

О. В. Коркушко, Ю. В. Гавалко, Д. М. Якименко, С. С. Наскалова, В. Б. Шатило

Государственное учреждение “Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины”,
04114 Киев,

ЖЕЛУДОЧНАЯ СЕКРЕЦИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРИ СТАРЕНИИ (обзор литературы и собственных исследований)

Изменения желудочной секреции при старении до сих пор остаются дискуссионным вопросом, однако не вызывает сомнений, что ее снижение вследствие атрофических процессов в слизистой оболочке желудка является результатом патологического процесса, который значительно чаще встречается в старшем возрасте. Заслуживают внимания и изменения микроциркуляции слизистой оболочки желудка, поскольку именно состояние трофики тканей в первую очередь определяет функциональные резервы секреторного аппарата, а, следовательно, нарушение кровотока способствует развитию атрофии и снижению желудочной секреции. Проведенные нами исследования показали, что во многом состояние микроциркуляции зависит от эндотелиальной функции, которая с возрастом ухудшается как вследствие снижения активности синтазы оксида азота, так и развития дефицита ее субстрата — *L*-аргинина. Возрастное снижение кровотока в слизистой оболочке желудка как отражение общего процесса, происходящего в организме при старении, в значительной степени определяет степень утраты ее секреторных возможностей. В то же время, устранение дефицита эндогенного аргинина позволяет не только нормализовать желудочный кровоток, за счет устранения эндотелиальной дисфункции, но и повысить секреторные возможности слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: старение, слизистая оболочка желудка, желудочная секреция, активность протонной помпы, микроциркуляция, эндотелиальная функция, синтаза оксида азота, *L*-аргинин.

Проблема старения человека является одной из фундаментальных в биологии и медицине. Процесс старения любого организма характеризуется прогрессирующими изменениями структуры и функции различных систем, органов и клеток.

Не является исключением в этом отношении изменения в процессе старения органов пищеварительной системы, в частности желудка. Состояние системы пищеварения обуславливает уровень процессов расщепления и всасывания нутриентов, обеспечивающих функционирование организма. Желудочный сок является продуктом интеграль-

ной деятельности значительного количества желез в слизистой оболочке желудка (СОЖ). В желудочном секрете содержатся соляная кислота, значительное количество ферментов, много макро- и микроэлементов, витамины, гормоны, аминокислоты, липиды, биологически активные пептиды и многие другие составляющие, что свидетельствует об исключительно большом значении в процессах переработки пищи. При различных заболеваниях, сопровождающихся нарушениями секреторной деятельности желудка, процесс пищеварения нарушается не только в желудке, но и в кишечнике.

В. Б. Шатило — зам. директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор (vshtilo@ukr.net)

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов

О. В. Коркушко — заведующий отделом, акад. НАМН Украины

Д. М. Якименко — с.н.с., к.м.н.

С. С. Наскалова — с.н.с., к.м.н.

Ю. В. Гавалко — зав. лабораторией геродиететики, к.м.н.

© О. В. Коркушко, Ю. В. Гавалко, Д. М. Якименко, С. С. Наскалова, В. Б. Шатило, 2015.

Поэтому понимание изменений, происходящих в СОЖ при старении, является важной проблемой геронтологии.

Изменения желудочной секреции при старении

В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов показано, что с возрастом у животных и людей достоверно снижается уровень как базальной, так и стимулированной желудочной секреции [5, 26, 28, 31]. Это подтвердили и наши исследования, проведенные на 140 чел. в возрасте от 20 до 90 лет (в среднем по 20 чел. на каждое десятилетие). Желудочную секрецию изучали методом фракционного зондирования со стимуляцией подкожным введением гистамина дигидрохлорида (из расчета 24 мкг/кг массы тела). Было показано, что с возрастом снижается как базальная, так и стимулированная секреция основных компонентов желудочного сока (рис. 1) [26, 27, 29]. Вместе с тем, отмечено некоторое увеличение содержания гликопротеидов в желудочном соке у людей пожилого возраста по сравнению с молодыми [25]. Так, у молодых людей в базальных условиях дебит-час гликопротеидов составил $(2,3 \pm 0,5)$ мг/ч, а после стимуляции пентагастрином он возрос до $(4,0 \pm 0,9)$ мг/ч, а в пожилом возрасте, соответственно, $(5,8 \pm 1,3)$ мг/ч и $(14,2 \pm 3,6)$ мг/ч (достоверная разница показателей обнаружена только после стимуляции пентагастрином). По нашему мнению, это может быть компенсаторным механизмом, направленным на повышение защитного потенциала ослабленной СОЖ [8, 14, 49].

При этом считается, что возрастные изменения как базального, так и стимулированного кислотообразования связаны с уменьшением количества париетальных клеток [22]. Как известно, при старении в первую очередь уменьшаются функциональные резервы органов и систем, что определяет более быстрый срыв адаптации при функционировании в усиленном режиме. Изучение резервов возможно лишь при использовании нагрузочных тестов. С этой целью мы использовали гистаминовый и пентагастриновый тесты. При изучении реакции на введение гистамина обнаружено, что с возрастом уменьшается секреторная реакция (см. рис. 1), но даже у людей старческого возраста с физиологическим типом старения имеются достаточные функциональные резервы. Они проявляются при стимуляции секреторного аппарата и обеспечивают поддержание процесса пищеварения в желудке [25, 29].

Для подтверждения предположения о том, что париетальные клетки желудка у людей пожилого возраста работают с большим напряжением и име-

ют меньшие функциональные резервы был проведен двойной пентагастриновый тест [58]. Динамика выделения соляной кислоты показала, что уже первая стандартная доза пентагастрина у лиц старших возрастных групп является достаточной для возбуждения всех кислотопродуцирующих клеток СОЖ и выявления их резервных возможностей, а дополнительная стимуляция пентагастрином не вызвала повышения кислотопродукции. В то же время, у молодых здоровых людей введение второй стандартной дозы пентагастрина вызвало дополнительное повышение кислотопродукции (рис. 2).

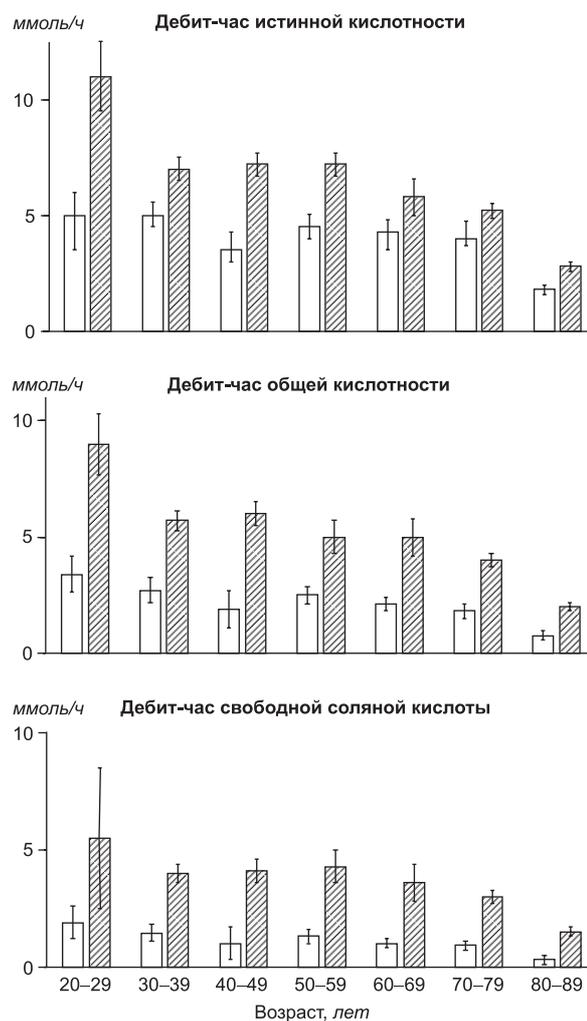


Рис. 1. Возрастные изменения базальной (белые столбики) и стимулированной гистамина дигидрохлоридом (24 мкг/кг массы тела) (заштрихованные столбики) желудочной секреции.

