азоту не змінює впливу таурину на шлункову секрецію, стимульовану гістаміном. Отже, ендогенний оксид азоту гальмує шлункову секрецію та не залучений до регуляторних ефектів таурину на секреторну функцію шлунка.

Ключові слова: оксид азоту, таурин, шлункова секреція, соляна кислота, пепсин.

ВСТУП

Оксид азоту (NO) продукується різними типами клітин епітелію шлунка, в тому числі головними, паріетальними, мукосекреторними, ендокринними клітинами та здатний контролювати функції шлунка аутокринним [25] і паракринним шляхами [11]. NO посилює кровотік у слизовій оболонці шлунка, регулює секрецію слизу та бікарбонатів, впливає на секрецію шлункового соку. Роль, яку відіграє NO в її регуляції за результатами досліджень різних авторів не однозначна. Вважається, що він гальмує секрецію шлункового соку цГМФ-залежним шляхом [7–9, 26, 28]. Проте дані, отримані іншими авторами [14, 15, 22, 29], вказують на стимулювальну його дію на секрецію соляної кислоти, що може бути пов'язано зі здатністю ендогенного NO впливати на вивільнення гістаміну з ентерохромафінних клітин [14–16, 22]. Крім того, ендогенний NO залучений до регуляції післяхарчової шлункової секреції, що опосередковано змінами вивільнення

гастрину і соматостатину та кровотоку у слизовій оболонці шлунка [23]. Експериментально доведено, що направленість ефекту NO на шлункову секрецію залежить від досліджуваної дози препарату [17, 30]. Донор NO нітропрурид натрію, введений у малій дозі, посилює шлункову секрецію, сприяючи вивільненню гістаміну з ентерохромафінних клітин, а у великій дозі діє на паріетальні клітини шлункових залоз і пригнічує секрецію соляної кислоти, стимульовану гістаміном, бетанехолом або викликану електричною стимуляцією блукаючого нерва [13, 14].

Таурин (2-аміноетансульфонова кислота) – одна з найбільш розповсюджених амінокислот в організмі ссавців, яка задіяна в численних фізіологічних процесах, у тому числі в регуляції шлункової секреції. Ця амінокислота посилює спонтанну секрецію у щурів [18] та шлункову секрецію, стимульовану гістаміном у собак [12]. Однак поодинокі праці, присвячені впливу таурину на шлункову секрецію, не розкривають повною мірою механізми дії таурину на секреторну

функцію шлунка. Дані літератури свідчать, що таурин здатний впливати на продукцію оксиду азоту. На тлі застосування нестероїдних протизапальних препаратів, у тому числі індометацину, розвиваються такі ураження органів шлунково-кишкового тракту, як крововиливи і перфорації. Індометацин активує ендотелін-1, який пригнічує активність конститутивної NO-синтази і синтез NO в ендотелії, що надалі сприяє адгезії нейтрофілів на ендотелії судин та їх інфільтрації. Таурин збільшує вміст тканинного NO, можливо, пригнічуючи синтез ендотеліну-1, послаблює інфільтрацію нейтрофілів, знижує вміст мієлопероксидази та кон'югованих дієнів у слизовій оболонці шлунка і здійснює таким чином гастропротекторний вплив [10, 24].

Оскільки як NO, так і таурин є регуляторами секреції шлункового соку і до того ж останній змінює вміст NO в слизовій оболонці шлунка, можна припустити, що їх впливи на шлункову секрецію пов'язані між собою. Тому мета нашого дослідження – з'ясувати вплив ендогенного NO та можливу його участь у реалізації дії таурину на шлункову секрецію у собак.

МЕТОДИКА

Досліди проведені на клінічно здорових безпородних собаках зі вживленою у фундаментальний відділ шлунка фістульною трубкою за Басовим–Павловим в умовах хронічного експерименту. Оперативне втручання здійснювали під наркозом, використовуючи препарат «Каліпсовет плюс» (ВАТ ВВП «Укрзооветпромстач», Україна), діюча речовина якого кетаміну гідрохлорид (10 мг/кг) комбіновано з ксилазином (0,5 мг/кг) внутрішньовенно. Дослідження розпочинали через 3 тиж після оперативного втручання, тобто після повного одужання тварин. Собаки знаходилися на звичайному харчовому раціоні віварію, а перед дослідом голодували (18–20 год) з вільним доступом до води. Щоб уникнути похибок в оцінці отриманих результатів, пов'язаних

із накопиченням в організмі досліджуваних речовин і виснаженням дослідних тварин, спроби проводили з інтервалом 2–3 доби.

