

ВИВЧЕННЯ РОЛІ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ТЛІ АДРЕНАЛІН-ІНДУКОВАНОГО СТРЕСУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

Дана робота є фрагментом НДР «Клініко-експериментальне обґрунтування моніторингу, діагностики та стандартизованих методів лікування метаболічних захворювань внутрішніх органів та їх ускладнень», № держ. реєстрації 0110U001641.

Вступ. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та стресові чинники займають чільне місце у переліку факторів, що зумовлюють розвиток виразкової хвороби шлунка. Поєднання їх дії значно погіршує перебіг захворювання і може бути причиною кровотеч та перфорацій [9].

Усі НПЗП реалізують свої ефекти шляхом інгібування синтезу простагландинів (ПГ). ПГ утворюються з арахідонової кислоти за участю циклооксигенази (ЦОГ) та реалізують численні фізіологічні ефекти у шлунку, зокрема, регулюють продукцію гідрохлоридної кислоти, виділення слизу, кровоплин, беруть активну участь у підтриманні цілісності слизової оболонки шлунка (СОШ) [14]. Таким чином, НПЗП інгібують цитопротекторну дію ПГ, що призводить до розвитку виразки шлунка.

Ульцерогенна дія стресу носить комплексний характер у механізми її розвитку залучені різні чинники, проте ключова роль належить катехоламінам [7]. Останні чинять вазоконстрикторну дію, зумовлюючи порушення кровоплину, ішемію слизової оболонки гастродуоденальної зони та, як наслідок, розвиток оксидативного стресу [9].

За умов виразки шлунка нітрогену оксид (NO), що синтезується конститутивними ізоформами NO-синтази (сNOS) здійснює такі захистні ефекти, як підтримання відповідного рівня кровоплину зокрема, зниження вазоконстрикції, спричиненої катехоламінами, регуляція моторики, активування синтезу протективних білків HSP70 [10]. Гіпоксія при стресі призводять до різкого зростання експресії індукційної NO-синтази (іNOS) що відповідає за продукцію значних кількостей NO, який за умов оксидативного стресу взаємодіє з активними радикалами кисню і служить джерелом таких радикалів, як нітрокисл (NO[•]), пероксинітрит (ONOO⁻) тощо, які посилюють ушкодження клітини.

Значення NO-синтазної системи за умов поєднання ульцерогенної дії НПЗП та адреналін-індукованого стресу у СОШ залишається недостатньо з'ясованим.

Мета роботи: дослідити вплив НПЗП різного генезу та механізму дії: неселективного інгібітора циклооксигенази (ЦОГ) – напроксену, H₂S-зв'язаного НПЗП АТВ-346, ЦОГ-2 селективного блокатора целекоксибу та інгібітора подвійної ЦОГ-2/5-ЛОГ активності, сполуки 2-аміно-5-(3,5-дитертбутил-4-гідроксибензиліден)-тіазол-4-одина (2A5DHT), яка за своєю структурою ідентична селективному блокатору ЦОГ-2/5-ЛОГ дарбуфелону на показники NO-синтазної системи в СОШ за умов адреналін-індукованого стресу (AIC) у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження виконано на 48 щурах згідно з міжнародними умовами проведення експериментів з лабораторними тваринами. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Щурів утримували на стандартному раціоні віварію, для проведення досліду тварин брали натще, забезпечували безперешкодний доступ до води.

