

УДК: 616.45-092.19-001-008.9:577.112.8-08.

©И.В. Лекомцев, Е.Г. Бутолин.

ИЗМЕНЕНИЯ В ОБМЕНЕ СИАЛОГЛИКОПРОТЕИНОВ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ.

И.В. ЛЕКОМЦЕВ, Е.Г. БУТОЛИН.

Ижевская государственная медицинская академия, кафедра биохимии.
426034, г. Ижевск, ул. Революционная, 199, тел.: (3412) 78-82-01,
факс: (3412) 75-72-91.

В эксперименте, проводимом на белых беспородных крысах-самцах, изучали обмен сиалогликопротеинов желудка при длительном иммобилизационном стрессе в условиях дефицита глюкокортикоидных гормонов, вызванного введением хлодитана. Результаты исследования показали, что при иммобилизационном стрессе в условиях длительного (более 10 дней) дефицита глюкокортикоидных гормонов происходит более выраженная, чем при "чистом" стрессе, интенсификация катаболических процессов с нарастанием концентрации свободных и олигосвязанных фракций сиаловых кислот и увеличением сиалидазной активности.

Ключевые слова: стресс, глюкокортикоидные гормоны, сиалогликопротеины желудка, хлодитан.

ВВЕДЕНИЕ. Известно, что стресс-реакция сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с выработкой в организме избыточного количества гормонов коркового слоя надпочечников [1]. Глюкокортикоидные гормоны (ГК) обладают выраженным ulcerогенным эффектом, который ряд ученых [2-4] связывают со способностью последних стимулировать синтез липокортина - ингибитора внутриклеточной фосфолипазы A_2 . В результате этого нарушается синтез конечных продуктов циклоксигеназного пути распада арахидоновой кислоты - простагландинов (ПГ) (E_2 , F_2 , простаглицлина), обладающих гастропротекторным и антиulcerогенным эффектом.

Язвообразование в желудке при остром стрессе характеризуется нарушением обмена сиалосодержащих гликопротеинов, сопровождаясь увеличением уровня свободных (ССК) и олигосвязанных (ОССК) фракций сиаловых кислот (СК) и снижением белковосвязанной (БССК) фракции [5]. На

фоне сниженного количества ПГ это ведет к нарушению защитной, селективно-транспортной и барьерной функций муцинов слизи гастродуоденальной зоны и может осложниться желудочным кровотечением или перфорацией язвы [6].

Целью нашей работы было изучение особенностей обмена сиалогликопротеинов (СГП) желудка при длительном иммобилизационном стрессе в условиях дефицита ГК, вызванного введением ингибитора синтеза ГК - 1-(орто-хлорфенил)-1-(пара-хлорфенил)-2,2-дихлорэтана (хлодитана).

МЕТОДИКА. Эксперимент проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 180-230 г. 1 группу составили 35 животных, которых подвергали ежедневной 2-х часовой иммобилизации на спине. 2 группу составили 35 крыс, которым проводили ежедневно подкожно инъекции хлодитана в дозе 50 мг/кг массы тела животного с последующей 2-х часовой иммобилизацией на спине. 3 (контрольную) группу составили 10 крыс, которым ежедневно подкожно вводили 0,5 мл 0,9 % NaCl. Животных забивали путем декапитации под кратковременным эфирным наркозом на 3, 10, 15, 20 и 30 дни.

В гомогенатах слизистого секрета и стенки желудка определяли содержание фракций СК - ССК, ОССК, БССК [7], уровень сиалидазной активности (СА) [8]. Одновременно определяли коэффициент соотношения массы надпочечников к массе крысы (К), в крови - концентрацию ГК (11-ОКС) [9].

