

СЕКРЕЦІЯ ГІДРОХЛОРИДНОЇ КИСЛОТИ В ШЛУНКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

Н.С. Скочко, Є.О. Торгалю, Т.В. Берегова

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Дослідження фізіологічних систем організму людини в онтогенезі є актуальним завданням для нашого часу. Особлива увага прикута до вивчення секреторної функції шлунка у різні вікові періоди, так як саме від неї залежить ефективність і повноцінність травлення [1-3]. Також однією з причин актуальності даного направлення досліджень є дискусія з приводу того, чи є розвиток ахлоргідрії і навіть ахілії у людей похилого віку наслідком вікових змін або ж це результат тривалого патологічного процесу (хронічний гастрит, хронічна ішемія внаслідок вираженого атеросклерозу черевних артерій та ін.) [4].

Загальноприйнято, що секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку знаходиться під контролем різноманітних факторів, включаючи расову належність, стать і вік. Проте, аналіз літератури щодо вікових змін в секретії гідрохлоридної кислоти в шлунку показав наявність різних, а часто діаметрально протилежних, думок.

За даними ряду авторів в західних країнах секреція кислоти в шлунку людей підтримується на постійному рівні незалежно від віку [5-7]. В східних країнах секреція кислоти в шлунку людей також підтримується на постійному рівні незалежно від віку [8]. У своїй роботі Nakamura K та співавторів стверджують, що шлункова секреція у людей юнацького, зрілого та літнього віку є приблизно однаковою. Проте порівняння в даній роботі груп пацієнтів, що не мали атрофій слизової оболонки шлунка, з такими, що мали, виявило достовірне зменшення шлункової секреції при збільшенні випадків інфікування *Helicobacter pylori*. Зроблено висновок, що за відсутності атрофій слизової оболонки шлунка, шлункова секреція з віком не змінюється, а її величина тісно пов'язана з режимом та раціоном харчування.

В роботі Гольдшмідта та співавт. показано, що дебіт базальної та стимульованої їжею і гастрином-17 секретії гідрохлоридної кислоти, а також базальна концентрація пепсиногенів I і II в сироватці крові у

людей похилого віку (вік 44-71 рік, середнє значення 57 років) вищі, ніж у молодих людей (вік 23-42 роки, середній вік 33 роки) [7]. Різниця в секретії кислоти, пов'язана з віком, була особливо виражена у чоловіків, в той час як вікова різниця в концентраціях пепсиногенів I і II була більш виражена у жінок. Автори вважають, що більш високий дебіт секретії гідрохлоридної кислоти у людей похилого віку не може бути пояснений ні розмірами тіла (вага, ріст, площа поверхні тіла або вільна від жиру маса тіла), ні вищою частотою інфікування *Helicobacter pylori*. Використовуючи модель множинної лінійної регресії, дана група дослідників показала, що вік справляє незалежний позитивний ефект, а *Helicobacter pylori* інфекція - незалежний негативний ефект на секрецію гідрохлоридної кислоти. Зроблено висновок, що старіння пов'язано зі збільшенням секретії гідрохлоридної кислоти в шлунку, а інфекція *Helicobacter pylori* приводить до зменшення продукції секретії кислоти.

Діаметрально протилежні дані отримані українськими дослідниками Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, які показали, що при старінні знижується базальна секреція основних компонентів шлункового соку [4, 9, 10]. Разом з тим відмічено деяке збільшення вмісту глікопротеїдів в шлунковому соці у людей похилого віку порівняно з молодими [1]. На думку Коркушка та співавт. [4] це може бути компенсаторним механізмом, направленим на підвищення захисного потенціалу послабленої слизової оболонки шлунка на фоні зниження кровопостачання, а саме, мікроциркуляції та репарації епітелію [11-13]. Також у класичній роботі Baron [14] зроблено висновок, що базальна і стимульована секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку зменшується зі зростанням віку.

Актуальність та протиречивість даних літератури привернули нашу увагу до даної проблеми. Дослідження секретії гідрохлоридної кислоти в онтогенезі ми вирішили провести на щурах, які за типом травлення схожі до людини. На відміну від собак, щурам, як і людям притаманна наявність базальної шлункової секреції.

