

15. Takayanagi I. Effects of aging on drug receptor mechanisms in smooth muscles / I. Takayanagi // *Nihon Yakurigaku Zasshi*. – 1994. – Vol. 104 (3). – P. 163-175.

16. Tezuka A. Aging-related alterations in the contractile responses to cetylcholine, muscarinic cholinergic receptors and cholinesterase activities in jejunum and colon of the male Fischer 344 rats / A. Tezuka, A. Ishihata, T. Aita, Y. Katano // *Exp. Gerontol.* – 2004. – Vol. 39 (1). – P. 91-100.

Резюме

Савченко Ю.О., Семеній О.В., Єфіменко О.Ю., Кабанов О.В., Берегова Т.В. Вікові особливості голодної моторної функції шлунку у щурів.

Вивчали зміни голодної моторної функції шлунку щурів двох вікових груп та вплив карбахоліну на неї. Встановлено, що у старих щурів зменшується амплітуда скорочень та моторний індекс, в порівнянні з молодими щурами. Реакція на карбахолін (1,1 г/кг, в/о) у старих щурів була меншою, ніж у молодих. З віком спостерігається послаблення моторної функції шлунку.

Ключові слова: моторика шлунку, вік.

Резюме

Савченко Ю.А., Семеній А.В., Єфіменко Е.Ю., Кабанов А.В., Берегова Т.В. Возрастные особенности голодной моторной функции желудка у крыс.

Изучали изменения голодной моторной функции желудка крыс двух возрастных групп и влияние карбахолина на нее. Установлено, что у старых крыс уменьшается амплитуда сокращений и моторный индекс по сравнению с молодыми крысами. Реакция на карбахолін (1,1 г/кг, в/б) у старых крыс была меньше, чем у молодых. С возрастом наблюдается ослабление моторной функции желудка.

Ключові слова: моторика желудка, возраст.

Summary

Savchenko I.O., Semenij O.V., Iefimenko O.Yu., Kabanov O.V., Beregova T.V. Age-related changes of fast motility of the stomach in rats.

We investigated age-related changes of fast motility of the stomach in rats in two groups and influence carbachol on it. It was established that the amplitude of the constrictions and motor index decreased in old rats. The reaction on carbachol (0,01 mg/kg, i/p) was lesser in old rats than in young. It was observed a weakening of motor function of the stomach.

Key words: gastric motility, age.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М. Смірнов

УДК 612.323.014.46

ВПЛИВ ПІОГЛІТАЗОНУ НА КИСЛОТУОТВОРЮЮЧУ ФУНКЦІЮ ШЛУНКА ЩУРІВ

О.А. Савченко, О.В. Вірченко, В.М. Кухарський, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Обмін речовин є одним з найважливіших процесів для підтримання життєдіяльності і гомеостазу організму. Регуляція метаболізму на клітинному рівні здійснюються насамперед за рахунок активації широкого спектру внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і змін експресії генів.

Центральну роль у регуляції активності генів, що відповідають за метаболізм глюкози і ліпідів, відіграють ядерні γ -рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором (ППАР γ) [1-3]. Ці рецептори є транскрипційними факторами і опосередковують частину регуляторних впливів жирних кислот на експресію генів. Постійна активація ППАР γ сприяє адипогенезу і накопиченню тригліцеридів в підшкірній жировій клітковині. Активація рецепторів стимулює диференціацію преадипоцитів у зрілі жирові клітини і апоптоз гіпертрофованих клітин у вісцеральних жирових депо [2, 4].

Захворювання, пов'язані з порушеннями метаболізму, такі як гіперліпідемія, діабет та ожиріння, стали надзвичайно поширеними [5]. Завдяки інтенсивним дослідженням останніх десяти років стало очевидним, що ППАР γ є важливою мішенню для фармацевтичних препаратів у боротьбі з цими захворюваннями. Наприклад, тіазолідиндіони, агоністи ППАР γ , одним з яких є піоглітазон, є одними з найбільш ефективних сьогодні засобів лікування діабету 2 типу. Ці препарати знижують вміст глюкози в плазмі крові шляхом підвищення чутливості до інсуліну тканин (печінки і скелетних м'язів) і покращення функції β -клітин підшлункової залози. Іншою важливою функцією рецепторів є участь в регуляції імунної відповіді, особливо в контролі запалення. Запалення є основою патогенезу таких хронічних захворювань, як бронхіальна астма, атеросклероз, ревматичний артрит і синдром запального кишечника. Агоністи ППАР γ

Екологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики

характеризуються протизапальними властивостями, тому ППАР γ є важливим посередником у лікуванні запальних процесів [6].