Тварин було розподілено на 6 груп: 1) інтактні; 2) AIC, що моделювали шляхом інтраперитонеальним введенням адреналіну (у дозі 2 мг/кг) методом Н. І. Белостоцького [13]; 3) вплив напроксену на тлі AIC; 4) вплив H₂S-зв'язаного НПЗП АТВ-346 на тлі AIC; 5) вплив селективного ЦОГ-2 інгібітора целекоксибу при AIC; 6) вплив сполуки 2A5DHT, на тлі AIC. Усі досліджувані НПЗП вводили в дозі 10 мг/кг per oz за 30 хв до моделювання стресу. Забір матеріалу для досліджень проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

Для оцінки стану NO-синтазної (NOS) системи в гомогенатах СОШ визначали активність NO-синтаз

Зміни активності NO-синтаз та аргінази у СОШ та L-Аргініну у плазмі крові за умов впливу НПЗП та АІС

Групи тварин	NOS (нмоль/хв×г)	iNOS (нмоль/хв×г)	eNOS (нмоль/хв×г)	Аргіназа (мкмоль/хв×г)	L-Аргінін (мкг/мл)
Інтактні тварин	5,7±2,3	1,58±0,73	4,13±1,48	0,35±0,07	39,7±4,8
АІС	20,83±1,53 ^{##}	15,96±2,69 ^{##}	4,84±1,55	0,25±0,04 [#]	29,8±4,7 [#]
Напроксен+ АІС	9,64±0,91 ^{**}	4,03±0,69 ^{**}	5,61±0,3	0,26±0,05	36,2±5,0 [*]
АТВ-346+ АІС	10,15±1,73 ^{**}	6,54±2,37 ^{**}	3,62±2,55	0,26±0,11	42,7±4,4 [*]
Целекоксиб+ АІС	13,89±2,48 [*]	8,95±2,39 [*]	4,93±1,37	0,19±0,03 [*]	35,9±3,5 [*]
2А5ДНТ+ АІС	18,1±2,99	12,27±2,56	5,83±1,81	0,27±0,04	45±4,9 [*]

Примітка: * P<0,05, ** P<0,01 порівняно до показників ВІС; # P<0,05, ##P<0,01 порівняно з інтактними тваринами.

[3], та аргінази [8], у плазмі крові визначали концентрацію L-аргініну [1].

Оцінку площі та ступеня структурно-геморагічних змін СОШ проводили методом планіметрії [13]. Диференційно макроскопічно ураження СОШ оцінювали в балах: 1) наявність гіперемії – 2 бали; 2) наявність нальоту і дрібних крововиливів – 4 бали; 3) наявність нальоту та поверхневої ерозії – 6 балів; 4) глибока ерозія або кілька ерозій – 8 балів; 5) наявність виразки – 10 балів; 6) наявність виразки, ерозій, крововиливів – 12 балів.

Результати оброблено з використанням пакету Statistika 7,0 ANOVA з апостеріорним попарним порівнянням груп.

Результати досліджень та їх обговорення.

За умов норми активність загальної NOS становила $5,7 \pm 2,3$ нмоль/хв·г, активність iNOS – $1,58 \pm 0,73$ та eNOS – $4,13 \pm 1,48$, активність аргінази становила $0,35 \pm 0,07$ мкмоль/хв·г, а концентрація L-аргініну в плазмі крові – $39,7 \pm 4,8$ мкмоль/мл (табл.), що узгоджується з даними літератури про домінуючу регулюючу роль eNOS/NO за фізіологічних умов.

В експериментальних тварин під дією АІС розвивалися гострі структурно-геморагічні ураження (СГУ) СОШ, представлені глибокими ерозіями, виразками, крововиливами. Середня площа СГУ поверхні СОШ становила $42,2 \pm 3,1$ мм², індекс деструктивних ушкоджень – $12 \pm 0,4$ балів (рис.). За таких умов відбувалося різке зростання активності NO-синтаз порівняно з інтактними тваринами: загальна активність

NOS зростала в 3,6 разів (P<0,05), головним чином, за рахунок підвищення активності iNOS, що збільшувалась в 10 разів (P<0,001), тоді як активність eNOS проявляла лише тенденцію до зростання. При цьому активність аргінази знижувалась на 29% (P<0,05), а концентрація L-аргініну в плазмі крові зменшувалась на 25% (P<0,05) (табл.).