Наряду с этим, некоторые авторы считают, что возрастное снижение желудочной секреции связано с включением в исследование лиц с атрофическим гастритом, который у людей старше 80 лет встречается

ся более чем в 40 % случаев [40]. Так, с 1920 по 1980 гг. до широкого внедрения морфологической оценки СОЖ многие работы свидетельствовали о достоверном снижении желудочной секреции с возрастом. Однако при обследовании лиц старше 80 лет без атрофических изменений СОЖ оказалось, что у 90 % сохраняется нормальный уровень секреции [52]. К. Haruma и соавт. [51] показали, что у пациентов без *Helicobacter pylori* (*Hp*) инфекции возраст не влияет на желудочную секрецию, тогда как у пациентов с *Hp* секреция снижается с возрастом. Снижение желудочной секреции зависит как от уровня фундальной атрофии, так и от концентрации провоспалительных цитокинов (*IL-1 β* , *TNF- α*), которые, как известно, подавляют функцию париетальных клеток [51]. К тому же в СОЖ при старении нарушается синтез простагландинов [49, 62, 64].

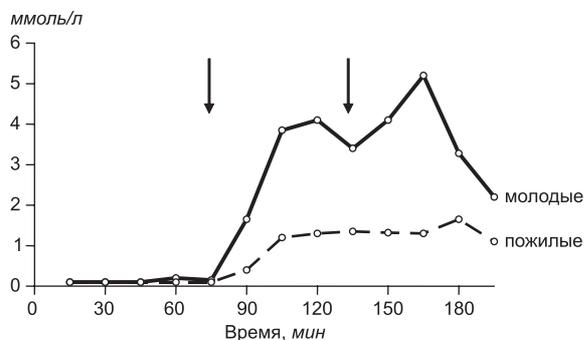


Рис. 2. Секреция свободной соляной кислоты у людей молодого и пожилого возраста при двойном пентагастриновом тесте. Стрелками обозначено введение пентагастрина (6 мкг/кг массы тела).

Для проверки этого утверждения нами было проведено исследование с использованием суточного мониторинга интрагастрального pH [7]. Всем пациентам предварительно проводили эндоскопическое обследование и морфологическое исследование биоптатов СОЖ. Состав пищи у всех обследованных соответствовал диете № 15 по Певзнеру. Люди пожилого возраста (не имевшие в анамнезе заболеваний желудка) были подразделены на 2 группы — без и с атрофическими изменениями в СОЖ. При изучении кислотопродукции оказалось, что ни по одному из показателей нет статистически значимых различий между группами здоровых людей разного возраста без атрофических изменений СОЖ. Кроме того, нет различий при сопоставлении графиков суточного профиля интрагастрального pH (рис. 3).

Однако у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ были обнаружены более высокие значения интрагастрального pH (ниже кислотность) и наблюдалась большая амплитуда

да суточного ритма pH. У людей с атрофическими изменениями СОЖ меняется и суточный профиль интрагастрального pH (рис. 4), который характеризуется высокими показателями в ранние утренние часы и ночным повышением pH. Все это свидетельствует о снижении функциональных резервов СОЖ при наличии атрофии [38].

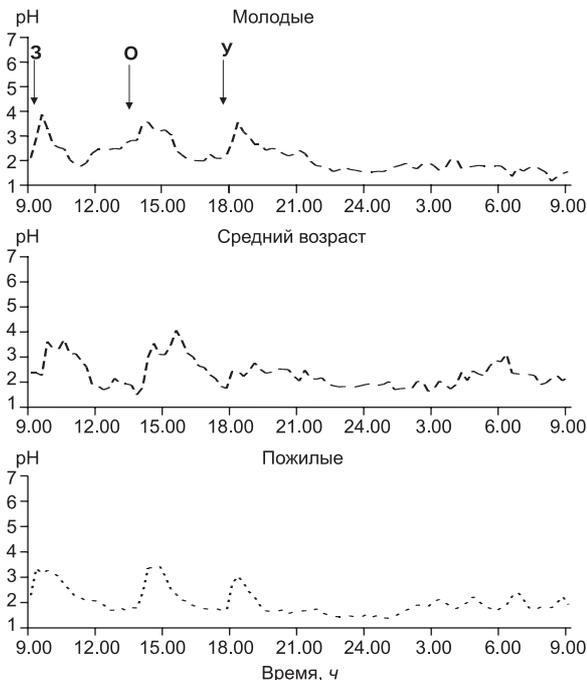


Рис. 3. Суточная динамика интрагастрального pH у здоровых людей молодого, среднего и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ. Стрелками показаны приемы завтрака (3), обеда (O) и ужина (Y).

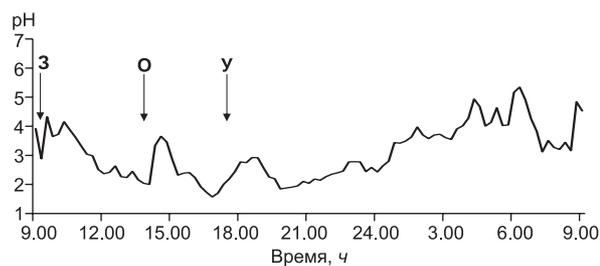


Рис. 4. Суточная динамика интрагастрального pH у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ. Стрелками показаны приемы завтрака (3), обеда (O) и ужина (Y).

Учитывая зависимость суточной динамики интрагастрального pH от наличия атрофии, были проанализированы его изменения в часы активного пищеварения и межпищеварительный периоды. Периоды активного пищеварения продолжались 3 часа после каждого приема пищи (с 9⁰⁰ до

12⁰⁰, с 14⁰⁰ до 17⁰⁰ и с 18⁰⁰ до 21⁰⁰). Промежутки между приемами пищи (с 12⁰⁰ до 14⁰⁰, с 17⁰⁰ до 18⁰⁰ и с 21⁰⁰ до 9⁰⁰) считались межпищеварительными периодами. Полученные результаты показали, что в периоды активного пищеварения во всех группах происходит достаточно сильная стимуляция кислотопродукции. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Иная ситуация наблюдалась при анализе межпищеварительных периодов. Оказалось, что при отсутствии пищевой стимуляции одинаковые значения рН наблюдались только у здоровых лиц разного возраста без атрофических изменений СОЖ, причем они оставались в пределах нормаацидности (по В. М. Черноброву [37]). В то же время, у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ имело место статистически значимое повышение интрагастрального рН (снижение кислотности) в течение всех межпищеварительных периодов (рис. 5). Учитывая результаты приведены на рис. 4, очевидно, что снижение кислотности в межпищеварительный период происходило за счет ночных и утренних эпизодов ощелачивания.

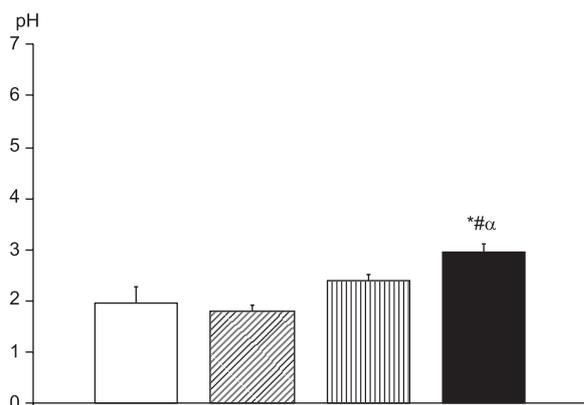


Рис. 5. Интрагастральный рН в межпищеварительный период у здоровых людей молодого (светлые столбики), среднего (косая штриховка) и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ (вертикальная штриховка), а также людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ (черные столбики). * — $P < 0,05$ по сравнению с молодыми, # — $P < 0,05$ по сравнению с людьми среднего возраста, α — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ.

