

© Омельченко О. Є.

УДК [616.33-002.44:613.86]-092.9

Омельченко О. Є.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СТРЕСОРНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ

(огляд літератури та власні дослідження)

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія»

(м. Полтава)

Дана робота є фрагментом НДР «Роль біо-регуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення», № держ. реєстрації 0109U007982.

Вступ. Стресорне ушкодження тканин та шляхи його корекції є однією із актуальних проблем медицини, що обумовлено високим рівнем психосоматичних захворювань, в тому числі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. У значній частині хворих виразкова хвороба розвивається на тлі невротичних розладів [31]. Хронічний стрес відіграє визначальну роль у розповсюдженні захворювань органів травлення [12].

Вплив емоційного стресу на соматичні функції реалізується шляхом включення в процес регуляції інтегративних церебральних систем [27].

Вважають, що при виразковій хворобі значення стресорних факторів перевищує інші, зокрема, умови життя, роботи, харчування і тому захворюваність пептичною виразкою схожа у країнах з різними традиціями [3]. Відомо, що ступінь стресорного ушкодження органів залежить від типологічних особливостей нервової регуляції [27, 28]. Вірогідність розвитку емоційного стресу в значній мірі обумовлена особливостями реагування особистості, тобто резистентності до емоційного стресу [3, 23]. Індивідуальна стійкість до стресу визначається генетично запрограмованими реакціями нейромедіаторних систем у різних структурах мозку. Так, у нестійких до стресу щурів лінії Август рівень норадреналіну і дофаміну у відповідних структурах мозку був значно вищим порівняно зі щурами лінії Вістар, які відзначаються більш високою стресостійкістю [27].

Основу структурних і функціональних змін органів за умов дії стресорних чинників складає порушення локального кровообігу тканин, що обмежує постачання кисню та субстратів метаболізму [18]. Стосовно патогенезу стресорних виразок шлунка положення про ішемію слизової оболонки шлунка (СОШ) як провідного механізму їх розвитку є недостатньо обґрунтованим [34]. На наш погляд, найбільш адекватним підходом для розкриття ролі порушень кровообігу у механізмі ульцерогенного впливу емоційного стресу залежно від стресостійкості організму, є порівняльний аналіз

тяжкості стресорного ушкодження та локальних гомоциркуляторних розладів від генетично детермінованих форм поведінки, що формують тип реагування організму. Саме це спонукало нас до вивчення патогенетичних механізмів розвитку стресорних виразок шлунка на моделі гострого стресу у тварин з різними типами нервової регуляції.

Метою роботи було встановлення особливостей ульцерогенезу, захисної функції слизового гелю та кровообігу шлунка за умов гострого стресу залежно від типу реагування щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти виконані на 78 статевозрілих щурах-самцях Вістар масою 180-220 г. При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно міжнародних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та норм біомедицинської етики, викладених у Законі України «Про захист тварин від жорстокого поводження, Київ-2006».

Гострий емоційний стрес моделювали за методом Г. Сельє [25]. Типологічні особливості тварин визначали у нейроетологічному тесті «відкрите поле» з використанням факторно-аналітичного методу [15, 16]. Щурів розподіляли на дві групи: стресостійкі (середня та мала рухливість і дослідницька активність, висока швидкість адаптації та низький рівень тривоги) та стресонестійкі (висока рухливість та дослідницька активність, мала швидкість адаптації в поєднанні з підвищеною тривожністю) (**табл. 1**). Контролем слугували інтактні тварини з відповідним типом реагування.

Евтаназію тварин здійснювали шляхом кровопускання під гексеналовим наркозом (50 мг/кг) через 2 години після завершення стресорного впливу. Кислотоутворюючу функцію СОШ досліджували методом титрування шлункового вмісту, розведеного водою у співвідношенні 1:10. Після макроскопічного огляду СОШ визначали частоту (кількість тварин з наявністю виразок в групах), множинність (кількість виразок на 1 тварину) та площу стресорних виразок шлунка [24].

Концентрацію кортикостерону – головного показника глюкокортикоїдної функції кори

Показники тесту «відкрите поле» у щурів з різним типом реагування (M ± m)

Показники тесту «відкрите поле»	Тип реагування		P
	Стресостійкі	Стресонестійкі	
Кількість виходів у центр	0,12±0,04	1,95±0,52	<0,01
Горизонтальна активність	28,42±3,24	102,52±10,18	<0,001
Кількість стійок	1,86±0,54	9,44±0,76	<0,001
Час перебування в центрі майданчика (з початку тестування), сек.	0,87±0,09	3,08±0,93	<0,05
Латентний період першого переміщення, сек.	0,48±0,11	0,96±0,18	<0,05
Тривалість вмивань (грумінг), сек.	4,3±0,82	21,07±3,71	<0,001
Показники вегетативного балансу (болюси та уринації)	0,2±0,05	4,25±0,65	<0,001

