

DOI: 10.21802/artm.2021.2.18.44.
УДК 612.015.33:612.34:616.379-008.64

НІТРОЗО-ОКСИДАТИВНІ ПРОЦЕСИ В ОРГАНАХ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ДІЇ L-АРГІНІНУ ТА АМІНОГУАНІДИНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О.І. Децик¹, О.Б. Панчишин², І.С. Фоменко³, Т.І. Бондарчук⁴, П.О. Склярів⁵, Х.М. Ільницька⁶, Н.В. Денисенко⁷, О.Я. Склярів⁸

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра біологічної хімії, м. Львів, Україна,

¹ORCID ID: 0000-0002-0167-1928, ²ORCID ID: 0000-0001-5556-8187,

³ORCID ID: 0000-0002-5479-0525, ⁴ORCID ID: 0000-0001-6874-7205,

⁵ORCID ID: 0000-0002-1814-2459, ⁶ORCID ID: 0000-0002-7674-6154,

⁷ORCID ID: 0000-0003-1065-1643, ⁸ORCID ID: 0000-0002-9106-5058,

e-mail: o.y.sklyarov@gmail.com

Резюме. Мета: вивчити зміни активності NO-синтаз, процесів ліпопероксидації у слизовій та м'язових оболонках шлунка, товстої кишки та тканині підшлункової залози за умов введення L-аргініну або аміногуанідину при стрептозотин-індукованому цукровому діабеті.

Матеріали і методи. Цукровий діабет шурам моделювали шляхом введення стрептозотину, на тлі дії якого вводили L-аргінін або аміногуанідин. У слизових і м'язових оболонках шлунка та товстої кишки, тканині підшлункової залози визначали активність NO-синтаз, аргінази, каталази, супероксиддисмути, вміст нітрит-аніону і ТБК-активних продуктів. В плазмі крові визначали активність α -амілази та концентрацію глюкози.

Результати. Введення стрептозотину зумовлювало зростання активності індукційної NO-синтази концентрації нітрит-аніону, ТБК-активних продуктів, зниження активності конститутивної NO-синтази. Введення L-аргініну на тлі експериментального діабету призводило до зниження концентрації глюкози та зростання рівня L-аргініну в плазмі крові, зниження концентрації ТБК-активних продуктів, нітрит-аніону, активності індукційної NO-синтази в органах травної системи. Введення аміногуанідину за умов впливу стрептозотину зумовлювало зниження продукції нітроген оксиду за рахунок інгібування активності iNOS, зменшення вмісту ТБК-активних продуктів та активності ферментів антиоксидантної системи.

Висновки. Введення шурам L-аргініну при стрептозотин-індукованому діабеті проявляє цитопротективний ефект за рахунок впливу на NO-синтазну систему. Інгібування iNOS аміногуанідном зумовлює зниження вмісту нітроген оксиду, ТБК-активних продуктів та активності ферментів антиоксидантної системи.

Ключові слова: стрептозотин-індукований діабет, нітроген оксид, аміногуанідин, L-аргінін.

Вступ і обґрунтування дослідження. Враховуючи те, що нітроген оксид (NO), який синтезується конститутивними ізоформами NO-синтази (cNOS) органів травного тракту включається у регуляторні механізми секреції (шлункових та кишкових залоз, а також підшлункової залози), підтримання структури та функцій слизового бар'єру, регуляції процесів міжклітинної інтеграції, модуляції передачі нервових сигналів у неадренергічних нехолінергічних нейронах, впливу на стан мікробіоценозу та моторну активність шлунка та кишки, його роль за умов експериментального діабету підлягає поглибленій оцінці [1].