Изменения микроциркуляции СОЖ при старении

Как известно, все клетки организма для своей жизнедеятельности нуждаются в постоянном обеспечении кислородом, питательными веществами и в удалении продуктов метаболизма. Важнейшую

роль в этом играет состояние микроциркуляторного русла, возрастные изменения которого, а также реологических свойств крови и регуляторных систем приводят к значительному нарушению микроциркуляции во всех тканях и органах. В отделе физиологии и патологии внутренних органов нашего института было показано, что при старении снижается уровень микроциркуляции в коже, подкожной клетчатке, мышцах, легких, почках [6, 15, 22, 23, 36], что обусловлено не только уменьшением капилляризации тканей, но и изменениями микро- и ультраструктуры капилляров, а также нарушениями их регуляции. Этот процесс является общим для всего организма в т. ч. СОЖ [13, 22, 49]. Изменения наблюдаются во всех слоях желудочной стенки, но наиболее они выражены в самой слизистой оболочке [12]. В прекапиллярной зоне микроциркуляции изменяется просвет артериол и прекапилляров с появлением сужений и расширений, гипертрофируется часть артериоларных и прекапиллярных сфинктеров. Часть капилляров облитерируются и появляются бессосудистые зоны. Венозное звено также претерпевает изменения: расширяются венозные отделы капилляров, появляются колбообразные вздутия в местах впадения капилляров и посткапиллярных вен в более крупные сосуды, возникает неравномерность просвета венозных сосудов, их атрезия и облитерация части посткапиллярных вен на фоне расширения других, гипертрофия венозных сфинктеров, развитие по ходу крупных внутриорганных вен паравенозного русла. Уменьшается общее количество артериоло-веноулярных анастомозов с преобладанием полушунтов [10, 34].

Описанные выше анатомо-гистологические изменения приводят к снижению уровня микроциркуляции в СОЖ и развитию венозного застоя [12, 14, 34, 49, 68]. В эксперименте на старых мышах было показано уменьшение кровотока по сравнению с молодыми на 60 % [68], приблизительно такие же результаты получены и при обследовании людей [14].

Таким образом, в процессе старения наблюдается снижение доставки кислорода в СОЖ, что может приводить к развитию ее гипоксии. Однако в связи с постепенным уменьшением кровотока в ней формируются механизмы адаптации. С возрастом растет артерио-венозная разница по кислороду из-за повышения утилизации кислорода тканями (смещение кривой диссоциации вправо), этому также способствует замедление кровотока, что продлевает период взаимодействия крови и клеток. [15]. Однако это приводит к напряжению адаптационных механизмов и функционированию на грани адаптационного срыва. Именно поэтому

у людей пожилого возраста даже незначительные перегрузки системы приводят к формированию ее патологии.

Секреция соляной кислоты является АТФ-зависимым процессом. Кроме того, АТФ необходима для работы ферментных систем, в первую очередь, H^+ - K^+ -АТФазы. В то же время, из клетки в кровотоки поступают HCO_3^- , K^+ , продукты процессов окисления. Таким образом, для поддержания процесса кислотообразования адекватное снабжение СОЖ кровью приобретает особое значение. Это положение подтверждается тем, что переход от базальной секреции к стимулированной сопровождается увеличением потребления кислорода СОЖ [54, 57]. Еще в экспериментах *E. D. Jacobson* и соавт. (1966 [53]) и *A. A. Harper* и соавт. (1968 [55]) было показано, что рост кислотности в желудке сопровождается параллельным увеличением кровотока в его слизистой. Кроме того, в зоне кислотопродукции слизистая желудка более устойчива к воздействию кислоты, чем в других его отделах; это объясняется тем, что при стимуляции кислотопродукции кровотоки в ней увеличивается на 75 %, а выделение бикарбонатов — втрое [67]. Усиление кровотока в СОЖ при активации кислотопродукции опосредовано действием NO. Так, при блокаде синтазы оксида азота (NOS) в условиях введения пентагастрина наблюдалось нивелирование реакции гиперемии при сохранении кислотопродукции. Однако, это сопровождается частым возникновением повреждений СОЖ, что свидетельствует о важном значении роста кровотока и для поддержания ее защитного потенциала [55].

В мировой литературе проблеме микроциркуляции посвящено большое количество работ. Значительные достижения есть и в изучении желудочного кровотока, однако возрастные особенности микроциркуляции в СОЖ изучались в единичных исследованиях [49, 68]. Вместе с тем, нет исследований, посвященных возрастным особенностям желудочного кровотока в различных отделах желудка. Важность такого подхода определяется тем, что в СОЖ существуют морфологически и функционально разнородные зоны. В теле и, в первую очередь, по большой кривизне, передней и задней стенках в СОЖ содержатся железы с большим количеством главных и париетальных клеток. Именно в этом отделе секретируются такие компоненты желудочного сока как соляная кислота и пепсиногены. В железах антрального отдела содержится значительное количество слизеобразующих и эндокринных клеток APUD-системы, но здесь отсутствуют главные и крайне редко встречаются париетальные клетки [11]. Таким образом, клеточный состав различных отделов СОЖ

обуславливает разнообразие ее функций и, соответственно, различие функциональной нагрузки в разные фазы секреции, что, в свою очередь, обуславливает перераспределение кровотока в зависимости от потребностей.

Нами проведены исследования желудочного кровотока с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии с использованием лазерного доплеровского флоуметра *BLF-21D* (*Transonic Systems Inc.*, США). Результаты показали, что у молодых людей высокий уровень микроциркуляции обнаружен в теле желудка (по большой кривизне, передней и задней стенке), где сосредоточено основное количество секреторных клеток (рис. 6). У здоровых людей среднего и пожилого возраста с гистологически нормальной СОЖ отмечается снижение уровня кровотока в теле желудка, статистически значимые различия выявлены как по передней и задней стенке, так и по большой кривизне по сравнению с молодыми [7].

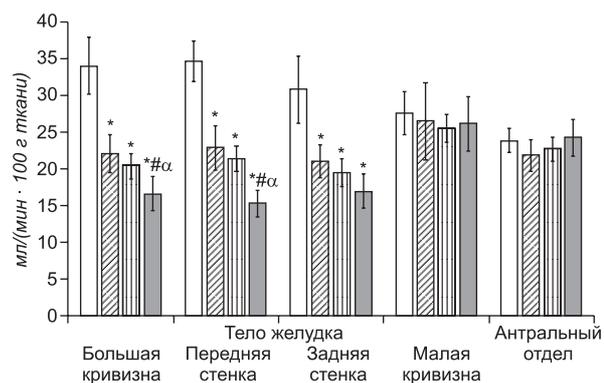


Рис. 6. Объемная скорость кровотока в микрососудах СОЖ у здоровых людей молодого (светлые столбики), среднего (косая штриховка) и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ (вертикальная штриховка), а также людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ (серые столбики). * — $P < 0,05$ по сравнению с молодыми, # — $P < 0,05$ по сравнению с людьми среднего возраста, α — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ.

Интересной особенностью является неоднородность изменения кровотока в СОЖ различных областей желудка. Так, не обнаружено отличий уровня кровотока по малой кривизне и в антральном отделе между всеми группами. Таким образом, возрастные изменения микроциркуляции в первую очередь касаются наиболее функционально активной зоны СОЖ, при этом в других отделах желудка уровень кровотока сохраняется (см. рис. 6). Сохранение кровотока в антральном отделе желудка можно объяснить тем, что в данном

исследовании измерялся кровоток в условиях функционального покоя секреторной зоны желудка, однако, как известно, антральный отдел и в межпищеварительный период может быть функционально активным, а это, в свою очередь, приводит к повышению кровотока в СОЖ этого отдела. Так, в наших работах и работе Е. А. Дзизиньской [8] у людей пожилого возраста в утренние часы выявлен повышенный, по сравнению с молодыми, уровень гастрина в крови, который секретруется G-клетками антрального отдела, и, соответственно, функциональная нагрузка на них у пожилых людей выше, чем у молодых [9, 24].

