

УДК 616.329-002.2

О. В. Разуваєва, О. Б. Мурзін, А. І. Руденко

*Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара*

## **ДІЯЛЬНІСТЬ СЕКРЕТОРНИХ ЗАЛОЗ ШЛУНКА ТА НІТРЕРГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ЇЇ РЕГУЛЯЦІЇ ЗА УМОВ МОДЕЛЮВАННЯ АДРЕНАЛІНОВОЇ ВИРАЗКИ**

Досліджено участь нітнергічної ланки у регуляції секреторної активності шлунка щурів у інтактному стані та за умов моделювання виразкових ушкоджень гастродуоденальної зони. Встановлено, що в інтактному стані *NO* здійснює гальмівний вплив на кислу шлункову секрецію. На ранніх етапах розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень нітнергічні механізми регуляції виконують захисну адаптаційно-компенсаторну функцію слизової оболонки шлунка, а у віддаленіші строки ці механізми втрачають таку властивість.

O. V. Razuvaeva, O. B. Murzin, A. I. Rudenko

*Oles' Gonchar Dnipropetrovsk National University*

## **ACTIVITY OF STOMACH SECRETORY GLANDS AND THE NITRERGIC MECHANISMS OF THEIR REGULATION UNDER THE CONDITION OF THE ADRENALIN ULCER SIMULATION**

Participating of nitrenergic link in the regulation of secretory activity in the stomach was investigated in the intact rats under the condition of ulcerous damage in the gastro-duodenal area. It was found that in the intact rats *NO* decreases the acid gastric secretion. On the early stages of the ulcer development the nitrenergic mechanisms of regulation execute the protective adaptation-compensative function of the mucous coat of stomach, but in remote terms these mechanisms lose such ability.

### **Вступ**

На сучасному етапі розвитку гастроентерологічної науки приділяється велика увага дослідженню нейрогуморальних механізмів регуляції діяльності секреторних залоз шлунка, проте до кінця не вивченою залишається роль нехолінергічних неадренергічних (NANC) механізмів у цих процесах. У зв'язку з цим виникає зацікавленість у детальнішому вивченні особливостей функціонування цих механізмів у нормі та при порушенні морфофункціональної узгодженості шлунково-кишкового тракту, зокрема за умов розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень гастродуоденальної зони.

Неоднозначність уявлень про роль *NO*-ергічної ланки у регуляції періодичної секреторної діяльності гастродуоденальної зони зумовлює актуальність цієї проблеми.

Деякі дослідники вважають, що *NO* здійснює гальмівний вплив на секреторну функцію шлунка щурів [8], що може реалізовуватися як через зменшення тонічної активності блукаючих нервів, так і через виділення такого гальмівного чинника як соматостатин [5]. При цьому вважається, що один із механізмів гальмівного впливу оксиду азоту на кислу шлункову секрецію реалізується за рахунок стимулювального впливу *NO* на циклооксигенази, у результаті чого збільшується синтез простагландинів [2].

Деякі автори вважають, що нітрергічна ланка регуляції здійснює стимулювальний вплив на кислую шлункову секрецію [12]. Інші дослідники підкреслюють, що роль *NO* у фізіологічній регуляції секреторної функції шлунка до кінця не відома [7]. *NO* як регуляторний фактор секреторної функції шлунка набуває особливого значення під час розгляду порушень періодичної активності шлунка, що пов'язані зі зміною його кислотності та запальними процесами, наприклад виразковою хворобою [11]. Слід зазначити, що *NO* захищає слизову оболонку шлунка від шкідливих факторів за рахунок збільшення її кровопостачання. У зв'язку з вищевикладеним, мета цієї праці – оцінити участь нітрергічної ланки у регуляції секреторної активності шлунка в інтактному стані та за умов моделювання виразкових ушкоджень гастродуоденальної зони.

### Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведені на білих щурах-самцях масою 250–300 г, віком 6–8 місяців. Проведено дві серії гострих експериментів. У першій контрольній серії ( $n = 12$ ) досліджень вивчали секреторну функцію шлунка щурів в інтактному стані та при блокуванні *NO*-синтази. Щурів утримували в умовах віварію на стандартному раціоні. За 16–20 годин до дослідження тварин піддавали харчовій депривації при вільному доступі до води. У другій серії ( $n = 12$ ) досліджували шлункову секрецію тварин у процесі моделювання ерозивно-виразкових ушкоджень відповідно на 3, 6 та 12-у добу після одноразового введення адреналіну та при блокуванні *NO*-синтази.