Метаболічні зміни при цукровому діабеті (ЦД) зумовлені не лише гіперглікемією, але й активацією нітрито-оксидативних процесів та індукцією запальних процесів за участі цитокінів (IL-1 β , IL-10, ФНП- α) і прозапальних ферментів індукційної NO-синтази (iNOS), циклооксигенази-2, 5-ліпооксигенази в органах травної системи [2]. Розуміння біохімічних механізмів, що призводять до

вищевказаних змін, може лежати в основі підходів до ефективної корекції метаболізму при ЦД. Зокрема, важливі дослідження стосуються вивчення донорів та інгібіторів NO-синтазної системи. L-аргінін, будучи субстратом для синтезу NO, проявляє антиоксидантні та антирадикальні властивості, знижує перекисне окиснення ліпідів та утворення супероксидрадикалу при різних патологічних станах, впливає на рівень глюкози в крові та синтез інсуліну [3]. Аміногуанідин, що застосовують у якості інгібітора iNOS, гальмує неферментативне глікозилювання, знижує рівень оксидативного стресу, попереджаючи посттрансляційне нітрозилування і окиснювальну модифікацію білків, нормалізує фізіологічний рівень нітрогену оксиду, підвищує рівень глюкози у крові [4, 5].

Мета дослідження. Дослідити зміни активності NO-синтаз, процесів ліпопероксидації у слизовій та м'язових оболонках шлунка, товстої кишки (СОШ, МОШ, СОТК, МОТК) та тканині підшлункової залози, концентрації L-аргініну та

активності панкреатичної α -амілази у крові за умов введення L-аргініну або аміногуанідину при стрептозотозин-індукованому діабеті (СІД).

Матеріали і методи. Дослідження проведенні на 48 білих щурах масою 100-150 г і виконанні згідно з правилами, передбаченими Європейською Комісією по нагляду за проведенням лабораторних дослідів за участю експериментальних тварин. Було проведено 4 серії досліджень: перша – контрольна група тварини, яким вводили відповідний об'єм фізіологічного розчину; друга – тварини з експериментальним цукровим діабетом, який індукували шляхом введення стрептозотозину у дозі 60 мг/кг/доба інтраперітонеально (концентрація глюкози у крові становила більше 14 ммоль/л); 3 – тварини з ЦД, яким упродовж двох тижнів внутрішньочеревинно в дозі 300 мг/кг вводили L-аргінін [6]; 4 – тварини з ЦД, яким упродовж двох тижнів внутрішньочеревинно вводили селективний інгібітор індукційної NO-синтази (iNOS) аміногуанідин [7] в дозі 20 мг/кг. L-аргінін та аміногуанідин вводили 14 днів після формування у тварин стрептозотозин-індукованого діабету (СІД). На 28-й день досліджень під уретаном знечуленням (1,1 мг/кг) тварин декапітували, виділяли та гомогенізували слизову оболонку шлунка (СОШ), м'язову оболонку шлунка (МОШ), слизову оболонку товстої кишки (СОТК), м'язову оболонку товстої кишки (МОТК) та тканину підшлункової залози (ТПЗ).

У СОШ, МОШ, СОТК, МОТК і ТПЗ активність cNOS та iNOS визначали за методом Сумбасва [8], активність аргінази за методом R. Davis [1968], вміст нітрит-аніону за допомогою реактиву Гріса [9]. Процеси ліпопероксидації оцінювали за визначенням вмісту ТБК-активних продуктів [10], визначали активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази [2]. У плазмі крові визначали концентрацією L-аргініну та активність панкреатичної α -амілази за допомогою кінетичного методу, використовуючи набір фірми «Pliva – Lachema Diagnostika» (Чехія).

Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення ANOVA з визначенням t-критерію Стьюдента. Статистично достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Після введення стрептозотозину на 14 день відзначено зростання рівня глюкози у крові більш, ніж учетверо ($p < 0,01$) (рис. 1). СІД зумовлював наступні зміни показників NO-синтазної системи в СОШ: підвищення рівня активності iNOS на 87% ($p < 0,05$); зростання концентрації нітрит-аніону на 23% ($p < 0,05$); зниження активності cNOS зменшувалась на 50% ($p < 0,05$), тенденцію до зниження активності аргінази. У ТПЗ: зростав рівень активності iNOS у 3,2 рази ($p < 0,01$), вміст нітрит-аніону – на 26% ($p < 0,05$); активність аргінази знижувалась на 35% ($p < 0,05$). У гомогенатах СОТК рівень активності iNOS зростав на 58% ($p < 0,05$), концентрація нітрит-аніону – на 19% ($p < 0,05$), тоді як активність cNOS зменшилась на 70% ($p < 0,05$). Вміст L-аргініну у плазмі крові зменшився на 32% ($p < 0,05$).