Введення напроксену на тлі АІС супроводжувалося тенденцією до зниження середньої площі СГУ поверхні СОШ до $31,5 \pm 3,9$ мм², та статистично достовірним зниженням індексу деструктивних ушкоджень (P<0,05). Неселективне інгібування ЦОГ напроксеном спричинювало зниження активності NOS удвічі (P<0,05) порівняно до показників при самостійному АІС, при цьому знижувалася активність iNOS у 4 рази, P<0,01. За таких умов активність аргінази залишалась значно нижчою, ніж у інтактних тварин і становила $0,26 \pm 0,05$ мкмоль/хв·г, тоді як рівень L-аргініну наближався до нормальних величин. Слід зазначити, що незважаючи на значне зниження активності iNOS, поєднання дії АІС та неселективного НПЗП супроводжувалося розвитком значних структурно-геморагічних ушкоджень, що свідчить про сумування ульцерогенних ефектів.

Введення H₂S-зв'язаного НПЗП АТВ-346 на тлі АІС проявляло цитопротекторну дію, що проявлялась у зниженні площі СГУ на 32% та індексу на 50%. Показники NO-синтазної системи за таких умов змінювались однонаправлено до дії напроксену: знижувалась активність NOS за рахунок iNOS, активність

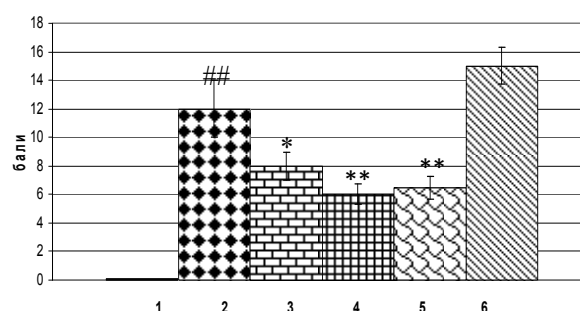
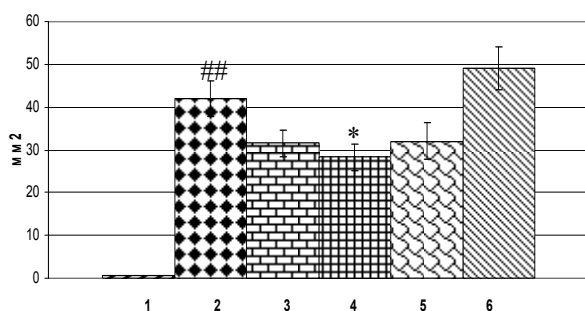


Рис. Площа (у мм²) та індекс СГУ СОШ щурів наступних груп: 1 – інтактні тварини; 2 – АІС; 3 – напроксен+ АІС; 4 – АТВ-346+ АІС; 5 – целекоксиб+ АІС; 6 – 2А5ДНТ+ ВІС. Примітка: * P<0,05, ** P<0,01 порівняно з показниками при ВІС; # P<0,05, ##P<0,01 порівняно з показниками інтактних тварин.

аргінази була на рівні дії напроксену при АІС. Така особливість впливу свідчить про домінуючий вплив базового НПЗП напроксену, з якого було синтезовано АТВ-346 на показники NO-синтазної системи, тоді як ефект H_2S за вказаних умов не проявлявся.

Введення селективного інгібітора ЦОГ-2 цеlexкоксибу на тлі АІС також супроводжувалося зниженням площі СГУ, проте у меншій мірі порівняно до дії АТВ-346. Одночасно відбувалося зниження активності NOS та iNOS, проте ці зміни були менш виражені, порівняно до впливу напроксену чи АТВ-346.

Подвійне ЦОГ-2/5-ЛОГ інгібування сполукою 2A5DHT супроводжувалося потенціюванням ульцерогенної дії адреналіну і посиленням СГУ у СОШ. Площа СГУ зростала на 17%, а індекс на 25% порівняно до показників при АІС. За таких умов активність NO-синтаз та аргінази залишалась на рівні АІС.

