

Таблиця. Активність аденілатциклази (АЦ), гуанілатциклази (ГЦ) [пмоль/хв·мг білка], фосфодіестераз (ФДЕ) ЦГМФ і цАМФ у тканинах селезінки, тимусу, пухлини щурів до і після опромінення пухлини (М±m; n=3-5)

Орган	Експериментальний стан	АЦ	ГЦ	ФДЕ	
				цАМФ	цГМФ
Селезінка	контроль (інтактні щури)	24,1 ± 3,8	1,6 ± 0,2	334,0 ± 31,6	0,68 ± 0,2
	8 доб. після прищеплення	28,1 ± 2,5	1,8 ± 0,3	240 ± 16,5*	0,4 ± 0,2
	1 доб. після опромінення	12,6 ± 2,1	2,3 ± 0,3*	280 ± 16,4*	0,38 ± 0,2
	3 доб. після опромінення	14,1 ± 3,2	2,2 ± 0,2	260 ± 15,0*	0,42 ± 0,3
	7 доб. після опромінення	21,0 ± 2,3*	1,9 ± 0,4	290 ± 20,5	0,73 ± 0,3
Тимус	контроль (інтактні щури)	8,2 ± 1,2	1,1 ± 0,1	240 ± 25,3	0,73 ± 0,1
	8 доб. після прищеплення	7,5 ± 1,5	1,5 ± 0,2*	220 ± 11,8	0,5 ± 0,1*
	1 доб. після опромінення	6,5 ± 1,8	2,1 ± 0,2*	260 ± 11,8*	0,5 ± 0,2
	3 доб. після опромінення	6,2 ± 2,1	2,4 ± 0,1*	240 ± 11,2*	0,68 ± 0,2
	7 доб. після опромінення	7,5 ± 2,8	1,8 ± 0,5	250 ± 15,1	0,54 ± 0,3
Пухлина	8 доб. після прищеплення	8,4 ± 2,3*	0,98 ± 0,15	220 ± 12,8	0,9 ± 0,2*
	1 доб. після опромінення	6,8 ± 2,1	2,25 ± 0,2*	205 ± 10,1	1,15 ± 0,3
	3 доб. після опромінення	5,8 ± 1,8	2,8 ± 0,2*	295 ± 15,8*	1,1 ± 0,2
	7 доб. після опромінення	5,6 ± 2,1	2,95 ± 0,2	201 ± 10,1*	0,85 ± 0,2

*- p ≤ 0,05 порівняно з контролем.

Отримані нами дані повністю узгоджуються з результатами інших авторів щодо пострадіаційних змін рівнів циклічних нуклеотидів [7].

У цілому ряді попередніх робіт було експериментально показано, що уже в ранній період післяпроменевого ураження змінюється стаціонарний рівень цГМФ і цАМФ, а саме, після впливу іонізуючої радіації відбувається поступове, залежне від часу зниження цАМФ і незначне зростання цГМФ. У подальші терміни досліджень опромінення зменшення вмісту цАМФ прогресувало, а концентрація цГМФ незначно знижувалась, що співвідносилося з [7].

Вивчення процесів, що регулюються системою циклічних нуклеотидів за умов дії іонізуючої радіації, давно привертають увагу дослідників. Показано, що опромінення організму в летальних і надлетальних дозах, а також у дозах радіації, які викликають гостру променеву хворобу, призводило до зниження рівня цАМФ та підвищення концентрації цГМФ у початковий період після дії іонізуючого випромінювання.

Можна припустити, що порушення функціонування систем цГМФ і цАМФ після впливу радіації може бути наслідком структурних і функціональних змін тих ферментів, активність яких контролює і метаболіти, що ми спостерігали при дослідженні пострадіаційних змін активності гуанілат- та аденілатциклазами. Крім цього, подібність характеру виявлених змін в активності цих ферментів може свідчити про однакові механізми ура-

ження каскадів цАМФ та цГМФ внаслідок дії іонізуючого випромінювання на тварин.