наднирників щурів – в сироватці крові визначали методом імунноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів ELISA-тест (DRG-diagnostics, Німеччина). Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) в гомогенаті СОШ та сироватці крові тварин також визначали методом ІФА за допомогою набору DRG-diagnostics (США). Для оцінки процесів вільнорадикального окислення (ВРО) визначали вміст ТБК-реактивних продуктів (ОМП) у сироватці крові тварин [7, 26]. Про стан слизового бар'єра шлунка судили на підставі визначення фукози не зв'язаної з білками [33] та N-ацетилнейрамінової кислоти [10]. Визначали також відносну масу наднирників та тимуса. Матеріалом для морфологічного дослідження слугували фрагменти стінки шлунка тварин, які фіксували у 10% водному розчині нейтрального формаліну. Після проводки готували серійні зрізи товщиною 4-5x10⁻⁶м, які зафарбовували гематоксиліном та еозином. Морфо- та стереометричну оцінку стану мікроциркуляторного руслу стінки шлунка проводили методом "полів" [1]. Одержані дані піддавали математико-статистичному аналізу з використанням критерію t Ст'юдента та парних коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати досліджень та їх обговорення. Особливості глюкокортикоїдної функції кори наднирників у щурів з різним типом реагування. Провідну роль у розвитку стрес-синдрому відіграють стресреалізуючі та стреслімітуючі системи, які формують поведінкові вегетативні реакції та метаболічні процеси адаптації, що забезпечують збереження життєдіяльності організму як цілого. Експериментальні і клінічні дослідження обґрунтовують положення про те, що ушкоджуючий вплив стресорних чинників та адаптація до стресу залежать від

Таблиця 1 типу реагування організму [27, 28]. Але біохімічні основи адаптації до емоційного стресу висвітлені недостатньо, зокрема, не розкрита роль глюкокортикоїдної функції наднирників у механізмі індивідуальної стресостійкості організму.

Нами встановлено, що в контрольних групах щурів, залежно від типу реагування, спостерігалися суттєві відмінності глюкокортикоїдної функції наднирників, а саме: вихідний рівень кортикостерону у сироватці крові тварин стресонестійкого типу був вірогідно вищим порівняно зі

щурами стресостійкого типу (**табл. 2**). Рівень кортикостерону чітко корелював з досліджуваними показниками «відкритого поля»; найбільш тісно з поведінковими тестами, що характеризують рівень тривожності (грумінг, r=0,98 та показники вегетативного балансу, r=0,99).

Фізіологічною основою взаємозв'язку досліджуваних параметрів стресостійкості та глюкокортикоїдної функції кори наднирників є провідна роль лімбічної системи, що формує емоційний стрес та забезпечує адаптацію організму за рахунок вегетативних, поведінкових та соматичних реакцій [20]. За умов стресу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система (ГГНС) швидко (уже через 2 хвилини) підсилює синтез кортикостерону у корі наднирників. Отже, гіпоталамічні механізми забезпечують тісний зв'язок фізіологічних, вегетативних та гормональних реакцій з певними типами поведінки, що обґрунтовує використання тесту «відкрите поле» та рівня кортикостерону як об'єктивних критеріїв стресостійкості організму. До найбільш чутливих проявів реактивності щурів до стресогенних впливів варто віднести грумінг, кількість уринацій та

Таблиця 2

Вміст кортикостерону в сироватці крові та відносна маса тимусу та наднирників у щурів з різними типами реагування за умов гострого стресу (M ± m)

Показники	Стресостійкий тип		Стресонестійкий тип	
	Контроль	Гострий стрес	Контроль	Гострий стрес
Кортикостерон, нмоль/л, n=8	339,31±10,16	401,01±5,50 p<0,001*	395,11±3,00	418,56±2,58** p<0,001*
Відносна маса тимусу, мг/100г маси тіла, n=9	76,51±3,22	57,75±1,75 p<0,001*	64,92±1,41	51,45±2,13 p<0,001*
Наднирниковий коефіцієнт, мг/100г маси тіла, n=9	25,7±0,98	31,4±1,32 p<0,01*	28,45±1,2	35,86±1,96 p<0,01*

Примітка: * - порівняно з контролем відповідного типу реагування; ** - в даній групі тварин, n=10.

дефекацій, які найбільш тісно корелюють з рівнем кортикостерону у сироватці крові.

Слід відзначити, що у стресованих щурів стресостійкого типу гіпертрофія наднирників та інволюція тимусу були менш виражені порівняно з тваринами стресонестійкого типу (табл. 2).

Таким чином, соматичні ушкодження та глюкокортикоїдна функція кори наднирників за умов гострого стресу тісно пов'язані з типом реагування організму, тобто з характером поведінкових реакцій. Результати наших досліджень про взаємозв'язок глюкокортикоїдної функції наднирників з типом реагування організму є пріоритетними (патент №46469) [22].

