

УДК 616.33:577.175.732-617-089:616-032.4

© О.І. Лук'янченко, 2011.

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ГАСТРИНУ ТА ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ У ЩУРІВ З РІЗНИМ СТАНОМ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКУ ПІСЛЯ ПЕРЕВ'ЯЗКИ ВОРОТАРЯ

О.І. Лук'янченко

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів.

FEATURES OF GASTRIN AND GASTRIC SECRETION EXCHANGE OF RATS WITH DIFFERENT STATE OF STOMACK MUCOUS AFTER PYLORUS BANDAGE

O.I. Lykyanchenko

SUMMARY

In the experiment on rats of both sexes revealed that after 4 hours after ligation of the pylorus stomach mucosa in 25% of animals remained without visible changes, occur in 23% erosion, 35% developing an 1-3 ulcers, and 17% - numerous ulcers. The nature and severity of mucosal damage as manifested in the increase of its permeability to phenolrot. The method of canonical correlation analysis showed that the state of the stomach mucosa after ligation of the pylorus naturally has many damaging (gastrinemia and the concentration of H⁺ on the surface of the fundal mucous) and protective (the content of gastrin in antral mucosa, debyt juice) factors. Unfavorable factor for the integrity of the mucous is the female gender.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ГАСТРИНА И ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ У КРИС С РАЗЛИЧНЫМ СОСТОЯНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПЕРЕВЯЗКИ ПРИВРАТНИКА

О.И. Лукьянченко

РЕЗЮМЕ

В эксперименте на крысах обоего пола выявлено, что через 4 ч после перевязки привратника желудка его слизистая у 25% животных остается без видимых изменений, в 23% возникают точечные эрозии, у 35% развиваются 1-3 язвы, а у 17% - многочисленные язвы. Характер и тяжесть повреждений слизистой проявляется в степени повышения ее проницаемости для фенолрота. Методом канонического корреляционного анализа доказано, что состояние слизистой желудка после перевязки привратника закономерно обусловлено рядом повреждающих (гастринемия и концентрация H⁺ на поверхности фундальной слизистой) и защитных (содержание гастрин в антральной слизистой, дебит сока) факторов. Неблагоприятным фактором по сохранению целостности слизистой выступает женский пол.

Ключові слова: перев'язка воротаря, пошкодження слизової шлунку, обмін гастрину, секреція.

В попередньому експерименті нами показано, що через добу після водно-імерсійного стресу стан слизової шлунку щурів варіює в широкому діапазоні – від відсутності видимих змін до множинних виразок, що асоціюється з особливостями змін параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу і метаболізму [4-7]. З огляду на неоднозначну роль гастрину в патогенезі стресорних пошкоджень слизової шлунку - як фактора протекції (трофічна дія), так і альтерації (активація секреції кислоти і пепсину), в наступному експерименті на моделі іммобілізаційно-холодового стресу нами [8] було проведено порівняльне дослідження параметрів обміну гастрину та рН на поверхні фундальної слизової щурів з різним її постстресовим станом.

Виявлено, що з проникністю слизової для фенолрота як маркером її цілісності та числом і довжиною виразок величина рН значно корелює, тобто кислотний фактор відіграє суттєву роль в патогенезі ульцерації. Ацидифікація слизової, своєю чергою, прямо

значно пов'язана з гастринемією. З іншого боку, гастринемія теж прямо значно корелює з переліченими параметрами, тобто вона є фактором альтерації слизової при стресі. Натомість вміст гастрину в антральній слизовій корелює з параметрами альтерації інверсно, правда, вельми помірно. При цьому стресрезистентність слизової асоціюється з суттєво вищим, порівняно з інтактними тваринами, рівнем антральної гастрингестії, розвиток ерозій супроводжується падінням гастрингестії, яке поглиблюється у випадках малої та помірної ульцерації, проте виражена ульцерація асоціюється з таким же рівнем гастрингестії, як і при ерозуванні. Тим не менше, гастрин антральної слизової можна вважати гастропротективним фактором.