Изучение связи между уровнем желудочного кровотока по большой кривизне и возрастом у здоровых людей показало закономерное снижение уровня микроциркуляции в этой зоне при старении. Люди пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ тоже имели региональные особенности желудочного кровотока. Так, в зоне кислотопродукции (тело желудка) у них наблюдалось более значительное снижение микроциркуляции по сравнению с группой пожилых людей без атрофии (см. рис. 6). Наряду с этим, уровень кровотока в других отделах желудка не отличался от показателей остальных групп.

Таким образом, старение приводит к неравномерному снижению кровотока в слизистой различных отделов желудка. В первую очередь нарушения микроциркуляции наблюдаются в секреторной зоне, тогда как в других отделах кровотока сохраняется на таком же уровне как у молодых. Наличие атрофии характеризуется более выраженными нарушениями микроциркуляции, но сохраняются такие же региональные особенности.

Важное значение в поддержании стабильности внутрисосудистого гомеостаза имеет функциональное состояние эндотелия. Как известно, эндотелий выполняет не только функцию внутренней выстилки сосудов, но и определяет адекватность сосудодвигательных реакций, имеет антиагрегантную, противовоспалительную и антипролиферативную активность [45, 59, 60]. Одним из важнейших соединений, синтезируемых эндотелием сосудов, является оксид азота, который участвует в большом количестве физиологических функций желудочно-кишечного тракта, включая регуляцию кровотока [65]. Это подтверждено в работе *V. L. Tepperman* и соавт., в которой показано, что блокада NOS значительно снижает кровоток в СОЖ [69].

NO также играет важную роль в поддержании нормального функционирования пищеварительной системы [35]. Показано, что он влияет на секрецию желудочной слизи [42], соляной кислоты и бикарбонатов [32], принимает участие в регуляции

моторики пищевода, желудка и кишечника, а также обеспечивает надлежащее кровоснабжение этих органов [35, 72]. Процесс синтеза оксида азота происходит двумя путями — неферментативным и при участии фермента NOS, который является основным [6]. В СОЖ NOS тесно взаимодействует с циклооксигеназой (ЦОГ), и они вместе поддерживают защитные свойства СОЖ. ЦОГ синтезирует простагландины, стимулирующие секрецию желудочной слизи, повышают устойчивость эпителиальных клеток, подавляют миграцию лейкоцитов в СОЖ и снижают выработку провоспалительных цитокинов [71]. NO повышает устойчивость эпителия СОЖ к повреждению путем улучшения кровотока и повышения продукции слизи через систему цГМФ [41, 42]. Так, в эксперименте показано, что блокаторы NOS дозозависимо увеличивают зону повреждения СОЖ, а введение нитратов предупреждает ее повреждения [43, 66].

В литературе имеются единичные работы, касающиеся изменений NO в СОЖ людей старшего возраста. Так, показано, что с возрастом снижается реакция гиперемии СОЖ на различные факторы, что приводит к повышению обратной диффузии ионов водорода [48]. Возрастные изменения системы NO крови и сосудов изучены значительно лучше. В работах В. Ю. Лишневецкой и Г. В. Дужака показано возрастное снижение прироста объемной скорости кровотока при создании реактивной гиперемии, растет латентный период начала прироста скорости кровотока [32], что позволяет выявить нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, обусловленной в первую очередь снижением синтеза NO. В этих же работах на основе данных пробы с внутрикожным введением адреналина подтверждено нарушение синтеза эндотелием вазорелаксирующих факторов и повышение чувствительности эндотелия старческого организма к вазоспастическим агентам. Кроме этого, обнаружено, что, в ответ на введение одинаковой дозы адреналина у людей пожилого возраста по сравнению с молодыми наблюдается более длительная и выраженная реакция сосудов и меньший латентный период наступления вазоспазма. При изучении желудочной микроциркуляции методом термометрии при введении адреналина у людей пожилого возраста выявлено более выраженное и длительное снижение температуры СОЖ, что указывает на отчетливое уменьшение кровотока [39]. К тому же, это сопровождалось большей частотой торможения желудочной секреции [39].

Следовательно, изменения системы NO при старении имеют важное значение в нарушении кровотока в различных органах, но ее значение в развитии изменений микроциркуляции органов

пищеварения изучена недостаточно. Учитывая это, а также то, что нарушение микроциркуляции при старении является универсальным процессом, который в той или иной степени происходит во всех органах и тканях [15, 16, 18, 20, 21, 23], для выявления эндотелиальной дисфункции нами было проведено сравнение изменений желудочного кровотока и кровотока в коже. Изучение кожного кровотока дает возможность оценки эндотелиальной функции путем исследования постокклюзионной реактивной гиперемии [19]. Одним из методов изучения сосудодвигательной функции эндотелия является создание временной ишемии в исследуемой зоне (предплечье) путем пережатия плечевой артерии манжетой. В результате трехминутной ишемии эндотелиальные клетки выделяют вазодилатационные агенты (в первую очередь NO), что приводит к расширению сосудов и временному усилению кровотока после прекращения пережатия. Максимальный показатель кровотока, зарегистрированный после прекращения пережатия, соответствует максимально возможному кровотоку в микрососудах, а его уменьшение свидетельствует об ухудшении эндотелиальной функции [19].

На пике реактивной гиперемии у обследованных нами здоровых людей наблюдается лишь незначительная тенденция к снижению объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) с возрастом (рис. 7). Но у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ выявлено статистически значимое снижение ОСКК по сравнению со здоровыми людьми молодого, среднего и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ [71].

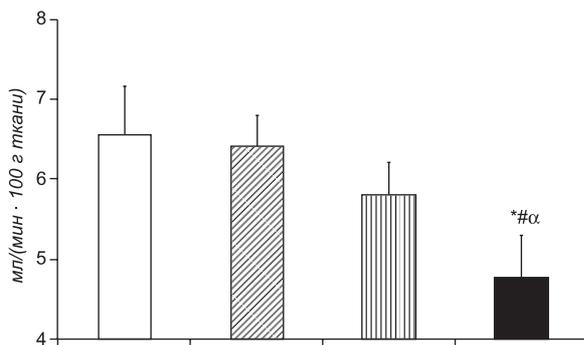


Рис. 7. Различия ОСКК на пике реактивной гиперемии у здоровых людей молодого (светлый столбик), среднего (косая штриховка) и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ (вертикальная штриховка), а также у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ (черный столбик). * — $P < 0,05$ по сравнению с молодыми, # — $P < 0,05$ по сравнению с людьми среднего возраста, α — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ.

Более того, максимальная ОСКК была ниже физиологической нормы, определенной в предыдущих работах [19]. Установлено также, что в группах людей без атрофических изменений СОЖ (молодого, среднего и пожилого возраста) между кожным кровотоком и кровотоком СОЖ нет статистически значимой корреляции [7]. В отличие от них у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ выявлена статистически значимая корреляция между объемной скоростью кровотока в СОЖ и максимальной ОСКК после пробы с пережатием плечевой артерии ($r = 0,74$; $P < 0,05$). То есть у них выявлена зависимость уровня желудочного кровотока от состояния эндотелиальной функции периферических сосудов [7].

Также была определена активность NOS в биоптатах СОЖ, взятых при эндоскопическом исследовании из тела желудка, что позволило сравнить эти данные с показателями микроциркуляции [7]. Оказалось, что у обследованных пожилых людей без атрофических изменений СОЖ наблюдается статистически значимое снижение активности NOS по сравнению с молодыми людьми. Этот процесс идет параллельно со снижением уровня объемной скорости кровотока в этой зоне (рис. 8) что дает основание утверждать, что снижение активности NOS играет важную роль в возрастных изменениях желудочного кровотока.