Аналізуючи отримані результати, слід відзначити наступне. Стрес займає чільні позиції у переліку факторів, що зумовлюють розвиток виразкової хвороби шлунка у людей [6]. Одним із основних проявів ульцерогенної дії стресу є порушення тону судин внаслідок ендотеліальної дисфункції, яка, в свою чергу, характеризується збільшенням продукції NO та зростанням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення [9].

У наших дослідженнях показано, що за умов норми домінує активність cNOS, тоді як введення адреналіну зумовлює значну активацію iNOS при зниженні активності аргінази. Таким чином, можна стверджувати, метаболізм L-аргініну за умов АІС у СОШ зміщується в бік оксидативного метаболізму.

Використання НПЗП за умов стресу може призвести до сумування ульцерогенних ефектів цих двох чинників виразкоутворення. НПЗП найчастіше застосовують для лікування захворювань опорно-рухової системи. У зв'язку з хронічним перебігом захворювань більшість пацієнтів регулярно приймають НПЗП, при цьому близько 2/3 всіх випадків їх застосування – самолікування. У цілому світі НПЗП приймають понад 300 млн. осіб [5], причому у 10-20% пацієнтів, що приймають ці засоби розвивається виразкова хвороба [2]. Механізм гастротоксичної дії традиційних НПЗП, до яких належить напроксен, полягає у неселективному інгібуванні активності ЦОГ і, як наслідок, блокуванні синтезу ПГ. У наших дослідженнях використання напроксену на тлі АІС супроводжувалося інгібуванням обидвох ізоформ NOS та активуванням активності аргінази. Отримані дані доводять існування тісного взаємозв'язку між системами ЦОГ/ПГ та NOS/NO, показаного у попередніх роботах [12].

Нещодавніми дослідженнями показано цитопротективні властивості H_2S у травному тракті. Останній у фізіологічних концентраціях бере активну участь у механізмах захисту слизової оболонки шлунка від факторів агресії, діючи як вазодилататор, нейромодулятор та антиоксидант [15]. Виявлено, що введення НПЗП супроводжується інгібуванням синтезу H_2S , внаслідок чого його цитопротекторні властивості

нівелюються, що може бути однією з причин розвитку гастропатій при вживанні НПЗП. Тому перспективним напрямком у пошуку нових протизапальних засобів на сьогодні є створення НПЗП, ковалентно зв'язаних з H_2S . Найкраще описаним із існуючих нині H_2S -зв'язаних НПЗП є АТВ-346, що було створено на основі напроксену. Проте, проведеними нами дослідженнями було показано домінуючий вплив базової молекули напроксену при дії АТВ-346 на тлі АІС на показники NO-синтазної системи. Очевидно, за таких умов H_2S , вивільнений із АТВ-346, використовувався на здійснення цитопротекторних ефектів, не пов'язаних з функціонуванням NO-синтазної системи, які в кінцевому результаті супроводжуються зниженням площі та індексу СГУ.

Популярними нині НПЗП є коксиби, які було створено з метою запобігання гастротоксичної дії. Вони з високою селективністю інгібують ЦОГ-2 і, як наслідок, фізіологічні ефекти ПГ, синтезованих конститутивною ізоформою ЦОГ-1 зберігаються. У наших дослідженнях показано, що введення цеlexкоксибу на тлі АІС супроводжувалося зниженням активності iNOS майже удвічі, тобто значно меншою мірою, ніж при використанні напроксену. При цьому використання цеlexкоксибу супроводжувалося тенденцією до зменшення площі СГУ, спричинених введенням адреналіну.