Количество ССК, ОССК и БССК выражали в миллимоль N-ацетилнейраминовой кислоты на 1 кг сухой обезжиренной ткани (ммоль/кг), уровень СА - в миллимоль прироста N-ацетилнейраминовой кислоты на 1 кг сухой обезжиренной ткани в час (ммоль/кг*час), коэффициент соотношения массы надпочечников к массе животного (К) - в мг суммарной массы надпочечников на 1 кг массы тела крысы (мг/кг), концентрацию 11-ОКС - в микрограммах на 1 л плазмы крови (мкг/л). Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики, достоверность изменений определяли по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Изменения в обмене СГП слизистого секрета и стенки желудка при стрессе (табл. 1-3) характеризовались достоверным увеличением ССК к 3, 15 и 20 дню на 397, 115 и 100% ($p < 0,001$) - в слизи и 300, 127 и 187 % ($p < 0,001$) в стенке соответственно. Уровень ОССК достоверно увеличивался к 3, 15 и 30 дню на 108%, 34% и 37% ($p < 0,001$) в слизи и 188, 64 ($p < 0,001$) и 54 % ($p < 0,01$) в стенке соответственно. Параллельно с этим имело место достоверное увеличение сиалидазной активности (СА) на протяжении всего эксперимента с максимальным ростом в слизистом секрете желудка к 3, 15 и 30 дню на 639%, 379% и 664 % ($p < 0,001$), и стенке - к 15 и 30 дню на 53% и 197% ($p < 0,01$) соответственно. Уровень БССК, напротив, достоверно уменьшался в слизи к 3 и 15 дню на 14% и 13 % ($p < 0,05$) и стенке желудка - к 20 дню на 20% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем соответственно. Концентрация 11-ОКС в плазме крови была достоверно выше контроля в течение всего эксперимента, достигая максимума к 3, 15 и 30 дню на 300%, 330% и 303 % ($p < 0,001$) соответственно. Коэффициент К был выше контрольного значения в течение всего опыта, максимально отклоняясь к 15 и 30 дню на 213% и 206 % ($p < 0,001$) соответственно.

Таблица 1. Показатели обмена сиалогликопротеинов слизистого секрета желудка при иммобилизационном стрессе и иммобилизационном стрессе на фоне введения хлоридов (X±m).

	ССК, ммоль/ кг	ОССК, ммоль/ кг	БССК, ммоль/ кг	СА, ммоль/ кг*ч	БССК/ ССК+ ОССК
контроль	0,34±0,035	3,22±0,134	12,08±0,438	0,56±0,074	3,39±0,302
3 день	<u>1,69±0,073***</u> 0,89±0,066***	<u>6,68±0,188***</u> 7,95±0,392***	<u>10,37±0,194*</u> 15,92±0,374***	<u>4,14±0,254***</u> 4,61±0,406***	<u>1,24±0,112**</u> 1,80±0,153**
10 день	<u>0,38±0,036</u> 0,16±0,033*	<u>3,79±0,255</u> 3,28±0,238	<u>12,09±0,160</u> 10,84±0,433	<u>1,69±0,081***</u> 2,13±0,279***	<u>2,90±0,196</u> 3,15±0,204
15 день	<u>0,73±0,041***</u> 0,35±0,066	<u>4,31±0,143***</u> 5,34±0,293***	<u>10,52±0,373*</u> 11,80±0,341	<u>2,68±0,203***</u> 3,05±0,195***	<u>2,09±0,143*</u> 2,07±0,195*
20 день	<u>0,68±0,069**</u> 0,75±0,099**	<u>2,81±0,147</u> 9,47±0,410***	<u>19,37±0,253***</u> 13,51±0,715*	<u>2,67±0,193***</u> 3,85±0,353***	<u>5,55±0,418**</u> 1,32±0,087**
30 день	<u>0,39±0,069</u> 1,39±0,228***	<u>4,39±0,139***</u> 3,29±0,294	<u>11,48±0,217</u> 8,94±0,438***	<u>4,28±0,250***</u> 3,53±0,456***	<u>2,40±0,098*</u> 1,91±0,127**

Примечание: Здесь и далее в числителе - показатели крыс с иммобилизационным стрессом, в знаменателе - с иммобилизационным стрессом на фоне введения хлоридов. Достоверность к контролю: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

Таблица 2. Показатели обмена сиалогликопротеинов стенки желудка при иммобилизационном стрессе и иммобилизационном стрессе на фоне введения хлоридов (X±m).

