

20. Wang H.H. Estrogen receptor α , but not β , plays a major role in 17β -estradiol-induced murine cholesterol gallstones / Wang H.H., Afdhal N.H., Wang D.Q. // Gastroenterology. – 2004. – V 127(1) . – P. 239–249
21. Wang H.H. Overexpression of estrogen receptor α increases hepatic cholesterol synthesis, leading to biliary hypersecretion in mice / Wang H.H., Afdhal N.H., Wang D.Q. // Journal of Lipid Research. – 2006. – V 47(4). – P. 778–786
22. Wang H.H. Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones / Wang H.H., Portincasa P., Wang D.Q. // Frontiers in Bioscience. – 2008. – V 3(2). – P. 401–423
23. Wang H.H. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation / Wang H.H., Liu M., Clegg D.J., Portincasa P., Wang D.Q. // Biochimica et Biophysica Acta. – 2009. – V 1791(11). – P. 1037–1047
24. Uhler M.L. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women / Uhler M.L., Marks J.W., Judd H.L. // Menopause. – 2000. – V 7(3). – P. 162–167
25. Zák A. Effect of hypolipidemic treatment on the composition of bile and the risk or cholesterol gallstone disease / Zák A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvrzická E. // Cas Lek Cesk. – 2007. – V147 (1). – P. 24–34
26. Zhang H. Differential effects of estrogen/androgen on the prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the male rat / Zhang H., Liu Y., Wang L., Li Z., Zhang H. et al // J. Lipid Res. – 2013. – V 54 (2). – P. 345–357

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Одержано редакцією 25.12.2012
Прийнято до публікації 9.01.2013

УДК 612.33+612.015.13

О.А. Грінченко

УЧАСТЬ L-АРГІНІНУ У РЕГУЛЯЦІЇ ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ

Вплив L-аргініну на шлункову секрецію вивчали у хронічних дослідках на голодних безпородних собаках з фістулами шлунка. Впродовж 1,5 год досліджу вимірювали інтенсивність секреції шлункового соку та вміст у ньому соляної кислоти шляхом титрування, пепсину за методом Ханта, загального білка та компонентів аденілової системи спектрофотометричним методом. Встановлено, що L-аргінін не здійснює пускових впливів на шлункову секрецію, про що свідчить відсутність кислої шлункового соку поза періодом травлення після його застосування, а є модулюючим фактором у механізмах регуляції секреторної діяльності шлунка. L-аргінін в дозі 0,9 мг/кг маси тіла пригнічував шлункову секрецію, стимульовану гістаміном, вірогідно зменшуючи об'єм секреції шлункового соку та вміст у ньому соляної кислоти. Одночасно із гальмуванням дифузійно-фільтраційних процесів у секреторних клітинах шлункових залоз амінокислота посилювала на початку та зменшувала наприкінці дослідження синтез і секрецію пепсину. При цьому зменшувався вміст компонентів аденілової системи в шлунковому соці в сумі за дослід та в динаміці за винятком 16–30 хв дослідження, коли відбувались найбільш активний синтез і посилення секреції ферментів, які зумовили ці зміни показника. Реалізація впливу L-аргініну на окремі ланки секреторного процесу здійснюється різними механізмами із можливим залученням оксиду азоту та інших регуляторів секреторної функції шлунка.

Ключові слова: L-аргінін, оксид азоту, шлункова секреція, соляна кислота, пепсин.

Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень і публікацій. Серед біологічно активних речовин, котрі беруть участь у регуляції функцій організму, особливе місце посідає амінокислота L-аргінін, яка задіяна у численних фізіологічних процесах в організмі. Так, L-аргінін стимулює утворення інсуліну, глюкагону, пролактину, гормону росту, адреналіну і норадреналіну, інтенсивно збільшує ріст

м'язової маси та зменшує кількість жирових відкладень, посилює обмінні процеси в м'язах, знижує рівень холестерину в крові, запобігає утворенню тромбів [1,5,7]. За умов каталітичної дії ферментів NO-синтаз відбувається генерація оксиду азоту з L-аргініну в присутності НАДФ у якості кофактора [5,9,12]. В свою чергу NO діє як месенджер у центральній нервовій системі. Він залучений до формування та стирання / блокування пам'яті через активацію синтезу відповідних білків [2], є одним із головних факторів регуляції діяльності серцево-судинної системи, зокрема, бере участь у центральному та периферичному контролі тону судин, регулює спряження процесів перфузії та скорочення міокарда, модулює ріст гладеньком'язових клітин судин, зменшує адгезію та агрегацію тромбоцитів, забезпечує еректильну функцію [6,14,15,19,21,22]. Багато дослідників повідомляють про позитивні ефекти NO в організмі, включаючи пригнічення локальних запалень та патологічної проліферації клітин, протекцію ендотелію судин та слизової оболонки шлунка [11,24,28,29].