Іншими представниками НПЗП нової генерації є сполуки, що одночасно інгібують циклооксигеназний та ліпооксигеназний (ЛОГ) шляхи обміну арахідонової кислоти. Із таких інгібіторів подвійної ЦОГ/ЛОГ дії нами було обрано сполуку 2A5DHT, структурний аналог дарбуфелону, препарату, що у попередніх дослідженнях добре зарекомендував себе у якості протизапального засобу, позбавленого побічних ефектів [11]. Проте у наших дослідженнях на моделі АІС у СОШ щурів 2A5DHT потенціював ульцерогенний вплив адреналіну, зумовлюючи зростання площі та індексу структурно-геморагічних ушкоджень. При цьому активність NOS та аргінази залишалась на рівні показників при АІС.

Висновки

1. Адреналін-індукований стрес у щурів зумовлює розвитком гострих СГУ поверхні СОШ і супроводжується значним підвищенням активності iNOS при одночасному зниженні активності аргінази, що свідчить про зміщення обміну L-аргініну в бік оксидативного метаболізму.

2. Неселективне інгібування синтезу ПГ за умов використання НПЗП напроксену на тлі АІС у щурів спричинює значне зниження активності iNOS в СОШ при практично незмінній активності аргінази. Отримані дані доводять існування тісного взаємозв'язку між системами ЦОГ/ПГ та NOS/NO.

3. Введення H_2S -зв'язаного НПЗП АТВ-346 на тлі АІС у щурів зумовлює зміни NO-синтазної системи практично ідентичні до таких при введенні напроксену, що доводить домінуючий вплив базової молекули. При цьому спостерігається цитопротек-

торна дія H_2S , що проявляється в зниженні площі та індексу СГУ.

4. Селективне інгібування ЦОГ-2 целекоксибом супроводжувалось зниженням активності iNOS у слизовій оболонці шлунка майже удвічі порівняно до показників при введенні адреналіну.

5. Введення інгібітора подвійного ЦОГ/ЛОГ інгібування 2A5DHT потенціувало розвиток СГУ

поверхні СОШ викликаних введенням адреналіну. При цьому показники NO-синтази залишались практично на рівні АІС.

Перспективи подальших досліджень. З'ясувати механізми впливу H_2S на процеси цитопротекції у СОШ. Дослідити зміни експресії NOS за умов поєднання АІС та дії різних НПЗП.

Література

1. Алейникова Т. Л. Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т. Л. Алейникова, Г. В. Рубцова. – М. : Высшая школа. – 1988. – 239 с.
2. Скляр О. Я. Нестероїдні протизапальні засоби, механізми їх дії, особливості застосування / О. Я Скляр, І. С. Фоменко // Практична медицина. – 2007. – Т. XIV, №3. – С. 123 – 132.
3. Сумбаев В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. – 2000. – №3. – С. 3–7.
4. Тимурбулатов М. А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М. А. Тимурбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – №4. – С. 209–211.
5. Шатило В. Б. Особливості застосування нестероїдних протизапальних препаратів у людей літнього віку / В. Б. Шатило, Л. А. Стаднюк, Е. О. Асанов, В. Ю. Приходько // Мистецтво Лікування. – 2010. – №2. – С. 14 – 19.
6. Alhazzani W. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence / W. Alhazzani, M. Alshahrani, P. Moayyedi, R. Jaeschke // Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. – 2012. – №3. – P. 107-114.
7. Bhatia V. Stress and the gastrointestinal tract / V. Bhatia, R. Tandon / Journal of gastroenterology and hepatology. – 2005. – №20. – P. 332-339.
8. Geyer J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – 39, №2. – P. 412-417.
9. Kwiecien S. Interaction between selective cyclooxygenase inhibitors and capsaicin sensitive afferent sensory nerves in pathogenesis of stress-induced gastric lesions. Role of oxidative stress / S. Kwiecien, P. C. Konturek, Z. Sliwowski [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2012. – 63, №2. – P. 143–151.
10. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract / A. Lanas // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – 10, №2. – P. 4.
11. Martel-Pelletier J. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX, selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs / J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse, P. Reboul // Ann Rheum Dis. – 2003. – №62. – P. 501–509.
12. Mollace V. Modulation of Prostaglandin Biosynthesis by Nitric Oxide and Nitric Oxide Donors / V. Mollace, C. Muscoli, E. Masini [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2005. – №57. – P. 217-252.
13. Nasadyuk C. Thymohexin exhibits cytoprotective effect in experimental gastric lesions in rats both through the inhibition of inducible nitric oxide synthase and reduction of oxidative mucosal damage / C. Nasadyuk, A. Sklyarov // Regulatory Peptides. – 2013. – №180. – P. 50–57.
14. Takeuchi K. Prostaglandin EP Receptors Involved in Modulating Gastrointestinal Mucosal Integrity / K. Takeuchi, Sh. Kato, K. Amagase // J. Pharmacol. Sci. – 2010. – №114. – P. 248 – 261.
15. Wallace J. L. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats / J. L. Wallace, M. Dickey, W. McKnight, G. M. Martin / The FASEB Journal. – 2007. – №21. – P. 4070-4076.