За умов СІД зростав вміст ТБК-активних продуктів (табл. 1): у СОШ на 22% ($p < 0,05$), у ТПШ – на 20%, у СОТК – на 38% ($p < 0,05$), порівняно з показниками групи контрольних тварин.

Отже, розвиток СІД викликав зростання рівня активності iNOS та продукції нітрит-аніону, вмісту ТБК-активних продуктів, тоді як активність cNOS та аргінази зменшувались у гомогенатах СОШ, СОТК та ТПЗ. У плазмі крові при цьому вміст L-аргініну і активність панкреатичної α -амілази зменшувались.

Серед ключових порушень функціонування органів травної системи за умов СІД є виражене зниження моторно-евакуаторної функції. Нами показано, що, у тварин з СІД маса вмісту шлунка зростала у 7,5 рази ($p < 0,01$), маса вмісту товстої кишки у 19 разів ($p < 0,01$).

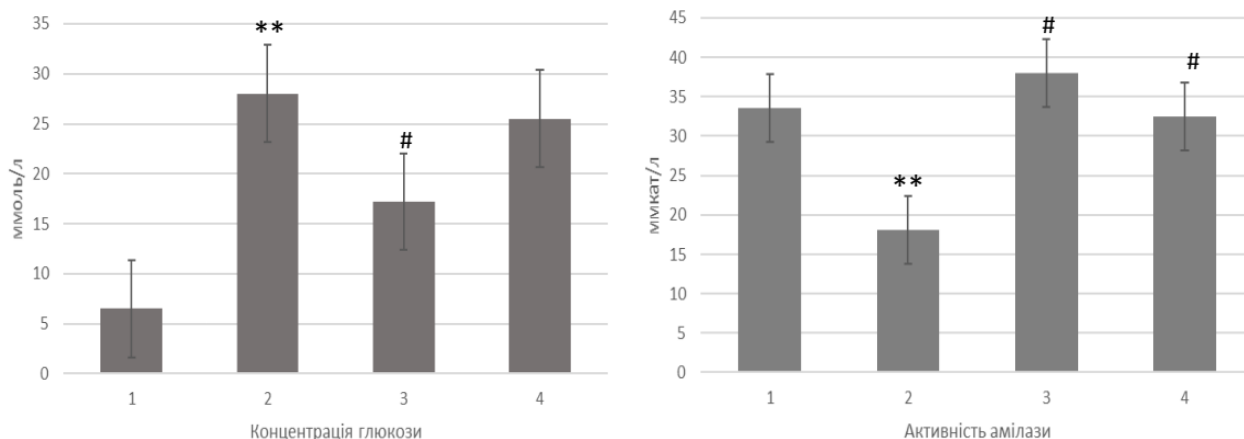


Рис. 1. Концентрація глюкози та активність панкреатичної α -амілази в плазмі крові щурів: 1 – контроль, 2 – СІД, 3 – СІД + L-Arg, 4 – СІД + аміногуанідин.

Примітки: ** - $p < 0,01$, порівняно з показниками контрольної групи тварин; # - $p < 0,05$, порівняно з показниками у тварин із СІД.