Новітні дослідження показали, що ППАР γ експресується також в шлунково-кишковому тракті. Травна система відіграє важливу роль в обміні речовин. Зміни метаболізму при розвитку різних захворювань відображаються на зміні функціонального стану травного тракту. Такий зв'язок передбачає участь ядерних рецепторів у функціонуванні травної системи.

Зв'язок роботи з науковими планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми "Дослідження механізмів функціонування органів травного тракту та розробка методів їх корекції" (№ державної реєстрації 0106U005755) Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складової комплексної державної наукової програми "Здоров'я людини".

Метою нашої роботи було дослідити роль ППАР γ у регуляції шлункової секреції кислоти.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [7].

Для проведення експерименту було взято 30 двомісячних безпородних білих щурів-самців масою 80-100 г. Їх було розділено на три групи з урахуванням дози препарату: перша – контрольна, друга і третя впродовж 75 днів отримувала з їжею піоглітазон [8, 9] 5 мг/кг і 15 мг/кг на добу, відповідно. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. За добу до початку досліду щурів не годували, але вони мали вільний доступ до води.

Дослідження шлункової секреції кислоти у щурів проводилися в гострих дослідах методом перфузії ізольованого шлунку за Гхошем та Шільдом [10, 11]. Щурів наркотизували уретаном [12] дозою 1,15г/кг маси внутрішньоочеревино (в/о). Визначали рівень базальної і стимульованої секреції кислоти методом титрування гідроксидом натрію (NaOH) за допомогою рН-метра. Для визначення кислотності шлункового соку був використаний 0,01н NaOH. Просумувавши дебїти кислоти в кожній 10-хвилинній пробі, вимірювали кількість кислоти, що виділилася шлунком впродовж досліду. Впродовж 120 хвилин збирали проби для визначення базальної секреції, після чого вводили карбахолін у дозі 10 мкг/кг (в/о) та

продовжували відбирати 10-ти хвилинні фракції перфузату, ще впродовж 80хв.

Після завершення експерименту була здійснена евтаназія щурів з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин.

Статистична обробка даних здійснювалася у пакеті програм "Statistica 7". Порівняння вибірок проводилося за допомогою тесту Манна-Уїтні для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD). Наші результати вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень нами було встановлено, що у щурів, які отримували піоглітазон впродовж 75-ти днів у дозі 15 мг/кг спостерігалася збільшення стимульованої секреції кислоти шлунком, порівняно із тваринами контрольної групи (рис.1).

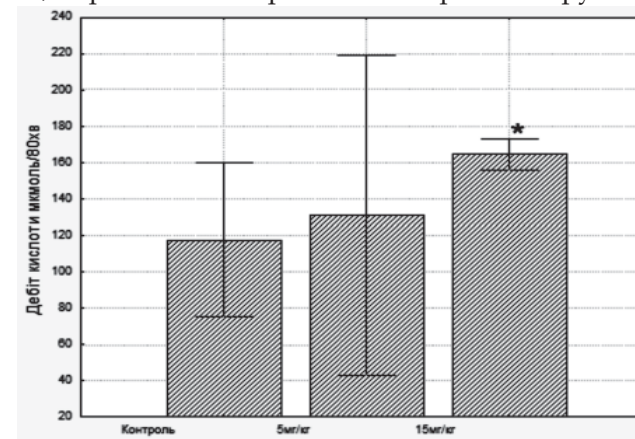


Рис. 1. Вплив 75-денного введення піоглітазону на стимульовану карбахоліном секрецію кислоти шлунком у щурів (M±SD, n=24) * - $p < 0,05$.

У середньому дебіт соляної кислоти стимульованої шлункової секреції у контрольної групи щурів становив 117,50±42,20 мкмоль/80 хв, тоді як у щурів, які отримували препарат у дозі 15 мг/кг, цей параметр становив 164,50±8,6 мкмоль/80 хв, що на 40% перевищує контроль ($p < 0,05$). Введення препарату у дозі 5мг/кг не призводило до значущого збільшення стимульованої секреції кислоти порівняно з контролем, хоча рівень секреції мав тенденцію до зростання. Базальна секреція в усіх трьох групах виявилася однаковою (рис.2).