В організмі ссавців аргінін синтезується з амінокислоти цитрулін за допомогою ферментів аргінінсуццинатсинтази та аргінінсуццинатліази, а також є одним з метаболітів у процесах азотистого обміну. Він є умовно незамінною амінокислотою і в якості нутрієнта надходить до організму з їжею як тваринного, так і рослинного походження. L-аргінін у достатній кількості синтезується в організмі дорослої здорової людини. Проте рівень синтезу цієї амінокислоти у дітей та підлітків, а також літніх та хворих людей не забезпечує повною мірою потреби організму [1,7]. Тому L-аргінін входить до складу багатьох біологічних добавок. До того ж ця амінокислота використовується в клінічній практиці для лікування захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, затримки росту і розвитку у дітей, безпліддя у чоловіків, злоякісних та доброякісних новоутворень у різних органах, опікової хвороби, у якості гепатопротектора та імуномодулятора, а також в післяопераційному періоді у складі парентерального живлення [5,7]. Проте вплив L-аргініну на секреторну функцію шлункових залоз досліджений мало.

Мета роботи - дослідити вплив L-аргініну на рівень шлункової секреції та хімічний склад шлункового соку у собак за умов хронічного експерименту.

Методика

Досліди проводили в умовах хронічного експерименту на клінічно здорових безпородних собаках із вживленою у фундальний відділ шлунка фістульною трубкою за Басовим-Павловим. Операції по виведенню фістули зі шлунка проводили в умовах асептики та антисептики на наркотизованих собаках («Каліпсовет плюс», ВАТ "ВНП "Укрзоветпромпочтач", Україна, діюча речовина кетаміну гідрохлорид, в дозі 10 мг/кг комбіновано з ксилазином в дозі 0,5 мг/кг маси тіла тварини, внутрішньовенно). Експерименти розпочинали через 3 тижні 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 піддослідних тварин, спроби проводили з інтервалом 2-3 дні.

Вплив L-аргініну на шлункову секрецію досліджували в експериментах із використанням у якості стимулятора секреції шлункових залоз гістаміну ("Здоров'я", Україна) в дозі 0,05 мг/кг маси тіла собак, підшкірно, одноразово. В експериментах враховували кількість продукованого шлунковими залозами тварин секрету (мл) за кожні 15 хвилин впродовж 1,5 години секреції. У кожній відібраній пробі визначали концентрацію вільної соляної кислоти (ммоль) шляхом титрування децинормальним

розчином гідроксиду натрію [3], пепсину (мг) за методом Ханта [18] та компонентів аденілової системи (аденін, аденозин, АМФ, АДФ, АТФ) (мг) [4] спектрофотометричним методом. На основі визначених концентрацій досліджуваних речовин у пробах шлункового соку розраховували дебіт цих складових, перемножуючи їх кількість в одиниці об'єму на величину п'ятнадцятихвилинної порції секрету. Досліди із підшкірним введенням тваринам відповідної кількості гістаміну слугували контролем (n=8).

L-аргінін вводили в дозі 0,9 мг/кг маси тіла тварини внутрішньошлунково (n=12) за 20 хвилин до ін'єкції гістаміну. Кількість і хімічний склад шлункового соку порівнювали з такими в контрольних дослідах. Різниця в показниках рівня шлункової секреції і якості шлункового соку дозволяла певним чином судити про ефект амінокислоти на шлункову секрецію.

Експериментальний матеріал піддавали статистичній обробці за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6.0 методом варіаційної статистики з урахуванням t-критерію Стьюдента, оскільки дані мали нормальний розподіл при перевірці їх за тестом Шапіро–Уїлка. Вірогідними вважали відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

Дослідження на тваринах проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Прилади, які використовували для наукових досліджень, пройшли метрологічний контроль.