Метою роботи було дослідити шлункову секрецію гідрохлоридної кислоти у щурів різних вікових груп.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені в умовах гострого експерименту на 63 білих безпородних щурах, самках, які утримувалися в умовах віварію на стандартному раціоні. Тварини були народжені різними

самками в один і той же час та після відлучення рандомізовано розподілені на вікові групи. У віці 3 (ювенільний вік), 6 та 9 (юнацький вік), 12 і 18 (зрілий вік), 21 (літній вік) та 24 місяців (старечий вік) відбирали по 9 тварин для проведення досліджень.

За 24 години до початку експерименту тварин відсаджували на голод, доступ до води був вільний. Щурів наркотизували уретаном в дозі 1,15 г/кг ваги (внутрішньочеревно). У тварин всіх вікових груп проводили визначення базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти в умовах гострого експерименту методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом [15].

Реєстрація базальної секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів здійснювалась упродовж 120 хв. В 10-ти хвилинних пробах перфузату електротитриметрично визначали загальну кислотність за допомогою іономіра ЭВ-74 з використанням 0,01 N розчину гідроксиду натрію (NaOH). Кількість NaOH, що йшла на титрування перфузату в 10-ти хвилинній пробі, дорівнювала дебіту гідрохлоридної кислоти, що виділялася в шлунку за даний період часу. Після цього обчислювали дебіт кислоти, що виділився впродовж 120 хв. у мкмоль.

Після завершення дослідження щурів умертвляли згідно протоколу етичного комітету.

Так як в ході експерименту нами не була виявлена статистично достовірні різниці в секреції гідрохлоридної кислоти у щурів, що належали до однієї вікової групи (6 та 9 місяців - юнацький вік; 12 та 18 місяців - зрілий вік), щури в межах однієї вікової групи були об'єднані в одну вибірку.

Отримані дані представлені у вигляді Median,[н.кв.; в.кв], n - кількість тварин в групі. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету математичних програм StatisticSoft 6.0.

Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. За цим критерієм було визначено, що розподіл даних вибірок не відповідає розподілу Гауса, тому для порівняння вибірок використовували непараметричний метод - ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні для порівняння двох незалежних вибірок та тест Вілкоксона - для залежних. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що базальна шлункова секреція гідрохлоридної кислоти у щурів юнацького, літнього та

старечого віку була такою ж, як у щурів ювенільного віку (рис.1). Одержані дані узгоджуються з роботами інших авторів [8], які вважають, що похилий вік не має самостійного впливу на шлункову секрецію гідрохлоридної кислоти, а змінюється лише за умов інфікування *Helicobacter pylori* та наявності хвороб шлунка. Натомість, у щурів зрілого віку дебіт базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти був меншим у порівнянні з щурами інших вікових груп: на 28,2% ($p < 0,05$) порівняно зі щурами ювенільного віку, на 48,9% ($p < 0,05$) порівняно зі щурами юнацького віку, на 45,7% ($p < 0,01$) порівняно зі щурами літнього віку, на 38,1% ($p < 0,05$) порівняно зі щурами старечого віку.

Залишається відкритим питання чому саме у щурів зрілого віку знижувалась секреція гідрохлоридної кислоти, а потім відновлювалась до рівня щурів ювенільного віку, який ми вибрали за точку відліку. Це питання потребує подальших досліджень.