У першій серії експерименту тваринам внутрішньовенно вводили неселективний блокатор синтезу оксиду азоту L-NAME (N_{ω} -нітро-L-аргінін метил ефір гідрохлорид, «Sigma», США) в дозі 2,5 мг/кг, розведений у 2 мл фізіологічного розчину, за 15 хв до підшкірної ін'єкції гістаміну («Здоров'я», Україна) із розрахунку 0,05 мг/кг маси тіла собаки. У другій серії досліджень собакам вводили таурин («Sigma», США) в дозі 1,4 мг/кг per os за 14 год до ін'єкції стимулятора. Контролем для обох цих серій дослідів були спроби із підшкірним введенням тваринам відповідної кількості гістаміну. У третій дослідній серії вивчали зміни шлункової секреції, стимульованої гістаміном, під впливом L-NAME на тлі дії таурину. Контролем при цьому були досліди із введенням гістаміну на тлі дії таурину. Впродовж дослідів збирали 6 15-хвилинних порцій шлункового соку, враховуючи його об'єм (в мілілітрах). У кожній відібраній пробі визначали концентрацію вільної соляної кислоти за допомогою титрування децинормальним розчином гідроксиду натрію [1], пепсину за методом Ханта [19], загального білка [4] та компонентів аденілової системи (аденін, аденозин, АМФ, АДФ, АТФ) [2] спектрофотометричним методом з подальшим розрахунком їх дебітів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0, використовуючи критерій t Стьюдента, оскільки вони мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро–Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після внутрішньовенного введення L-NAME рівень стимульованої гістаміном секреції шлункового соку впродовж 75 хв експеримен-

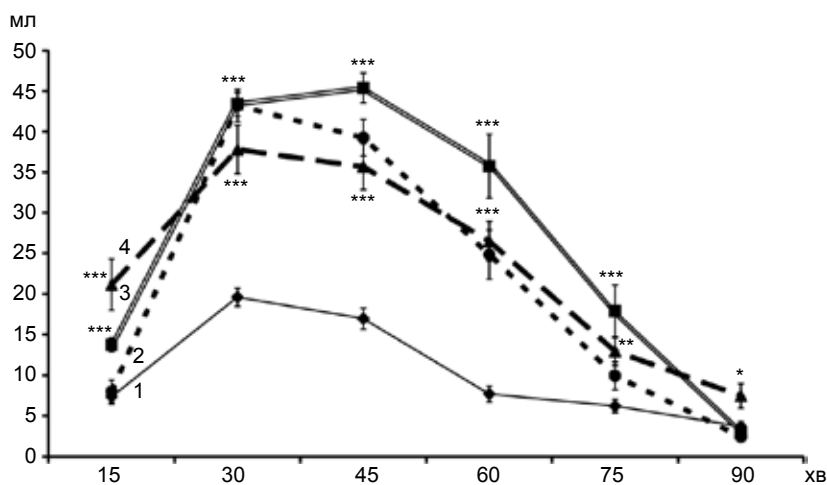
ту значно перевищував контрольні значення (рисунок). Так, на 1–15-й хвилині дослідження кількість секретованого шлункового соку збільшилася на 86,6 % ($P < 0,001$), на 16–30-й хвилині – на 121 % ($P < 0,001$), на 31–45-й хвилині – на 167,3 % ($P < 0,001$), на 46–60-й хвилині – на 364,3 % ($P < 0,001$) і на 61–75-й хвилині – на 187,3 % ($P < 0,001$). В останні 15 хв дослідження об'єм шлункової секреції різко знизився та статистично значущо не відрізнявся від контролю. У цілому за умов дії L-NAME та гістаміну шлункового соку секретувалося на 160 % ($P < 0,001$) більше, ніж після введення лише гістаміну.

Біохімічний склад шлункового соку за дії L-NAME відрізнявся від такого у контрольних тварин, яким вводили лише гістамін (таблиця). Вміст вільної соляної кислоти в шлунковому соку при дії L-NAME збільшувався. Динаміка цього показника була подібною до такої об'єму секреції шлункового соку під впливом блокатора синтезу NO. Загалом за дослідження дебіт вільної соляної кислоти в секреті збільшився на 156,4 % ($P < 0,001$) щодо контролю. Блокада синтезу оксиду азоту впливала і на протеолітичну активність шлункового соку, про що свідчить вірогідне збільшення вмісту пепсину в секреті відразу після введення L-NAME, яке тривало впро-

довж усього дослідження. Так, вміст пепсину в першій 15-хвилинній пробі шлункового соку був більшим порівняно з контролем на 111,2 % ($P < 0,001$), у другій – на 55,5 % ($P < 0,01$), у третій – на 71,6 % ($P < 0,05$), у четвертій – на 142,3 % ($P < 0,01$), у п'ятій – на 271,5 % ($P < 0,001$) і в шостій – на 103,2 % ($P < 0,05$). Усього за 1,5 год після застосування L-NAME дебіт пепсину в шлунковому соку вірогідно перевищував відповідне значення у контролі на 184,1 % ($P < 0,001$).