Таблиця 1

Концентрація ТБК-активних продуктів, активність ензимів антиоксидантного захисту (СОД, каталази) за умов введення L-аргініну та блокування iNOS аміногуанідином у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом

Групи тварин	Тканина	ТБК-АП, мкмоль/г	СОД, мкмоль/хв·мг білка	Каталаза, мкмоль/хв·мг білка
Контроль	Слизова оболонка шлунка	218±7,8	8,8 ±1,35	0,28±0,03
СІД		266, 6±16,2*	31±4,1*	0,4±0,03
L-аргінін + СІД		232,1±10,3#	21,7±2,6#	0,32±0,02
Аміногуанідин + СІД		238,2±14,9#	20,3±1,32#	0,34±0,02
Контроль	Тканина підшлун- кової залози	423,7±15,94	25,4±3,40	0,473±0,04
СІД		506,8±30,8	31,2±4,66	0,553±0,01
L-аргінін + СІД		437,1±23,8	25,20±5,32	0,468±0,02
Аміногуанідин + СІД		451,0±15,1	27,15±3,97	0,491±0,03
Контроль	Слизова оболонка товстої кишки	244,9±7,6	17,2±1,84	0,32±0,02
СІД		338,1±29*	24, 1±1,7*	0,3±0,01
L-аргінін + СІД		253,4±15,5#	19±2,2#	0,31±0,02
Аміногуанідин + СІД		279,3±19#	18,8±2,1#	0,3±0,01

Примітки: * - p <0,05 порівняно з показниками контрольної групи; ** - p <0,05 порівняно з показниками при цукровому діабеті. Результати представлені M±m, n=6-8.

У зниженні тонузу гладких м'язів та зменшенні моторної активності за умов СІГ значне місце займає різке підвищення активності iNOS у МОШ – у 2,3 рази (p<0,05) та МОТК – у 2,8 рази

(p<0,05), що призводило до підвищення продукції нітриг-аніона у МОШ на 31 % (p<0,05) та у МОТК на 27 % (p<0,05), одночасно відзначено зниження активності аргінази (табл. 2).

Таблиця 2

Зміни активності NO-синтаз та вмісту нітроген оксиду у слизових і м'язових оболонках шлунка, товстої кишки, тканині підшлункової за умов введення L-аргініну та інгібування iNOS аміногуанідином у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом

Групи тварин	Тканина	Аргіназа, мкмоль сечовини/ хв·мг білка	eNOS, нмоль/хв·мг	iNOS, нмоль/хв·мг	Нітриг-аніон, мкмоль/г
Контроль	Слизова оболонка шлунка	0,35±0,07	0,46±0,03	0,18±0,06	17, 8±1,7
СІД		0,19±0,02	0,23±0,08*	0,60±0,14*	21,8±1,1*
L-аргінін + СІД		0, 27±0,03	0,18±0,05	0,47±0,15	19,6±1,5
Аміногуанідин + СІД		0, 26±0,07	0,18±0,02	0,4±0,04	21±1,1
Контроль	М'язова оболонка шлунка	0,29±0,04	0,37±0,1	0,16±0,04	15,1±1,3
СІД		0,10±0,01*	0,29±0,09	0,38±0,07*	19,8±1,2*
L-аргінін + СІД		0, 18±0,02	0,25±0,03	0,36±0,09	20,3±2,7
Аміногуанідин + СІД		0, 15±0,01	0,29±0,04	0,24±0,05	18,2±1,2
Контроль	Тканина підшлунков ої залози (ПЗ)	0,37±0,03	0,56±0,08	0,14±0,04	17,8±0,83
СІД		0,24±0,04*	0,43±0,06	0,93±0,09*	22,4±1,1*
L-аргінін + СІД		0,32±0,06#	0,34±0,06	0,48±0,06	20,2±1,16
Аміногуанідин + СІД		0,25±0,04	0,34±0,06	0,49±0,07#	20,3±1,11
Контроль	Слизова оболонка товстої кишки	0,32±0,05	0,53±0,11	0,24±0,08	17,1±1,1
СІД		0, 16±0,01*	0,16±0,05	0,38±0,05	20,3±1,25*
L-аргінін + СІД		0, 28±0,04	0,24±0,08	0,37±0,05	19,8±1,8
Аміногуанідин + СІД		0,25±0,04	0,32±0,09	0,35±0,05	17,7±1,8
Контроль	М'язова оболонка товстої кишки	0,32±0,05	0,31±0,08	0,17±0,04	16,9±1,4
СІД		0,08±0,01*	0,24±0,09	0,48±0,09*	21,5±1,5*
L-аргінін + СІД		0,16±0,02	0,17±0,06	0,43±0,1	18,8±1,3
Аміногуанідин + СІД		0,14±0,01	0,17±0,09	0,31±0,06#	19,1±1,2

Примітки: * - p <0,05 порівняно з показниками контрольної групи; # - p <0,05 у порівняно з показниками при цукровому діабеті. Результати представлені M±m, n=6-8.