Відтворення ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка здійснювали впровадженням адреналінової моделі гострого стресу [1]. При цьому адреналін вводили натще, вранці о 9–11 годині один раз у дозі 2 мг/кг внутрішньочеревно. Збір шлункового соку здійснювали зондовим методом у процесі моделювання ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка у вихідному стані та при блокуванні нітрергічних регуляторних механізмів [6]. Шлунковий сік збирали під загальною анестезією за допомогою внутрішньошлункового зонда протягом однієї години для базальної порції шлункового соку та однієї години після введення блокатора *NO*-синтази. Як анестетик використовували кетаміну гідрохлорид (5% розчин, 100 мг/кг внутрішньом'язово). Стан нітрергічних механізмів оцінювали за реакцією секреторних залоз шлунка після ін'єкції *N*-нітро-*L*-аргініну (*L*-NNA, 40 мг/кг). У шлунковому соку визначали концентрації глікопротеїнів (мг/мл) та пепсину (мг/мл), а також *pH* та загальний об'єм шлункового соку (мл) за прийнятими методиками [3].

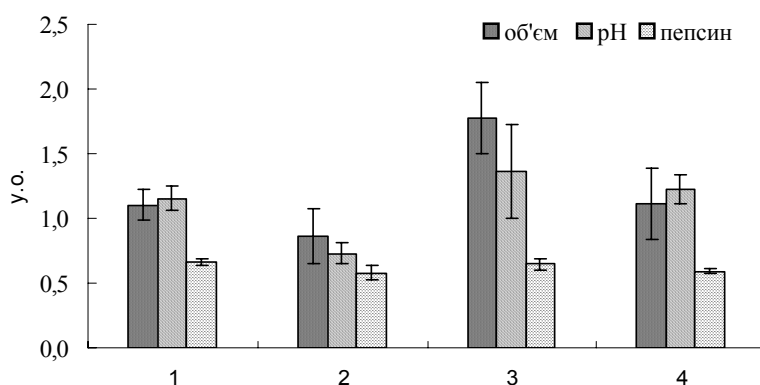
Поряд із показниками шлункової секреції досліджували також морфологічний стан слизової оболонки шлунка у відповідні експериментальні строки за методикою О. В. Косько [4]. При цьому шлунок видаляли, промивали фізіологічним розчином, далі заповнювали 0,25 % розчином нейтрального червоного та інкубували у фізіологічному розчині при +37 °C протягом 7 хвилин. Після закінчення інкубації шлунок розтинали по великій кривизні, розправляли на чашці Петрі з воском та проводили макроскопічне дослідження стану СОШ з використанням фотозйомки.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням середнього арифметичного ( $M$ ) та його похибки ( $m$ ). Досліджені співвідношення вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

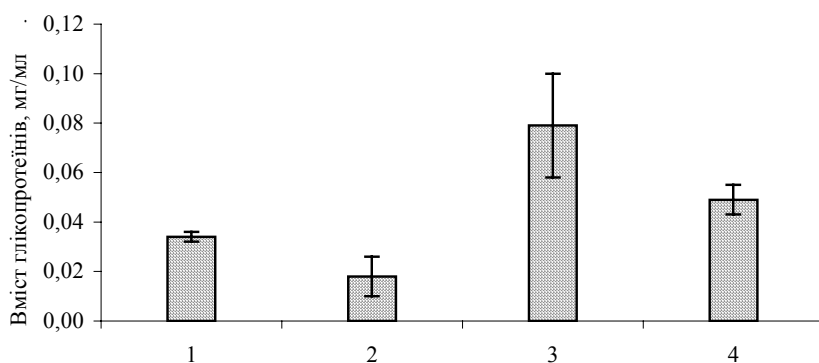
### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті досліджень першої та другої серії експериментів виявлені помітні зміни секреторної активності шлунка щурів порівняно з інтактним станом. При цьому на 3-ю добу дослідження спостерігали зменшення рівня *pH* (на 36,9 %,  $p < 0,05$ ) концен-

трації пепсину (на 12,9 %,  $p < 0,05$ ), зниження рівня глікопротеїнів (на 47,1 %,  $p < 0,05$ ) та загального об'єму шлункового соку (на 22,3 %) (рис. 1, 2).