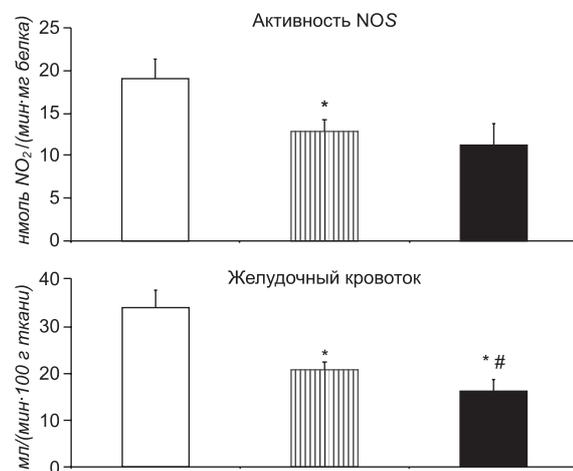


Рис. 8. Активность эндотелиальной NOS в биоптатах слизистой оболочки большой кривизны тела желудка и объемная скорость кровотока в СОЖ этой же зоны у здоровых людей молодого (светлые столбики) и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ (вертикальная штриховка), а также у пожилых людей с атрофическими изменениями СОЖ (черные столбики). * — $P < 0,05$ по сравнению с молодыми людьми, # — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ.

У людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ активность NOS также была статистически значимо ниже, чем у молодых людей, но она имела такой же уровень активности как и у людей пожилого возраста без атрофии. Таким образом, снижение активности NOS может быть одним из факторов, определяющим возрастное снижение кровотока в СОЖ, но при развитии атрофических изменений активность NOS не снижается. Известно также, что эндотелиальная дисфункция может быть вызвана как снижением активности NOS, так и недостаточностью (дефицитом) *L*-аргинина. Это позволяет предположить, что причиной более выраженного снижения кровотока в теле желудка у людей с атрофическими изменениями СОЖ может быть дефицит *L*-аргинина — субстрата NOS.

Для проверки этого предположения было проанализировано влияние введения *L*-аргинина на состояние желудочной микроциркуляции [7] поскольку у людей пожилого возраста часто существует дефицит эндогенного аргинина [17], что также показано в работах, посвященных эффективности препаратов на основе *L*-аргинина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [2-4, 33, 70].

Механизм изменения кровотока под влиянием *L*-аргинина можно представить следующим образом. *L*-аргинин под действием NOS превращается в *L*-цитруллин, при этом выделяется NO, который взаимодействует с гуанилатциклазой, которая в свою очередь превращает гуанозинмонофосфат (ГМФ) в циклический ГМФ (цГМФ). Рост концентрации внутриклеточного цГМФ приводит к релаксации гладких мышц и, как следствие, развивается вазодилатация [17], т. е. *L*-аргинин запускает каскад физиологических реакций, направленных на улучшение микроциркуляции.

В исследовании Ю. В. Гавалко [7] было показано, что после курсового применения *L*-аргинина у пожилых людей без атрофических изменений СОЖ не произошло изменений объемной скорости кровотока (рис. 9). Однако у людей с атрофическими изменениями СОЖ после лечения наблюдалось статистически значимое увеличение объемной скорости кровотока по большой кривизне в теле желудка. Особенно важно то, что у них уровень кровотока в секреторной зоне под влиянием лечения возрастал до уровня людей без атрофических изменений СОЖ (см. рис. 9).

Полученные данные подтвердили предположение о том, что статистически значимое снижение уровня кровотока в секреторной зоне СОЖ у людей пожилого возраста с атрофией СОЖ (по сравнению со здоровыми пожилыми людьми) является следствием дефицита *L*-аргинина. Именно поэтому

у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ наблюдается значительный рост кровотока при введении им *L*-аргинина.

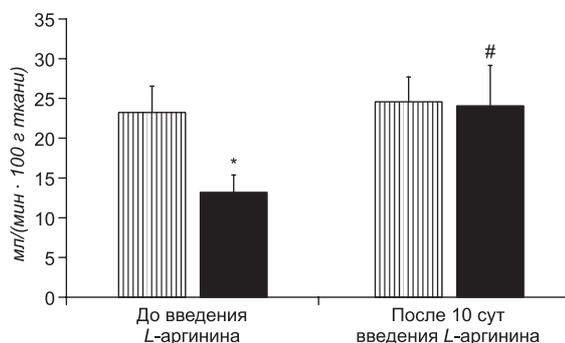


Рис. 9. Объемная скорость кровотока в слизистой оболочке большой кривизны тела желудка до и после применения *L*-аргинина (4,2 г в сутки внутривенно в течение 10 суток) у людей пожилого возраста без (вертикальная штриховка) и с атрофическими изменениями СОЖ (черные столбики). * — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ, # — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем до введения *L*-аргинина.

У здоровых людей пожилого возраста без атрофии активность NO-синтазы снижена, однако достаточное количество эндогенного *L*-аргинина позволяет поддерживать микроциркуляцию на достаточно высоком уровне. Дополнительное введение субстрата не влияет на состояние кровотока в СОЖ, поскольку потребность NOS в субстрате полностью удовлетворяется за счет эндогенного аргинина.

Как было отмечено выше, у людей пожилого возраста нарушение эндотелиальной функции, по результатам манжеточной пробы с пережатием плечевой артерии, ассоциируется с атрофией СОЖ. После курсового применения *L*-аргинина у людей без атрофии не наблюдалось значимых изменений ОСКК на пике реактивной гиперемии после пробы с пережатием (рис. 10). Тогда как, у людей с атрофией СОЖ (и эндотелиальной дисфункцией) выявлено статистически значимое увеличение ОСКК на пике реактивной гиперемии после пробы с пережатием на фоне введения *L*-аргинина (см. рис. 10) [7]. Таким образом, это еще раз доказывает, что повышение желудочного кровотока, под влиянием *L*-аргинина, происходит вследствие устранения эндотелиальной дисфункции, обусловленной дефицитом субстрата NOS.

Применение *L*-аргинина у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ наряду с улучшением кровотока в СОЖ приводит к восстановлению нормального интрагастрального рН в межпищеварительный период. В то же время

у людей без атрофических изменений СОЖ введение *L*-аргинина не вызывает чрезмерной стимуляции кровотока и не приводит к развитию гиперацидного состояния [7].

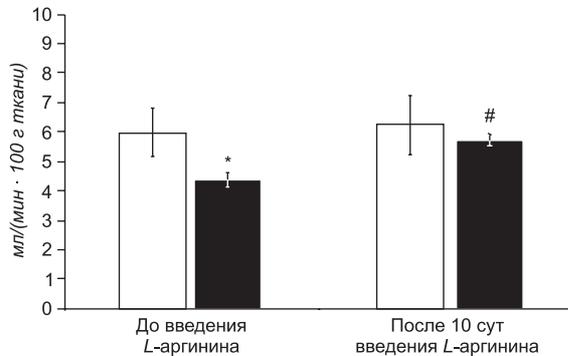


Рис. 10. ОСКК на пике реактивной постшемической гиперемии до и после применения *L*-аргинина (4,2 г в сутки внутривенно в течение 10 суток) у людей пожилого возраста без (вертикальная штриховка) и с атрофическими изменениями СОЖ (черные столбики). * — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ, # — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем до введения *L*-аргинина.

Связь кровотока и кислотопродукции при старении

Поскольку изучение кровотока в СОЖ методом лазерной доплеровской флоуметрии возможно лишь в базальных условиях, его показатели сопоставляли с базальной кислотопродукцией. У людей пожилого возраста уровень базальной кислотопродукции имеет высокую положительную корреляцию с интенсивностью кровотока в СОЖ.

Отсутствие связи кровотока и кислотопродукции у молодых людей и людей среднего возраста можно объяснить тем, что исходный уровень кровотока в этих группах достаточно высок и при незначительных его изменениях еще не отражается на энергетическом обеспечении париетальных клеток и, соответственно, на кислотопродукции [7]. Это положение подтверждается экспериментальными данными, описанными в работе [55]. У людей пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ в базальных условиях кровотока находится на минимально допустимом уровне. Это приводит к тому, что незначительное его снижение вызывает недостаточность кровоснабжения и соответственно снижение кислотопродукции [7].