Гіперглікемія викликає посилення процесів ПОЛ та зростання вмісту ТБК-активних продуктів у різних клітинах, що є наслідком чисельних змін: аутоокиснення глюкози, зростання активності iNOS та циклооксигенази, утворення активних форм кисню ксантинооксидазою, НАДФН-оксидазою нейтрофілів, порушення у електронотранспортному ланцюзі мітохондрій у моноцитах, епітеліоцитах та ендотеліоцитах, окисної модифікації амінокислот. При цьому внаслідок взаємодії супероксид-аніону з нітрогену оксидом утворюється пероксинітрит, що викликає зміни у функціонуванні сигнальних та метаболічних шляхів, активується поліольний та гексозамінний шляхи метаболізму глюкози, накопичуються продукти глікозилювання та активується протеїнкіназа С [11].

Патохімічні зміни у клітинах травних залоз за умов СІД викликають зниження базальної та стимульованої гістаміном секреції кислоти шлунковими залозами [12], активності α -амілази в крові, у кишці порушується слизовий бар'єр та мікробіоценоз [13], зменшується рівень кровоплину у слизовій оболонці.

Введення L-аргініну на тлі СІД викликало зниження активності iNOS у СОШ на 22% ($p > 0,05$) та ТПЗ – на 48% ($p < 0,05$), тоді як вміст ТБК-активних продуктів зменшувався у СОШ на 11% ($p < 0,05$), ТПЗ – на 14% ($p > 0,05$), СОТК – на 25% ($p < 0,05$), у МОШ – повертався до вихідних значень, у МОТК – знижувався на 15% ($p < 0,05$) (див. табл. 1, 2). При цьому концентрація глюкози знижувалась на 40% ($p < 0,05$), активність панкреатичної α -амілази в плазмі крові зростала у 2,1 рази, $p < 0,05$ (див. рис.1), концентрація L-аргініну у плазмі крові проявляла тенденцію до зростання. Отже, L-аргінін виражено знижував активність iNOS у СОШ та ТПЗ, одночасно відзначено зниження рівня процесів ліпопероксидації, що проявлялось зниженням концентрації ТБК-активних продуктів та активності СОД у досліджуваних органах травної системи.

Введення аміногуанідину на тлі СІД знижувало активність iNOS у СОШ на 33% ($p < 0,05$), у МОШ – на 36% ($p < 0,05$), МОТК – на 35% ($p < 0,05$) та ТПЗ – на 37% ($p < 0,05$). При цьому вміст ТБК-активних продуктів знижувався у СОШ на 11% ($p < 0,05$), ТПЗ – на 11% ($p > 0,05$), у СОТК – на 17% ($p < 0,05$), у МОШ – повертався до вихідного рівня, у МОТК – знижувався на 24% ($p < 0,05$) (див. табл. 1, 2); рівень глюкози достовірно не змінювався, активність панкреатичної α -амілази зростала у 1,8 рази, $p < 0,05$ (див. рис. 1). Таким чином, дія аміногуанідину інгібує активність iNOS у середньому на 35% та не впливає на рівень глюкози.

Позитивний вплив L-аргініну за умов цукрового діабету у органах травної системи пов'язаний зі зниженням оксидативних процесів та продукцією супероксидного радикалу, активності iNOS, підвищенням активності СОД та каталази, підвищенням утворення поліамінів, стимулюванням секреції інсуліну панкреатичними β -клітинами, зниженням рівня глюкози у крові, посиленням транспортування глюкози та засвоєння її клітинами, сприянням відновленню моторики.