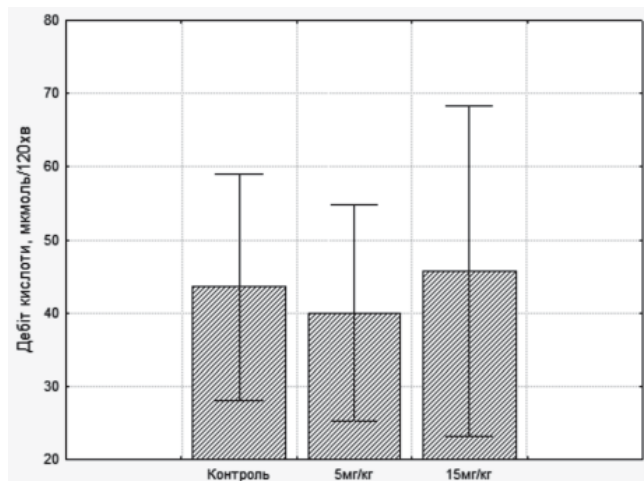


Рис. 2. Вплив 75-денного введення піоглітазону на базальну секрецію кислоти шлунком у щурів ($M \pm SD$, $n=24$).

Впродовж експерименту був здійснений контроль за масою щурів. На основі отриманих результатів було побудовано графіки динаміки росту тварин трьох груп впродовж 75-денного введення піоглітазону. Характер зміни маси тіла тварин достовірно не відрізнявся (рис. 3).

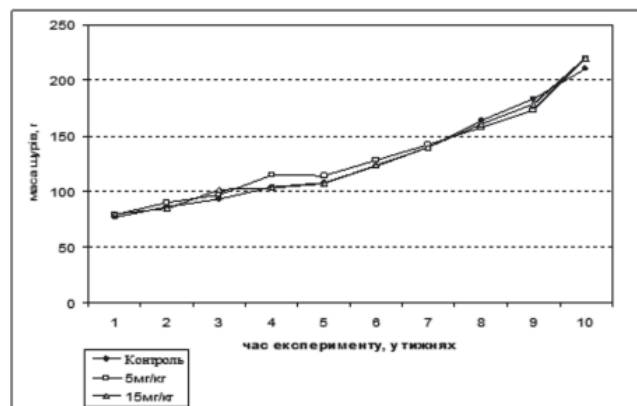


Рис. 3. Динаміка зміни маси щурів впродовж 75-ти денного введення піоглітазону.

Аналіз даних літератури показав, що такі речовини, як лептин (гормон, що відповідає за регуляцію апетиту) [13, 14] та індуцибельна NO-синтаза знижують рівень секреції кислоти шлунку, а гастрин підвищує. Лептин і індуцибельна NO-синтаза впливають на кислотоутворюючу функцію шлунка опосередковано: лептин – через вплив на гіпоталамус, іNO-синтаза – через зміну кровопостачання стінки шлунка. Гастрин здійснює прямий вплив на гастринові рецептори на парієтальних клітинах. Зростання рівня секреції спостерігається також при зниженні рівня глюкози у плазмі крові. При цьому посилюється вплив на глюкосенситивну зону гіпоталамуса, внаслідок чого зростає вагальна активність і активуються мускаринові ацетилхолінові рецептори 3-ого типу парієтальних клітин.

Інші дані свідчать про те, що ППАР γ знижує експресію лептину [10] і індуцибельної NO-синтази (через пригнічення NF- κ B-шляху) [5, 8, 10]. Активований ППАР γ підвищує вміст мРНК гастрину в G-клітинах [15], що свідчить про посилення його секреції, хоча не має даних про вміст гастрину у плазмі крові при активації цих рецепторів.

При стимуляції шлункової секреції відбувається інтенсифікація процесів у слизовій шлунка, що вимагає енергетичних затрат. Оскільки основним енергетичним субстратом є глюкоза, то посилюються процеси гліколізу та глікогенолізу в печінці і глюкоза, що утворюється, виходить у кров'яне русло [16]. ППАР γ блокує дані процеси через пригнічення експресії генів, що відповідають за синтез ферментів фосфоенолпіруват-карбоксикінази і глюкозо-6-фосфатази [3]. Таким чином це дає можливість припустити, що при стимуляції шлункової секреції рівень глюкози в плазмі крові нижчий у групі тварин, що отримували піоглітазон.

Отже, наведені дані встановлюють можливий зв'язок ППАР γ з регуляцією секреції кислоти шлунком. Ми припускаємо механізм посилення секреції кислоти агоністами ППАР γ через модуляцію вищезазначених регуляторних шляхів (рис.4).

Висновки

1. Введення піоглітазону впродовж 75-ти днів у дозі 15 мг/кг призвело до збільшення стимульованої секреції кислоти шлунком на 40% ($p < 0,05$).

2. Введення препарату у дозі 5мг/кг і 15мг/кг не вплинуло на базальну секрецію.



Рис. 4. Можливі механізми впливу ППАРγ на секрецію кислоти шлунком.