Ключевым ферментом в процессе кислотопродукции считается H^+ , K^+ -АТФаза [44, 47]. Именно от уровня ее активности зависят функциональные резервы кислотопродукции. Определение активности H^+ , K^+ -АТФазы в биоптатах СОЖ тела желудка пока-

зало, что у пожилых людей при отсутствии атрофических изменений активность H^+ , K^+ -АТФазы в СОЖ не снижается по сравнению с молодыми, что может быть одним из факторов сохранения высокого уровня кислотопродукции (рис. 11). Развитие атрофических изменений СОЖ сопровождается статистически значимым снижением активности H^+ , K^+ -АТФазы, что совпадает со снижением кислотопродукции в этой группе. Таким образом, высокая активность H^+ , K^+ -АТФазы является фактором, обеспечивающим достаточный уровень кислотопродукции у людей пожилого возраста, тогда как низкая активность фермента может быть маркером развития атрофических изменений СОЖ [7].

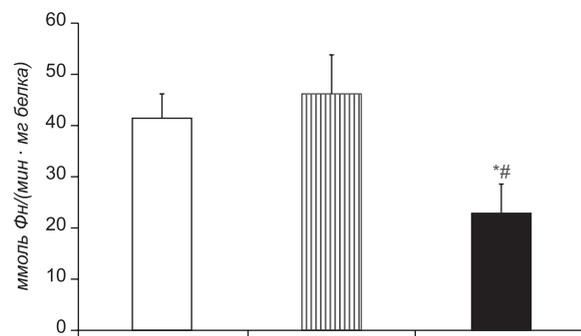


Рис. 11. Активность H^+ , K^+ -АТФазы у здоровых людей молодого (белый столбик) и пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ (вертикальная штриховка), а также у людей пожилого возраста с атрофическими изменениями СОЖ (черный столбик). * — $P < 0,05$ по сравнению с молодыми, # — $P < 0,05$ по сравнению с людьми пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ.

Как было отмечено выше, состояние кровотока СОЖ имеет важное значение для кислотопродукции, поскольку обеспечивает ее энергетическую и субстратную поддержку. Следовательно, улучшение микроциркуляции позволит улучшить и секреторную функцию СОЖ. Проведенное нами исследование [7] показало, что под влиянием *L*-аргинина происходит рост кислотопродукции в обеих группах — без и с наличием атрофических изменений СОЖ. Однако статистически достоверные различия значений среднесуточного и средненочного рН выявлены только у людей с атрофическими изменениями СОЖ. Данная особенность становится понятной при рассмотрении суточной динамики интрагастрального рН (рис. 12). Из рисунка видно, что под влиянием *L*-аргинина основные изменения кислотопродукции (уменьшение продолжительности и глубины ощелачивания) происходят в ночное время. У людей без атрофических изменений СОЖ изменений суточной динамики интрагастрального рН выявлено не было.

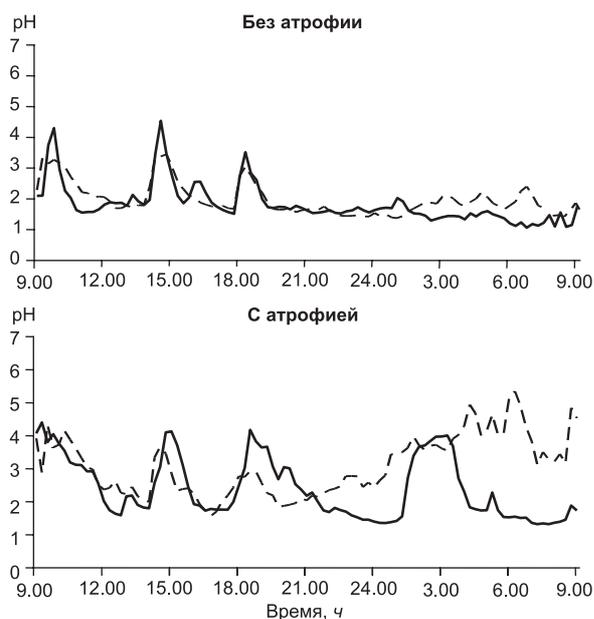


Рис. 12. Суточная динамика интрагастрального рН у людей пожилого возраста без и с атрофическими изменениями СОЖ до (пунктирная линия) и после (сплошная линия) применения *L*-аргинина.

Заключение

Подытоживая, следует отметить, отсутствие единой точки зрения относительно интерпретации самого факта снижения желудочной секреции с возрастом. Одни считают снижение продукции соляной кислоты и инволюцию желудочных желез физиологическим процессом [30, 63]. Другие утверждают, что уменьшение секреции при старении является следствием патологических изменений [46, 56]. При гистологическом исследовании СОЖ Р. В. Антциферовым и соавт. [1] выявлены зависящие от возраста изменения, характеризующиеся снижением скорости дифференцировки и пролиферации эпителия, усилением апоптоза, что приводит к уменьшению количества специализированных желез, которые секретируют соляную кислоту и пепсиногены, с замещением их метаплазированным эпителием — слизистыми железами или фиброзной

тканью. Однако, иногда даже без заметных морфологических изменений СОЖ, секреция снижается, что свидетельствует в пользу потери железами желудка их специфических функций [5]. При очаговых изменениях СОЖ данная особенность может быть связана с взятием биопсии из здоровых зон. Выяснено также, что у людей с язвенной болезнью 12-перстной кишки не происходит возрастного снижения кислотопродукции [63]. Таким образом, пока нельзя однозначно ответить на вопрос о возрастных особенностях изменений желудочной секреции при физиологическом старении, однако атрофия СОЖ не может считаться физиологическим возрастным процессом, а свидетельствует о развитии патологии [61].

Исследование функциональных резервов кровотока позволило выявить изменения микроциркуляции при старении. Объединив эти данные с результатами изучения локальной нитригерической системы СОЖ, можно полагать, что обнаруженное снижение желудочного кровотока в секреторной зоне желудка у людей пожилого возраста без атрофических изменений СОЖ является допустимым и характеризуется отсутствием эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем, атрофические изменения СОЖ сопровождаются нарушением эндотелиальной функции микрососудов, что играет значительную роль в снижении кровотока. Причиной развития эндотелиальной дисфункции (и более выраженного нарушения кровотока в секреторной зоне) при наличии атрофии СОЖ, учитывая такую же активность NOS как и у здоровых, можно считать дефицит субстрата *L*-аргинина, который довольно часто встречается у людей пожилого возраста [2-4, 30]. Следовательно, устранение недостатка *L*-аргинина введением его извне, должно увеличить продукцию NO и соответственно повысить кровоток в секреторной зоне СОЖ. Кроме того, улучшение микроциркуляции в секреторной зоне желудка под влиянием *L*-аргинина у людей пожилого возраста сопровождается увеличением кислотопродукции, что свидетельствует о важной роли нарушений кровотока в СОЖ в изменениях желудочной секреции.

Список использованной литературы

1. Антциферов Р. В., Квеной И. М., Барановский А. Ю. Нейроэндокринология желудка и старение // Успехи геронтологии. — 2004. — № 15. — С. 51-61.
2. Безруков В. В., Сикало Н. В., Берук О. В. Вікові особливості впливу *L*-аргініну на реактивність судинної стінки у щурів лінії Wistar // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 79-82.
3. Безруков В. В., Сикало Н. В., Кульчицький О. К., Ніжанковська О. В. Вікові особливості порушень функції
4. эндотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) // Журн. АМН України. — 2005. — 11, № 1. — С. 128-135.
5. Безруков В. В., Чекман И. С., Купраш Л. П. и др. Экспериментальное изучение кардиопротекторной активности кораргина // Мат-ли Національного конгресу геронтологів і геріатрів України, Київ, 11-13 жовтня 2005 р. — Проблеми старения и долголетия. — 2005. — 14, прилож. — С. 7-8.