Наші результати та дані літератури свідчать, що інгібування активності iNOS аміногуанідином проявляє протекторну дію за умов експериментального діабету у органах травної системи не тільки за участі зниження продукції нітроген оксиду, утворення перексинітриту та зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, а також шляхом зниження посттрансляційного нітрозилювання білків, утворення кінцевих продуктів глікації, виділення трансформуючого фактора росту β , фактора росту тромбоцитів, відновлення рівноваги між про- та антиоксидантними процесами [14, 15].

Висновки. Введення L-аргініну за умов моделювання СІД чинило цитопротективний ефект, що проявлялось зниженням концентрації глюкози та зростанням рівня L-аргініну в плазмі крові, зниженням концентрації ТБК-активних продуктів та нітрит-аніону й активності індукційної синтази та зростанням активності аргінази у органах травної системи. Введення тваринам з СІД аміногуанідину зумовлювало зниження продукції нітроген оксиду за рахунок інгібування активності iNOS, зменшення вмісту ТБК-активних продуктів та активності ензимів антиоксидантної системи в досліджуваних органах травлення. Таким чином, моделювання NO-синтазної системи за участі субстратів та інгібіторів може суттєво нормалізувати метаболічні зміни в органах травлення, зумовлені розвитком експериментального стрептозототинового діабету у щурів.

References:

1. Gantner BN, LaFond KM, Bonini MG. Nitric oxide in cellular adaptation and disease. *Redox Biology*. 2020;34:1-10 [101550]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101550>
2. Detsyk OI, Fomenko IS, Skliarov OIa. Aktyvnist NO-syntaz, vmist nitrohenu oksydu ta protsesy lipoperoksydatsii u shlunku ta tovstii kyshtsi za umov streptozototsyn indukovanoi hiperhlikemii. *Ekspyrymentalna fiziolohiia ta biokhimiia*. 2011; 3(55):7-12.
3. Lundberg JO, Weitzberg E. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract. *Gut*. 2013; 62(4):616-29.
4. Panchyshyn OB, Panasiuk NB, Biletska LP, Skliarov OIa. Zminy aktyvnosti NO – syntaz ta arhinazy u tkanyi pidshlunkovoi zalozy pry vvedenni L – arhininu abo aminohuanidynu za umov streptozototsyn – indukovanoi hiperhlikemii. *Tavriyskiy medyko – biolohichniy visnyk*. 2012; 15(3):260-2.
5. Lima TFO, Costa MC, Figueiredo ID, et al. Curcumin, alone or in combination with aminoguanidine, increases antioxidant defenses and glycation product detoxification in streptozotocin-diabetic rats: a therapeutic strategy to mitigate glycoxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; May, 20; 2020:1036360. doi: 10.1155/2020/1036360
6. Ali N, Jafri A, Sopi R, et al. Role of Arginase in Impairing Relaxation of Lung Parenchyma of Hyperoxia-Exposed Neonatal Rats. *Neonatology*. 2011; 23(101):106-15.

7. Guimaraes P, Oliveira P, Oliveira A, et al. Effects of induced diabetes and the administration of aminoguanidine in the biomechanical retention of implants: a study in rats. *J. Periodontal Res.* 2011; 46(6):961-6.
8. Sumbaev VV, Yasynskaia YM. Vlyanye DDT na aktyvnost syntazy oksyda azota v pecheny, lehkykh i holovnom mozhe krysa. *Sovr. probl. toksykologiyu.* 2000; 3:3-7.
9. Green L, David A. Analysis of nitrate, nitrite, and nitrite in biological fluids *Anal. Biochem.* 1982; 126:131-8.
10. Sokoliuk TV, Gorbenko NI, Merzlikin SI. The influence of diacamp on oxidative stress under the experimental diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Ukrainian journal of clinical and laboratory medicine.* 2009; 4(20):105-9.
11. Drel VR. Osnovni mekhanizmy vynyknennia ta rozvytku diabetychnykh uskladnen: rol nitratyvnoho stresu. *Biologichni Studii.* 2010; 4(20):141-58.
12. Owu DU, Obembe AO, Nwokocha CR. et al. Gastric ulceration in diabetes mellitus: protective role of vitamin C. *ISRN Gastroenterol.* 2012. P.362805.
13. Xue M, Liu Y, Xu H, et al. Propolis modulates the gut microbiota and improves the intestinal mucosal barrier function in diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:1-13 [109393] doi: 10.1016/j.biopha.2019.109393
14. Detsyk OI, Skliarov OIa. Moduliuvannia aktyvnosti NO-erhichnoi systemy u shlunku za umov streptozototsyn-indukovanoi hiperhlikemii. *Medychna biokhimiia.* 2013; 15(54):95-9.
15. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tronko MD. Rol AMPK I MTOR u rozvytku insulinosystentnosti I diabetu 2 typu. *Mekhanizm dii metforminu (ogliad literatury).* *Probl Endocr Pathol.* 2016; 3:77-85.