Література

1. Yahia R.B. The metabolic syndrome: relationship between insulin sensitivity and the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in saccharide and lipid metabolism / R.B. Yahia, R. Lichnovska, T. Brychta // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* - 2005. - Vol. 149, № 2. - P. 237-241.
2. Sharma A.M. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism / A.M. Sharma, B. Staels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 92, № 2. - P. 386-395.
3. Tsuchida A. Nuclear Receptors as Targets for Drug Development: Molecular Mechanisms for Regulation of Obesity and Insulin Resistance by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, CREB-Binding Protein and Adiponectin / A. Tsuchida, T. Yamauchi, T. Kadowak // *J. Pharmacol. Sci.* - 2005. - Vol. 97. - P. 164-170.
4. Heikkinen S. PPARgamma in human and mouse physiology / S. Heikkinen, J. Auverx, C.A. Argmann // *Biochim Biophys Acta.* - 2007. - Vol. 1771, № 8. - P. 999-1013.

5. Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing / W. Wahli // *Swiss Med. Wkly.* - 2002. - Vol. 132, № 7-8. - P. 83-91.

6. Sokolowska M. Peroxisome proliferator-activated receptors-gamma (PPAR-gamma) and their role in immunoregulation and inflammation control / M. Sokolowska, M.L. Kowalski, R. Pawliczak // *Postepy Hig. Med. Dosw (Online).* - 2005. - Vol. 59. - P. 472-484.

7. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act / H. Rozemond // *Vet Q.* - 1986. - Vol. 8, № 4. - P. 346-349.

8. Ageing-related corpora veno-occlusive dysfunction in the rat is ameliorated by pioglitazone / I. Kovancz, M.G. Ferrini, D. Vernet [et al.] // *BJU Int.* - 2007. - Vol. 100, № 4. - P. 867-874.

9. Suppression of N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters by pioglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma / Y. Takeuchi, M. Takahashi, K. Sakano [et al.] // *Carcinogenesis.* - 2007. - Vol. 28, № 8. - P. 1692-1696.

10. Ghosh M.N. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat / M.N. Ghosh, H.O. Schild // *Br. J. Pharmacol. Chemother.* - 1958. - Vol. 13, № 1. - P. 54-61.

11. Goel R.K. Effect of graded doses of methysergide on basal and pentagastrin stimulated gastric secretion in anaesthetised rats / R.K. Goel, R.N. Maiti, S.K. Bhattacharya // *Indian J. Exp. Biol.* - 1996. - Vol. 34, № 2. - P. 115-117.

12. Maggi C.A. Suitability of urethane anesthesia for physiopharmacological investigations in various systems. Part 1: General considerations / C.A. Maggi, A. Meli // *Experientia.* - 1986. - Vol. 42, № 2. - P. 109-114.

13. Leptin in the control of gastric secretion and gut hormones in humans infected with *Helicobacter pylori* / J.W. Konturek, S.J. Konturek, N. Kwiecien [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2001. - Vol. 36, № 11. - P. 1148-1154.

14. Antral mucosa expresses functional leptin receptors coupled to STAT-3 signaling, which is involved in the control of gastric secretions in the rat / H. Goyot, S. Attoub, S. Kermorgant [et al.] // *Gastroenterology.* - 2001. - Vol. 121, № 6. - P. 1417-1427.

15. Transcriptional upregulation of gastrin in response to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist triggers cell survival pathways / A. Ptak-Belowska, M.W. Pawlik, G. Krzysiek-Maczka [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* - 2007. - Vol. 58, № 4. - P. 793-801.

16. The effect of pioglitazone on the liver: role of adiponectin / A. Gastaldelli, Y. Miyazaki, A. Mahankali [et al.] // *Diabetes Care.* - 2006. - Vol. 29, № 10. - P. 2275-2281.

Резюме
Савченко О.А., Вірченко О.В., Кухарський В.М., Фалалеева Т.М., Берегова Т.В. Вплив піоглітазону на кислотоутворюючу функцію шлунка щурів.

Вивчали вплив тривалого введення піоглітазону (75 днів) на базальну та стимульовану карбахоліном шлункову секрецію кислоти. Встановлено, що введення препарату у дозі 5 і 15 мг/кг не вплинуло на базальну шлункову секрецію кислоти. Також піоглітазон у дозі 5 мг/кг не викликав значущого збільшення стимульованої карбахоліном секреції кислоти. Введення піоглітазону в дозі 15 мг/кг призвело до збільшення стимульованої секреції кислоти шлунком на 40% ($p < 0,05$). Таким чином, активація ядерних γ -рецепторів, що активуються пероксисомним проліфератором (ППАР γ) справляє модулюючий вплив на стимульовану шлункову секрецію карбахоліном.