	ССК, ммоль/ кг	ОССК, ммоль/ кг	БССК, ммоль/ кг	СА, ммоль/ кг*ч	БССК/ ССК+ ОССК
контроль	0,15±0,025	1,57±0,088	8,44±0,211	0,34±0,027	4,91±0,387
3 день	<u>0,60±0,059***</u> 0,53±0,080**	<u>4,52±0,198***</u> 2,13±0,257	<u>8,17±0,246</u> 10,52±0,478**	<u>0,39±0,041*</u> 0,83±0,125**	<u>1,60±0,078***</u> 3,95±0,316
10 день	<u>0,15±0,025</u> 0,12±0,025	<u>1,63±0,116</u> 1,85±0,224	<u>9,76±0,183**</u> 7,63±0,255*	<u>0,14±0,024***</u> 0,57±0,076*	<u>5,48±0,412</u> 3,86±0,297
15 день	<u>0,34±0,046*</u> 0,27±0,059	<u>2,58±0,099***</u> 3,21±0,273***	<u>8,03±0,114</u> 9,03±0,424	<u>0,52±0,053*</u> 1,66±0,174***	<u>2,75±0,201**</u> 2,59±0,189**
20 день	<u>0,43±0,042***</u> 0,13±0,025	<u>1,21±0,092*</u> 3,78±0,248***	<u>6,72±0,140***</u> 13,57±0,404***	<u>0,18±0,035*</u> 0,64±0,075**	<u>4,09±0,355</u> 3,47±0,219*
30 день	<u>0,26±0,038*</u> 0,42±0,051**	<u>2,41±0,148**</u> 1,35±0,152	<u>10,58±0,194**</u> 9,14±0,200*	<u>0,70±0,055***</u> 0,57±0,076*	<u>3,96±0,268</u> 5,16±0,398

Изменения в обмене СГП желудка при стрессе на фоне введения хлоридов характеризовались увеличением концентрации ССК в слизистом секрете к 3, 20 и 30 дню эксперимента на 162, 121 и 309 % (p<0,001), стенке желудка к 3 и 30 дню на 253 и 180 % (p<0,001) соответственно. Одновременно происходило увеличение концентрации ОССК в слизи к 3, 15 и 20 дню на 147%, 66% и 194% (p<0,001), стенке желудка - к 15 и 20 дню на 105 и 141% (p<0,001) соответственно. Концентрация БССК увеличивалась по сравнению с контрольным значением в слизистом секрете желудка к 3 и 20 дню на 32 (p<0,001) и 12 % (p<0,05), в стенке - к 3, 20 и 30 дню на 25, 61 (p<0,001) и 8% (p<0,05) соответственно. Уровень СА был достоверно выше контрольных значений на протяжении всего эксперимента, достигая максимального прироста в слизи к 3, 20

и 30 дню на 723, 588% и 530% ($p < 0,001$), в стенке - к 3 и 15 дню на 144 ($p < 0,01$) и 388% ($p < 0,001$) соответственно. Концентрация ГК в плазме крови, достоверно увеличиваясь к 3 дню на 81 % ($p < 0,001$), в последующие дни резко снижалась и к 30 дню была ниже контрольного значения на 47 % ($p < 0,001$). Коэффициент К на протяжении всего эксперимента был выше контроля и максимально увеличивался к 15 и 30 дню на 137 и 145 % ($p < 0,001$) соответственно.

Таблица 3. Концентрация 11-ОКС и коэффициент соотношения массы надпочечников к массе крысы при иммобилизационном стрессе и иммобилизационном стрессе на фоне введения хлоридов ($X \pm m$).

	11-ОКС, мкг/л	К, мг/кг
контроль	119,2 \pm 3,52	144,8 \pm 3,61
3 день	476,8 \pm 2,53***	288,4 \pm 8,59***
	215,5 \pm 2,44***	179,2 \pm 5,57**
10 день	178,8 \pm 3,67***	353,1 \pm 22,84***
	76,5 \pm 1,82***	246,4 \pm 3,57***
15 день	512,6 \pm 4,71***	451,3 \pm 20,41***
	86,9 \pm 1,46***	343,7 \pm 28,17***
20 день	479,8 \pm 5,95***	385,4 \pm 33,31***
	74,3 \pm 2,1***	298,1 \pm 10,19***
30 день	286,1 \pm 7,52***	441,4 \pm 21,15***
	63,2 \pm 1,92***	354,4 \pm 20,39***