Проте залишаються нез'ясованими особливості ще одного параметра обміну гастрину - його секреції в порожнину шлунку щурів з різним післястресовим станом слизової, що й стало предметом даного дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В експерименті використано 52 щурів (34 самці і 18 самок) лінії Wistar масою 110-260 г. Після добового голодування (з вільним доступом до питної води) спочатку кожну тварину поміщали у спеціальну плексигласову клітку для збору сечі, вводили їй перорально фенолрот (300 мг в 0,3 мл дистильованої води) і визначали (методом спектрофотометрії) його екскрецію з 4-годинною сечею в якості маркера цілісності слизової шлунку [10]. Потім під нембуталовим наркозом (30 мг/кг інтраперитонеально) здійснювали перев'язку воротаря за Shay [11], повторно вводили в шлунок фенолрот і поміщали щурів у клітку для збору сечі на 4 год. Застосування даної методики дозволяє вирішити зразу дві задачі: викликати пошкодження слизової шлунку і отримати достатню кількість шлункового соку для аналізу. Після цього тварин декапітували з метою збору крові, в сирватці котрої визначали концентрацію гастрину (радіоімунним методом з використанням набору фірми «Sorigin», France [9]). Далі перев'язували стравохід і видаляли шлунок, вміст якого через невеличкий надріз поміщали в градуйовану пробірку та центрифугували впродовж 5 хв при 2000 хв для отримання чистого шлункового соку. Після вимірювання його об'єму та рН (скляним електродом) 0,2 мл соку відбирали для виз-

начення протеолітичної активності (за перетравленням білків плазми людини), а решту соку нейтралізували додаванням кристаліка NaOH і визначали концентрацію в ньому гастрину. З антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки вирізали кусочки стінки, поміщали їх на скло, що знаходилося на льоду, покривним скельцем знімали слизову, зважували її та гомогенізували пестиком в 5 мл дистильованої води впродовж 3 хв. В отриманих таким чином водних екстрактах визначали концентрацію гастрину, на основі якої розраховували вміст гормону в антральній і дуоденальній слизових. Розраховували також дебит соку і швидкості секретії гастрину, пепсину і H^+ . Шлунок розрізали по великій кривизні, на поверхні фундальної слизової шлунка спочатку визначали рН, а потім монтували шлунок на скляній півсфері з підсвіткою і під лупою підраховували кількість виразок та вимірювали їх довжину [1].

Цифровий матеріал оброблено методами варіаційного, кореляційного і канонічного аналізів з використанням пакету програм „Statistica”.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За підсумками огляду слизових та розрахунку індексу абсорбції фенолроту (ІАФ) - співвідношення його екскреції після і до перев'язки воротаря – ретроспективно сформовано 4 групи (табл. 1).

Таблиця 1.

Варіанти стану слизової шлунка щурів обидвох статей після перев'язки воротаря

Група (n)	ІАФ	Виразки		Секс-індекс	Маса тіла, г
		к-ть	мм		
Резистентна (13)	1,03 0,03	0	0	1	150 11
Ерозивна (12)	1,12 0,01	0	0	1,67 0,14	214 19
Маловиразкова (18)	1,29 0,02	1,4 0,2	1,6 0,2	1,33 0,11	170 14
Багатовиразкова (9)	1,94 0,13	4,1 0,7	6,0 0,7	1,44 0,18	193 22

Виявлено, що у 25% щурів слизова залишалась без видимих пошкоджень, тобто була резистентною до пошкоджуючих чинників перев'язки. Це підтверджується незмінністю ІАФ, тобто проникності слизової для речовини, що не абсорбується через нормальний епітелій. У 23% щурів виявлено крапчаті ерозії, що асоціюється з помірним підвищенням ІАФ (до 1,07-1,17). У 35% тварин утворилися по 1-3 виразки загальною довжиною 1-3 мм в поєднанні зі значним (в 1,21-1,48 р) підвищенням проникності слизової, а ще у 17% щурів виявлено від 1 до 8 виразок загальною довжиною від 3,5 до 9 мм, що супроводжувалося підвищенням ІАФ в 1,53-2,7 р. Така варіабельність стану слизової дуже близька до виявленої нами раніше за умов іммобілізаційно-холодового стресу: 36%, 26%, 21% і 17% відповідно [8], що підтверджує існування, окрім кислотно-пептичного, також і

нейродистрофічного (стресорного) механізму ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунка внаслідок перев'язки воротаря [3].