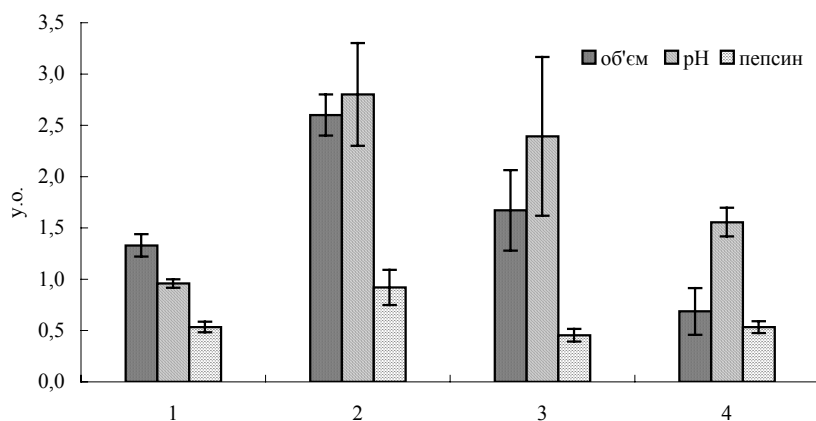
**Рис. 1.** Характеристика шлункового соку щурів в інтактному стані та на 3, 6 та 12-у добу дослідження: 1 – секреторна функція шлунка щурів контрольної групи, 2 – секреторна функція шлунка на 3, 3 – на 6 та 4 – на 12-у добу дослідження



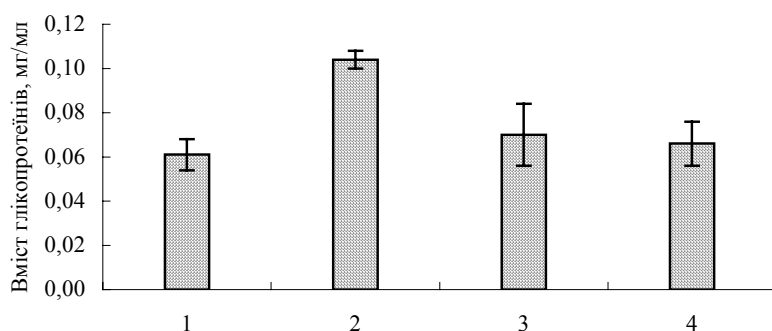
**Рис. 2.** Рівні глікопротеїнів шлункового соку щурів в інтактному стані, на 3, 6 та 12-у добу дослідження: позначення як на рис. 1

На 6-у добу дослідження спостерігали підвищення загального об'єму шлункового соку (на 60,6 % відносно інтактного стану,  $p < 0,05$ ), рівня  $pH$  (на 17,7 %,  $p < 0,05$ ), значне підвищення концентрації глікопротеїнів (у 2,3 раза,  $p < 0,05$ ) та повернення рівня пепсину до значень інтактного стану (див. рис. 1, 2). На 12-у добу дослідження загальний об'єм шлункового соку майже не змінився відносно інтактного стану. У цей строк спостерігали незначне підвищення рівня  $pH$  на 6,4 %, зниження рівня пепсину на 10,6 % та підвищення концентрації глікопротеїнів шлункового соку (на 44,1 %,  $p < 0,05$ ) (див. рис. 1, 2). Отже, за умов моделювання виразкових ушкоджень ГДЗ відбувалися значні зсуви секреторної активності шлунка, які проявлялися як у змінах факторів агресії шлункового соку та факторів захисту СОШ.

Блокування  $NO$ -ергічних механізмів зумовило зміни секреторної активності шлунка в інтактному стані та при моделюванні ерозивно-виразкових ушкоджень ГДЗ. Зсуви характеру шлункової секреції у тварин контрольної групи після введення неселективного блокатора  $L$ - $NNA$  проявлялись у збільшенні загального об'єму шлункового соку (на 20,3 %,  $p < 0,05$ ) та рівня глікопротеїнів (на 79,4 %,  $p < 0,05$ ), зниженні рівня пепсину (на 19,5 %,  $p < 0,05$ ) та значення  $pH$  (на 17,1 %,  $p < 0,05$ ) (рис. 3, 4).