УДК 612.015.33: 612.34: 616.379-008.64

**НИТРОЗО-ОКСИДАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В
ОРГАНАХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ДЕЙСТВИИ L-АРГИНИНА И
АМИНОГУАНИДИНА В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО
ДИАБЕТА**

А.И. Децик¹, О.Б. Панчишин², И.С. Фоменко³,
Т.И. Бондарчук⁴, П.А. Скляр⁵, Х.Н. Ильницкая⁶,
Н.В. Денисенко⁷, А.Я. Скляр⁸

*Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, кафедра биологической
химии, г. Львов, Украина,*

¹ORCID ID: 0000-0002-0167-1928,

²ORCID ID: 0000-0001-5556-8187,

³ORCID ID: 0000-0002-5479-0525,

⁴ORCID ID: 0000-0001-6874-7205,

⁵ORCID ID: 0000-0002-1814-2459,

⁶ORCID ID: 0000-0002-7674-6154,

⁷ORCID ID: 0000-0003-1065-1643,

⁸ORCID ID: 0000-0002-9106-5058,

e-mail: o.y.sklyarov@gmail.com

Резюме. Цель: изучить изменения активности NO-синтазы, процессов липопероксидации в слизистой и мышечных оболочках желудка, толстой кишки и ткани поджелудочной железы в условиях введения L-аргинина или аминогуанидина при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете.

Материалы и методы. Сахарный диабет крысам моделировали путем введения стрептозотоцина, на фоне действия которого вводили L-аргинин или аминогуанидин. В слизистых и мышечных оболочках желудка и толстой кишки, ткани поджелудочной железы определяли активность NO-синтазы, аргиназы, каталазы, супероксиддисмутазы, содержание нитрит-аниона и ТБК-активных продуктов. В плазме крови определяли активность α-амилазы и концентрацию глюкозы.

Результаты. Введение стрептозотоцина приводило к росту активности индуцибельной NO-синтазы концентрации нитрит-аниона, ТБК-активных продуктов, снижению активности конститутивной NO-синтазы. Введение L-аргинина на фоне экспериментального диабета приводило к снижению концентрации глюкозы и росту уровня L-аргинина в плазме крови, снижению концентрации ТБК-активных продуктов, нитрит-аниона, активности индуцибельной NO-синтазы в органах пищеварительной системы. Введение аминогуанидина в условиях воздействия стрептозотоцина приводило к снижению продукции оксид азота за счет ингибирования активности iNOS, уменьшению содержания ТБК-активных продуктов и активности энзимов антиоксидантной системы.

Выводы. Введенные крысам L-аргинина при стрептозотоцин-индуцированном диабете проявляет цитопротекторный эффект за счет влияния на NO-синтазную систему. Ингибирование iNOS аминогуанидином вызывает снижение продукции оксида азота, ТБК-активных продуктов и активности ферментов антиоксидантной системы.

Ключевые слова: стрептозотоцин-индуцированный диабет, оксид азота, амидогуанидин, L-аргинин.