УДК 612.015.113:[2.32 – 018.25:615.276]

ВИВЧЕННЯ РОЛІ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ТЛІ АДРЕНАЛІН-ІНДУКОВАНОГО СТРЕСУ

Фоменко І. С., Бондарчук Т. І., Білецька Л. П., Панасюк Н. Б., Скляр О. Я.

Резюме. У досліджах на щурах, яким вводили адреналін у дозі 2 мг/кг з метою моделювання експериментальної виразки шлунка, вивчено вплив нестероїдних протизапальних препаратів різного генезу на морфологічний стан слизової оболонки шлунка та зміни показників NO-синтази системи. Показано, що введення неселективного інгібітора циклооксигенази – напроксену на тлі адреналін-індукованого стресу у щурів не потенціувало розвиток структурно-геморагічних уражень слизової оболонки шлунка, проте активність обидвох ізоформ (індуцибельної та конститутивної) NOS знижувалась. Доведено переваги використання H_2S -зв'язаного нестероїдного протизапального препарату АТВ-346, оскільки останній за умов адреналін-індукованого стресу демонстрував знижену гастротоксичність. Проте, показники NO-синтази системи за умов його впливу свідчать про домінуючий вплив базової молекули (напроксену) у регуляції функціонування NO-синтази. Селективне інгібування ЦОГ-2 целекоксибом супроводжувалось зниженням активності iNOS у слизовій оболонці шлунка майже удвічі порівняно до показників при введенні адреналіну. Введення інгібітора подвійної ЦОГ/ЛОГ дії, сполуки 2A5DHT, потенціувало ульцерогенний вплив адреналіну.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, стрес, нітрогену оксид, слизова оболонка шлунку

УДК 612.015.113:[2.32 – 018.25:615.276]

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АДРЕНАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОМ СТРЕССЕ

Фоменко И. С., Бондарчук Т. И., Билецкая Л. П., Панасюк Н. Б., Скляр А. Я.

Резюме. В опытах на крысах, которым вводили адреналин в дозе 2 мг/кг с целью моделирования экспериментальной язвы желудка, изучено влияние нестероидных противовоспалительных препаратов разного генеза на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка и показатели NO-синтазной системы. Показано, что введение крысам неселективного ингибитора циклооксигеназы – напроксена на фоне адреналин-индуцированного стресса не потенцирует развитие структурно-геморрагических повреждений слизистой оболочки желудка, но снижает активность обеих изоформ (индуцибельной и конститутивной) NOS. В работе обоснованы преимущества использования H₂S-связанного нестероидного противовоспалительного препарата АТВ-346, так как в условиях адреналин-индуцированного стресса он продемонстрировал низкую гастротоксичность, тем не менее показатели NO-синтазной системы в условиях его действия свидетельствуют о доминирующем влиянии базовой молекулы (напроксена) в регуляции функционирования NO-синтаз. Селективное ингибирование ЦОГ-2 цеlexоксибом сопровождалось снижением активности iNOS в слизистой оболочке желудка по сравнению с показателями при введении адреналина. Введение ингибитора двойного (ЦОГ/ЛОГ) действия – соединения 2A5DHT потенцировало ulcerогенное влияние адреналина.