Ульцерогенний вплив та кислотоутворююча функція шлунка за умов гострого стресу у тварин з різними типами реагування організму.

Загальновідомо, що шлунок відзначається високою реактивністю до нейрогуморальних механізмів регуляції, що обумовлює його найбільшу чутливість до стресорних ситуацій [25].

Гострий стрес супроводжується розвитком виразок СОШ у щурів обох типів реагування, але спостерігаються суттєві відмінності показників ульцерогенезу: частота виразок у щурів стресонестійкого типу становить 100%, тоді як в групі стресостійких тварин вона була в 1,3 рази меншою (табл. 3). Множинність виразок у тварин стресонестійкого типу була у 2 рази більшою порівняно із тваринами стресостійкого типу. Аналогічна закономірність характеризує площу виразок, яка у 2 рази була більшою у стресонестійких щурів порівняно з тваринами стресостійкого типу. Отже, є підстави стверджувати, що тварини стресонестійкого типу відзначаються підвищеною вразливістю СОШ до патогенного впливу стресогенних факторів порівняно зі стресостійким типом.

Таким чином, ульцерогенний вплив гострого стресу залежить від типологічних особливостей реагування організму.

Приведені в таблиці 4 дані свідчать про гальмівний вплив стресогенних факторів на кислотоутворюючу функцію СОШ. У стресованих щурів обох типів спостерігається достовірне зменшення вмісту хлористоводневої кислоти у порожнині шлунка: у 1,6 разів – у стресонестійких та у 1,4 разів – у стресостійких тварин порівняно з відповідними групами контролю.

Отже, ступінь гальмування кислотоутворюючої функції більш виражений у тварин стресонестійкого типу порівняно із групою стресостійких щурів.

Хлористоводневу кислоту вважають агресивним фактором, що сприяє ушкодженню СОШ і розвитку улцераций, але за умов гострого стресу даний механізм ушкодження СОШ, можливо, не відіграє визначальну роль.

Стан слизового геля шлунка за умов гострого стресу залежно від типу реагування щурів. Слизовий

Таблиця 3

Ульцерогенний ефект гострого стресу у щурів залежно від типу реагування (M ± m)

Показники	Групи Тварин	Стресонестійкий тип (n = 16)	Стресостійкий тип (n = 13)
Частота виразок, %		100	76,9
Множинність виразок, число виразок на 1 щура		3,44 ± 0,38	1,61 ± 0,36*
Площа виразок на 1 шлунок, мм ²		6,75 ± 1,18	2,46 ± 0,29*

Примітка: * – достовірні відмінності між групами порівняння. У контрольних щурів відповідного типу реагування всі показники дорівнюють нулю

гель, що вистилає СОШ, є головним компонентом цитопротекції шлунка, що забезпечує резистентність СОШ до патогенних чинників [2, 11, 13, 21].

Результати наших досліджень показали, що за умов гострого стресу спостерігається паралелізм змін кількості і площі виразкових ушкоджень та ступеня деполімеризації макромолекул слизового геля шлунка. Дослідження компонентів слизового бар'єра шлунка у тварин з різними типом реагування та ступенем ульцерогенного впливу гострого стресу, представлені в таблиці 4, свідчать про те, що за умов гострого стресу вміст не зв'язаної з білком фукози у тварин стресонестійкого типу вірогідно підвищився в 1,9 рази, а у тварин стресостійкого типу – в 1,6 рази порівняно з відповідним контролем.

За тих же умов, вміст N-ацетилнейрамінової кислоти в слизовому гелі шлунка тварин стресонестійкого типу підвищився в 1,4 рази, в той час як у групі стресостійких лише в 1,3 рази по відношенню до контрольних величин. Отже, за умов гострого стресу ступінь деполімеризації макромолекул слизового гелю (глікопротеїнів і протеогліканів), що виконують захисну функцію, більш виражений у стресонестійких тварин порівняно зі стресостійкими. Таким чином, тип реагування організму суттєво впливає на захисну функцію СОШ.

Особливості гемоциркуляції СОШ при стресорних виразках шлунка. Одержані нами та

Таблиця 4

Кислотоутворююча функція СОШ та показники слизового гелю за умов гострого стресу залежно від типу реагування щурів (M ± m)

Показники	Групи тварин	Контроль		Стрес	
		стресонестійкі	стресостійкі	стресонестійкі	стресостійкі
Вміст НСІ, нмоль		31,1 ± 1,8 n = 10	35,1 ± 2,3 n = 9	19,41 ± 2,5' n = 9	24,2 ± 2,4' n = 8
N-ацетилнейрамінова кислота, мкмоль/г, n = 8		51,75 ± 2,38	43,81 ± 2,05	73,75 ± 4,55*	59,12 ± 3,2*
Фукоза не зв'язана з білком, мкмоль/г, n = 8		1,98 ± 0,3	1,77 ± 0,36	3,74 ± 0,49*	2,85 ± 0,27*

Примітка: * – достовірні різниця між контрольною і дослідною групами (p < 0,05).