З метою з'ясування ролі статі у реакції слизової на альтеруючі чинники нами запроваджено секс-індекс (самці: 1, самки: 2). Виявилось, що за середнього для вибірки секс-індексу $1,35 \pm 0,07$ його величина практично така ж у багато- і маловиразковій групах, проте суттєво вища у ерозивній групі і суттєво нижча – у резистентній. Іншими словами, слизова шлунка після перев'язки воротаря залишається неушкодженою виключно у самців, ерозії виникають частіше у самок, а ульцерація, як мало-, так і сильновиражена, розвивається однаково часто у особин обидвох статей. В цілому ж самки дещо менш стійкі до альтерації слизової, про що свідчить слабка, але позитивна кореляція між секс-індексом і ІАФ ($r=0,23$) та довжи-

ною виразок ($r=0,18$). Аналогічна тенденція констатована нами раніше в експерименті з застосуванням водно-імерсійного стресу [4]. Натомість візуальне враження про можливу роль маси тіла у стійкості

слизової цілки відкидається кореляційним аналізом ($r=0,09$ і $0,09$ відповідно). Не виявлено залежності показників стану слизової від показників агресивності шлункового соку (табл. 2).

Таблиця 2.

Показники обміну гастрину та шлункової секреції у щурів з різним станом слизової шлунка після перев'язки воротаря

Група (n)	Вміст гастрину				рН		ПА соку, од.	Секреція за 4 год на 100 г маси тіла		
	Сирв., нг/л	Антр., нг/г	Дуод., нг/г	Сік, нг/г	Слизова	Сік		Соку, мл	H ⁺ , мкМ	Гастрину, пг
Резистентна (13)	79	29,6	6,32	728	3,68	1,63	11,6	2,66	92	605
	3	5,0	0,95	133	0,04	0,16	1,6	0,38	25	62
Ерозивна (12)	84	18,8	5,27	965	3,70	1,68	17,1	1,71	41	810
	7	5,4	1,06	188	0,04	0,16	5,2	0,28	12	232
Маловиразкова (18)	105	18,0	5,88	966	3,40	1,56	17,4	2,07	78	710
	8	4,0	1,17	142	0,06	0,13	3,9	0,29	25	117
Багатовиразкова (9)	125	12,9	3,01	678	3,04	1,41	9,2	2,51	92	797
	10	2,8	0,79	150	0,12	0,12	2,9	0,34	30	105

Зокрема, коефіцієнти кореляції ІАФ з рН соку і його протеолітичною активністю (ПА) складають лише $-0,12$ і $-0,15$ відповідно. Стосовно кількості виразок відповідні коефіцієнти рівні $-0,20$ і $-0,13$, їх довжини: $-0,14$ і $-0,19$. Така ж ситуація і з параметрами секреції. З цього створюється враження про відсутність ролі кислотного фактора у альтерації слизової. Проте виявлено сильну інверсну кореляцію параметрів стану слизової з рН на її поверхні (для ІАФ $r=-0,69$; кількості виразок $r=-0,86$; їх довжини $r=-0,74$), тобто, що вища концентрація H⁺ на поверхні слизової (але не в самому соці), то важчі її ерозивно-виразкові пошкодження. Зв'язки рН, виявлені за умов перев'язки воротаря, принципово аналогічні таким, виявленим нами [8] за умов іммобілізаційно-холодового стресу (для ІАФ $r=-0,55$; кількості виразок $r=-0,60$; їх довжини $r=-0,58$). При цьому зв'язок між рН соку і фундальної слизової виявлено вельми слабким ($r=0,22$).

Міра ацидифікації фундальної слизової, згідно з класичним положенням, прямо пов'язана з рівнем гастринемії ($r=0,84$), а остання, своєю чергою, з параметрами стану слизової: ІАФ ($r=0,45$), кількістю ($r=0,47$) і довжиною ($r=0,52$) виразок. Аналогічні зв'язки мали місце і в попередньому нашому експерименті ($r=0,56$; $0,62$; $0,62$ і $0,66$ відповідно).

Отже, за умов як іммобілізаційно-холодового стресу, так і перев'язки воротаря факторами пошкодження слизової шлунка виступають її ацидифікація і гастринемія, пов'язані між собою.

Натомість вміст гастрину в антральній слизовій виявився максимальним у резистентних щурів та мінімальним – у багатовиразкових, за проміжних і практично однакових середніх величин в ерозивній і маловиразковій групах. Тому, попри критичну величину коефіцієнта кореляції гастрингестії антрума з ІАФ ($r=-0,26$), гастрин антральної слизової можна вважа-

ти гастропротективним фактором і за умов перев'язки воротаря, як це констатовано нами за умов іммобілізаційно-холодового стресу [8]. Дуже незначною мірою це положення стосується і гастрину дуоденальної слизової ($r=-0,18$).