UDC 612.015.33: 612.34: 616.379-008.64

**NITROSO-OXIDATIVE PROCESSES IN
DIGESTIVE ORGANS UNDER THE CONDITION
OF EXPERIMENTAL DIABETES AND ACTION
OF L-ARGININE AND AMINOGUANIDINE**

O.I. Detsyk¹, O.B. Panchyshyn², I.S. Fomenko³,
T.I. Bondarchuk⁴, P.O. Sklyarov⁵, Ch.M. Ilnytska⁶,
N.V. Denysenko⁷, O.Ya Sklyarov⁸

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Biological Chemistry, Lviv, Ukraine,*

¹ORCID ID: 0000-0002-0167-1928,

²ORCID ID: 0000-0001-5556-8187,

³ORCID ID: 0000-0002-5479-0525,

⁴ORCID ID: 0000-0001-6874-7205,

⁵ORCID ID: 0000-0002-1814-2459,

⁶ORCID ID: 0000-0002-7674-6154,

⁷ORCID ID: 0000-0003-1065-1643,

⁸ORCID ID: 0000-0002-9106-5058,

e-mail: o.y.sklyarov@gmail.com

Abstract. Aim of the investigation: considering that nitrogen oxide, which is synthesized by constitutive isoforms of NO-synthase (cNOS) of the digestive tract is included in the regulatory mechanisms of secretion (gastric and intestinal glands, as well as the pancreas), maintaining the structure and functions of the mucous barrier, regulation processes of intercellular integration, modulation of nerve signal transmission in non-adrenergic noncholinergic neurons, influence on the state of microbiocenosis and motor activity of the stomach and intestine, its role in experimental diabetes is a subject of in-depth examination. Thus, the aim of the study was to examine the changes of activity of NO-synthases and lipoperoxidation processes in mucosal and muscle membranes of stomach and large intestine and the tissue of pancreas under the condition of experimental streptozotocin-induced diabetes and action of L-arginine and aminoguanidine.

Materials and methods. The studies were performed on 48 white rats, that were divided into four groups: the first - control group of an animals to which the corresponding volume of physiological solution was injected; the second - animals with experimental diabetes mellitus (induced by administration of streptozotocin intraperitoneally); the third - animals with diabetes, to which for two weeks intraperitoneally L-arginine was injected; the fourth - animals with diabetes, to which for two weeks intraperitoneally a selective inhibitor of inducible NO synthase (iNOS) aminoguanidine was administered. L-arginine and aminoguanidine were administered 14 days after the formation of

streptozotocin-induced diabetes in animals. Activity of NO-synthases, arginase and concentration of nitrite-anion and malonic dialdehyde were measured in mucosal and muscle membranes of stomach and large intestine and the tissue of pancreas on 28 day of experiment.

Results. The introduction of streptozotocin led to the increase of the activity of the inducible NO-synthase and nitrite anion production, concentration of malonic dialdehyde, the decrease of constitutive NO-synthase activity and arginase. The content of L-arginine and the activity of pancreatic α -amylase in blood plasma became lower as well. The introduction of L-arginine under background of experimental diabetes caused the decrease of glucose concentration, the increase of L-arginine content in blood plasma and decrease in malonic aldehyde and nitrite-anion production as well as inducible NO-synthase activity in organs of digestive system. The introduction of aminoguanidine led to the decrease of nitrite-anion production because of inducible NO-synthase inhibition, the decrease in malonic aldehyde concentration and the activity of antioxidant system enzymes. Thus, the positive effect of L-arginine in diabetes mellitus in the digestive system is associated with reduced oxidative processes and production of superoxide radical, iNOS activity, increased superoxide dismutase and catalase activity, increased formation of polyamines, stimulation of insulin secretion by pancreatic β -cells, reduction of insulin level in blood, increasing the transport of glucose and its assimilation by cells, promoting the motility.

Conclusions. Modeling of NO-synthase system by substrate and inhibitor may normalize metabolic changes in organs of digestive system, caused by the development of streptozotocin-induced diabetes in rats.

Keywords: streptozotocin-induced diabetes, nitrogen oxide, L-arginine, aminoguanidine.

Стаття надійшла в редакцію 20.05.2021 р.