Таблиця 5

Морфометричні показники мікроциркуляторного русла слизової оболонки шлунка залежно від типу реагування щурів ($M \pm m$)

Параметри Групи щурів	Кількість судин на одиницю площі		Діаметр судин		Об'єм строми	Об'єм судин	Індекс строма/судини
	Венули	Капіляри	Венули	Капіляри			
Стресостійкі (контроль), n=9	5,85 ± 0,27	18,05 ± 0,31	15,59 ± 0,44	8,73 ± 0,17	13,15 ± 1,53	23,85 ± 0,59	0,55
Стресостійкі (гострий стрес), n=9	4,55* ± 0,23	14,6* ± 0,43	12,13* ± 0,64	7,85* ± 0,30	18,7 ± 0,79	19,15 ± 0,55	0,98
Стресонестійкі (контроль), n=9	5,09 ± 0,35	17,86 ± 0,49	22,15 ± 0,57	11,52 ± 0,29	17,75 ± 0,91	22,95 ± 0,56	0,77
Стресонестійкі (гострий стрес), n=9	5,15 ± 0,30	11,9* ± 0,33	8,92* ± 0,25	5,50* ± 0,27	20,65 ± 0,97	17,05 ± 0,51	1,21

Примітка: * – достовірна різниця між контрольною і дослідною групами відповідного типу реагування ($p < 0,05$).

Таблиця 6

Морфометричні показники мікроциркуляторного русла підслизової оболонки шлунка залежно від типу реагування щурів ($M \pm m$)

Параметри Групи щурів	Кількість судин на одиницю площі			Діаметр судин			Об'єм строми	Об'єм судин	Індекс строма/судини
	Артеріоли	Венули	Капіляри	Артеріоли	Венули	Капіляри			
Стресостійкі (контроль) n=9	12,20 ± 0,38	24,05 ± 0,40	13,10 ± 0,36	45,22 ± 0,39	17,54 ± 0,31	8,15 ± 0,32	50,65 ± 0,94	49,35 ± 0,94	1,03
Стресостійкі (гострий стрес) n=9	9,00* ± 0,53	22,05* ± 0,48	12,85 ± 0,45	41,05 ± 0,44	15,09* ± 0,41	7,86 ± 0,18	64,40 ± 0,51	35,60 ± 0,51	1,80
Стресонестійкі (контроль) n=9	9,45 ± 0,35	17,80 ± 0,38	8,35 ± 0,27	44,47 ± 0,59	21,40 ± 0,49	11,74 ± 0,23	56,10 ± 0,48	43,90 ± 0,48	1,28
Стресонестійкі (гострий стрес) n=9	4,60* ± 0,30	9,55* ± 0,40	5,25* ± 0,36	22,64* ± 0,29	11,16* ± 0,35	6,60* ± 0,18	80,60 ± 0,69	19,40 ± 0,69	4,15

Примітка: * – достовірна різниця між контрольною і дослідною групами відповідного типу реагування ($p < 0,05$).

іншими авторами дані свідчать про суттєву роль генетичної схильності до стресорних виразок СОШ, що обумовлює неоднакову їх частоту та тяжкість у тварин різних генетичних ліній [23, 28]. Основу цих відмінностей складають особливості формування стресорної реакції: ступінь активації адренергічного ланцюга та вазоконстрикторного впливу катехоламінів. Але важливий аспект проблеми стресорних ушкоджень – роль порушень кровотоку у генезі стресорних виразок шлунка залишається недостатньо розкритим.

Аналіз проведеного нами морфометричного дослідження гемоциркуляції слизового та підслизового шару шлунка при гострому стресі свідчить про порушення кровообігу в мікроциркуляторному руслі, а саме: спостерігалось достовірне зменшення кількості капілярів і венул на одиницю площі, а також їх діаметру та об'єму порівняно з контролем (**табл. 5, 6**).

Діаметр капілярів СОШ у стресонестійких щурів під впливом стресу вірогідно зменшився в 2,1 рази, а венул – в 2,5 рази, тоді як в групі тварин стресостійкого типу за цих умов – лише в 1,1 та в 1,3 рази відповідно. Кількість капілярів на одиницю площі в групі стресонестійких тварин зменшилась в 1,5 рази, а у тварин стресостійкого типу – в 1,2 рази порівняно з відповідними типами контрольних груп.

В слизовому шарі шлунка при гострому стресі достовірно збільшилось в 1,6-1,8 разів співвідношення “об'єм строми/об'єм судин” СОШ. Отже, ступінь вираженості локальної ішемії СОШ при гострому стресі у щурів стресостійкого типу був значно меншим порівняно з тваринами стресонестійкого типу.

Більш виражені зміни гемоциркуляції залежно від стресостійкості тварин спостерігалися в підслизовому шарі шлунка порівняно із слизовим шаром.