Із гастринемією значно інверсно корелює як концентрація гастрину в шлунковому соці ($r=-0,51$), так і його секреція (ентерокреція) в порожнину шлунка ($r=-0,48$). Попри очікування, навіані експериментом [1], в якому за умов перев'язки воротаря у щурів з меншим на 71% числом виразок і на 73% - їх довжиною виявлена нижча на 26% гастринемія в поєднанні з вдвічі вищою концентрацією гастрину в шлунковому соці і його ентерокрецією, нами не виявлено суттєвих відмінностей між цими двома параметрами гастрину соку у щурів з різним станом слизової. Про це ж свідчать і коефіцієнти кореляції в діапазоні від $-0,09$ до $+0,12$.

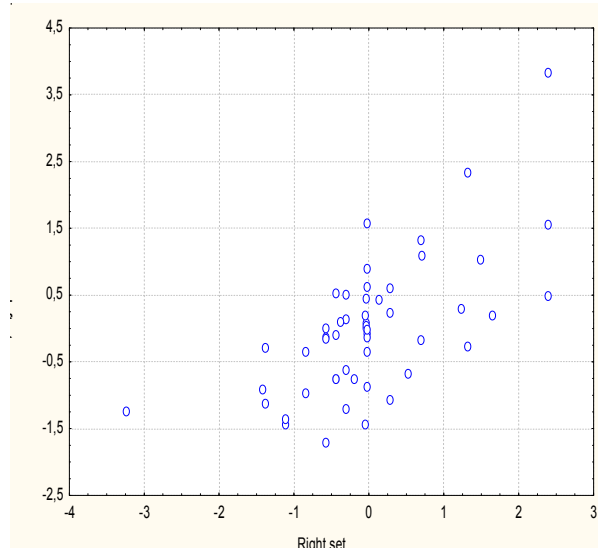
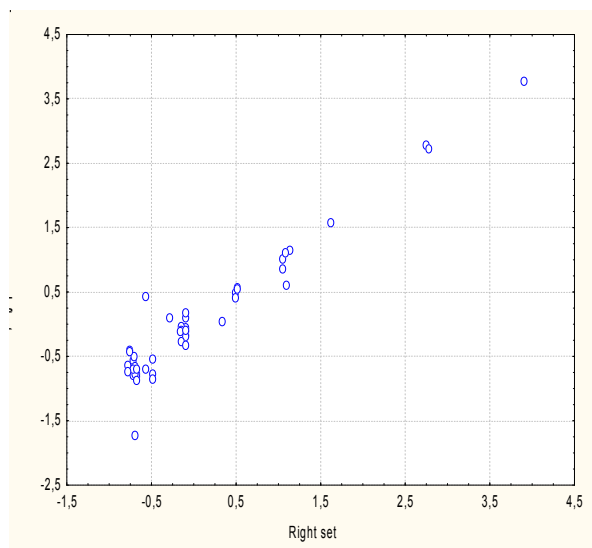
На цій же моделі Іваницькою О.М. [2] виявлено, що важкість пошкоджень слизової, значно прямо корелюючи з гастринемією ($r=0,64$) та помірно інверсно - з гастрингестією антральної ($r=-0,35$), але не дуоденальної ($r=-0,13$) слизової, з ентерокрецією гастрину корелює позитивно ($r=0,70$).

Інтегральна оцінка зв'язку між параметрами обміну гастрину і шлункової секреції – з одного боку та стану слизової шлунка – з іншого, зроблена шляхом канонічного (узагальнюючого) кореляційного аналізу (рис. 1).

Отримано три пари канонічних радикалів, з них із суттєвими зв'язками – дві. Факторна структура причинного радикалу першої пари формується навантаженнями, головним чином, з боку рН фундальної слизової ($r=-0,90$), рН соку ($r=-0,22$) і гастрину сирватки ($r=0,54$), незначний внесок робить секреція кислоти ($r=0,14$). Отже, цей радикал може бути інтерпре-

тований як кислотно-гастринемічний альтеруючий. З другого боку, наслідковий радикал отримує максимальне факторне навантаження від числа виразок ($r=0,99$), менше – від їх загальної довжини ($r=0,84$) та

проникності слизової ($r=0,78$). Коефіцієнт канонічної кореляції між пошкоджуючими чинниками і станом слизової складає 0,966 ($\chi^2=146$; Λ Prime=0,03; $p<10^{-6}$).