Результати та їх обговорення

Результати наших досліджень показали, що L-аргінін не викликав секреції кислого шлункового соку поза періодом травлення, не змінював тривалості латентного періоду секреторної реакції шлункових залоз на введення гістаміну, але впливав як на рівень шлункової секреції, стимульованої гістаміном, так і на якісний склад шлункового соку. Встановлено, що L-аргінін знижував рівень шлункової секреції впродовж першої години досліду. Так, у перші 15 хв досліду кількість секретованого шлунковими залозами собак соку зменшилась на 90,8% ($p < 0,001$), у другі 15 хв – на 38% ($p < 0,001$), у треті – на 29,9% ($p < 0,01$), у четверті – на 35,3% ($p < 0,05$) (рис.). В цілому за дослід секретувалося на 44,7% ($p < 0,001$) шлункового соку менше ($74,38 \pm 5,56$ мл), ніж у контрольних тварин ($134,38 \pm 15,87$ мл). Отже, L-аргінін впливає на секреторну функцію шлункових залоз, суттєво знижуючи рівень секреції шлункового соку.

Пригнічення діяльності секреторних залоз шлунка супроводжувалося зменшенням секреції вільної соляної кислоти. Значення цього показника були меншими, ніж у контролі, починаючи з першої проби досліду впродовж 60-ти хв спостереження (рис.). У першому і другому 15-хвилинних проміжках зменшення вмісту соляної кислоти в шлунковому соці відбувалось як за рахунок зниження її концентрації, так і об'єму секретованого соку. В дослідах із застосуванням L-аргініну концентрація соляної кислоти в першій пробі зменшувалась на 30,7% ($p < 0,01$), у другій – на 20,5% ($p < 0,01$), її дебіт відповідно на 88,4% ($p < 0,001$) і 48,2% ($p < 0,001$). У наступних пробах концентрація хлористоводневої кислоти вірогідно не змінювалась, а її вміст у третій пробі зменшувався на 34% ($p < 0,05$) і у четвертій – на 42,5% ($p < 0,05$). В сумі за 1,5 год під впливом L-аргініну секретувалось $7,85 \pm 0,89$ ммоль вільної соляної кислоти, що на 47,9% менше ($p < 0,01$), ніж у контролі ($15,08 \pm 1,91$ ммоль).

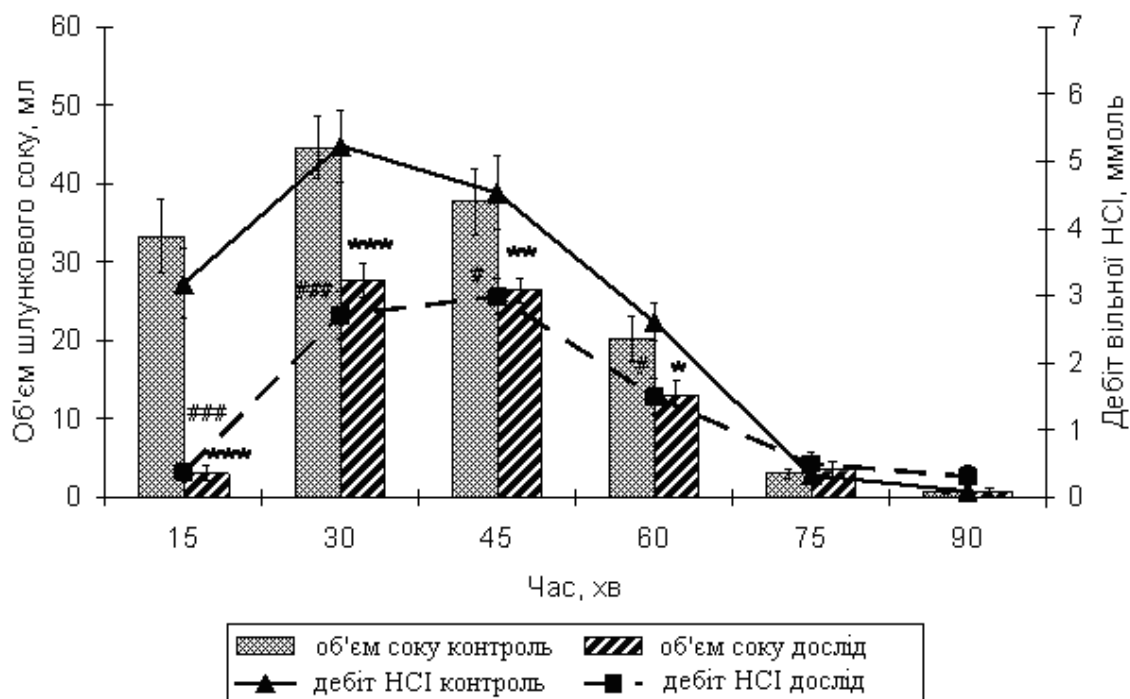


Рис. Динаміка секреції шлункового соку і вільної соляної кислоти під впливом гістаміну (0,05 мг/кг; контроль; n=8) та при спільній дії гістаміну і L-аргініну (0,9 мг/кг; дослід; n=12) у собак (M±m)