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование синтеза ГК путем введения хлоридов приводило к существенным изменениям в обмене СГП желудка. Несмотря на достоверное увеличение уровня БССК, которое достигало максимальных различий по сравнению с контролем к 3 и 20 дню, параллельно происходило достоверное увеличение фракций ССК, ОССК и СА, причем более интенсивно. В этой связи более правильно было бы оперировать не абсолютными значениями ССК, ОССК и БССК, а коэффициентом соотношения БССК к сумме ССК+ОССК [10]. Данный коэффициент (табл. 1,2) был более высоким при стрессе на фоне введения хлоридов, чем при "чистом" стрессе к 3 и 10 дню (исключение: стенка желудка, 10-й день), а затем постепенно уменьшался, достигая минимальных значений: в слизистом секрете желудка на 20 и 30 день, в стенке - на 15 день.

Таким образом, хлориды, несколько сглаживая в первые 10 дней катаболический эффект ГК и стимулируя анаболические процессы в обмене СГП стенки и слизи желудка крыс при иммобилизационном стрессе, в последующие дни приводит к одновременному усилению катаболических реакций в выше указанных тканях, о чем свидетельствует прогрессивное нарастание концентраций ССК, ОССК и СА. Как отмечают Дж. Х. Теппермены [3], это может быть связано с перmissive ролью, которую играют ГК в обмене веществ, в том числе белковом и углеводном. Выступая в качестве факторов, лимитирующих активность ферментов и гормонов с анаболическим эффектом, они одновременно ограничивают активность ферментов и гормонов с выраженным катаболическим эффектом. В этой связи надо полагать, что длительное ингибирование (более 10 дней) у крыс с иммобилизационным стрессом синтеза ГК может приводить к

глубоким нарушениям в обмене СГП желудка и осложниться развитием язвенной болезни [11].

ЛИТЕРАТУРА.

1. Harbuz M.S., Lightman S.L. (1994) J. Endocrinol., **134**, 327-339.
2. Пасечников В.Д., Машенцева Е.А., Журбина Н.В. (1998) Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, №2, 31-34.
3. Теппермен Дж., Теппермен Х. (1989) Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ, М.: Мир.
4. Rioux K.P., Hogaboam C.M., Wallace J.L. (1994) FEMS Immunolog. Med. Microbiology, **9**, №4, 307-315.
5. Вольхина И.В. (1995) Состояние обмена сialogликопротеинов в тканях желудка и тонкой кишки при иммобилизации и голодании: Автореф. дисс. кан. биол. наук, Уфа.
6. Железная Л.А. (1998) Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, №1, 30-37.
7. Шараев П.Н., Рябов В.И., Гумярова Г.Х. (1993) Клиническая лабораторная диагностика, №4, 44-46.
8. Шараев П. Н., Гумярова Г.Х., Вольхина И.В. (1993) Клиническая лабораторная диагностика, №6, 15-16.
9. Резников А.Г. (1980) Методы определения гормонов: Справочное пособие, Киев: Наукова думка.
10. Стрижова Н.В., Зайцева Е.П. (1986) Акушерство и гинекология, №6, 46-49
11. Меерсон Ф.З. (1993) Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации, М.: Дело.

Поступила 16.06.1999.

CHANGES IN METABOLISM OF RAT GASTRIC SIALOGLYCOPROTEINS AT PROLONGED IMMOBILE STRESS IN THE CONDITION OF DEFICIENCY OF GLUCOCORTICOID HORMONES.

I.V. LEKOMTSEV, E.G. BUTOLIN.

Izhevsk State Medical Academy, Department of Biochemistry.
Revolutsionnaya str., 199, 426034 Izhevsk, tel.: (3412) 78-82-01,
fax: (3412) 75-72-91.

The effect of glucocorticoid hormone deficiency (caused by administration of chlorthalidone) on the metabolism of gastric sialoglycoproteins at the prolonged immobilized stress was investigated in male albino rats. Under conditions of prolonged deficit of glucocorticoid hormones (> 10 days) the immobilized stress caused higher increase of catabolic processes of sialoglycoproteins than in rats with normal level of glucocorticoids.

Key words: stress, glucocorticoid hormones, gastric sialoglycoproteins, chlorthalidone.