Ключевые слова: Нестероидные противовоспалительные препараты, стресс, оксид азота, слизистая оболочка желудка.

UDC 612.015.113:[2.32 – 018.25:615.276]

Study of the NO-synthase System Role in Gastric Mucosa of Rats under Conditions of the Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Epinephrine-Induced Stress

Fomenko I. S., Bondarchuk T. I., Biletska L. P., Panasyuk N. B., Sklyarov A. Ya.

Summary. Major detrimental effects on gastric mucosa are exerted by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and stress. The most important of effects of NSAIDs are mediated principally by suppressing PG synthesis through inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzymes. Besides NSAIDs, another factor contributing to damage of the gastric mucosa is acute emotional stress. Stress is accompanied by gastric vasoconstriction, leading to focal ischemia, hypoxia, oxidative stress and thereby leading to formation of gastric lesions.

The mechanisms involved in the pathogenesis of NSAID- and stress-induced ulcers are well studied. However, it is unknown what would happen to mechanisms of gastric defence and healing when the use of NSAIDs is accompanied by acute stress. For this reason, the purpose of our study was to explore effects of different NSAIDs (conventional – naproxen, selective COX-2 inhibitor – celecoxib, H₂S-releasing – ATB-346 and dual COX/LOX inhibitor compound 2-amino-5-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzylidene)-thiazol-4-one-2A5DHT, which is the active substance of darbufelone) in experimental epinephrine-induced gastric lesions in rats, and to determine the role of nitric oxide (NO) system in ulcerogenesis and gastroprotection in rats.

Epinephrine (EPN) was administered by intraperitoneally at a dose 2 mg/kg to induce gastric damage. In the gastric mucosa were determined: area and degree of destructive changes, alterations in activity of NO-synthases (NOS) and arginase, the content of L-arginine in blood plasma.

EPN-induced stress was accompanied by abundant mucosal lesions of the gastric mucosa of rats. The mean area of EPN-induced gastric lesions was 42.2 ± 3.1 mm². Pretreatment with naproxen or celecoxib did not significantly decrease the area of damage, but did reduce the gastric damage score. Administration of ATB-346 significantly decreased both the damage area and the damage score (p < 0.05). Pretreatment with 2A5DHT exacerbated gastric mucosal injury. The development of the EPN-induced gastric lesions in rats was accompanied by the sharp rise of the total NOS activity in gastric mucosa, which increased 3.6-fold (p < 0.05), mainly due to the 10-fold increase of iNOS activity (p < 0.001), whereas cNOS activity showed the tendency to increase as compared to the control group. Concomitantly, L-arginine concentration in blood plasma decreased for 25% (p < 0.05). Activity of arginase in gastric mucosa decreased for 29%. Administration of naproxen prior to EPN reduced indices of NO-synthase system in gastric mucosa as compared to EPN alone: NOS activity is ~50% lower mainly due to inhibition of iNOS (it decreased almost ~75%, P < 0.01). The L-arginine level in blood was practically normal. Similar tendency towards changes of NO-system parameters was noticed in ATB-346 administration prior EPN. Parameters of NO-synthase system under condition of 2A5DHT action didn't change significantly in comparison with the action of EPN alone.

Thus, administration of most of studied NSAIDs (naproxen, ATB-346, celecoxib) under conditions of EPN-induced stress resulted in similar effects, manifested by the decrease of area and score of gastric damage, as well as activity of NOS. In contrast dual acting COX-2/5-LOX inhibitor 2A5DHT exacerbated ulcerogenic action of EPN in gastric mucosa of rats, accompanied by sharp increase of area of destructive damage.

Key words NSAIDs, stress, nitric oxide, gastric mucosa.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Статья надійшла 15.08.2013 р.