5. *Валенкевич Л. Н., Уголев А. М.* Пищеварительная система при старении. — Л.: Наука, 1984. — 224 с.
6. *Ванин А. Ф.* Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — 7, № 11. — С. 7-12.
7. *Гавалко Ю. В.* Особливості шлункового кровотоку і його зв'язку з кислото утворюючою функцією в людей літнього віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2012. — 20 с.
8. *Дзізінська О. О.* Вікові особливості інтероцепторної регуляції секреторно-моторної діяльності шлунка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1998. — 17 с.
9. *Заболотько Л. А.* Вены желудка при возрастной гипоксии // Мат-лы IV Всесоюзного симпозиума "Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии". — Душанбе: Дониш, 1990. — С. 56.
10. *Зак М. Ю., Мосійчук Л. М.* Хронічний гастрит і передрак шлунка. Практичне керівництво. — Дніпропетровськ, 2011. — 69 с.
11. *Захаров К. В.* Морфологические особенности органных сосудов стенок желудка человека в преклонном возрасте // XXX научная сессия, Куйбышевский мединститут им. Д. И. Ульянова. — Куйбышев, 1972. — С.127-128.
12. *Ковальчук, Л. А.* Регионарный кровоток желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургии язвенной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Харьков, 1986. — 39 с.
13. *Ковальчук Л. А., Ковальчук Н. А.* Возрастные изменения регионарного кровотока слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки // Физиология человека. — 1987. — 13, № 1 — С. 73-76.
14. *Коркушко О. В.* Возрастные особенности гемодинамики у долгожителей // Врачеб. дело. — 1976. — № 3. — С. 23-27.
15. *Коркушко О. В., Дужак Г. В.* Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуляторного сосудистого русла // Пробл. старения и долголетия. — 2011. — 20, № 1. — С. 35-52.
16. *Коркушко О. В., Купраш Л. П., Горчакова Н. А.* и др. Клинико-экспериментальное обоснование эффективности кораргина при заболеваниях органов кровообращения // Кровообіг та гемостаз. — 2009. — № 3-4. — С. 5-21.
17. *Коркушко О. В., Лишневская В. Ю.* Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
18. *Коркушко О. В., Лишневська В. Ю., Дужак Г. В.* Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку: пат. 46415 України, МПК А61В5/00, А61В10/00; Заявл. 11.07.2001; Опубл. 15.05.2002; Бюл. № 5. — 3 с.
19. *Коркушко О. В., Сагач В. Ф., Лишневська В. Ю.* Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні // Фізіол. журн. — 2004. — 50, № 2. — С. 43-48.
20. *Коркушко О. В., Саркисов К. Г., Фрайфельд В. Э.* Мышечный кровоток при старении человека // Мат-ли наук. конф. з міжнародною участю "Мікроциркуляція та її вікові зміни" (Київ, 19-21 травня 1999 р.). — Київ: Велес, 1999. — С. 61.
21. *Коркушко О. В., Ступина А. С., Терман А. К., Якименко Д. М.* Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у людей различного возраста // Пленум "Актуальные вопросы гериатрии в клинике внутренних болезней" (Ростов-на-Дону, 28-30 апреля 1992 г.). — Ростов-на-Дону, 1992. — С. 217-220.
22. *Коркушко О. В., Чеботарев Д. Ф., Чеботарев Н. Д.* Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхо-легочной патологии // Укр. пульмонолог. журн. — 2005. — № 3 (додаток). — С. 35-41.
23. *Коркушко О. В., Шатило В. Б., Наскалова С. С.* и др. Особенности изменений интрагастрального рН и продукции гастрина в ответ на стандартный завтрак у здоровых пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2010. — 19, № 1. — С. 3-14.
24. *Коркушко О. В., Шатило В. Б., Наскалова С. С.* та ін. Функціональний стан шлункових залоз у здорових людей літнього віку за результатами дослідження базальної та стимульованої пентагастріном шлункової секреції // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — 41, № 3. — С. 14-20.
25. *Коркушко О. В., Якименко Д. М.* Трансформація шлункової секреції під час фізіологічного старіння людини: секреція, стимульована гістаміном та пентагастріном // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — 13, № 3. — С. 34-39.
26. *Коркушко О. В., Якименко Д. М.* Трансформація шлункової секреції при фізіологічному старінні людини (базальна секреція) // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — 12, № 2. — С. 19-24.
27. *Коркушко О. В., Якименко Д. М., Тругларжова Е. В., Кононенко Л. П.* Влияние гистамина на секреторную функцию желудка у людей пожилого и старческого возраста // Врач. дело. — 1979. — № 5. — С. 56-59.
28. *Коркушко О. В., Якименко Д. М., Тругларжова Е. В., Кононенко Л. П.* Влияние пентагастрина на секрецию желудка у пожилых и старых людей // Клин. мед. — 1979. — № 2. — С. 72-76.
29. *Кульчицкий О. К., Нижанковская О. В., Потапенко Р. И., Новикова С. Н.* Особенности NO-синтазного и аргиназного путей превращения L-аргинина в сосудистой стенке крыс разного возраста // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 1. — С. 77-80.
30. *Лебедев В. П.* Возраст и желудочная секреция у здоровых мужчин // Терапевтический архив. — 1989. — 61, № 1. — С. 86-90.
31. *Лишневская В. Ю.* Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у пациентов старшего возраста с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — К., 2004. — 39 с.
32. *Носкова Т. А., Гриців О. В., Книш У. М.* Лікувально-профілактична активність L-аргініну при гіпоксії різного типу // Укр. мед. вісті. — 2003. — № 1. — С. 215.
33. *Орловський Ю. А., Бадалянц Е. С., Баширова Д. Б., Березовская С. Э.* Динамика инволютивных изменений внутриорганного кровеносного русла // Межвузовский сб. "Морфология и магнитобиология". — Чебоксары, 1985. — С. 76-79.
34. *Поленов С. А.* Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 1998. — 8, № 1. — С. 53-60.