**Рис. 3.** Характеристика шлункового соку щурів при блокуванні *NO*-синтази в інтактному стані, на 3, 6 та 12-у добу дослідження: 1 – секреторна функція шлунка щурів при блокуванні *NO*-синтази в контрольній групі, 2 – на 3, 3 – на 6 та 4 – на 12-у добу дослідження



**Рис. 4.** Рівні глікопротеїнів шлункового соку щурів при блокуванні *NO*-синтази в інтактному стані, на 3, 6 та 12-у добу дослідження: позначення як на рис. 3

Результати досліджень першої серії експериментів вказують на те, що *NO* справляє гальмівний вплив на кислу шлункову секрецію тварин контрольної групи, адже після введення неселективного блокатора *NO*-синтази спостерігали збільшення загального об'єму шлункового соку та кислотності. Також це супроводжувалося зниженням рівня пепсину та значним збільшенням рівня глікопротеїнів. Такі ефекти можуть реалізовуватись як через зменшення тонічної активності блукаючих нервів, так і через виділення такого гальмівного чинника як соматостатин [5]. Також один із механізмів гальмівного впливу оксиду азоту на кислу шлункову секрецію реалізується за рахунок стимульовального впливу *NO* на циклооксигенази, у результаті чого збільшується синтез простагландинів. Останні, як відомо, гальмують стимульовану секрецію соляної кислоти [2]. Існує тісний взаємозв'язок впливу *NO* та простагландинів на кровопостачання СОШ, секрецію слизу та посилення захисту від ерозивно-виразкових ушкоджень. Проте зв'язок між простагландінами та оксидом азоту у регуляції кислої шлункової секреції залишається до кінця не з'ясованим [2]. Не можна виключати й важливу роль *NO* у регуляції шлункового кровотоку. Досліди з холецистокініном та прямою електричною стимуляцією блукаючого нерва показали, що *NO* опосередковує вагусну діляцію судин шлунка [7]. За умов внутрішньошлункового введення соляної кислоти синтез *NO* збільшує кровопостачання слизової оболонки. Цей механізм захищає слизову оболонку при посиленні зворотної дифузії  $H^+$  у випадку порушення слизового бар'єру [12]. Важ-

ливо підкреслити, що через *NO*, як вторинного посередника, забезпечуються вазодилаторні ефекти блукаючого нерва та багатьох інших вазоактивних речовин [7].

Блокування місцевих *NO*-ергічних механізмів на фоні моделювання виразкових ушкоджень СОШ у щурів вже на 3-ю добу супроводжувалося збільшенням усіх досліджених показників секреторної функції шлунка. При цьому спостерігали підвищення концентрації глікопротеїнів (майже в 5,7 раз,  $p < 0,05$ ), загального об'єму шлункового соку (в 3,0 раз,  $p < 0,05$ ), *pH* останнього в 3,8 раз та пепсину (в 1,5 раз,  $p < 0,05$ ) (рис. 3, 4).

Такі дані свідчать про активацію адаптаційно-компенсаторних механізмів, які проявлялися у посиленні захисних властивостей шлункового соку. Отже, у цей строк нітрергічна ланка регуляції ще зберігала гальмівний вплив відносно кислотої шлункової секреції. На 6-у добу експерименту спостерігали підвищення загального об'єму шлункового соку на 60,0 % ( $p < 0,05$ ) відносно вихідного стану, *pH* – на 17,1 % ( $p < 0,05$ ), глікопротеїнів – в 2,3 раз ( $p < 0,05$ ) та повернення рівня пепсину до значень інтактного стану. Усі ці факти свідчать про зсуви в інтегративній активності залозистого апарату шлунка.

Введення блокатора L-NNA зумовило зниження концентрації пепсину, кислотності, рівня глікопротеїнів при незначних змінах загального об'єму шлункового соку. Отже, на 6-у добу проявлялася тенденція до зміни ролі нітрергічної ланки регуляції відносно парієтальних клітин, при цьому відбувалося зростання *pH*. Останнє свідчило про зниження кислотності шлункового соку, яке, у свою чергу, можливе за рахунок дуоденогастрального рефлюксу.