Висновки. Таким чином, іонізуюча радіація викликає порушення функціонування системи циклічних нуклеотидів, що може призвести до зміни прийому і переробки клітинами поступаючих до них гормональних сигналів. Радіаційне ураження цієї системи виявляється у зміні стаціонарних концентрацій цГМФ і цАМФ, що є наслідком змін активності ферментів, які контролюють їх внутрішньоклітинний рівень: аденілат- та гуанілатциклази.

1. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Пероксидное окисление и радиация. – К.: Наук. думка, 1991.
2. Лазаревич В.Г., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А. Характеристика двух форм фосфодіестераз циклических нуклеотидов и Ca^{2+} -зависимого белкового регулятора в скелетных мышцах кролика // Биохимия. – 1979. – № 10 – С. 1842-1852.
3. Остапенко Л.И. Роль автофосфорилирования в регуляции активности cAMP-зависимых протеинкиназ из лимфоцитов селезенки крысы в условиях воздействия ионизирующей радиации // Укр. биохим. журн. – 1997. – Т. 69, № 1. – С. 70-74.
4. Nakasawa A., Sano M., Saito T. Subcellular distribution and properties of guanylate cyclase in rat cerebellum // Biochim. et biophys. Acta. – 1976. – V. 444, № 2. – P. 563-570.
5. Suzuki K., Kodama S., Watanabe M. Extremely low-dose ionizing radiation causes activation of mitogen-activated protein kinase pathway and enhances proliferation of normal human diploid cells // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 14. – P. 5396-5401.
6. White A., Zenser T. Separation of cyclic 3',5'-nucleoside monophosphates from other nucleotides on aluminum oxide columns. Application to the assay of adenylyl cyclase and guanylyl cyclase // Anal. Biochem. – 1974. – V. 41, № 2. – P. 372-396.
7. Van der Maazen K.W., Van der Kogel A.J. Radiosensitivity of rat glial stem cells in vitro // Int. J. Radiat. Biol. – 1990. – Vol. 58, № 6. – P. 1048-1049.

Надійшла до редколегії 26.12.06

УДК 577.125.6

О. Богданова, канд. біол. наук, Л. Кузьменко, асп.
О. Дробінська, канд. біол. наук, Л. Остапенко, д-р біол. наук

УЧАСТЬ СИСТЕМИ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ В РОЗВИТКУ ТА ВІДНОВЛЕННІ СТРЕС-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

Встановлено зростання активності синтази оксиду азоту в клітинах слизової оболонки шлунка за умов розвитку та у процесі відновлення виразок, індукованих стресовим фактором. Більш значне зростання активності фермента було характерне для тварин, яким вводили противиразковий препарат омепразол. У групі тварин, які отримували омепразол, але не підлягали стресу, була встановлена незначна активація синтази оксиду азоту на першу, другу, а також п'яту добу введення препарату.

Increasing of nitric oxide synthase activity in cells of gastric mucosa was established after development and during recovering of lesions induced by stress. In omeprazole treated animals that increase was more potent. Less expressed activation of the enzyme was observed in not stressed animals, treated with the drug.

Вступ. Синтаза оксиду азоту, NO-синтаза, NOS є одним з ключових ферментів регуляції функціональної активності клітин шлунково-кишкового тракту. Існує 3 форми NOS, серед яких дві є малопродуктивними конститутивними (cNOS) і функціонують у фізіологічному

режимі, а третя – індукцибельна макрофагальна (iNOS) активується за різних патологічних станів та продукує на декілька порядків вищий рівень NO. Функціонування конститутивних NOS є умовою компенсування різних незначних відхилень від гомеостазу: так, вазоді-

лятація у наслідок викиду оксиду азоту призводить до зростання надходження HCO_3^- з крові до шлункового секрету та дезактивації надлишкової соляної кислоти. NO з ендотеліальних, тучних та епітеліальних клітин здатний знижувати адгезивні та агрегіційні здатності, уповільнювати вільні радикали та пригнічувати шлункову секрецію, що має результатом зростання секреції слизу, підвищення відновлення тканини та інгібування активації тромбоцитів, такі процеси збільшують стійкість до ураження слизової.