На тлі достовірного зменшення кількості артеріол і венул на одиницю площі, їх діаметру та об'єму при гострому стресі у щурів стресонестійкого типу спостерігалось збільшення в 3,2 рази індексу “об'єм строми/об'єм судин” підслизової оболонки шлунка, а у тварин стресостійкого типу – лише в 1,7 рази порівняно з контролем, що, можливо, обумовлено збільшенням скиду крові в системі артеріоло-венулярних анастомозів стінки шлунка (**табл. 6**).

В той же час в підслизовому шарі шлунка кількість артеріол на одиницю площі та їх діаметр при гострому стресі у тварин стресонестійкого типу вірогідно зменшились в 2,1 та 2 рази відповідно, а у щурів стресостійкого типу – в 1,3 та 1,1 рази порівняно з контролем. Характеризуючи венули підслизового шару шлунка тварин, слід також відмітити залежність

Вміст ендотеліна-1 в сироватці крові та слизовій оболонці шлунка щурів з різними типами реагування за умов гострого стресу ($M \pm m$)

Показник	Групи тварин	Контроль		Гострий стрес	
		Стресостійкі (n=5)	Стресонестійкі (n=5)	Стресостійкі (n=5)	Стресонестійкі (n=5)
Слизова оболонка шлунка, нг/г		0,35±0,07	0,48±0,07	0,52±0,06	0,78±0,14
Сироватка крові, нг/мл		7,15±0,86** (n=4)		16,55±3,6 p<0,05*	32,06±11,41 p<0,05*

Примітка: * - достовірна різниця порівняно з контролем; ** - контроль об'єднує по 2 щури обох типів реагування.

їх реакції від типу реагування на стресорні впливи. Так, у тварин стресонестійкого типу спостерігалось вірогідне зменшення кількості та діаметру венул в 1,9 разів (обох показників) порівняно з контролем, тоді як у щурів стресостійкого типу – в 1,1 та 1,2 разів відповідно. Цікавим виявляється той факт, що у тварин стресостійкого типу вірогідних змін зі сторони капілярів підслизового шару після відтворення гострого стресу не виявлено. За цих умов у тварин стресонестійкого типу спостерігалось достовірне зменшення кількості та діаметру капілярів підслизового шару шлунка в 1,6 та 1,8 рази відповідно.

Загалом за даними морфометричного дослідження слизової оболонки та підслизового шару шлунка реакція на гострий стрес венозного русла була більш виражена порівняно з артеріальним. Результати наших досліджень добре узгоджуються з даними інших авторів про більш високу чутливість до стресогенних впливів стінки венозних судин порівняно з артеріальними [18].

Отже, за умов гострого стресу при виражених змінах артеріального кровотоку спостерігається більш виражене скорочення венозного відтоку в слизовій оболонці та підслизовому шарі шлунка, що дозволяє констатувати розвиток неповної ішемії СОШ.

Суттєву роль в регуляції гемодинаміки відіграє судинний ендотелій, який є інтегратором сигналів шляхом синтезу вазоактивних речовин [9, 17, 19, 29]. Серед них провідну роль відіграють NO-синтезуюча система та ET-1, які не тільки є найбільш важливими регуляторами тону судин, але і беруть участь у механізмах нервового контролю функцій кровообігу [19, 32]. Доведено, що норадреналін та продукти ВРО підвищують транскрипцію і трансляцію препроендотеліну-1 [6, 29]. ET-1 – найбільш могутній вазоконстриктор з довготривалою дією, що викликає розвиток ендотеліальної дисфункції та підсилює вплив оксидативного стресу на судинну стінку [9]. Ушкоджуючий вплив ET-1 на мікросудини міокарда, може викликати навіть десквамацію ендотеліоцитів [14].

Нами встановлено, що гострий стрес супроводжується підвищенням вмісту ET-1 як у сироватці

крові, так і в СОШ (табл. 7). При цьому вміст ET-1 у сироватці крові щурів стресонестійкого типу зріс в 4,5 рази, а у тварин стресостійкого типу – в 2,3 рази порівняно з контролем. Аналогічні зміни вмісту ET-1 за умов гострого стресу спостерігались у СОШ: даний показник був значно більший у тварин стресонестійкого типу, ніж у групі стресостійких щурів.

Отже, гострий стрес підсилює продукцію ET-1 у СОШ, проявом дії якого є вазоконстрикторний вплив на мікросудини шлунка.

Таким чином, при гострому стресі структурні зміни і утворення виразок СОШ тісно пов'язані з порушеннями гемодинаміки та ослабленням захисної функції слизового бар'єра шлунка.

Зміни процесів вільнорадикального окислення у щурів залежно від типу реагування. Школою Ф. З. Меерсона [18] обґрунтовано положення про те, що стресорні реакції супроводжуються підвищенням вмісту продуктів ВРО в тканинах внаслідок активації симпат-адреналової системи, що призводить до порушення фундаментальних функцій клітин унаслідок мембранодеструктивного ефекту (інактивація ферментів, рецепторів, іонних каналів та ін.).