Як свідчать результати наших дослідів, після введення L-NAME вміст загального білка в шлунковому соку вірогідно перевищував контрольні значення лише в п'ятій 15-хвилинній пробі на 134 % ($P < 0,01$). Загалом у дослідженнях із застосуванням цього блокатора дебіт загального білка в шлунковому соку збільшився на 21,6 % ($P > 0,05$) щодо контролю (див. таблицю).

Оскільки секреція шлункового соку є енерговитратним процесом, а вміст компонентів аденілової системи в ньому може характеризувати активність метаболічних процесів у клітинах шлункових залоз, що є важливим фактором для оцінки біосинтетичних і секреторних процесів, ми дослідили вплив L-NAME на вміст компонентів аденілової системи в шлунковому соку. Отримані



Вплив індивідуальної і сумісної дії L-NAME і таурину на динаміку шлункової секреції, стимульованої гістаміном у собак ($M \pm m$): 1 – гістамін (контроль; $n=50$), 2 – таурин, L-NAME і гістамін ($n=16$), 3 – L-NAME і гістамін ($n=16$), 4 – таурин і гістамін ($n=42$). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ щодо контролю

нами результати показали, що блокатор зумовлював зменшення їхнього вмісту у секреті, починаючи з перших 15 хв і до кінця досліду. Проте статистично достовірним це зменшення було в першій (на 42,6 %; $P<0,01$), у другій (на 43,1 %; $P<0,01$) і в шостій (на 75,5 %; $P<0,01$) пробах шлункового соку (див. таблицю).

Таким чином, блокада синтезу NO виражено впливає на секреторну функцію шлунка, змінюючи як об'єм секретованого шлункового соку, так і його хімічний склад. Секреція шлункового соку при цьому істотно підсилювалась і секрет шлункових залоз

собак містив більше вільної соляної кислоти та пепсину порівняно з контролем. Дебіт загального білка в шлунковому соку під впливом L-NAME змінювався неоднозначно, а вміст компонентів аденілової системи вірогідно зменшувався на початку і в кінці досліду. Отримані нами результати свідчать, що за фізіологічних умов NO бере участь у регуляції секреторних процесів у шлунку, здійснюючи гальмівний вплив на шлункову секрецію. Наші результати узгоджуються з даними Alada і співавт. [5], які спостерігали посилення гістамінової та карбахолінової секреції соляної кислоти під впливом L-NAME

Зміни біохімічного складу шлункового соку під впливом L-NAME (2,5 мг/кг) і таурину (1,4 мг/кг) при стимуляції секреції гістаміном (0,05 мг/кг; $M\pm m$)

Складові шлункового соку	15-хвилинні проміжки часу	Серія дослідів			
		гістамін (контроль)	L-NAME і гістамін	таурин і гістамін	таурин, L-NAME і гістамін
Вільна HCl, ммоль	1	1,11±0,17	1,27±0,08	2,54±0,44**	0,66±0,17
	2	2,72±0,17	4,91±0,19***	4,96±0,44***	4,65±0,37
	3	2,3±0,2	5,5±0,25***	4,98±0,43***	4,78±0,39
	4	1,48±0,19	4,57±0,53***	3,66±0,35***	3,12±0,4
	5	0,71±0,13	2,18±0,43***	1,99±0,27***	1,25±0,22
	6	0,42±0,12	0,34±0,05	1,28±0,32*	0,3±0,08
	Сума	7,31±0,62	18,74±1,27***	18,38±1,53***	14,65±1,14
Пепсин, мг	1	4,82±0,7	10,18±0,62***	12,43±2,75**	6,05±0,97
	2	7,13±0,65	11,09±0,9**	13,3±2,46*	17,53±0,74
	3	5,1±0,58	8,75±1,17*	11,0±1,84**	12,35±0,59
	4	3,19±0,48	7,73±1,88**	9,19±1,64***	6,46±0,54
	5	1,86±0,39	6,91±1,28***	4,41±0,82**	4,44±0,75
	6	0,62±0,19	1,26±0,12*	3,12±0,93**	2,03±0,41
	Сума	17,45±1,49	49,58±4,02***	47,5±7,57***	50,93±1,25
Загальний білок, мг	1	13,15±2,05	14,07±1,48	20,28±2,13*	10,98±1,3
	2	13,07±0,95	11,37±0,74	15,46±1,35	22,3±3,01
	3	11,29±1,34	9,53±0,77	12,18±1,39	12,64±1,3
	4	8,21±0,96	9,31±0,79	11,78±1,4*	6,8±0,83
	5	3,28±0,74	7,69±0,68**	11,76±1,75***	5,78±0,62
	6	1,88±0,6	2,17±0,95	7,1±1,55***	3,78±0,4
	Сума	42,09±3,7	51,19±3,44	67,56±4,81***	55,11±3,83
Компоненти аденілової системи, мг	1	2,7±0,31	1,55±0,08**	2,54±0,3	1,23±0,15
	2	2,55±0,21	1,45±0,16**	2,5±0,29	2,45±0,35
	3	1,71±0,18	1,14±0,14	2,11±0,3	1,34±0,12
	4	1,36±0,16	1,2±0,2	1,49±0,15	0,75±0,09
	5	1,08±0,16	0,82±0,11	1,24±0,16	0,61±0,09
	6	1,02±0,15	0,25±0,05**	0,88±0,16	0,53±0,13
	Сума	7,54±0,52	6,21±0,45	9,15±0,69	6,25±0,5

* $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$ щодо контролю.