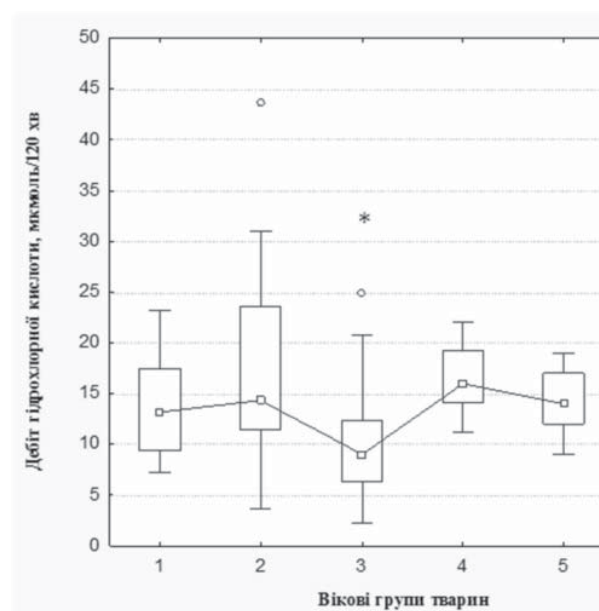


Рис. 1. Дебіт гідрохлоридної кислоти базальної шлункової секреції мкмоль/120 хв у щурів різного віку (Me,[н.кв.; в.кв]); 1 - щури ювенільного віку (n=9); 2 - щури юнацького віку (n=18); 3 - щури зрілого віку (n=18); 4 - щури зрілого віку (n=9); 5 - щури старечого віку (n=9).

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні зі щурами ювенільного віку; # - $p < 0,05$ у порівнянні зі щурами інших вікових груп.

Динаміка базальної секреції гідрохлоридної кислоти у щурів юнацького, зрілого та старечого віку не зазнавала змін по відношенню до щурів ювенільного віку (рис. 2-5).

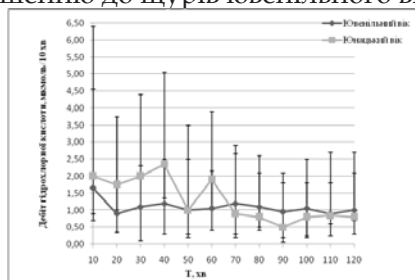


Рис. 2. Динаміка базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів ювенільного та юнацького віку (мкмоль/10 хв)

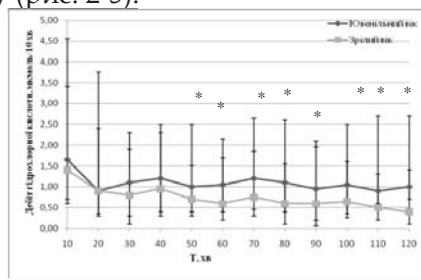


Рис. 3. Динаміка базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів ювенільного та зрілого віку (мкмоль/10 хв)
Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні зі щурами ювенільного віку

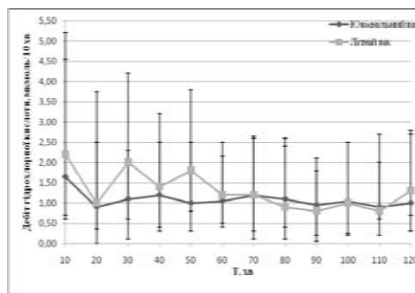


Рис. 4. Динаміка базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів ювенільного та літнього віку (мкмоль/10хв)

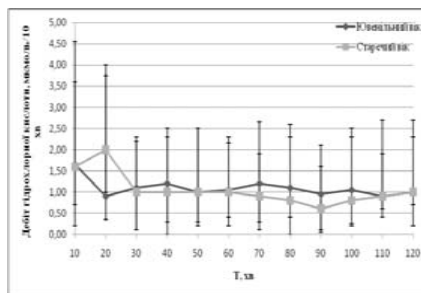


Рис. 5. Динаміка базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів ювенільного та старечого віку (мкмоль/10хв)

Висновок

1. Базальна шлункова секреція гідрохлоридної кислоти та її динаміка у щурів в процесі онтогенезу не змінювалась, за виключенням щурів зрілого віку, у яких дебіт базальної шлункової секреції гідрохлоридної кислоти був меншим у порівнянні зі щурами інших вікових груп.

Література

1. Дзизинская Е.А. Некоторые особенности нейрогуморальной регуляции желудочной секреции у пожилых и старых людей / Е.А. Дзизинская // Материалы симпозиума «Биологические механизмы старения». – Харьков, 1994. – С. 58.