NO є короткоживучою сполукою, яка при взаємодії з молекулярним киснем утворює два продукти – нітрит- та нітрат-аніони, які виводяться з організму. Однак, при запальній реакції відбувається активація індуцибельної синтази оксиду азоту та продукуються значно більші кількості NO. Оксид азоту реагує з активними формами кисню, що продукуються у надвеликих кількостях клітинами запалення, що призводить до утворення токсичного пероксинітриду. Цей інтермедіат є цитотоксичною речовиною з високою агресивністю до внутрішньоклітинних структур: ядра, біологічних мембран, ферментативних білків тощо. Одним з нещодавно відкритих регуляторних механізмів функціонування білків є нітрування тирозину. За умов надвеликих кількостей оксиду азоту відбувається атака залишків тирозину у білках цим реакційно здатним радикалом та їх ковалентна модифікація, що призводить до зміни біологічної функції білкових молекул.

Сьогодні питання участі системи синтази оксиду азоту у розвитку різних патологій шлунково-кишкового тракту широко вивчається [1]. Конститутивні ізоформи NOS локалізовані: нейрональна на поверхні клітин слизової оболонки шлунка, ендотеліальна – у клітинах капілярів у нижньому шарі шлункових залоз та у підслизовій. У фізіологічних умовах оксид азоту функціонує як внутрішньоклітинний месенджер, регулюючи вивільнення слизу. Крім того, оксид азоту залучений у механізми, які підтримують цілісність слизової. Однак, не досить вивченою є роль цих ферментів у процесах відновлення слизової оболонки шлунка, СОШ, за умов виразкових уражень, що і було метою наших досліджень.

Об'єкт та методи досліджень. Досліди були проведені на нелінійних білих щурах-самцях масою 200г. Експериментальну виразку шлунка у піддослідних тварин викликали згідно методу [4] за допомогою холодового стресу. Омепразол (відомий противиразковий препарат, інгібітор протонної помпи) вводили щурам внутрішньочеревно у дозі 0,8 мг/кг один раз на добу протягом 0-5 доби після виразкоутворення, оскільки на п'яту добу вже практично не було видимих уражень СОШ. Тварин декапітували через 40 хв (середній період напіввиведення омепразолу). Активність синтази оксиду азоту визначали за специфічним розщепленням $\text{NADPH}+\text{H}^+$ [3] і виражали в нмоль $\text{NADPH}+\text{H}^+$, що окиснюється протягом 1 хв на 1мг білку. Вміст оксиду азоту визначали за допомогою діазореакції з реактивом Грісса та обраховували із суми вмісту нітритів та нітратів, відновлених до нітритів азоту металевим цинком [2], виражаючи у нмоль/мг білку.

Результати та їх обговорення. Питання ролі метаболізму оксиду азоту у формуванні та загоєнні виразкових дефектів слизової оболонки ШКТ, не дивлячись на велику увагу дослідників, й досі є одним з найбільш дискусійних аспектів біохімічної гастроентерології. З одного боку, класичним є уявлення про позитивну роль конститутивних ізоформ синтази оксиду азоту та негативну – індуцибельного ферменту. Так, відомо, що оксид азоту може спричиняти як захисний, так і уражувачий вплив на тканини ШКТ. NO, синтезований за фізіо-

логічних умов конститутивними синтазами, регулює судинний тонус, захищає мікрокапіляри від ушкодження, модулює адгезію запальних клітин. За фізіологічних концентрацій NO виявляє антиапоптичний ефект на гастроінтестинальні клітини шлунка.

Експресія індуцибельної форми ферменту, здатної продукувати надлишковий рівень NO, є одним з механізмів ураження тканин. Такий запальний ефект залежить як від рівня експресії, так і від місцевого оточення, і здійснюється через формування пероксинітриду. Підвищення активності індуцибельної синтази оксиду азоту призводить до зниження вмісту відновленого глутатіону та спричиняє ураження шлунка. Надлишковий рівень NO з ендогенних чи екзогенних джерел знижує життєздатність клітин шлунка, залежно від рівня внутрішньоклітинного кальцію та активності протеїнази С.

Також показано, що оксид азоту залежно від вмісту позитивно (низькі концентрації) або негативно (високі концентрації) регулює ангиогенез, активність протеїнази С, фосфорилування ключових кіназ проліферації ERK та cJun.