35. Саркисов К. Г., Коркушко О. В., Дужак Г. В., Лишневская В. Ю. Влияние адреналина на кожную микроциркуляцию и реологические свойства крови у людей разного возраста // Мат-ли Української наук. конф. з міжнародною участю "Мікроциркуляція та її вікові зміни" (Київ, 19-21 травня 1999 р.). — Київ: Велес, 1999. — С. 110-112.
36. Терман А. К., Ступина А. С., Коркушко О. В., Якименко Д. М. Ультраранструктура слизистої оболочки желудка у людей различного віку // Тез. докл. конф. "Применение электронной микроскопии в медицине". — Ивано-Франковск, 1989. — С. 131.
37. Чернобровий В. М., Мелащенко С. Г., Заїка С. В. Досвід використання комп'ютерної внутрішньопорожнинної рН-метрії шлунка в практиці гастроентеролога // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 2. — С. 8-11.
38. Шатило В. Б., Наскалова С. С., Романенко М. С., Антонюк-Щеглова І. А. Спосіб оцінки функціональних резервів кислотоутворюючої функції шлунка у людей літнього віку: пат. 41179 України, МПК А61В10/00.: / Заявл. 04.12.2008; Опубл. 12.05.2009; Бюл. № 9. — 6 с.
39. Якименко Д. М., Пищель В. Я. Особенности адренергической регуляции деятельности желудка у людей пожилого возраста // Мат-лы IV Всесоюзного съезда геронтологов и гериатров (Кишинев, 14-17 сентября 1982 г.). — Киев, 1982. — С. 449.
40. Asaka M., Sugiyama T., Nobuta A. et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study // *Helicobacter*. — 2001. — 6. — P. 294-299.
41. Brown J. F., Hanson P. J., Whittle B. J. Nitric oxide donors increase mucus gel thickness in rat stomach // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — 223. — P. 103-104.
42. Brown J. F., Keates A. C., Hanson P. J., Whittle B. J. Nitric oxide generators and cGMP stimulate mucus secretion by rat gastric mucosal cells // *Am. J. Physiol.* — 1993. — 265. — P. 418-422.
43. Calatayud S., Sanz M. J., Canet A. et al. Mechanisms of gastroprotection by transdermal nitroglycerin in the rat // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — 127. — P. 1111-1118.
44. Davenport H. W. *Physiology of the digestive tract*: 3rd ed. — Chicago: Medical Publ. Inc. — 1971. — 220 p.
45. Drexler H., Zeiher A. M., Meimier K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine // *Lancet*. — 1991. — 338. — P. 1546-1550.
46. Feldman V., Cryer B., Lee E. Effects of *Helicobacter pylori* gastritis on gastric secretion in healthy human beings // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 1998. — 274. — P. 1011-1017.
47. Gespach C., Emami S., Di Giola Y., Chastre E. La secretion acide de l'estomac et les recepteurs H2 del'histamine // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1990. — 14. — P. 982-994.
48. Gronbech J. E., Lacy E. R. Role of gastric blood flow in impaired defense and repair of aged rat stomachs // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 1995. — 269. — P. 737-744.
49. Guslandi M., Pellegrini A., Sorghi Guslandi M. Gastric mucosal defences in the elderly // *Gerontology*. — 1999. — 45, № 4. — P. 206-208.
50. Harper A. A., Reed J. D., Smy J. R. Gastric blood flow in anaesthetized cats // *J. Physiol.* — 1968. — 194. — P. 795-807.
51. Haruma K., Kamada T., Kawaguchi H. et al. Effect of age and *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — 15. — P. 277-283.
52. Hurvitz A., Brady D. A., Schaal E. et al. Gastric acidity in older adults // *JAMA*. — 1997. — 278. — P. 659-662.
53. Jacobson E. D., Linford R. H., Grossman M. I. Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic // *J. Clin. Invest.* — 1966. — 45, № 1. — P. 1-13.
54. Katelaris P. H., Seow F., Lin B. P. et al. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastrin acid secretion in healthy men // *Gut*. — 1993. — 34. — P. 1032-1037.
55. Kato S., Hirata T., Takeuchi K. Nitric oxide, prostaglandin, and sensory neurons in gastric mucosal blood flow response during acid secretion in rats // *Gen. Pharmacol.* — 1997. — 28, № 4. — P. 513-519.
56. Kato S., Kitamura M., Korolkiewicz R. P., Takeuchi K. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — 123. — P. 839-846.
57. Kato S., Okabe S., Takeuchi K. Pathways mediating pentagastrin-induced mucosal blood flow response in rat stomachs // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — 41, № 3. — P. 485-491.
58. Korkusko O. V., Jakimenko D. M. Der Doppel-Pentagastrin-Test zur Untersuchung der sekretorischen Magenfunktion bei Patienten fortgeschrittenen und hohen Alters // *Z. Alternsforsch.* — 1980. — 35, № 3. — S. 215-219.
59. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J. Pathol.* — 2000. — 190, № 3. — P. 244-254.
60. Lind L., Gransclim S. O., Milliard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review // *Blood Pressure*. — 2000. — № 9. — P. 4-15.
61. Lovat L. B. Age related changes in gut physiology and nutritional status // *Gut*. — 1996. — 38. — P. 306-309.
62. Majumdar A. P., Fligel S. E., Jaszewski R. Gastric mucosal injury and repair: effect of aging // *Histol. Histopathol.* — 1997. — 12, № 2. — P. 491-501.
63. Merki H. S., Fimmel C. J., Walt R. P. et al. Pattern of 24-hour intragastric acidity in active duodenal ulcer disease and healthy controls // *Gut*. — 1988. — 29, № 11. — P. 1583-1587.
64. Newton J. L. Effect of age-related changes in gastric physiology on tolerability of medications for older people // *Drugs Aging*. — 2005. — 22, № 8. — P. 655-661.
65. Pawlik W. W., Gustaw P., Thor P. et al. Microcirculatory and motor effects of endogenous nitric oxide in the rat gut // *J. Physiol. Pharmacol.* — 1993. — 44. — P. 139-146.
66. Pique J. M., Whittle B. J., Esplugues J. V. The vasodilator role of endogenous nitric oxide in the rat gastric microcirculation // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — 174. — P. 293-296.
67. Synnerstad I., Johansson M., Nylander O., Holm L. Intraluminal acid and gastric mucosal integrity: the importance of blood-borne bicarbonate // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2001. — 280, № 1. — P. 121-129.
68. Tarnawski A., Pai R., Deng X. et al. Aging gastropathy — novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunc-

- tional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors // *Gastroenterology*. — 2007. — 133. № 6. — P. 1938-1947.
69. *Tepperman B. L., Whittle B. J. R.* Endogenous nitric oxide and sensory neuropeptides interact in the modulation of the rat gastric microcirculation // *Br. J. Pharmacol.* — 1992. — 105. — P. 171-175.
70. *Tsao P. S., McEvoy L. M., Drexler H. et al.* Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by *L*-arginine // *Circulation*. — 1994. — 89. — P. 2127-2182.
71. *Wallace J. L., Tigley A. W.* New insights into prostaglandins and mucosal defence // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1995. — 9, № 3. — P. 227-235.
72. *Willis S., Allescher H.D., Stoschus B.* Double blind placebo controlled study on the effect of the nitric oxide donor molsidomin and the 5-HT₃ antagonist ondansetron on human esophageal motility // *Z. Gastroenterol.* — 1994. — 32. — P. 632-636.

Получено 3.10.2015

ШЛУНКОВА СЕКРЕЦІЯ І МІКРОЦИРКУЛЯЦІЯ ПРИ СТАРІННІ (огляд літератури і власних досліджень)

О. В. Коркушко, Ю. В. Гавалко, Д. М. Якименко, С. С. Наскалова, В. Б. Шатило

Державна установа “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”, 04114 Київ

Зміни шлункової секреції при старінні досі залишаються дискусійним питанням, однак не викликає сумнівів, що її зниження внаслідок атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка є результатом патологічного процесу, який значно частіше зустрічається в старшому віці. Заслужують на увагу й зміни мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, оскільки саме стан трофіки тканин в першу чергу визначає функціональні резерви секреторного апарату, а отже порушення кровотоку сприяє розвитку атрофії і зниженню шлункової секреції. Проведені нами дослідження показали, що стан мікроциркуляції слизової оболонки шлунка залежить від ендотеліальної функції, яка з віком погіршується як в наслідок зниження активності ферментів (синтази оксиду азоту), так і розвитку дефіциту субстрату (аргініну). Вікове зниження кровотоку в слизовій оболонці шлунка, як віддзеркалення загального процесу, що відбувається в організмі при старінні, в значній мірі визначає ступінь втрати її секреторних можливостей. У той же час, усунення дефіциту ендogenous аргініну дозволяє не тільки нормалізувати шлунковий кровотік (за рахунок усунення ендотеліальної дисфункції), а й підвищити секреторні здатності слизової шлунка.

GASTRIC SECRETION AND MICROCIRCULATION IN AGING (review of literature and own studies)

O. V. Korkushko, Yu. V. Gavalko, D. M. Yakimenko, S. S. Naskalova, V. B. Shatilo

State institution “D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine”, 04114 Kyiv

Age-related changes of the digestive system still need to be discussed further, but it is obvious that its decrease due to atrophic processes in the mucous membrane of stomach resulted from pathological process, which is much more common in old age. Changes in the microcirculation of mucous membrane of the stomach deserve special attention because it is the state of tissue trophism primarily determines the functional reserves of secretory apparatus, and consequently, disturbance of the blood flow promotes development of atrophy and decrease of gastric secretion. The results of our studies showed that the state of microcirculation depends greatly on the endothelial function, which deteriorates with age due to both decrease in the activity of nitric oxide synthase and development of deficiency of its substrate — *L*-arginine. An age-related decrease of blood flow in the mucous membrane of stomach as a reflection of general process taking place in the organism with aging determines significantly the degree of loss of its secretory capacities. Still, removal of the deficit of endogenous arginine provides for normalization of gastric blood flow through elimination of endothelial dysfunction and increase secretory capacities of the gastric mucosa.