Дослідження вмісту продуктів ВРО у складі шлункового слизу залежно від типу реагування за умов гострого стресу досить обмежені.

Ми визначали вміст ТБК-реактивних у слизовому гелі шлунка та окиснювально модифікованих протеїнів, як одного з інтегральних показників активації процесів ВРО, в сироватці крові у щурів стресонестійкого та стресостійкого типів [8].

За умов гострого стресу спостерігається вірогідне підвищення в середньому в 1,8 разів вмісту ТБК-реактивних у слизовому гелі шлунка стресонестійких щурів порівняно з відповідним контролем. За цих умов у тварин стресостійкого типу вміст ТБК-реактивних був у 1,5 рази меншим відносно контролю (табл. 8).

Одночасно на тлі гострого стресу у сироватці крові стресонестійких щурів спостерігалось підвищення в 1,6 разів вмісту ОМП по відношенню до контрольної групи. За цих умов у тварин стресостійкого типу вміст ОМП був значно меншим порівняно з показником стресонестійкої групи, хоча він також вірогідно у 1,2 рази перевищував відповідний рівень контролю. Отже, гострий стрес ініціює процеси ВРО у СОШ неоднаково, залежно від типу реагування тварин. Більш високим ступенем підсилення ВРО на стрес реагують тварини стресонестійкого типу, що погоджується з більш вираженим ульцерогенним ефектом у даній групі тварин (табл. 8).

Можна констатувати, що розвиток оксидативного стресу залежить від стресостійкості організму.

Таким чином, стресорна ішемія СОШ тісно пов'язана з типом реагування та стресостійкістю тварин. Паралелізм ступеня вираженості ішемії та

Вміст ТБК-реактивів у слизовій оболонці шлунка та окиснювально-модифікованих протеїнів в сироватці крові за умов гострого стресу у стресонестійких та стресостійких щурів ($M \pm m$)

Показник	Контроль		Стрес	
	стресонестійкі	стресостійкі	стресонестійкі	стресостійкі
Вміст ТБК-реактивів у СОШ, мкмоль/г, n=8	32,9±1,5	29,81±1,23	57,6±6,36*	45,46±3,61*
окиснювально модифіковані протеїни, од. екст/г/білка, n=7	82,69±5,92	74,74±1,23	134,11±13,66*	90,47±6,37*

Примітка: * – достовірна різниця між контрольною і дослідною групами ($p < 0,05$).

ульцерогенного впливу, деполімеризації макромолекул слизового гелю шлунка за умов гострого стресу переконує в тому, що провідним механізмом стресорного ушкодження СОШ є порушення гемоциркуляції. Цьому сприяють особливості кровопостачання стінки шлунка. В середньому 70% загального об'єму кровотоку шлунка припадає на слизову оболонку і біля 30% – на підслизовий, м'язовий та серозний шари [30].

На тлі зниження кровообігу в тканинах шлунка найбільш обмеженим є постачання кисню і субстратів метаболізму саме у СОШ. Порушення кровопостачання тканин в процесі ішемії ініціює активацію ВРО [4, 18].

Підсиленню вільнорадикальних процесів сприяє стресорна активація симпато-адреналової системи. Адренергічна фаза стрес-реакції характеризується надмірним підсиленням окиснювальних процесів,

збільшенням потреби тканин шлунка в кисні, активацією циклу трикарбонових кислот та дихального ланцюга ферментів [5], але можливості системи гемоциркуляції дуже обмежені і ця невідповідність різко підвищених метаболічних процесів та обмеженого постачання кисню і субстратів метаболізму, а також дисбаланс прооксидантно-антиоксидантної системи призводить до розвитку оксидативного стресу та обумовлених ним структурних змін, фіналом яких є некроз тканин і формування виразки СОШ.

Висновок. В патогенезі стресорних виразок шлунка провідну роль відіграють ішемія слизової

оболонки, деполімеризація слизового гелю, оксидативний стрес, які тісно пов'язані з типом реагування тварин. У щурів стресонестійкого типу зазначені патологічні зміни в тканинах шлунка більш виражені порівняно зі щурами стресостійкого типу, що залежить, зокрема, від особливостей глюкокортикоїдної функції наднирників.

Ініціальну роль у механізмі розвитку стресорних виразок шлунка відіграють гемоциркуляторні зміни, що реалізують оксидативний стрес, зниження захисної функції СОШ та ульцерогенний ефект.

Перспективи подальших досліджень. Обґрунтована нами ініціальна роль ішемії у виникненні стресорних виразок шлунка, є підставою для подальшого пошуку засобів корекції кровопостачання шлунка з метою профілактики та терапії стресорних виразок.