у жаби, яке усувалося нітропрусидом натрію, що свідчить про гальмівну дію оксиду азоту на шлункову секрецію, стимульовану гістаміном або карбахоліном. Відомо, що клітини, які містять ендотеліальну NO-синтазу, щільно прилягають до парієтальних клітин, чим морфологічно забезпечують для NO можливість паракринного гальмування шлункової секреції [7]. Крім цього, показано наявність нейрональної NO-синтази в самих парієтальних клітинах, що вказує на дію ендогенного NO як внутрішньоклітинної сигнальної молекули, яка може брати участь у регуляції шлункової секреції [25]. За умов посилення секреції соляної кислоти та пепсиногену внаслідок вагусно-холінергічного рефлексу на розтягнення стінок шлунка після введення фізіологічного розчину NO вивільнявся в порожнину шлунка [20], гальмував секрецію соляної кислоти та збільшував секрецію пепсиногену гуанілатциклазозалежним шляхом. Ці відомості підтверджуються результатами наших досліджень щодо впливу NO на секрецію HCl, тоді як секреція пепсиногену змінювалася у протилежному напрямку. Деякі автори [30] вказують, що оксид азоту в малій кількості гальмує, а у великій стимулює секрецію соляної кислоти.

Наші дослідження засвідчили, що таурин підвищував рівень шлункової секреції впродовж усього періоду спостереження (див. рисунок). Так, у перші 15 хв досліджу кількість секретованого шлунковими залозами собак соку збільшилась на 187,1 % ($P < 0,001$), у другі – на 92,7 % ($P < 0,001$), у треті – на 110,1 % ($P < 0,001$), у четверті – на 244,1 % ($P < 0,001$), у п'яті – на 108,4 % ($P < 0,01$), у шості – на 101,9 % ($P < 0,05$). Загалом за дослід шлункового соку секретувалося на 129,3 % ($P < 0,001$) більше, ніж у контрольних тварин.

Дебіт вільної соляної кислоти в шлунковому соку під впливом таурину перевищував контрольні значення. Найбільший приріст її продукції спостерігався на початку і в кінці досліджу та з його перебігом становив від 82,3 % ($P < 0,001$) у другій до 204,8 %

($P < 0,05$) у шостій пробі (див. таблицю). У сумі за 1,5 год дебіт вільної соляної кислоти під впливом таурину збільшився на 151,4 % ($P < 0,001$) щодо контролю. Вміст пепсину після введення тваринам таурину також збільшувався в усіх 15-хвилинних пробах досліджу. Загалом за дослід значення цього показника були більшими, ніж у контролі на 172,2 % ($P < 0,001$). Вміст загального білка за умов дії амінокислоти був вірогідно більшим щодо контролю на початку і у другій половині досліджу. У цілому під впливом таурину дебіт загального білка в шлунковому соку собак збільшився на 60,5 % ($P < 0,001$). Вміст компонентів аденілової системи при дії таурину в цій дозі статистично не відрізнявся від контролю (див. таблицю).

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що таурин істотно підсилює шлункову секрецію, стимульовану гістаміном. Значне збільшення об'єму шлункового соку, вмісту вільної соляної кислоти і пепсину свідчить про стимуляцію функції шлункових залоз, а саме синтезу і секреції основних компонентів шлункового соку. Збільшення вмісту загального білка під впливом таурину вказує на посилення секреції як ферментних, так і неферментних білків. Наші результати узгоджуються з даними Huang і співавт. [18], які в досліджах на ізольованих тканинах шлунка шурів показали, що таурин в 1,6 раза стимулює спонтанну шлункову секрецію. Автори стверджують, що ефект таурину не опосередкований вивільненням гістаміну або гастрину, а проявляється завдяки його впливу на холінергічні нейрони. Встановлено також, що таурин, збуджуючи холінергічні нейрони через взаємодію з GABA_A- рецепторами на них, викликає вивільнення ацетилхоліну, який може взаємодіяти з M₃-холінорецепторами на мембранах парієтальних клітин і дозозалежно збільшує в них концентрацію цАМФ. Крім того, таурин викликає збільшення внутрішньоклітинного вмісту Ca²⁺ аденілатциклазозалежним шляхом при дії на GABA_A- рецептори, розташовані на холінер-

гічних нейронах і клітинах не нейрональної природи в шлунку. Ці відомості підтверджують результати наших попередніх досліджень [3], які свідчать про посилення таурином в дозі 7 мг/кг маси тіла тварини гістамінової шлункової секреції та збільшення вмісту компонентів аденілової системи в шлунковому соку у собак в умовах цілісного організму та припущення можливості залучення аденілатциклазного шляху до реалізації впливу амінокислоти на секреторну функцію шлунка.