2. Функціональний стан шлункових залоз у здорових людей літнього віку за результатами дослідження базальної та стимульованої пентагастрином шлункової секреції / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, С.С. Наскалова [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3 (41) – С. 14-20.

3. Дзизинская Е.А. Гастринный механизм в системе адренэргической регуляции секреторной функции желудка у пожилых людей / Е.А. Дзизинская, Д.М. Якименко // V Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров. – Киев, 1988. – С. 203.

4. Некоторые данные возрастной клинической физиологии желудка / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 17-25.

5. Collen M.J. Age does not affect basal gastric acid secretion in normal subjects or in patients with acid-peptic disease / M.J. Collen, J.D. Abdulian, Y.K. Chen // Am. J. Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89, № 5. – P. 712-716.

6. Kekki M. Age behaviour of gastric acid secretion in males and females with a normal antral and body mucosa / M. Kekki, P. Sipponen, M. Siurala // Scand. J. Gastroenterol. – 1983. – Vol. 18, № 8. – P. 1009-1016.

7. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women / M. Goldschmiedt, C.C. Barnett, B.E. Schwarz [et al.] // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 101, № 4. – P. 977-990.

8. Nakamura K. Influence of aging, gastric mucosal atrophy and dietary habits on gastric secretion / K. Nakamura, K. Ogoshi, H. Makuuchi // Hepatogastroenterology. – 2006. – Vol. 53, № 70. – P. 624-628.

9. Коркушко О.В. Трансформація шлункової секреції при фізіологічному старінні людини: секреція, стимульована гістаміном та пентагастрином / О.В. Коркушко, Д.М. Якименко // Сучасна гастроентерологія – 2003. – № 3 (13). – С. 34-39.

10. Коркушко О.В. Трансформація шлункової секреції при фізіологічному старінні людини (базальна секреція) / О.В. Коркушко, Д.М. Якименко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12) – С. 19-24.

11. Ультрараструктура слизистой оболочки желудка у людей различного возраста / А.К. Терман, А.С. Ступина, О.В. Коркушко [та ін.] // Применение электронной микроскопии в медицине. – Ивано-Франковск, 1989. – С. 131.

12. Ковальчук Л.А. Возрастные изменения регионарного кровотока слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / Л.А. Ковальчук, Н.А. Ковальчук // Физиология человека. – Т. 13, № 1. – С. 73-76.

13. Guslandi M. Gastric mucosal defences in the elderly / M. Guslandi, A. Pellegrini, M. Sorghi // Gerontology. – 1999. – Vol. 45, № 4. – P. 206-208.

14. Baron J.H. Studies of basal and peak acid output with an augmented histamine meal / J.H. Baron // Gut. – 1963. – Vol. 4. – P. 136-144.

15. Ghosh M.N. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat / N. Ghosh, H.O. Shild // Br. J. Pharmac. – 1958. – № 13. – P. 54-61.

Скочко Н.С., Торгалло Є.О., Берегова Т.В. Секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів різного віку.

У своїй роботі ми дослідили шлункову секрецію гідрохлоридної кислоти у щурів різних вікових груп. Тварини були народжені самками у один і той же час та після відлучення рандомізовано розподілені на групи. У віці 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24 місяці відбирали по 9 тварин для проведення досліджень. Тварини належали до наступних вікових груп: ювенільний вік (51- 120 днів), юнацький (5-10 місяців), зрілий (11-18 місяців), літній (19-23 місяці), старечий (24-30 місяців). Дослідження шлункової секреції гідрохлоридної кислоти у щурів проводилися в гострих дослідах методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом. Встановлено, що базальна шлункова секреція гідрохлоридної кислоти та її динаміка у щурів в процесі у не змінювалась, за виключенням щурів зрілого віку.

Ключеві слова: шлункова секреція гідрохлоридної кислоти, щури, онтогенез.

Резюме

Скочко Н.С., Торгалло Э.А., Берегова Т.В. Секреция гидрохлоридной кислоты в желудке крыс разного возраста.