Примітка. * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 щодо контролю (об'єм соку); # - p<0,05; ### - p<0,001 щодо контролю (дебіт HCl); n – кількість дослідів у серії

Наші результати і відомості літератури свідчать, що L-аргінін задіяний у регуляції секреторної функції шлунка. Відомо, що аргінін є джерелом карбон діоксиду, необхідного для утворення соляної кислоти в шлунку. Так, в каналікулах парієтальних клітин відбувається декарбоксілювання аргініну, який входить до складу активуючого сегменту пепсиногену, з вивільненням відповідної кількості молекул карбон діоксиду та їх гідратацією. Це призводить до вивільнення іонів гідрогену [27], потрібного для утворення хлористоводневої кислоти. Аналіз цих даних свідчить, що додаткове введення L-аргініну повинно посилювати утворення соляної кислоти в шлунку, проте ми в своїх дослідях спостерігали пригнічення її синтезу та секреції. В літературі також є дані про збільшення концентрації інсуліну в плазмі крові вже через 2-4 хвилини після внутрішньовенної ін'єкції аргініну, яке тривало впродовж 60-ти хвилин спостереження [30]. Інсулінова гіпоглікемія є одним із механізмів стимуляції секреторної активності залоз шлунка, проте дослідники відмітили, що зростання рівня інсуліну в цих дослідках не супроводжувалось падінням рівня глюкози в плазмі крові. Отже, L-аргінін не може запускати секреторний процес таким шляхом.

Отримані нами результати узгоджуються з даними деяких авторів, які спостерігали аналогічні зміни при проведенні досліджень на ізольованих клітинах секреторних залоз шлунка людини. Так, Berg A. та співавтори [10] вказують на гальмівну дію L-аргініну на секрецію соляної кислоти, стимульовану гістаміном або дибутиріл-цАМФ. Автори цієї та низки інших робіт, присвячених впливу L-аргініну на шлункову секрецію, пов'язують ефекти амінокислоти з дією оксиду азоту на ланки секреторного процесу в шлунку, оскільки L-аргінін є субстратом для синтезу NO [8]. Оксид азоту синтезується з L-аргініну в процесі ферментативного окиснення за участі Ca^{2+} та кальмодулінзалежного ферменту NO-синтази. Зв'язування L-аргініну з NO-синтазами забезпечується відповідним сайтом, який входить до складу NH_2 -

термінального домену ферменту. Другий домен NO-синтази – COOH-терміналредуктазний, він відповідає за перенос електронів на NH₂-термінальний домен і містить НАДФ-зв'язуючий сайт. NO-синтази наявні в клітинах секреторних залоз шлунка і NO продукується різними типами клітин епітелію шлунка, в тому числі головними, парієтальними, ендокринними клітинами та здатний контролювати функції шлунка аутокринним [26] і паракринним шляхами [13]. За умов попереднього застосування блокаторів NO-синтази L-NAME або L-NNA Berg A. та співавтори [10] відмітили посилення секреції шлункового соку. Автори зробили висновок про гальмівну роль оксиду азоту, і, відповідно, L-аргініну в регуляції шлункової секреції. Hasebe K. із співавторами [16] введенням L-NNA гальмували секрецію шлункового соку, стимульовану бетанехолом, пентагастрином або 2-деокси-D-глюкозою. Застосування L-аргініну цим тваринам відновлювало секрецію соляної кислоти, збільшуючи її до вихідного рівня. Дослідники вказують, що вплив L-аргініну опосередкований активацією синтезу оксиду азоту, а посилення секреції соляної кислоти пов'язують з впливом NO на вивільнення гістаміну з ECL-клітин шлунка. Таким чином, автори обох робіт роблять заключення, що вплив L-аргініну на шлункову секрецію здійснюється завдяки активації синтезу оксиду азоту, який у першому випадку [10] є гальмівним, а у другому [16] – стимулюючим чинником.