Зважаючи на те, що за даними літератури таурин має здатність впливати на продукцію оксиду азоту [24], який є одним із регуляторів секреції шлункового соку, було доцільним дослідити вплив цієї амінокислоти на секреторну функцію шлунка собак при блокаді синтезу оксиду азоту L-NAME.

Порівняльний аналіз змін об'єму секреції шлункового соку в дослідках із одночасною дією таурину, L-NAME і гістаміну та в експериментах із застосуванням лише таурину і гістаміну (контроль) показав зменшення цього показника лише в перші 15-хв на 62,2 % ($P < 0,01$) і в шості – на 67,2 % ($P < 0,05$). В інші проміжки часу кількість шлункового соку, секретованого під впливом L-NAME, статистично достовірно не відрізнялася від контролю.

Установлено, що за сумісної дії таурину, L-NAME і гістаміну вміст вільної соляної кислоти в соку, як і об'єм шлункової секреції, в сумі не змінювався щодо контролю, і лише в першій пробі на 74 % ($P < 0,01$) і в шостій на 76,6 % ($P < 0,05$) був меншим, ніж у контролі (див. таблицю). При дії L-NAME дебіт пепсину зменшувався в першій 15-хвилинній пробі дослідку на 51,3 % ($P < 0,05$), після чого з перебігом часу коливався навколо контрольних значень. У цілому за дослід L-NAME не викликав вірогідних змін вмісту вільної соляної кислоти та пепсину в шлунковому соку.

Вміст загального білка в шлунковому соку, секретованому під впливом таурину та гістаміну за умов дії L-NAME, був меншим, ніж при введенні лише таурину і гістаміну

(див. таблицю) в перші 15 хв спостереження на 45,9 % ($P < 0,01$), у четверті – на 42,3 % ($P < 0,05$), у п'яті – на 50,8 % ($P < 0,05$) і в шості – на 46,8 % ($P < 0,001$), тоді як у другі 15 хв був більшим на 44,2 % ($P < 0,05$).

При дії таурину, L-NAME і гістаміну дебіт компонентів аденілової системи в шлунковому соку собак зменшувався майже в усіх 15-хвилинних пробах дослідку (див. таблицю). Так, значення цього показника в першій пробі зменшилися на 51,6 % ($P < 0,01$), у третій на 36,5 % ($P < 0,05$), у четвертій на 49,7 % ($P < 0,05$), у п'ятій на 50,8 % ($P < 0,05$) і в шостій – на 39,8 % ($P < 0,05$) щодо дослідів без застосування блокатора.

Таким чином, блокада синтезу оксиду азоту не змінює стимулювального впливу таурину на шлункову секрецію, про що свідчить відсутність істотних змін її об'єму, вмісту в соку вільної соляної кислоти та пепсину. Отже, оксид азоту не задіяний у реалізації впливу таурину на шлункову секрецію, стимульовану гістаміном. Ці сполуки діють за різними механізмами та викликають різнонаправлені зміни. Таурин діє аденілатциклазним шляхом і посилює секрецію шлункового соку [18], а NO збільшує вміст цГМФ у клітинах шлункових залоз і гальмує секрецію [9]. цГМФ алостерично активує фосфодіестеразу 2-го типу, яка каталізує деградацію цАМФ [6, 21]. Однак вміст загального білка та компонентів аденілової системи в шлунковому соку при дії таурину і гістаміну під впливом L-NAME в наших дослідках зменшувався. Це свідчить, що оксид азоту може посилювати секрецію неферментних білків, а також потенціювати збільшення вмісту компонентів аденілової системи в клітинах слизової оболонки шлунка.

Для з'ясування дії таурину на гістамінову шлункову секрецію за умов блокади синтезу оксиду азоту проведено порівняльний аналіз дослідів спільної дії таурину, L-NAME і гістаміну та спроб із введенням лише L-NAME і гістаміну (контроль). За умов застосування таурину об'єм секретованого шлункового

соку був меншим порівняно з дослідями без застосування амінокислоти впродовж усього періоду спостереження (див. рисунок). У перші 15 хв дослідю об'єм секретії зменшувався на 41,8 % ($P < 0,01$), в треті – на 13,5 % ($P < 0,05$), в четверті – на 30,4 % ($P < 0,05$), в п'яті – на 44,4 % ($P < 0,05$). В сумі за 1,5 год дослідю об'єм виділеного шлункового соку був на 20,2 % меншим ($P < 0,05$), ніж в експериментах із введенням лише L-NAME та гістаміну.