Література

1. Автандилов Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии / Автандилов Г. Г. – М. : Медицина, 1996. – 133 с.
2. Белова Е. В. Характеристика агрессивных-протективных факторов при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / Е. В. Белова, Я. М. Вахрушев // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 74, №2. – С. 17-20.
3. Березин Ф. Б. Психологические механизмы психосоматических заболеваний / Ф. Б. Березин, Е. В. Безносик, Е. Д. Соколова // Рос. мед. журн. – №2. – С. 43-49.
4. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / Биленко М. В. – М. : Медицина, 1989. – 368 с.
5. Бондаренко Ю. И. Нейрогуморальные, метаболические и микроциркуляторные нарушения в патогенезе стрессорных повреждений желудка и их коррекция : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Ю. И. Бондаренко. – Москва, 1988. – 45 с.
6. Данилов М. М. Система эндотелина в неврологии (обзор) / М. М. Данилов // Эксперим. та клін. фізіол. і біохім. – 2001. – №3. – С. 57-61.
7. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
8. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т. 80, №6. – С. 5-18.
9. Ельский В. Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин [и др.] // «Журн. АМН України». – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51-62.
10. Колб В. Г. Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышиников. – Минск : Беларусь, 1976. – 313 с.
11. Кононов А. В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / А. В. Кононов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2006. – №3. – С. 12-16.
12. Кундиев Ю. И. Роль стресса в формировании здоровья населения: структурный анализ / Ю. И. Кундиев, В. В. Кальниш, А. М. Нагорная // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8, №2. – С. 335-345.
13. Лазарев П. И. Слизь пищеварительного тракта / П. И. Лазарев // Вестн. АМН СССР. – 1989. – №7. – С. 82-89.

14. Левицький В. А. Біохімічні та морфологічні прояви ендотеліальної дисфункції ендокарда і судин міокарда при емоційно-больовому стресі у поєднанні з гіперхолестеринемією / В. А. Левицький, І. М. Лучко // Фізіол. журн. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 75-79.
15. Майоров О. Ю. Нейродинамическая структура системных механизмов устойчивости к эмоциональному стрессу: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14. 00. 17 «Нормальная физиология» / О. Ю. Майоров. – Москва, 1988. – 45 с.
16. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» / А. Л. Маркель // Журн. высш. нерв. деятельности. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 301-307.
17. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология – 2005. – № 12. – С. 62-72.
18. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.
19. Мойбенко О. О. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11-30.
20. Ониани Т. Н. Частная физиология нервной системы / Ониани Т. Н. – Л. : Наука, 1983. – 449 с.
21. Опарин А. Г. Роль и патогенетические механизмы повреждения защитного слизистого барьера при язвенной болезни / А. Г. Опарин, А. А. Опарин, Е. Л. Яковенко [та ін.] // Проблемы медицинской науки і освіти. – 2002. – № 1. – С. 35-37.
22. Патент України 46469, МПК А61В5/00. Спосіб прогнозування індивідуальної стійкості щурів до гострого емоційного стресу / Тарасенко Л. М., Омельченко О. Є.; заявник та патентовласник автори; заявл. 2009.06.19; опубл. 2009.12.25. – Бюл. № 24. – 4 с.
23. Пшенникова М. Г. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защиты / М. Г. Пшенникова, Н. А. Бондаренко, М. В. Шимкович // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2001. – Т. 132, № 11. – С. 510-513.
24. Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным воздействиям повышает устойчивость к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс популяции Вистар и снижает устойчивость у крыс линии Август: роль серотонина / М. Г. Пшенникова, Е. В. Попкова, М. В. Шимкович // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2002. – № 10. – С. 383-386.
25. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Селье Г. – М. : Медицина, 1960. – 254 с.
26. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.
27. Судаков К. В. Индивидуальность эмоционального стресса / К. В. Судаков // Журнал неврологии и психиатрии – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 4-13.
28. Тарасенко Л. М. Индивидуальные особенности стрессорной реакции органов пищеварения, связанные с типом реагирования нервной системы / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада, И. Н. Скрыпник [и др.] // Архив клин. и эксперим. мед. – 2000. – Т. 9, № 1. – С. 103-105.
29. Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 2. – С. 3-16.
30. Успенский В. М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка / Успенский В. М. – Л. : Наука. 1986. – 291 с.
31. Циммерман Я. С. Депрессивный синдром в гастроэнтерологии: диагностика и лечение / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клин. мед. – 2007. – № 5. – С. 15-23.
32. Шаповал Л. М. Оксид азоту і рефлекторна регуляція кровообігу у щурів / Л. М. Шаповал, О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач [та ін.] // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 33-41.
33. Шараев П. Н. Возрастные изменения в обмене гексозаминосодержащих биополимеров у крыс при иммобилизационном стрессе / П. Н. Шараев, С. С. Афанасьев, Е. В. Шкляева, О. Г. Гилева // Пат. физиол. и эксперим. терап. – 2007. – № 1. – С. 11-12.
34. Desiderato O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J. MacKinnon, H. Hissom // J. Comp. Physiol. Psychol. – 1974. – Vol. 87. – P. 208-214.