В наших дослідках L-аргінін впливав на синтез органічних компонентів у слизовій оболонці шлунка. Так, після його застосування вміст пепсину в шлунковому соці в сумі за дослід зменшувався на 37,3% ($p < 0,01$) щодо контролю (табл). В динаміці зменшення цього показника було статистично значущим лише на 1-15 хв і 45-60 хв відповідно на 77,3% ($p < 0,001$) і 57,6% ($p < 0,01$). При цьому на 16-30 хв спостерігалось збільшення продукції пепсину на 42,5% ($p < 0,05$). Слід відмітити, що в перші пів години дослідження концентрація ферменту перевищувала контрольні значення в першій пробі на 30,6% ($p < 0,05$) і в другій на 104,9% ($p < 0,001$), а в четвертій пробі була меншою від контролю на 37% ($p < 0,01$). Отже, синтез пепсиногену на початку дослідження збільшувався, а в кінці – зменшувався. Зменшення його вмісту в першій пробі відбувалось за рахунок пригнічення секреції водної фракції шлункового соку. Таким чином, L-аргінін по-різному впливає на секрецію окремих компонентів шлункового соку. З одного боку ця амінокислота зменшує об'єм шлункової секреції та вміст у соці соляної кислоти, а з іншого – посилює на початку та пригнічує наприкінці експерименту процеси синтезу і секреції пепсиногену. Ці результати дозволяють припустити, що реалізація впливу амінокислоти здійснюється також за іншими, не пов'язаними з NO, механізмами.

Nagahama K. і співавтори [23], досліджуючи протекторний вплив L-аргініну на перебіг експериментального рефлюкс-езофагіту, встановили, що такий ефект амінокислоти не знімається L-NAME або індометацином, отже L-аргінін діє не через активацію NO та ендогенних простагландинів. Результати, отримані іншими науковцями [17,24] свідчать, що L-аргінін захищає слизову оболонку шлунка від виразкоутворення та інших пошкоджень, викликаних водно-імерсійним стресом, а також ішемією мозку шляхом збереження синтезу слизу та відновлення секреції, що опосередковано продукцією оксиду азоту за участі конститутивної NO-синтази в тканині слизової оболонки шлунка [17]. Захист тканин цією амінокислотою може реалізуватись і за іншим механізмом. Відомо, що введення L-аргініну покращує імунну відповідь організму при різних моделях запалення. L-аргінін дозозалежно збільшує продукцію супероксиданіону в макрофагах, активованих бактеріальними ендотоксинами, що супроводжується експресією iNOS, викликаною ліпополісахаридами, та не впливає на експресію та активність НАДФ оксидази. Впродовж активації макрофагів iNOS задіяна у контролі супероксиданіону та формуванні пероксинітриду. Збільшення концентрації L-аргініну, яке в подальшому

потенціює iNOS-залежне формування супероксиданіону в макрофагах запалення, є критично важливим для захисту тканин [25].

Таблиця

Зміни вмісту пепсину і компонентів аденілової системи в шлунковому соці під впливом L-аргініну в дозі 0,9 мг/кг (мг; M±m)

Показник	Час, хв.	Серії дослідів	
		Контроль	L-аргінін
Пепсин	1-15	22,81±2,46	5,19±0,98***
	16-30	15,12±2,1	21,54±1,52*
	31-45	9,93±1,01	9,77±1,13
	46-60	10,62±1,9	4,5±0,83**
	61-75	1,81±0,37	2,25±0,69
	76-90	0,86±0,08	1,35±0,45
	всього	61,27±6,1	38,44±4,1**
Компоненти аденілової системи	1-15	2,93±0,63	0,63±0,16**
	16-30	1,33±0,48	1,7±0,25
	31-45	0,65±0,13	0,52±0,1
	46-60	0,5±0,09	0,19±0,03**
	61-75	0,29±0,08	0,1±0,02*
	76-90	-	0,15±0,01***
	всього	5,38±0,96	2,89±0,25**

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ щодо контролю

Припускаючи реалізацію впливу L-аргініну на шлункову секрецію через активацію синтезу NO, слід зазначити, що дія оксиду азоту на різні ланки секреторного процесу може бути не однонаправленою. Так, NO, вивільнений у порожнину шлунка за умов посилення секреції соляної кислоти та пепсиногену внаслідок вагусно-холінергічного рефлексу на розтягнення стінок шлунка після введення фізіологічного розчину, гальмував секрецію соляної кислоти та збільшував секрецію пепсиногену гуанілатциклазним шляхом [20]. Можливо, в наших дослідях спочатку проявляється ефект, опосередкований активацією L-аргініном синтезу NO та його різними механізмами впливу на окремі ланки секреторного процесу, а наприкінці переважають інші механізми дії амінокислоти.