У собак, котрим вводили таурин, L-NAME і гістамін, дебіт вільної соляної кислоти в шлунковому соку зменшувався щодо контролю (див. таблицю). Найбільш значущими ці зміни були в перші 15 хв на 48 % ($P < 0,01$), в четверті на 31,7 % ($P < 0,05$), в п'яті на 42,7 % ($P < 0,01$). В сумі вміст вільної соляної кислоти був меншим на 21,8% ($P < 0,05$). У цих спробах відбувалися вірогідні зміни вмісту пепсину в шлунковому соку в першій половині та наприкінці дослідю. Значення цього показника у першій пробі статистично достовірно зменшувалися на 40,6 % ($P < 0,01$), а в другій, третій і шостій збільшувалися на 58,1 % ($P < 0,001$), 41,1 % ($P < 0,01$) і 61,1 % відповідно ($P < 0,05$) щодо контролю. За умов блокади синтезу NO вміст загального білка в шлунковому соку, котрий секретувався під впливом таурину та гістаміну, в другі і шості 15 хв перевищував відповідні значення в контролі на 96,1 % ($P < 0,01$) і 74,2 % ($P < 0,05$), а в четверті був меншим на 27 % ($P < 0,05$). Подібним чином змінювався дебіт компонентів аденілової системи (див. таблицю): в другій і шостій пробах збільшувався на 69 % ($P < 0,05$) і 112 % ($P < 0,05$) відповідно, а в четвертій пробі зменшувався на 37,5 % ($P < 0,05$).

Отже, результати наших досліджень свідчать, що таурин впливає на шлункову секретію за умов блокади синтезу оксиду азоту. Зменшення таурином об'єму секретії та вмісту в соку соляної кислоти, можливо, пов'язане з тимчасовим виконанням ним регуляторної ролі стабілізатора секреторної функції шлунка для уникнення пошкоджень

його слизової оболонки, що можуть бути викликані соляною кислотою, яка виділяється в надмірній кількості. За фізіологічних умов NO пригнічує шлункову секретію цГМФ-залежним шляхом [9], а також гальмує вивільнення гістаміну з enteroхромафінних клітин [22]. Разом з тим таурин посилює секретію пепсиногену на піку реакції шлункових залоз. У цей час у шлунковому соку збільшується вміст компонентів аденілової системи. Таким чином, при блокаді синтезу NO ефект таурину на секретію ферменту не змінюється. Отримані нами результати доводять, що секретія соляної кислоти та пепсиногену є незалежними процесами, які регулюються різними механізмами. Слід зазначити, що NO модулює вивільнення та захоплення медіаторів у мозку, а таурин змінює чутливість рецепторів до медіаторів. NO і таурин регулюють активність центральних і периферичних GABA_A-рецепторів, а також здатні зв'язуватися з ними [18, 27]. Взаємодія таурину з GABA_A-рецепторами, розташованими на холінергічних нейронах і клітинах не нейрональної природи в шлунку, зумовлює вивільнення ацетилхоліну, який може зв'язуватися з M₃-холінорецепторами на головних та парієтальних клітинах, і збільшує вміст цАМФ і Ca²⁺ в залозистих клітинах, що викликає посилення шлункової секретії. NO впливає на перебіг фізіологічних процесів, переважно діючи як вторинний месенджер у центральній і периферичній нервовій системі, а також за допомогою активації гуанілатциклази, що збільшує внутрішньоклітинний вміст цГМФ. Встановлено, що цАМФ і цГМФ діють як вторинні месенжери вивільнення гістаміну з enteroхромафінних клітин, проте вплив цАМФ на парієтальні клітини шлункових залоз стимулює секретію соляної кислоти, тоді як цГМФ її гальмує [17]. Можливо, при спільній дії NO і таурину відбувається накладання внутрішньоклітинних механізмів впливу цих сполук на шлункову секретію, що спричинює впливи, які ми спостерігали.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньовенне введення L-NAME зумовлює стимуляцію гістамінової шлункової секреції, збільшуючи об'єм шлункового соку, вміст у ньому соляної кислоти та пепсину, що вказує на гальмівний вплив ендogenous оксиду азоту на секреторну функцію шлунка.

2. Таурин впливає на функціональний стан шлункових залоз, посилюючи шлункову секрецію, стимульовану гістаміном, про що свідчить підвищення рівня шлункової секреції, збільшення в шлунковому соку вмісту соляної кислоти, пепсину та загального білка.

3. Блокада NO-синтази L-NAME не змінює вплив таурину на гістамінову шлункову секрецію, тобто ендogenous оксид азоту не залучений до регуляторних ефектів таурину на секреторну функцію шлунка.

4. Таурин пригнічує збільшення об'єму шлункового соку та вмісту в ньому соляної кислоти, зумовлене гістаміном та блокадою NO-синтази.