УДК [616.33–002.44:613.86]–092.9

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СТРЕСОРНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ (огляд літератури та власні дослідження)

Омельченко О. Є.

Резюме. Доведено, що ініціальну роль у механізмі розвитку стресорних виразок шлунка відіграють порушення кровотоку внаслідок вазоконстрикторної дії ендотеліну-1 (неповна ішемія слизової оболонки шлунка та обумовлений нею оксидативний стрес).

Обґрунтовано положення про чітку залежність ступеня гемодинамічних, структурних та метаболічних змін у слизовій оболонці шлунка від типу реагування щурів. У тварин стресонестійкого типу редукція кровотоку, ослаблення резистентності слизової оболонки шлунка та ульцерогенез при гострому стресі більш виражені порівняно з щурами стресостійкого типу.

Ключові слова: гострий стрес, тип реагування організму, стресостійкість, ендотелін-1, окиснювально-модифіковані протеїни, слизовий бар'єр шлунка.

УДК [616. 33–002. 44:613. 86]–092. 9

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕССОРНЫХ ЯЗВ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА

Омельченко А. Е.

Резюме. Доказано, что иницирующая роль в механизме развития стрессорных язв желудка отведена нарушениям кровотока вследствие вазоконстрикторного действия эндотелина-1 (неполная ишемия слизистой оболочки желудка и обусловленный ею оксидативный стресс). Обосновано положение о тесной зависимости степени гемодинамических, структурных и метаболических изменений в слизистой оболочке желудка от типа реагирования организма. У животных стрессонеустойчивого типа редукция кровообращения, ослабление резистентности слизистой оболочки желудка и ulcerогенез при остром стрессе более выражены по сравнению с крысами стрессоустойчивого типа.

Ключевые слова: острый стресс, тип реагирования организма, стрессоустойчивость, эндотелин-1, окислительно-модифицированные протеины, слизистый барьер желудка.

UDC [616. 33–002. 44:613. 86]–092. 9

Pathogenetic Mechanisms of Development of Stress-Induced Gastric Ulcers Depending on Type of Organism Reaction (literature review and own studies)

Omelchenko O.

Abstract. The aim of the present research is to study major mechanisms of development of stress-induced ulcers of the gastric mucosa depending on the type of the organism reaction. Acute stress was modelled using Selye's method in 78 adult Wistar rats with different reaction type (determined with the open field behavioral method and corticosterone concentration in blood serum). It was found that stress-induced ulcerogenesis is accompanied by a decrease of the protective function of the mucosal barrier, evident from increased depolymerisation of its components as well as activation of free radical processes that was manifested by an increase of concentrations of malonic dialdehyde and oxidatively modified proteins in the gastric mucosa. The initiation role in the mechanism of development of stress-induced gastric ulcers belongs to infringements of blood circulation due to a vasoconstrictor action of endothelin-1 that causes partial ischemia of the gastric mucosa and oxidative stress induced by the ischemia.

It was found that the stress-induced ischemia of the gastric mucosa is closely associated with the reaction type and stress resistance of the animals. The parallel changes in the severity of ischemia, ulcerogenesis and depolymerization of the macromolecules of the gastric mucosal gel suggest the infringement of the blood circulation as the prominent mechanism of stress-induced lesions of the gastric mucosa. The characteristic features of the blood supply of the stomach wall are an important factor facilitating the development of the lesions. In average 70 % of the total gastric blood supply goes to the gastric mucosa, while 30 % is distributed among the submucosa, muscle and serosa layers. Thus, oxygen and substrate supply is most acutely limited in the gastric mucosa at decreased blood flow. The impaired circulation in ischemia activates free radical oxidation.

The stress-induced activation of the sympathoadrenal system intensifies the free radical processes. The adrenergic phase of the stress reaction is characterized by an excessive activation of oxidative processes, an increased oxygen demand of the stomach tissues, activation of the tricarboxylic acid cycle and enzymes of the respiratory chain, while the capacity of the hemocirculation system is limited. The disparity of the intensified metabolic processes and the limited oxygen and substrate supply together with the imbalance of the prooxidant-antioxidant system gives rise to oxidative stress and associated structure alterations that eventually cause tissue necrosis and development of ulcers in the gastric mucosa.

Ischemia of the gastric mucosa, depolymerization of the mucosal gel and oxidative stress are the major factors in the pathogenesis of stress-induced gastric ulcers and are associated with the reaction type of the animals. The pathological changes in the stomach tissues are more severe in the stress-prone rats than in the stress-resistant rats depending among other factors on the glucocorticoid function of the adrenal glands.

Key words: acute stress, type of organism reaction, stress resistance, endothelin-1, oxidatively modified proteins, gastric mucosal barrier.

Рецензент – проф. Тарасенко Л. М.

Стаття надійшла 22. 08. 2014 р.