Транспорт іонів H^+ і Cl^- через мембрану парієтальних клітин для синтезу соляної кислоти та пересування зимогенових гранул до апікальної мембрани головних клітин шлункових залоз потребує затрат енергії АТФ, що робить його важливим регулятором секреторного процесу. Крім того, цАМФ є одним із вторинних месенджерів у механізмах секреції HCl, підвищення концентрації якого призводить до активації реакцій гліколізу і ліполізу та збільшення кількості субстратів окиснення, що є необхідним для енергетичного забезпечення процесу утворення HCl. Вміст компонентів аденілової системи в шлунковому соці може характеризувати активність метаболічних процесів в клітинах шлункових залоз, що є важливим фактором для оцінки біосинтетичних і секреторних процесів. Тому ми дослідили вплив L-аргініну на вміст компонентів аденілової системи в шлунковому соці.

Результати наших досліджень показали, що дебіт компонентів аденілової системи в секреті при дії амінокислоти вірогідно зменшувався в першому 15-хвилинному проміжку на 78,5% ($p < 0,01$), у четвертому на 62% ($p < 0,01$), у п'ятому на 65,5% ($p < 0,05$) і в сумі за дослід на 46,3% ($p < 0,01$). Варто відмітити, що концентрація цього показника

істотно зростала в другому проміжку, перевищуючи контрольні значення на 130,8% ($p < 0,05$). Таке посилення синтезу компонентів аденілової системи співпадає в часі зі збільшенням продукції ферменту, чим може бути обумовлене.

Таким чином, наші результати свідчать про те, що L-аргінін впливає на функціональний стан шлункових залоз собак при їх стимуляції гістаміном. При цьому на тлі зниження рівня секреції шлункового соку спостерігається пригнічення секреції соляної кислоти і підвищення на початку та зменшення в кінці дослідження синтезу та секреції пепсину. Ці зміни супроводжувались зменшенням вмісту компонентів аденілової системи в шлунковому соці за винятком 16-30 хв дослідження, коли відбувався найбільш активний синтез і посилення секреції ферментів. Вплив L-аргініну на шлункову секрецію може здійснюватись із залученням як оксиду азоту, так і інших регуляторів секреторної функції шлунка.