Проте, нещодавно встановлено, що за етаноліндукованого ураження шлунка ендогенний NO може активувати циклооксигеназний каскад та захищати слизову. Інгібування загальної активності синтази оксиду азоту уповільнює загоєння шлункових виразок. За умов хронічних виразок введення субстрату синтази оксиду азоту L-аргініну прискорює реепітелізацію через гіперемічну, ангиогенезну та ростостимулюючу дію. Крім того, екзогенний оксид азоту індукує експресію білків теплового шоку, зокрема hsp72, що може захищати клітину від уражувачої дії NO.

Таким чином, важливими є не лише зміни концентрації оксиду азоту та активності синтезуючих його ферментів, але й період загоєння, для якого вони характерні. Загоєння виразкових дефектів відбувається у декілька етапів, таких як формування грануляційної тканини, ангиогенез, епітеліальна регенерація. Процес загоєння координується множиною медіаторів, цитокінів та ростових факторів, продукованих місцевими тканинами. У віддалені строки після виразкоутворення залежно від інтерлейкіну 1 та NF kappa B експресується індуцибельна форма NOS, яка є необхідною для нормальної реепітелізації.

Для більш детального вивчення ролі синтази оксиду азоту у утворенні та динаміці загоєння виразкових дефектів нами було досліджено активність цього ферменту та вміст його продукту – оксиду азоту в клітинах СОШ у тварин відразу після холодового стресу та протягом перших п'яти діб після цього. Крім того, нами було оцінено ці показники у тварин, яким вводили проти виразковий препарат – омепразол (інгібітор протонної помпи).

Нами встановлено зростання NO-синтазної активності у клітинах СОШ відразу після зняття стресогенного чинника у 3 рази (табл.). У динаміці загоєння виразкових дефектів NO-синтазна активність залишалась підвищеною (особливо через 1 добу після холодового стресу – у 4 рази), крім показників на 4 добу, які були на рівні контролю. Є цікавим, що вміст оксиду азоту – продукту NO-синтази у клітинах СОШ за таких умов практично не змінювався, крім незначного підвищення на 3 добу (у 1,5 рази) та зниження на 4 добу (в 1,46 рази) після зняття стресогенного чинника, що співпадало із зниженням активності синтази оксиду азоту відносно попередніх термінів дослідження.

Підвищення активності синтази оксиду азоту в умовах формування виразок шлунка було показано у ряді робіт [10]. Проте, нещодавно встановлена диференційна відповідь системи оксиду азоту на такий чинник. Так, у

ранні періоди після стресу відбувається активізація індукцйної ізоформи ферменту, що супроводжується інактивацією конститутивних ізоформ. Цим можна пояснити встановлене нами менш виражене підвищення активності синтази оксиду азоту відразу після стресу, ніж на першу добу. З літературних джерел відомо, що підвищення вмісту оксиду азоту у слизовій досягає максимуму через 1 годину після стресу [8]. При цьому введення неселективних інгібіторів NO-синтази призводило до інтенсифікації виразкоутворення, тоді як введення селективних інгі-

біторів iNOS – до зменшення кількості виразок. Подібний ефект мали також активатори NO-синтази активності або джерела оксиду азоту, введені перед виразкоутворенням. Більш того, цікавим є розподілення ізоформ під час гострого виразкового процесу: так, індукційний фермент локалізований безпосередньо у виразкових дефектах, тоді як конститутивні форми – у підслизовій та капілярах. В роботі [6] показано відносне зниження активності NO-синтази у більш віддалені строки, що співвідноситься з отриманими нами результатами.

Таблиця. Активність синтази оксиду азоту, нмоль NADPH+H⁺/(хв•1мг білку) та вміст NO, нмоль/мг білку в клітинах слизової оболонки шлунка щурів зі стрес-індукованими виразковими ураженнями на тлі введення омепразолу, n=6

Експериментальний стан тварин	Доба після виразкоутворення					
	0	1	2	3	4	5
контроль	11,34±0,91					
	Активність синтази оксиду азоту					
виразка шлунка	34,17±3,42*	43,25±4,76*	29,719±2,97*	25,421±2,29*	13,401±1,07	21,13±1,90*
виразка шлунка+омепразол	12,68±1,01	43,64±4,80*	67,183±7,39*	77,428±9,29*	52,089±5,73*	33,334±3,33*
омепразол ¹	33,14±3,31*	77,37±9,28*	22,87±2,06*	19,01±1,71	11,52±0,92	44,96±4,94*
	Вміст оксиду азоту					
контроль	4,30±0,47					
виразка шлунка	4,43±0,49	4,41±0,49	3,57±0,36	6,47±0,83*	2,93±0,26*	4,03±0,44
виразка шлунка+омепразол	4,58±0,50	3,20±0,32	4,76±0,52	4,50±0,50	3,46±0,35	2,78±0,25*
омепразол ¹	6,07±0,79*	3,21±0,32	5,23±0,63	3,37±0,34	4,87±0,54	3,97±0,40

*- p≤0,05 порівняно з контролем;

¹- група тварин, яким вводили препарат омепразолу за відсутності дії стресового фактору.

Одними з найбільш відомих противиразкових препаратів є лікарська група необоротних селективних інгібіторів протонної помпи. Ефект препаратів цієї групи перебуває у сфері інтенсивних наукових досліджень. Так, введення омепразолу у дозах, що не знижували секреторну активність шлунка, значно зменшувало ефективність виразкоутворення за умов холодового стресу [4]. Дослідження механізмів такого ефекту показали, що омепразол демонструє антиоксидантні властивості, зменшуючи кількість продуктів ПОЛ, ушкодження ДНК, частоту апоптозу. Досліджуються також показники систем оксиду азоту у гастроентерологічних хворих під час лікування омепразолом [7]. На фоні етанол-індукованих виразкових уражень введення інгібітора NO-синтази активувало, тоді як введення донора NO інгібувало активність H⁺, K⁺-АТФ-ази – фермента, регулюючого кислотність шлункового соку, яка є агресивним фактором [5]. Цитопротективний ефект рабепразолу – лікарської речовини фармакологічної групи блокаторів протонної помпи – опосередкований системою оксиду азоту [9].

Оскільки оксидативний та нітрозативний стрес є ключовими подіями у формуванні виразкових дефектів, нами було оцінено активність синтази оксиду азоту та вміст NO в клітинах СОШ у тварин відразу після холодового стресу та протягом перших п'яти діб у тварин, яким вводили омепразол у терапевтичних дозах.

У тварин, яким вводили омепразол, не була встановлена активізація NOS відразу після стресу, проте значно зростали показники ферментативної активності протягом наступних термінів досліджень: на першу добу після утворення виразок у 3,8 рази, на другу – у 5,9 рази, на третю – у 6,8 рази, на четверту – у 4,6 рази (табл.). В останню добу досліджень активність ферменту зростала менш виражено (у 2,9 рази), що співвідносилось із незначним зниженням вмісту NO в клітинах СОШ в цей період. Таке значне підвищення активності NOS, більш ймовірно, є наслідком більш вираженої активації індукційної ізоформи ферменту, оскільки саме вона є менш залежним від алостеричної регуляції йонами кальцію ферментом (омепразол може блокувати кальцієві канали), та здатна продукувати на порядок вищі кількості оксиду азоту.

Такий гіперактивуючий ефект введення омепразолу на NOS активність може бути наслідком безпосереднього впливу діючої речовини на молекулу ферменту, або опосередкованого впливу. У першому випадку логічним було б спостерігати зниження активності ферменту, оскільки синтаза оксиду азоту є багатосубодиничним ферментом, який містить велику кількість кофакторів та є складнорегульованим. З іншого боку, не виключено, що омепразол, завдяки своїй специфічній хімічній структурі є алостеричним активатором досліджуваного ферменту. Більш вірогідною є регуляція активності NOS за умов введення омепразолу опосередковано іншими ефекторними молекулами. На користь цього твердження свідчить відсутність активації синтази відразу після дії стресогенного чинника та введення препарату (у тварин, яким не вводили омепразол, у таких умовах відбувається зростання ферментативної активності у 3 рази) та гіперстимуляція синтази у інші терміни дослідження. Відомо, що омепразол на рінних етапах виразкоутворення виявляє цитопротекторні та антиоксидантні властивості [4], чим може бути пояснена відсутність активації NOS відразу після холодового стресу. Показано, що введення рабепразолу тваринам запобігало утворенню етанол-індукованих виразок. Такий ефект знімався при введенні інгібіторів синтази оксиду азоту, що вказує на можливу регуляцію препаратами цієї групи ферментів синтезу оксиду азоту [9].

Відомо, що оксид азоту приймає участь у реалізації другорядних ефектів омепразолу, більш того, показано, що введення інгібіторів NOS відмінняє цитопротективний ефект блокаторів протонної помпи, що не пов'язано із зниженням шлункової секреції. Так, введення лансопразолу призводило до підвищення вмісту оксиду азоту як безпосередньо у слизовій, так і у кровотоці від шлунка. Таким чином, показане нами зростання активності синтази оксиду азоту може бути наслідком подібного ефекту введення омепразолу.

Введення омепразолу тваринам, які не підлягали холодовому стресу (табл.) призводило до індукування NOS активності відразу після введення, та протягом 1,2 та 5 доби введення препарату, що підтверджувало

активуючий ефект введення препарату на досліджувані ферментативні системи. Зростання вмісту NO було встановлено лише після першої ін'єкції препарату.

Таким чином, нами було встановлено, що розвиток виразкових уражень СОШ у тварин після холодного стресу призводив до активації синтази оксиду азоту, особливо на першу добу після зняття стресогенного чинника. Цікаво, що введення омепразолу піддослідним тваринам мало наслідком більш значне зростання активності синтази. Введення омепразолу тваринам, які не підлягали стресу, також мало наслідком зростання активності NOS, проте менш виражене, ніж у попередній групі.

Виходячи з отриманих нами даних, значне підвищення NOS активності не супроводжувалось вираженими змінами у вмісті оксиду азоту, хоча вони були однаково спрямованими. Це може бути пояснено з огляду на те, що за умов нестачі одного із кофакторів – тетрагідрофолу синтаза оксиду азоту може функціонувати як супероксид-продукувальний фермент. Таким чином, може відбуватися аргінін-залежне специфічне розщеплення відновленого НАДФН, та накопичення супероксидрадикалу, що супроводжується відсутністю змін у вмісті окислених похідних оксиду азоту – нітрат та нітрит аніонів.

У подальшому для більш поглибленого вивчення участі системи синтази оксиду азоту у формуванні та загоєнні виразкових дефектів цікавим було б дослідити окремо активність індукцйбельної та конститутивних ізоформ NOS, оскільки вони перебувають у функціональному антагонізмі, а також особливості функціонування інших компонентів цієї системи – нітрат та нітритредуктаз, вміст метгемоглобіну та ін.

Висновок. Розвиток стрес-індукованих уражень слизової оболонки шлунка супроводжувався зростанням активності синтази оксиду азоту, особливо на першу

добу після зняття стресогенного чинника. За умов введення омепразолу піддослідним тваринам спостерігалось більш виражене зростання активності синтази, крім групи тварин відразу після зняття стресогенного чинника. Введення омепразолу тваринам, які не підлягали стресу, також мало наслідком зростання активності NOS, проте менш виражене, ніж у попередній групі.