Ден. 1. Èàíí³÷íèé èíðàèü³éíèé çà'ÿçíè ì³æ ìàðàíàòòàèè íàí³íó ààñòðèéó³ øèóíèââîî, ñàèèðàó³, (â³ñü Õ) òà ñòàíò ñèèçîâî, øèóíèèà (â³ñü Y) ì³ñèü ìàðàâÿçèè àíðòòàðü.

Причинний радикал другої пари формується як гастроальтеруючими чинниками: концентрація гастрину в соці ($r=0,40$), його ентерокреція ($r=0,37$), протеолітична активність соку ($r=0,25$), секс-індекс ($r=0,38$), тобто жіноча стать, так і гастропротективними: дебіт соку ($r=-0,58$), гастрингістія антральної ($r=-0,37$) і, деякою мірою, дуоденальної ($r=-0,17$) слизової. Наслідковий радикал представлений значуще лише проникністю слизової як маркером її цілісності ($r=0,28$). Канонічна кореляція між радикалами складає 0,651 ($\chi^2=30,4$; Λ Prime=0,49; $p=0,17$).

ВИСНОВКИ

Отже, стан слизової шлунку після перев'язки ворота закономірно зумовлений низкою пошкоджуючих і захисних чинників. Гастропротективним фактором виступає вміст гастрину в антральній слизовій, а зниження його внаслідок виділення в кров і/або в шлунковий сік асоціюється, з одного боку, з ослабленням його трофічної дії на епітелій слизової шлунку, а з іншого боку – з підвищенням гастринемії і активацією агресивного кислотного фактора. Несприятливим фактором щодо збереження цілісності слизової виступає жіноча стать. Це дає підстави для цілеспрямованого профілактичного впливу на гастроальтеруючі і гастропротективні чинники.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біоактивна вода Нафтуса і шлунок / За ред. І.Л. Поповича, С.В. Івасівки, І.С. Флонта, В.П. Перченка. - К.: Комп'ютерпрес, 2000. - 234 с.
2. Іваницька О.М. Гастропротективна дія мінеральної води „Софія” курорту Трускавець // Мат. 3-ї

наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 4-5 листопада 2010 р.).-Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2010.-№2(13).-С.128.

3. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морев Е.В. и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные).- М.: Медицина, 1984.- 240 с.

4. Лук'янченко О.І. Поліваріантність ефектів на слизову шлунку гострого водно-імерсійного стресу та їх нейроендокринний, метаболічний і імунний супровід // Медична гідрологія та реабілітація.- 2008.- 6, №2.- С. 55-71.

5. Лук'янченко О.І. Поліваріантність ефектів на слизову шлунку гострого водно-імерсійного стресу та їх нейроендокринний, метаболічний і імунний супровід // Бюлетень VIII читань ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 28-29 травня 2009 р.).- Одеса: ОДМУ, 2009.- С. 157-161.

6. Лук'янченко О.І. Особливості постстресових змін нейроендокринних, метаболічних та імунних параметрів у щурів з різновираженими пошкодженнями слизової шлунка // Мат. 2-ї наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 5-6 листопада 2009 р.).-Здобутки клінічної і експериментальної медицини.-2009.-№2(11).-С.133-134.

7. Лук'янченко О.І. Особливості постстресових змін нейроендокринних, метаболічних і імунних параметрів у щурів з різновираженими пошкодженнями слизової шлунку // Медична гідрологія та реабілітація.- 2009.- 7, №3.- С. 119-125.

8. Лук'янченко О.І. Особливості обміну гастрину у щурів-самців з різним постстресовим станом слизової шлунка // Мат. 3-ї наук.-практ. конф. «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 4-5 листопада 2010 р.).- Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2010.-№2(13).-С.136-137.

9. Dosage radioimmunologique de la gastrine. Notice d'utilisation de la trousse.-1985.-21 p.

10.Nakamura J., Takada S., Ohtsuka N., Heya T. et al. An assessment of gastric ulcers in vivo: enhancement of urinary recovery after oral administration of phenolsulfonphthalein in rats // J. Pharm. Dyn.- 1984.- 7, №7.- P. 485-491.

11.Shay H., Komarov S.A., Fils S.S. et al. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat // Gastroenterology.- 1945.-5,№1.- P. 43-61.