Література

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / Бабушкина А.В. // Укр. медичний часопис. – 2009. – Т. 6, № 74. – С. 43-48.
2. Балабан П.М. Двуликий оксид азота необходим и для стирания памяти и для формирования памяти / Балабан П.М., Рошин М.В., Коршунова Т.А. // Журн. Высшей нервной деятельности. Им.И.П.Павлова. – 2011. – Vol. 61, № 3. – С. 274-280.
3. Валенкевич В.Н. Методические разработки по функциональным методам исследования желудка и кишки / Валенкевич В.Н. - Л., 1978. - 1978. - 31с.
4. Грінченко О.А. Вплив таурину на вміст компонентів аденілової системи в шлунковому соці і плазмі крові у собак / Грінченко О.А., Барановський В.А., Весельський С.П., Янчук П.І. // Вісник Черкаського університету. Серія Біологічні науки. – 2011. - Вип. 204. - С. 31-40.
5. Дмитренко Н.П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Дмитренко Н.П., Кишко Т.О., Шандренко С.Г. // Укр. хіміотерапевт. журн. – 2008. – Т. 22, № 1-2. – С. 137-140.
6. Мойбенко О.О. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М., Коркушко В.В., Безруков В.В., Кульчицький О.К., Стефанов О.В., Соловійов А.І., Мала Л.Т., Фролькіс В.В. // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11-30.
7. Степанов Ю.М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы / Степанов Ю.М., Твердохлеб И.В., Сиренко О.Ю. // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – Т. 65, № 3. – С. 63-70.
8. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / Трещинская М.А. // Укр. мед. часопис. – 2011. – Т.5, № 85. – С. 97-109.
9. Arzumian V. Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells / Arzumian V., Stankevicius E., Laukeviciene A., Kevelaitis E. // Medicina. – 2003. – Vol. 39, № 6. – P. 535-546.
10. Berg A. Nitric oxide-an endogenous inhibitor of gastric acid secretion in isolated human gastric glands / Berg A., Redeen S., Ericson A.-C., Sjöstrand S.E. // BMC Gastroenterology. – 2004. – Vol. 4. – P. 16.
11. Cuong D.V. Nitric oxide-cGMP-protein kinase G signaling pathway induces anoxic preconditioning through activation of ATP-sensitive K⁺ channels in rat hearts / Cuong D.V., Kim N., Youm J.B., Joo H., Warda M., Lee J.-W., Park W.S., Kim T., Kang S., Kim H., Han J. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. H1808–H1817.
12. Forstermann U. Nitric oxide synthases: regulation and function / Forstermann U., Sessa W.C. // Eur. Heart Journ. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 829-837.
13. Garcia-Vitoria M. Expression of neuronal nitric oxide synthase in several cell types of the rat gastric epithelium / Garcia-Vitoria M., Garcia-Corchon C., Rodriguez J.A., Garcia-Amigot F., Burrell M.A. // J. Histochem. Cytochem. – 2000. – Vol. 48. – P. 1111-1119.
14. Gur S. Chronic inhibition of nitric-oxide synthase induces hypertension and erectile dysfunction in the rat that is not reversed by sildenafil / Gur S., Kadowitz P.J., Gurkan L., Chandra S., Dewitt S.Y., Harbin A., Sikka S.C., Agrawal K.C., Hellstrom W.J. // BJU Int. – 2010. – Vol. 106, № 1. – P. 78-83.
15. Hammond J. Nitric oxide synthase and cyclic GMP signaling in cardiac myocytes: from contractility to remodeling / Hammond J., Balligand J.L. // Journ. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 330-340.
16. Hasebe K. Stimulatory effects of endogenous and exogenous nitric oxide on gastric acid secretion in anesthetized rats / Hasebe K., Horie S., Noji T., Watanabe K., Yano S. // Nitric Oxide. – 2005. – Vol. 13, № 4. – P. 264-271.

17. Hung C.-R. Role of gastric oxidative stress and nitric oxide in formation of hemorrhagic erosion in rats with ischemic brain / Hung C.-R. // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 574-581.
18. Hunt G.M. Method for estimating peptic activity in gastric contents / Hunt G.M. // Biochem. J. - 1948. – Vol. 42. - P. 104-109.
19. Inoue S. Pharmacodynamic characterization of nitric oxide-mediated vasodilatory activity in isolated perfused rat mesenteric artery bed / Inoue S., Aiba T., Masaoka Y., Shimizu K., Komori Y., Mio M., Takatori S., Kawasaki H., Kurosaki Y. // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 1487-1492.
20. Ito Y. Dual role of nitric oxide in gastric hypersecretion in the distended stomach: inhibition of acid secretion and stimulation of pepsinogen secretion / Ito Y., Okuda S., Ohkawa F., Kato S., Mitsufuji S., Yoshikawa T., Takeuchi K. // Life Sci. – 2008. – Vol. 83, № 25-26. – P. 886-892.
21. Kingma J.G. Modulation of nitric oxide affects myocardial perfusion-contraction matching in anesthetized dogs with recurrent no-flow ischemia / Kingma J.G., Simard D., Rouleau J.R. // Exp. Physiol. 2011. – Vol. 96, № 12. – P. 1293-1301.
22. Mendes L.J. Endothelial nitric oxide-dependent vasorelaxant effect of isotirumalin, a dihydroflavonol from derris urucu, on the rat aorta / Mendes L.J., Capettini L.S., Lôbo L.T., da Silva G.A., Arruda M.S., Lemos V.S., Côrtes S.F. // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 1499-1500.
23. Nagahama K. Orally administered L-arginine and glycine are highly effective against acid reflux esophagitis in rats / Nagahama K., Nishio H., Yamato M., Takeuchi K. // Med. Scien. Monit. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. BR9-15.
24. Ohta Y. L-arginine protects against stress-induced gastric mucosal lesions by preserving gastric mucus / Ohta Y., Nishida K. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – Vol. 29, № 1-2. – P. 32-38.
25. Pekarova M. New Role for L-Arginine in Regulation of Inducible Nitric-Oxide-Synthase-Derived Superoxide Anion Production in Raw 264.7 Macrophages / Pekarova M., Lojek A., Martiskova H. // The ScientificWorld Journ. – 2011. – Vol. 11. – P. 2443-2457.
26. Premaratne S. Neuronal nitric oxide synthase: expression in rat parietal cells / 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. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001. – Vol. 280. – P. G308-313.
27. Steer H. The source of carbon dioxide for gastric acid production / Steer H. // The anatomical record. – 2009. – Vol. 292. – P. 79-86.
28. Suliburk J.W. Time-dependent aggravation or attenuation of lipopolysaccharide-induced gastric injury by nitric oxide synthase inhibition / Suliburk J.W., Helmer K.S., Kennison S.D., Mercer D.W., Robinson E.K. // Journ. Surg. Res. – 2005. – Vol. 129, № 2. – P. 265-271.
29. Sun J. Protein S-nitrosylation: a role of nitric oxide signaling in cardiac ischemic preconditioning / Sun J. // Acta Physiol. Sin. – 2007. – Vol. 59, № 5. P. 544-552.
30. Yasuda K. Insulin responses to administrations of amino acids and fatty acids in healthy cats / Yasuda K., Takashima S., Takagi M. et al. // J. Vet. Med. Scien. – 2011. – Vol. 73, № 10. – P. 1281-1286.