У подальшому на 12-у добу спостерігали підвищення *pH*, зниження рівня пепсину на 10 %, підвищення концентрації глікопротеїнів на 44 % при майже незмінному об'ємі шлункового соку. Відбувалися зсуви секреторної активності, які відрізнялися від показників інтактного стану. Після блокування нітрергічних механізмів регуляції спостерігали інші результати. Очевидно, на 12-у добу дослідження відбулися суттєві перебудови місцевих регуляторних механізмів секреторної активності шлунка. При цьому знизився загальний об'єм шлункового соку (на 38,0 %,  $p < 0,05$ ) відносно вихідного стану, пепсину (на 10,1 %,  $p < 0,05$ ), підвищився рівень глікопротеїнів (на 34,0 %,  $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що нітрергічні механізми регуляції на ранніх етапах порушення діяльності ШКТ виконують захисну адаптаційно-компенсаторну функцію відносно СОШ, тоді як у віддаленіші строки ці механізми втрачають активність.

Важливе подальше дослідження особливостей перебудови місцевих нейрогуморальних механізмів регуляції при тривалій стимуляції чи блокаді нітрергічних механізмів, що дозволить точніше зрозуміти взаємодію гуморальних і нервових механізмів регуляції функцій шлунково-кишкового тракту при порушенні періодичної активності травної системи. Крім того, виявлення шляхів впливу *NO*-ергічної ланки на вказані механізми дозволить удосконалити методичні підходи до діагностики захворювань шлунково-кишкового тракту.

### Висновки

В інтактному стані у щурів нітрергічні механізми регуляції мають гальмівний вплив на функцію парієтальних, головних клітин слизової оболонки шлунка та стимулювальний вплив на її поверхнево-епітеліальні клітини. За умов моделювання ерозивно-виразкових ушкоджень відбуваються перебудови місцевих нітрергічних механізмів регуляції: на ранніх етапах порушення активності ШКТ ці механізми виконують захисну адаптаційно-компенсаторну функцію відносно СОШ, тоді як у віддаленіші строки ці механізми втрачають активність.

## Бібліографічні посилання

1. **Белостоцкий Н. И.** Изменение гормональной регуляции при экспериментальной адреналиновой язве желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 5. – С. 110–112.
2. **Дослідження** ролі простагландинів у регуляції оксидом азоту кислотосекреторної функції шлунка у щурів / С. Я. Полотнюк, Л. Я. Штанова, Т. В. Штанова, Т. В. Берегова // Українські медичні вісті. – Тернопіль, 2003. – Т. 5, № 1. – С. 97.
3. **Клініко-лабораторна** оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка (методичні рекомендації) / А. І. Руденко, Т. В. Майкова, Л. М. Мосійчук та ін. – К., 2004. – 23 с.
4. **Косько Е. В.** Особенности морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка при стрессе / Дисс. ... канд. мед. наук. – Д., 1981. – 205 с.
5. **Полотнюк С.** Вплив нітропрусиду натрію на базальну та стимульовану шлункову секрецію кислоти у щурів / С. Полотнюк, Т. Берегова, Л. Штанова // Вісник Львівського університету. Біологія, екологія. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 217–221.
6. **Руденко А. І.** Патент на корисну модель № 35643. Спосіб збору шлункового соку у лабораторних щурів / А. І. Руденко, О. С. Трушенко. Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи 25.09.2008 р.
7. **Elliott S. N.** Nitric oxide: a regulator of mucosal defence and injury / S. N. Elliott, J. L. Wallace // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 792–803.
8. **Khattab M. M.** Protective rote of nitric oxide in indomethacin-induced gastric ulceration by a mechanism independent of gastric acid secretion / M. M. Khattab, M. Z. Gad, D. Abdallah // Pharmacol. Res. – 2001. – Vol. 43. – P. 463–467.
9. **Morphological** support for paracrine inhibition of gastric acid secretion by nitric oxide in humans / A. Berg, S. Kechagias, S. E. Sjostrand, A. C. Ericson // Scand. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36, N 10. – P. 1016–1021.
10. **Motavkin P. A.** Nitric oxide in organs of digestive system // Pacific Medical Journal. – 2004. – N 2. – P. 13–17.
11. **Pique J. M.** Endogenous nitric oxide as a mediator of gastric mucosal vasodilatation during acid secretion / J. M. Pique, J. V. Esplugues, B. J. Whittle // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102, N 1. – P. 168–174.
12. **Regulatory** mechanism of acid secretion in the damaged stomach: role of endogenous nitric oxide / K. Takeuchi, H. Araki, S. Kawauchi et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 15, Suppl. – P. D37–45.

Надійшла до редколегії 24.01.2009