О.А. Грінченко, П.І. Янчук

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ТАУРИНА В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА СОБАК

В хронических опытах на собаках с фистулами желудка исследовано влияние таурина и эндогенного оксида азота на желудочную секрецию, а также изменения секреторного процесса при действии таурина в условиях блокады синтеза оксида азота. В течение полутора часов опыта определяли интенсивность секреции желудочного сока и содержание в нем соляной кислоты, пепсина, общего белка и компонентов адениловой системы. Блокада NO-синтазы L-NAME приводит к увеличению объема секретиремого желудочного сока, стимулированного гистамином, на 160 %, дебита соляной кислоты – на 156,4 %, пепсина – на 184,1 % в сравнении с контролем. Таурин увеличивает количество желудочного сока, стимулированного гистамином, на 129,3 %, содержание в нем соляной кислоты – на 151,4 %, пепсина – на 172,2 %, общего белка – на 60,5 % относительно контроля. Блокада синтеза оксида азота не изменяет стимулирующего влияния таурина на гистаминовую желудочную секрецию. Таким образом, эндогенный оксид азота тормозит желудочную секрецию и не задействован в реализации регуляторных эффектов таурина на секреторную функцию желудка.

Ключевые слова: оксид азота, таурин, желудочная секреция, соляная кислота, пепсин.

О.А. Grinchenko, P.I. Yanchuk

THE ROLE OF NITRIC OXIDE AND TAURINE IN REGULATION OF DOGS GASTRIC SECRETORY FUNCTION

The influence of taurine and endogenous nitric oxide on the gastric secretion and secretory process alterations by taurine at the nitric oxide synthesis blockade was investigated in chronic experiments on dogs with gastric fistulas. We determined the intensity of gastric secretion during 1,5 hours and quantitative content of hydrochloric acid, pepsine, total proteins and adenile system components. The NO-synthase inhibition by L-NAME evoked an increase of secreted gastric juice volume stimulated by histamine by 160% (P<0,001), the gastric acid content – by 156,4% (P<0,001), pepsine content – by 184,1% (P<0,001) as compared with control. Taurine increases the volume of gastric juice stimulated by histamine on 129,3% (P<0,001), hydrochloric acid – by 151,4% (P<0,001), pepsine – by 172,2% (P<0,001), total proteins – by 60,5% (P<0,001) as compared with control. Blockade of nitric oxide synthesis did not alter the effect of taurine on histamine gastric secretion. The present results suggest that the endogenous nitric oxide provides an inhibitory influence on gastric secretion and did not participate in realization of regulatory effects of taurine on gastric secretory function.

Key words: nitric oxide, taurine, gastric secretion, hydrochloric acid, pepsine.

Peter Bogach Institute of Physiology ESC «Institute of Biology» National Taras Shevchenko University of Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Валенкевич В.Н. Методические разработки по функциональным методам исследования желудка и кишки. – Л., 1978. – 31 с.
2. Грінченко О.А., Барановський В.А., Весельський С.П., Янчук П.І. Вплив таурину на вміст компонентів аденілової системи в шлунковому соці і плазмі крові у собак // Вісн. Черкас. ун-ту. Серія Біол. науки. – 2011. – Вип. 204. – С. 31–40.
3. Грінченко О.А., Янчук П.І. Порівняльний аналіз впливу різних доз таурину на гістамінову шлункову секрецію // Вісн. Львів. ун-ту. Серія біологічна. – 2011. – Вип. 57. – С. 222–235.
4. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Под ред. С.Е. Северина. - М. : Высш. школа, 1980. – 271 с.
5. Alada A.R., Salahdeen H.M., Akande O.O., Idolor G.O. Influence of nitric oxide on histamine and carbachol-induced gastric acid secretion in the common African toad – *bufo regularis* // Niger J. Physiol. Scien. – 2005. – 20, № 1–2. – P. 74–78.
6. Bentley J.K., Beavo J.A. Regulation and function of cyclic nucleotides // Curr. Opin. Cell Biol. – 1992. – 4. – P. 233–240.
7. Berg A., Kechagias S., Sjostrand S.E., Ericson A.C. Mor-