Ключові слова: ядерні γ -рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором, шлункова секреція кислоти.

Резюме

Савченко А.А., Вірченко А.В., Кухарский В.М., Фалалеева Т.М., Береговая Т.В. Влияние пиоглитазона на кислотообразующую функцию желудка крыс.

Изучали влияние длительного введения пиоглитазона (75 дней) на базальную и стимулированную карбахолином желудочную секрецию кислоты. Установлено, что введение препарата в дозе 5 и 15 мг/кг не повлияло на базальную желудочную секрецию кислоты. Также пиоглитазон в дозе 5 мг/кг не вызывал значимого увеличения стимулированной карбахолином секреции кислоты. Пиоглитазон в дозе 15 мг/кг увеличивал стимулированную секрецию кислоты желудком на 40% ($p < 0,05$). Таким образом, активация ядерных γ -рецепторов, активируемых пероксисом пролифератором (ППАР γ) оказывает модулирующее влияние на стимулированную желудочную секрецию карбахолином.

Ключевые слова: ядерные γ -рецепторы, активируемые пероксисом пролифератором (ППАР γ), желудочная секреция кислоты.

Summary

Savchenyuk A.A., Virchenko O.V., Kukharsky V.M., Falal'yeyeva T.M., Beregova T.V. Effect of pioglitazone on gastric acid secretion in rats.

The influence of prolonged feeding of pioglitazone (75 days) on basal and stimulated gastric acid secretion by carbachol in rats was studied. Found, feeding by pioglitazone in dose 5 and 15 mg/kg had no effect on basal gastric acid secretion. Also, pioglitazone in dose 5 mg/kg didn't influence on secretion of hydrochloric acid stimulated by carbachol. Pioglitazone in dose 15 mg / kg leads to increased secretion of hydrochloric acid stimulated by carbachol by 40% ($p < 0.05$). Thus, activation of nuclear γ -peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) induces modulatory effect on stimulated by carbachol gastric secretion.

Key words: γ -peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ), gastric acid secretion.

Рецензент: д.біол.н., проф. М.Е. Дзержинський

УДК 575.174.015.03:616

ТЕЙХОЄВА КИСЛОТА *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* WOOD 46 ЗНИЖУЄ АДГЕЗИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МАКРОФАГІВ ТА ПІДСИЛЮЄ РІВЕНЬ ІНФІЛЬТРАЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ ПУХЛИНОЮ

Н.В. Сенчило, В.В. Нікуліна, Т.В. Ніколаєнко, А.В. Путніков, Л.І. Томачинська, Л.В. Гарманчук
Національний університет ім. Тараса Шевченка (Київ)

Вступ

З метою підвищення імунногеності вакцинних препаратів в протипухлинній терапії дуже часто використовують в якості ад'ювантів ліганди toll-like рецепторів. Цими лігандами найчастіше виступають компоненти бактеріальних клітин – патогенасоційованні мікробні структури (РАMS). До таких структур відносяться компоненти грам-позитивних мікроорганізмів – тейхоєві кислоти (ТК). Взаємодія ТК і ЛТК зі специфічними рецепторами призводить до активації продукції цитокінів. Причому, в залежності від дози ліганду, можлива активація як прозапальних, так і протизапальних цитокінів [5, 8, 13].

Антиканцерогенний вплив ТК підтверджується цілою низкою досліджень. Показано, що ТК клітинної стінки багатьох бактерій є відповідальними за підсилення реакції гіперчутливості, у великих концентраціях інгібує синтез антитіл і здатні активувати клітинну цитотоксичність, стимулювати продукцію TNF- α [2, 10,11]. ТК є потенційною поверхневою структурою, що індукує секрецію моноцитами ІЛ-12 CD14-залежним шляхом, яка призводить до активації природних кілерних клітин (ПКК) та строго визначеного продукування ними α -ІФН [5]. Окрім того було показано, що тейхоєва кислота, зумовлює секрецію цитокінів Тх1-типу, які активують Т-лімфоцити та ПКК, а також здатна змінювати цитотоксичний потенціал лімфоцитів з природною кілерною активністю.

Непряма токсична дія бактеріальних клітин або їх компонентів по відношенню до пухлин здійснюється шляхом рекрутування ефektorів імунної системи і перехресній презентації пухлинних антигенів [6]. З іншого боку, ТК стимулює проліферативну активність як нормальних, так і іморталізованих лімфоїдних клітин,