В своей работе мы исследовали желудочную секрецию гидрохлоридной кислоты у крыс разных возрастных групп. Животные были рождены самками в одно и то же время и после отлучения рандомизированно распределены на группы. В возрасте 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24 месяца отбирали по 9 животных для проведения исследований. Животные принадлежали к следующим возрастным группам: ювенильный возраст (51 - 120 дней), юношеский (5-10 месяцев), зрелый (11-18 месяцев), пожилой (19-23 месяца), старческий (24-30 месяцев). Исследование желудочной секреции гидрохлоридной кислоты у крыс проводились в острых опытах методом перфузии изолированного желудка по Гхошу и Шильду. Установлено, что базальная желудочная секреция гидрохлоридной кислоты и ее динамика у крыс в процессе онтогенеза не изменялась, за исключением крыс зрелого возраста.

Ключевые слова: желудочная секреция гидрохлоридной кислоты, крысы, онтогенез.

Summary

Skochko N.S., Torgalo E.A., Beregova T.V. Gastric secretion of hydrochloric acid of rats of different age group.

In our work we investigated the gastric secretion of hydrochloric acid in rats of different age groups. The animals were born in the same day by different females and after wean divided into groups. At the age 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24 month gastric secretion was measured in 9 rats. Animals belonged to such age group as: juvenile (51- 120 old days), young (5-10 month), middle age (11-18 month), elderly (19-23 month), senile (24-30 month). Gastric secretion of hydrochloric acid was measured in acute experiments by method of perfusion of isolated stomach by Ghosh and Shild. It was found that basal gastric secretion of hydrochloric acid and its dynamics in rats didn't change during ontogenesis, rats of middle age is the exception.

Key words: gastric secretion of hydrochloric acid, rats, ontogenesis.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.В. Демідов

ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНОЇ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ СПОЛУК З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ ПОХІДНИХ МАЛЕІМІДУ І ДИГІДРОПІРОЛУ

І.В. Харчук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Одним з найбільш поширених ускладнень хіміотерапії, що значно обмежують ефективне лікування онкохворих, є викликані цитостатичними препаратами нефропатії. Тому визначальним критерієм у пошуку нових протипухлинних засобів останнім часом є селективність їх дії [9, 16]. АТФ-конкурентні інгібітори тирозинкіназ похідне малеїміду 1-(4-СІ-бензил)-3-СІ-4-(СF₃-феніламіно)-1Н-пірол-2,5-діон (МІ-1) і похідне дигідропіролу 1,4-заміщений 5-аміно-1,2-дигідропірол-3-он (Д-1) проявляють незначну токсичність у порівнянні з іншими цитостатиками по відношенню до органів щурів, що є хорошим аргументом на користь їх подальшого дослідження з метою терапевтичного застосування [2-4, 6, 8, 11, 15]. Сполуки ефективно зменшують кількість пухлин та загальну площу ураження у щурів при хімічно-індукованому канцерогенезі товстого кишечника [11, 12], МІ-1 також попереджає пренеопластичні зміни у нирках за умов дії канцерогену [10]. Однак, у дослідженнях на щурах була виявлена деяка нефротоксичність МІ-1 [5, 7] та Д-1 [1] після застосування 5-7 тижнів, що спонукало до більш детального дослідження цього питання. Виявлені структурні зміни у тубулярному апараті нирок, порушення гемодинаміки органу та незначне запалення в інтерстиції були характерними ознаками початкових етапів медикаментозного тубуло-інтерстиційного нефриту. У тубулярному апараті під впливом як МІ-1, так і Д-1 більшого ушкодження зазнавали дистальні каналні (розширення просвітів, зменшення висоти епітелію, його десквамація та ознаки білкової дистрофії епітеліоцитів) [1, 5]. Після тривалого впливу (20 та 27 тижнів) ці порушення були менш вираженими за рахунок адаптаційних процесів в епітелії [1, 7]. Подальші дослідження нефротоксичності обох сполук є важливим завданням для встановлення її механізмів та усунення ризиків можливих побічних ефектів.

Екологічні аспекти сучасної біології та медичної генетики

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології