



Рис. Вплив МК-801 у дозах 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 мг/кг на стимульовану карбахоліном секрецію соляної кислоти шлунком щурів, $M \pm m$; (* – $P < 0,05$); 1 – карбахолін (0,01 мг/кг); 2 – МК-801 0,05 мг/кг + карбахолін (0,01 мг/кг); 3 – МК-801 0,1 мг/кг + карбахолін (0,01 мг/кг); 4 – МК-801 0,2 мг/кг + карбахолін (0,01 мг/кг); 5 – МК-801 0,4 мг/кг + карбахолін (0,01 мг/кг); $n = 11$ – кількість дослідів у кожній серії експерименту

Висновки. Іонний канал є важливою структурою глутаматних рецепторів NMDA-типу і необхідний для реалізації збуджуючого ефекту ендogenousного глутамату на шлункову секрецію, стимульовану холіноміметиками.

1. Степанова Ю.Ю., Берегова Т.В., Фалалеева Т.М. Дослідження ефекту збудження периферичних глутаматних рецепторів NMDA-типу на базальну та стимульовану гістаміном шлункову секрецію щурів // Тези доповідей Першої міжнар. конф. студентів та аспірантів. – Львів, 2005. – С. 212. 2. Фалалеева Т.М., Дзюбенко Н.В., Суходоля А.І., Берегова Т.В. Дослідження ролі глутаматних рецепторів NMDA-типу в регуляції базальної та стимульованої інсуліном шлункової секреції у щурів // Вісн. Київ. нац. ун-ту ім. Тараса Шевченка. – 2004. – № 9. – С. 10-11. 3. Garcia-Zaragoza E., Barachiina M., Moreno L., Esplugues J.V. Role of central glutamate receptors, nitric oxide, soluble guanylyl cyclase in the inhibition by endotoxin of rat gastric acid secretion // Br. J. Pharmacol. –

2000. – Vol. 130. – P. 1283-1288. 4. Ghosh M.N., Shild H.O. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat // Br. J. Pharmacol. Chemother. – 1958. – Vol. 13. – P. 54-61. 5. McBain C.J., Mayer M.L. NMDA receptor structure and function. // Physiol. Rev. – 1994. – Vol. 74. – P. 723-760. 6. Tsai L.H., Tsai W., Wu J.Y. Effect of L-glutamic acid on acid secretion and immunohistochemical localization of glutamatergic neurons in the rat stomach // J. Neurosci. Res. – 1994. – Vol. 38. – P. 188-195. 7. Tsai L.H., Lee Y.J., Wu J.Y. Effect of excitatory amino acid neurotransmitters on acid secretion in the rat stomach // J. Biomed. Sci. – 1999. – Vol. 7. – P. 36-44. 8. Tsai L.H., Lee Y.J., Wu J.Y. NMDA inhibits oxotremorin-induced acid secretion via the NO-dependent cyclic GMP system in the rat stomach // Chin. J. Physiol. – 2001. – Vol. 44. – P. 193-198. 9. Tsuchiya S., Horie S., Yano S., Watanabe K. Stimulatory effect of centrally injection kainite and N-methyl-D-aspartate on gastric acid secretion in anesthetized rats // Brain res. – 2001. – Vol. 914. – P. 115-122.

Надійшла до редколегії 21.12.06

УДК 577.125.6

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

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

Установлено зростання активності синтази оксиду азоту в клітинах слизової оболонки шлунка (СОШ) за умов розвитку та у процесі відновлення виразок, індукованих стресовим фактором. Значніше зростання активності ферменту було характерним для тварин, яким вводили противиразковий препарат омепразол. У групі тварин, які отримували омепразол, але не зазнавали стресу, було встановлено незначну активацію 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 increasing 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 із ключових ферментів регуляції функціональної активності клітин шлунково-кишкового тракту. Існує три форми NOS, серед яких дві є малопродуктивними конститутивними (cNOS) і функціонують у фізіологічному режимі, а третя – індукційна макрофагальна (iNOS) – активується за різних патологічних станів і продукує на кілька порядків вищий рівень NO. Функціонування конститутивних NOS є умовою компенсування різних незначних відхилень від гомеостазу: так, вазоділяція внаслідок викиду оксиду азоту приводить до зростання надходження HCO_3^- із крові до шлункового секрету та дезактивації надлишкової соляної кислоти. NO з ендотеліальних, тучних та епітеліальних клітин здатний

знижувати адгезивні та агрегаційні здатності, уловлювати вільні радикали й 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- і нітрат-аніони, що виводяться з організму. Однак при запальній реакції відбувається активація індукційної синтази оксиду азоту та продукуються значно більші кількості NO. Оксид азоту реагує з активними формами кисню, які продукуються в надвеликих кількостях запаленими клітинами, що призводить до утворення токсичного

пероксинітриту. 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 в білках цим реакційноздатним радикалом та їх ковалентна модифікація, що призводить до зміни біологічної функції білкових молекул.

Сьогодні питання участі системи синтази оксиду азоту в розвитку різних патологій шлунково-кишкового тракту широко вивчається [1]. Конститутивні ізоформи NOS локалізовані: нейрональна – на поверхні клітин СОШ, ендотеліальна – у клітинах капілярів у нижньому шарі шлункових залоз і в підслизовій. У фізіологічних умовах оксид азоту функціонує як внутрішньо- та міжклітинний месенджер, регулюючи вивільнення слизу. Крім того, оксид азоту задіяний у механізмах, які підтримують цілісність слизової. Однак недостатньо вивченою є роль цих ферментів у процесах відновлення СОШ за умов виразкових уражень. Саме це й стало метою наших досліджень.

Об'єкт та методи досліджень. Досліди було проведено на нелінійних білих щурах-самцях масою 200 г. Експериментальну виразку шлунка у піддослідних тварин викликали згідно з методом [4] за допомогою холодового стресу. Омепразол (відомий противиразковий препарат, інгібітор протонної помпи) вводили щурам внутрішньочеревно в дозі 0,8 мг/кг один раз на добу протягом 0-5 діб 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 NADPH [3] і виражали у нмоль NADPH, що окиснюється протягом 1 хв на 1 мг білку. Вміст оксиду азоту визначали за допомогою діазореакції з реактивом Грісса та обраховували із суми вмісту нітритів і нітратів, відновлених до нітритів азоту металевим цинком [2], виражаючи у нмоль/мг білку.

Результати та їх обговорення. Питання ролі системи метаболізму оксиду азоту у формуванні та загоєнні виразкових дефектів слизової оболонки ШКТ, не дивлячись на велику увагу дослідників, і досі є одним з найбільш дискусійних аспектів біохімічної гастроентерології. Класичним є уявлення про позитивну роль конститутивних ізоформ синтази оксиду азоту та негативну – індукційного ферменту. Так, відомо, що оксид азоту може спричиняти як захисний, так і уражувальний вплив на тканини ШКТ. NO, синтезований за фізіологічних умов конститутивними синтазами, регулює судинний тонус, захищає мікрокапіляри від ушкодження, модулює адгезію запальних клітин. За фізіологічних концентрацій NO виявляє антиапоптотичний ефект на гастроентестинальні клітини шлунка.

Експресія індукційної 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 пероксинітриту. Підвищення активності індукційної 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 протеїнкінази С.

Також показано, що оксид азоту, залежно від вмісту, позитивно (низькі концентрації) або негативно (високі концентрації) регулює ангіогенез, активність про-

теїнкінази С, фосфорилування ключових кіназ проліферації ERK та cJun.

Проте нещодавно встановлено, що при етаноліндукованому ураженні шлунка ендогенний NO може активувати циклооксигеназний каскад і 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, ангіогенезну та ростостимулюючу дію. Крім того, екзогенний оксид азоту індукує експресію білків теплового шоку, зокрема hsp72, що може захищати клітину від уражувальної дії NO.

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

Для детальнішого вивчення ролі синтази оксиду азоту в утворенні й 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 противиразковий 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 одну добу після холодового стресу – у 4 рази), крім показників на четверту 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 третю добу (у 1,5 рази) та зниження на четверту (у 1,46 рази) після зняття стресогенного чинника, що збіглося зі зниженням активності синтази оксиду азоту відносно попередніх термінів дослідження.

Підвищення активності синтази оксиду азоту в умовах формування виразок шлунка було показано в [10]. Нещодавно встановлено диференційну відповідь системи оксиду азоту на такий чинник. У ранні періоди після стресу відбувається активізація індукційної 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 год після стресу [8]. При цьому введення неселективних інгібіторів NO-синтаз призводило до інтенсифікації виразкоутворення, тоді як введення селективних інгібіторів iNOS – до зменшення кількості виразок. Подібний ефект виявляли також активатори NO-синтазної 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 і капілярах. У [6] показано відносне зниження активності NO-синтази в більш віддалені терміни, що співвідноситься з отриманими нами результатами.

Таблиця. Активність синтази оксиду азоту, нмоль NADPH/(хв•1 мг білку) і 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
	Активність синтази оксиду азоту					
Контроль	11,34 ± 0,91					
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

Примітки: * – p ≤ 0,05 порівняно з контролем; ¹ – група тварин, яким вводили омепразол за відсутності дії стресового фактора

Одними з найвідоміших противиразкових препаратів є лікарська група необоротних селективних інгібіторів протонної помпи. Ефект препаратів цієї групи інтенсивно досліджується. Так, введення омепразолу в дозах, що не знижували секреторну активність шлунка, значно зменшувало ефективність виразкоутворення за умов холодного 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 в гастроентерологічних хворих під час лікування омепразолом [7]. На фоні етанол-індукованих виразкових уражень введення інгібітору 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 холодного стресу й протягом перших п'яти діб у тварин, яким вводили омепразол у терапевтичних дозах.

У тварин, яким вводили омепразол, не було встановлено активізацію 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 з незначним зниженням вмісту NO в клітинах СОШ у цей період. Таке значне підвищення активності NOS, імовірно, є наслідком більш вираженої активації індукційної ізоформи ферменту, оскільки саме вона є менш залежним від алостеричної регуляції іонами кальцію ферментом (омепразол може блокувати кальцієві канали) і 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 коферментів та є складнорегульованим. З іншого боку, не виключено, що омепразол, завдяки своїй специфічній хімічній структурі, є алостеричним активатором дослі-

джуваного ферменту. Вірогіднішою 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), а також гіперстимуляція синтази в інші терміни дослідження. Відомо, що омепразол на ранніх етапах виразкоутворення виявляє цитопротекторні та антиоксидантні властивості [4], чим може бути пояснена відсутність активації NOS відразу після холодного стресу. Показано, що введення рабдопразолу 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 зі зниженням шлункової секреції. Так, введення лансопразолу приводило до підвищення вмісту оксиду азоту як безпосередньо в 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 зазнавали холодного стресу (табл.), приводило до індукування NOS-активності відразу після введення й протягом першої, другої та п'ятої діб 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 приводив до активації синтази оксиду азоту, особливо на першу добу після зняття стресогенного чинника. Цікаво, що введення омепразолу піддослідним тваринам мало наслідком значніше зростання активності синтази. Введення омепразолу тваринам, які не зазнавали стресу, також мало наслідком зростання активності NOS, проте менш виражене, ніж у попередній групі.

Згідно з отриманими нами даними, 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 з коферментів – тетрагідроптерину – синтаза оксиду азоту може функціонувати як супероксидпродукуючий фермент. Таким чином, може відбуватися аргінін-залежне специфічне розщеплення відновленого НАДФН і накопичення супероксидрадика-

ла, що супроводжується відсутністю змін у вмісті окиснених похідних оксиду азоту – нітрат- і нітрит-аніонів.

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

Висновки. 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, за виключенням групи тварин через 40 хв після стресового впливу. Введення омепразолу тваринам, які не зазнавали стресу, також мало наслідком зростання активності NOS, проте менш виражене, ніж у попередній групі.

1. Дробінська О.В., Остапченко Л.І., Максимович Я.С., Селезньова Л.Г. Участь оксиду азоту в процесах виразкоутворення // Проблеми еколог. та мед. генетики і клінічної імунології. – 2005. – № 5(68). – С. 77-98.
2. Кіселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення

нітратів та нітритів у 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. – Vol. 278, № 13. – P. 10993-11001. 5. Bulut R., Unlucerci Y., Bekpinar S., Kuntsal 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. et al. 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. 0, № 6. – P. 933-940. 7. Hsieh J.S., Howng S.L., Huang T.J. et al. 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. et al. 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. et al. Cytoprotective effect of rabeprazole 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 26.12.2006

УДК 612.018 : 612.351.5 + 612.26

Я. Русінчук, асп., А. Терехов, техн.,
П. Янчук, д-р біол. наук

ВПЛИВ ЕНДОТЕЛІНУ-1 НА СПОЖИВАННЯ КИСНЮ ПЕЧІНКОЮ

У гострих дослідях на щурах досліджено вплив ендотеліну-1 (ET-1) на споживання кисню печінкою. ET-1, що вводиться у ворітну вену, призводить до зменшення швидкості споживання кисню печінкою. Це свідчить про те, що ET-1 в умовах in vivo пригнічує тканинне дихання в печінці щурів.

In acute experiments on the rats the influence of endothelin-1 (ET-1) on consumption of oxygen in the liver was examined. Endothelin-1 that was entered in portal vein resulted in decrease of rate of consumption of oxygen in liver. This testifies that ET-1 in vivo depress tissue breath of the liver of the rats.

Вступ. З того часу, як у 1988 р. вчені на чолі з М. Yanagisawa охарактеризували вазоконстриктор ендотеліального походження як пептид, що складається з 21 амінокислотного залишку, і назвали його ендотеліном (ЕТ), минуло вже майже два десятиріччя. Однак і сьогодні ця речовина привертає до себе увагу багатьох дослідників. Відкриваються все нові й нові факти щодо впливу ЕТ на ті чи інші функції організму. Для прикладу, окрім згаданого вище вазоконстрикторного ефекту, ЕТ: діє як потужний мітогенний фактор на гладеньком'язові клітини кровососних судин, мезангіальні клітини, фіброласти й кардіоміоцити; гальмує вивільнення реніну, стимулюючи ЕТА-рецептори юктагломерулярних клітин; у культурі клітин передньої долі гіпофіза гальмує секрецію пролактину тощо [3].

Здатність синтезувати ЕТ, окрім власне ендотеліоцитів, мають також нейрони, астроцити, макрофаги, кардіоміоцити, гладенькі м'язи судин і гепатоцити [4].

Незважаючи на те, що за ЕТ міцно закріпилася слава потужного вазоконстриктора, уже перші дослідження його вазомоторних ефектів засвідчили, що ця речовина може по-різному впливати на тонус судин: від яскраво вираженої вазоконстрикції – до не менш чіткої вазодилатації, залежно від концентрації ЕТ, способу та тривалості його введення [8-10]. Такі різноманітні ефекти пояснюються переважною активацією того чи іншого типу ендотелінових рецепторів.

У наш час дослідження ролі ЕТ у регуляції судинного тонуусу проводяться надзвичайно активно, однак основний напрям цих досліджень зосереджено на ви-

вченні дії ЕТ на артеріальні судини, у той час як регуляції кровотоку у ворітному руслі приділяється мало уваги. Практично зовсім відсутні роботи, у яких би досліджувалася роль ЕТ у регуляції тканинного дихання печінки та її жовчовидільної функції (яка, як відомо, є киснезалежною). Частково заповнити ці прогалини й покликана наша робота.

Об'єкт і методи досліджень. Гострі досліді проводилися на щурах, наркотизованих уретаном (1 г/кг). На пругу кисню (pO₂) у печінці щурів вимірювали полярографом LP-9 у хроноамперометричному режимі при фіксованій напрузі –0,6 В, використовуючи 2-3 покритих склом платинових (індикаторних) електроди відкритого типу, розташованих у різних ділянках печінки. Як індиферентний електрод використовували стандартний каломельний електрод КФК-3.1М. Калібрували електроди за методикою В. Березовського [1]. Споживання кисню печінкою оцінювали за величиною коефіцієнта швидкості споживання кисню (К), розрахованого за швидкістю падіння напруги кисню в паренхімі печінки під час півхвилинної оклюзії ворітної вени та печінкової артерії [6, 7]. Усі показники записували на осцилографі Н071.6М. ЕТ-1 (Sigma) з розрахунку 1 мкг на 1 кг маси тварин вводили в портальне русло через одну з брижових вен. Після закінчення експериментів здійснювали евтаназію тварин шляхом введення підвищених доз наркотичних речовин. Отримані результати піддавалися статистичній обробці з урахуванням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Відомо, що печінка є органом, який має специфічне подвійне кровозабезпечення. Русло портальної вени, яке несе кров з кишечника, є основним джерелом крові для печінки. Крім того, печінка отримує кров з артерії, яка несе кров з серця. Ця артеріальна кров забезпечує печінку киснем і поживними речовинами. У нашому дослідженні ми вивчали вплив ЕТ на споживання кисню печінкою. Як і очікувалося, ЕТ призвів до зменшення швидкості споживання кисню печінкою. Це свідчить про те, що ЕТ в умовах in vivo пригнічує тканинне дихання в печінці щурів.

Я. Русінчук, А. Терехов, П. Янчук, 2007