1. Дробінська О.В., Остапченко Л.І., Максимович Я.С., Селезнякова Л.Г. Участь оксиду азоту в процесах виразкоутворення // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2005. – №5(68). – С. 77–98.
2. Киселюк І.О., Луцук М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології // Лабораторна діагностика – 2001. – № 3. – С. 43–45.
3. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс. // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 3. – С. 3–7.
4. Biswas K., Bandyopadhyay U., Chattopadhyay I., et al. A Novel Antioxidant and Antiapoptotic Role of Omeprazole to Block Gastric Ulcer through Scavenging of Hydroxyl Radical // J. Biol. Chem. – 2003. – 278, №13. – P. 10993–11001.
5. Bulut R., Unlucerci Y., Bekpinar S., Kuntal L. Nitric oxide-mediated regulation of gastric H⁺, K⁺-ATPase and alcohol dehydrogenase following ethanol-induced injury in rats // Dig. Dis. Sci. – 1999. – Vol. 44, № 7. – P. 1417–1422.
6. Hisanaga Y., Goto H., Tachi K., Hayakawa T., Sugiyama S. Implication of nitric oxide synthase activity in the genesis of water immersion stress-induced gastric lesions in rats: the protective effects of FK506 // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 10, № 6. – P. 933–940.
7. Hsieh J.S., Howng S.L., Huang T.J., Wang J.Y., Chen F.M. Endothelin-1, inducible nitric oxide synthase and macrophage inflammatory protein-1alpha in the pathogenesis of stress ulcer in neurotraumatic patients // J Trauma. – 2006. – Vol. 61, № 4. – P. 873–878.
8. Min C., Hesheng L., Jihong C., Qiaoyun T., Xianzhen L., Chireyeth S. Effects and mechanism of changes of local neurotransmitters in rats' pylorus and bile reflux to the stomach with stress ulcer // Dig Dis Sci. – 2005. – Vol. 50, № 10. – P. 1898–1903.
9. Watanabe T., Higuchi K., Tominaga K., Fujiwara Y., Arakawa T. Cytoprotective effect of ranitidine against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide // Drugs Exp. Clin. Res. – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. 41–45.
10. Whittle B.J. Nitric oxide—a mediator of inflammation or mucosal defense // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol. 9, № 11. – P. 1026–1032.

Надійшла до редколегії 26.12.06

УДК 612.35+616.36+591.132.5

О. Можейтова, асп., О. Мороз, асп.,
П. Цапенко, асп., Т. Лященко, канд. біол. наук

ЖОВЧОСЕКРЕТОРНА ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІД ДІЄЮ ПРОСТАГЛАНДИНУ F2 α

Досліджено зміни жовчної секреції у щурів при дії простагландину F2 α . Введення простаноїду в портальну вену підвищувало рівень холерезу і змінювало секрецію жовчних кислот.

The aim of this study was to investigate the influence of prostaglandin F2 α on bile secretion in rats. The administration of prostanoid into portal vein stimulated bile output and altered secretion of bile acids.

Вступ. Печінка являє собою найбільшу залозу шлунково-кишкового тракту, головною функцією якої є синтез та виділення жовчі. Секреція жовчі опосередковується ферментними системами гепатоцитів і холангіоцитів, а також функціональною активністю апарату секреції. Жовчоутворення – осмотично активний процес, в результаті якого відбувається транспорт солей жовчних кислот та інших компонентів жовчі в жовчні каналці за градієнтом концентрації. Утворення жовчі включає три етапи: захват із крові і транспорт в гепатоцити жовчних кислот, білірубину, холестерину та інших компонентів; синтез компонентів жовчі *de novo*; секреція в жовчні каналці [1]. Холесекреція регулюється насамперед гуморальними чинниками, такими як холецистокінін, субстанція Р, тахікінін, бомбезин, а також простагландінами. Простагландіни – біологічні регулятори, котрі вважаються міжклітинними посередниками в печінці між паренхіматозними і непаренхіматозними клітинами, проте дотепер залишається відкритим питання щодо впливу цих речовин на жовчосекреторну функцію печінки [4,5]. Тому метою нашої роботи стало вивчення змін

рівня холерезу та органічних компонентів жовчі при дії простагландину F2 α , що надасть можливість використання препаратів цих біорегуляторів в клініці для корекції патологічних станів і попередження захворювань гепатобіліарної системи.

Об'єкт та методи досліджень. Робота проводилась на білих щурах самцях масою 200–250 г з відпрепарованою і канюльованою загальною жовчною протокою під тіопенталовим наркозом (5мг/100г маси тіла тварини). Простагландин F2 α в дозі 10 мкг/100 г маси тіла вводився в портальну вену. Об'ємну швидкість холерезу вимірювали впродовж 3 годин досліді і розраховували в мл/г маси тіла тварини за хвилину. Вміст органічних компонентів жовчі визначали методом тонкошарової хроматографії [2].

Результати та їх обговорення. Результати наших досліджень показали, що після введення в портальну вену простагландину F2 α в дозі 10 мкг/100 г маси тіла тварини спостерігалось підвищення рівня холерезу щодо контрольних спроб (рис. 1).