Аннотация. Гринченко О.А. Участие L-аргинина в регуляции желудочной секреции.

Влияние L-аргинина на желудочную секрецию изучали в хронических опытах на голодных беспородных собаках с фистулами желудка. В течение полутора часов опыта определяли интенсивность секреции желудочного сока и содержание в нем соляной кислоты путем титрования, пепсина методом Ханта, общего белка и компонентов адениловой системы спектрофотометрическим методом. Установлено, что L-аргинин не осуществляет пусковых влияний на желудочную секрецию, о чем свидетельствует отсутствие кислого желудочного сока вне периода пищеварения после его применения, а является модулирующим фактором в механизмах регуляции секреторной деятельности желудка. L-аргинин в дозе 0,9 мг/кг массы тела угнетал желудочную секрецию, стимулированную гистамином, достоверно уменьшая объем секреции желудочного сока и содержание в нем соляной кислоты. Одновременно с угнетением диффузионно-фильтрационных процессов в секреторных клетках желудочных желез аминокислота усиливала в начале и уменьшала в конце опыта синтез и секрецию пепсина. При этом уменьшалось содержание компонентов адениловой системы в желудочном соке в сумме за опыт и в динамике за исключением 16-30 мин опыта, когда происходили наиболее активный синтез и усиление секреции ферментов, которые обусловили эти изменения показателя. Реализация влияния L-аргинина на отдельные звенья секреторного процесса осуществляется разными механизмами с возможным задействованием оксида азота и других регуляторов секреторной функции желудка.

Ключевые слова: L-аргинин, оксид азота, желудочная секреция, соляная кислота, пепсин.

Summary. Grinchenko O.A. Regulatory effect of L-arginine on gastric secretion.

In chronic experiments on hungry non pure dogs with gastric fistulas the influence of L-arginine on gastric secretion was investigated. We determined the intensity of gastric secretion during 1,5 hours and quantitative content of hydrochloric acid by titration technique, pepsine by Hunt's method, total proteins and adenile system components by spectrophotometry. It was found that L-arginine does not launch effects on gastric secretion as evidenced by the absence of acidic gastric juice out of the digestion after its application but it acts as modulator in mechanisms of regulation of gastric secretory function. L-arginine at 0,9 mg/kg body weight depressed gastric secretion stimulated by histamine, distinct decreased the volume of gastric juice and content of gastric acid. Along with the inhibition of diffusion-filtration processes in the cells of the secretory glands amino acid increased in the beginning and decreased in the end of experiment synthesis and secretion of pepsine. The content of adenil system components in gastric juice decreased for all time of experiment and during the extension of the experiment except 16-30 min of experiment when arises most intensive synthesis and strengthening of ferments secretion that led to this changes of parameter. Implementation of L-arginine influence on individual links of secretory process is carried out by different mechanisms with possible involvement of nitric oxide and other regulators of the secretory function of the stomach.

Key words: *L-arginine, nitric oxide, gastric secretion, gastric acid, pepsine.*

**НДІ фізіології імені академіка Петра Богача
ННЦ «Інститут біології»
Київського національного університету імені Тараса Шевченка**

Одержано редакцією

16.11.2012

Прийнято до публікації

9.01.2013