- phological support for paracrine inhibition of gastric acid secretion by nitric oxide in humans // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – **36**, № 10. – P. 1016–1021.
8. Berg A., Redeen S., Ericson A.-C., Sjöstrand S.E. Nitric oxide—an endogenous inhibitor of gastric acid secretion in isolated human gastric glands // *BMC Gastroenterol.* – 2004. – **4**. – P. 16.
 9. Berg A., Redeen S., Grenegard M., Ericson A.-C., Sjöstrand S.E. Nitric oxide inhibits gastric acid secretion by increasing intraparietal cell levels of cGMP in isolated human gastric glands // *AJP: Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – **289**. – P. G1061–G1066.
 10. El-Abhar H.S. Coenzyme Q10: a novel gastroprotective effect via modulation of vascular permeability, prostaglandin E₂, nitric oxide and redox status in indomethacin-induced gastric ulcer model // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – **649**, № 1–3. – P. 314–319.
 11. Garcia-Vitoria M., Garcia-Corchon C., Rodriguez J.A., Garcia-Amigot F., Burrell M.A. Expression of neuronal nitric oxide synthase in several cell types of the rat gastric epithelium // *J. Histochem. and Cytochem.* – 2000. – **48**. – P. 1111–1119.
 12. Grinchenko O.A., Yanchuk P.I. Pathways of taurine influences on the gastric secretion // *Intern. J. Physiol. and Pathophysiol.* – 2011. – **2**, № 3. – P. 199–211.
 13. Hasebe K., Horie S., Komasa M., Yano S., Watanabe K. Stimulatory effects of nitric oxide donors on gastric acid secretion in isolated mouse stomach // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – **420**, № 2–3. – P. 159–164.
 14. Hasebe K., Horie S., Noji T., Watanabe K., Yano S. Stimulatory effects of endogenous and exogenous nitric oxide on gastric acid secretion in anesthetized rats // *Nitric Oxide.* – 2005. – **13**, № 4. – P. 264–271.
 15. Hasebe K., Horie S., Yano S., Watanabe K. Inhibitory effect of N(omega)-nitro-L-arginine on gastric secretion induced by secretagogues and vagal stimulation in the isolated stomach // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – **350**, № 2–3. – P. 229–236.
 16. Hasebe K., Horie S., Yano S., Watanabe K. Stimulatory effects of nitric oxide donors on histamine release in isolated rat gastric mucosal cells // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – **26**, № 7. – P. 950–953.
 17. Horie S., Hasebe K., Koshikawa H. Involvement of nitric oxide, cyclic AMP and cyclic GMP in the peripheral control of gastric acid secretion via histamine-containing cells in mouse isolated stomach // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – **43**. – P. 23–43.
 18. Huang K.H., Chang C.-C., Ho J.-D., Lu R.-H., Tsai L.H. Role of taurine on acid secretion in the rat stomach // *J. Biomed. Scien.* – 2011. – **18**. – P. 11.
 19. Hunt G.M. Method for estimating peptic activity in gastric contents // *Biochem. J.* – 1948. – **42**. – P. 104–109.
 20. Ito Y., Okuda S., Ohkawa F., Kato S., Mitsufuji S., Yoshikawa T., Takeuchi K. Dual role of nitric oxide in gastric hypersecretion in the distended stomach: inhibition of acid secretion and stimulation of pepsinogen secretion // *Life Scien.* – 2008. – **83**, № 25–26. – P. 886–892.
 21. Kato S., Kitamura M., Korolkiewicz R.P., Takeuchi K. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor // *Brit. J. Pharmacol.* – 1998. – **123**. – P. 839–846.
 22. Kawauchi S., Sugamoto S., Furukawa O. Stimulation by nitric oxide of gastric acid secretion in bullfrog fundic mucosa in vitro // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2001. – **52**, № 1. – P. 93–105.
 23. Konturek J.W., Fischer H., Gromotka P.M. Endogenous nitric oxide in the regulation of gastric secretory and motor activity in humans // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – **13**. – P. 1683–1691.
 24. Motawi T.K., Abd Elgawad H.M., Shahin N.N. Modulation of indomethacin-induced gastric injury by spermine and taurine in rats // *J. Biochem. Molec. Toxicol.* – 2007. – **21**, № 5. – P. 280–288.
 25. Premaratne S., Xue C., McCarty J., Zaki M., McCuen R.W., Johns R.A., Schepp W., Neu B., Lippman R., Melone P.D., Schubert M.L. Neuronal nitric oxide synthase: expression in rat parietal cells // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – **280**. – P. G308–313.
 26. Takeuchi K., Araki H., Kawauchi S. Regulatory mechanism of acid secretion in the damaged stomach: role of endogenous nitric oxide // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – **15**. – P. D37–D45.
 27. Talarek S., Listos J., Fidecka S. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on benzodiazepine withdrawal in mice and rats // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – **63**. – P. 680–689.
 28. Tanaka J., Yuda Y., Inouye S. The role of nitric oxide in the gastric acid secretion induced by ischemia-reperfusion in the pylorus-ligated rat // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – **424**, № 1. – P. 69–74.
 29. Tsuchiya S., Horie S., Watanabe K. Stimulatory effects of centrally injected nitric oxide donors on gastric acid secretion in anesthetized rats // *Jpn. J. Pharmacol.* – 2002. – **89**. – P. 126–132.
 30. Vahedian Z., Nabavizadeh F., Keshavarz M., Vahedian J., Mirershadi F. Lead exposure changes gastric acid secretion in rat: role of nitric oxide (NO) // *Acta Med. Iran.* – 2011. – **49**, № 1. – P. 3–8.

*НДІ фізіології імені акад. Петра Богача ННЦ «Ін-т біології»
Київ. нац. ун-ту ім. Тараса Шевченка
E-mail: olgrinch@ukr.net*

*Матеріал надійшов до
редакції 28.03.2012*