

О.І. Цирюк

Шляхи корекції негативного впливу тривалої гіпергастринемії на секрецію соляної кислоти в шлунку

Досліджено вплив тривалого пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку щурів за допомогою блокатора H^+ , K^+ -АТФази омепразолу на концентрацію гастрину в крові та базальну шлункову секрецію, а також проведено експериментальний аналіз можливих засобів профілактики структурно-функціональних змін у слизовій оболонці шлунка, викликаних гіпергастринемією. Показано, що після 28-добового введення омепразолу концентрація гастрину в крові підвищується на 189,3 %, а дебіт базальної секреції кислоти – на 173,9–283,7 %. Зроблено висновок, що зростання секреції соляної кислоти є наслідком розвитку гіперплазії парієтальних клітин, зумовленої трофічною дією гастрину. Також встановлено, що агоністи ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу γ піоглітазон і меланін є ефективними хемопревентивними засобами порушень у секреторній функції шлунка як показника морфологічних змін.

Ключові слова: шлункова секреція соляної кислоти, омепразол, гастрин, рецептори активаторів проліферації пероксисом γ .

ВСТУП

Накопичений клінічний досвід свідчить, що при лікуванні гастродуоденальних ерозій і виразок різного генезу найбільш ефективними є блокатори протонної помпи [2, 8] при нетривалому їх прийомі (7–14 діб). Проте при лікуванні хронічної гастроєзофагально рефлюксної хвороби блокатори протонної помпи призначають тривало [2, 6, 21]. Довгочасний прийом цих препаратів пригнічує секрецію соляної кислоти в шлунку, чим викликає гіпергастринемію, внаслідок чого у хворих розвивається гіперплазія слизової оболонки шлунка, а пізніше – явища атрофічного гастриту [6]. На експериментальних тваринах було показано, що довготривале пригнічення кислотності шлункового соку омепразолом викликає рак шлунка [23, 26]. Jensen [18] подав власний унікальний досвід лікування хворих з гастриномами. Він показав, що гіпергастри-

немія викликає порушення росту ентеро-хромафіноподібних клітин, включаючи неоплазію. Цей стан може розвиватися у людей з гіпоацидністю шлункового соку та ахілією. Нині доведено, що до групи ризику розвитку раку шлунка належать люди з гіпоацидністю шлункового соку та насамперед ахілією, у яких атрофічні та неопластичні зміни слизової оболонки зумовлені трофічною дією гастрину [11, 13]. У зв'язку з відсутністю засобів профілактики структурно-функціональних змін у шлунку на тлі тривалого прийому антисекреторних препаратів та у людей, що належать до групи ризику, актуальним є пошук засобів профілактики трофічної дії гастрину.

Метою нашої роботи – дослідити вплив проглуміду, піоглітазону та меланіну на базальну секрецію кислоти шлунком щурів за умов одночасного їх введення з блокатором H^+ , K^+ -АТФази омепразолом і визначити при цьому концентрацію гастрину.

© О.І. Цирюк

МЕТОДИКА

Проведено 3 серії досліджень 28-добової гіпергастринемії на 66 білих нелінійних щурах-самцях масою 180–220 г з дотриманням етичних принципів, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики, а також міжнародних угод і національного законодавства у цій галузі [7].

У першій серії вивчали вплив блокатора холецистокінінгастрінових рецепторів ССК₁ та ССК₂ проглуміду на шлункову секрецію в умовах гіпергастринемії, викликаній введенням омепразолу. Схема експериментів була такою: 1-ша група – щури, яким вводили по 0,2 мл води для ін'єкцій (контроль); 2-га група – щури, яким вводили омепразол (“Sigma Chemical Co, St. Louis”, США) в дозі 14 мг/кг внутрішньоочеревинно один раз на добу, який розчиняли у 0,2 мл води для ін'єкцій; 3-тя група – щури, яким одночасно з омепразолом вводили проглумід (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно).

У другій серії дослідів вивчали вплив агоніста ядерних рецепторів активаторів проліферації пероксисом типу γ (PPAR γ) піоглітазону [20] на шлункову секрецію, в умовах гіпергастринемії. Схема експерименту була така, як у першій серії за винятком щурів 3-ї групи, яким одночасно з омепразолом вводили піоглітазон (30 мг/кг, per os).

У третій серії досліджень вивчали вплив меланіну, який за даними літератури [22], є агоністом рецепторів PPAR γ , на шлункову секрецію в умовах гіпергастринемії. Продуктом меланіну, використаного в наших дослідженнях, є чорні дріжджі *Nadsoniella nigra* штам X-1, висіяні зі зразків вертикальних скель о. Галіндез (Українська антарктична станція “Академік Вернадський”) та надані нам Національним антарктичним науковим центром України, згідно з договором №07ДФ036-08. Схема дослідів була така, як у першій і другій серіях за винятком 3-ї групи, яким одно-

часно з омепразолом вводили меланін (0,1 мг/кг, per os).

Через добу після останнього введення досліджуваних речовин або води проводили гострий дослід, у якому визначали базальну секрецію кислоти. Шлункову секрецію вивчали у щурів методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем і Шільдом [16], наркотизованих уретаном (1,1 г/кг; внутрішньоочеревинно; “Sigma Chemical Co, St. Louis”, США). У зібраних 10-хвилинних пробах електротитриметрично визначали загальну кислотність перфузату за допомогою іономіра ЭВ-74 [4] з використанням 0,01 N розчину гідроокису натрію. Кількість NaOH, яким титрували перфузат у 10-хвилинній пробі, збігалася з дебітом соляної кислоти, що виділялася в шлунку за цей період часу. Далі обчислювали дебіт кислоти, що виділилася впродовж досліду (120 хв) у мікромолях. Після завершення експерименту робили забір крові для визначення концентрації гастрину в плазмі крові радіоімунологічним методом із використанням аналітичного набору фірми “MP Biomedicals, LLC” (США).

Одержані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W-тесту Шапіро–Вілка. Оскільки наші результати виявилися нормально розподілені, порівняння вибірок проводили за допомогою критерію t Стьюдента для незалежних вибірок. Розраховували середнє значення (M), стандартне відхилення (SD) [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що через добу після введення щурам омепразолу концентрація гастрину в плазмі крові підвищувалася до $170,7 \text{ пг/мл} \pm 90,7 \text{ пг/мл}$ ($P < 0,05$) порівняно з $59,0 \text{ пг/мл} \pm 35,05 \text{ пг/мл}$ у контролі (рис.1). У першій серії досліджень у щурів через добу після введення омепразолу дебіт кислоти базальної шлункової секреції підвищувався на 173,9 %, ($P < 0,001$; рис.2)

відносно контролю. Це, як показано нами раніше [9], є наслідком розвитку гіперплазії ентерохромафіноподібних і парієтальних клітин у відповідь на гіпергастринемію, викликану тривалим пригніченням секреції соляної кислоти омепразолом. Аналогічні дані отримані іншими дослідниками при тривалому введенні щурам омепразолу [14, 17]. Підвищення базальної шлункової секреції було підтверджене клінічними спостереженнями у людей з гіпергастринемією, яка не була наслідком прийому омепразолу, а виникала при синдромі Золінгера–Еллісона та при перніціозній анемії та атрофічних гастритах [17, 29]. Зроблено припущення, що карциноїдні пухлини в шлунку розвиваються внаслідок прогресуючих гастринстимульованих процесів: від зростаючої гіперплазії ентерохромафіноподібних клітин до дисплазії та формування карциноїду [25].

Уперше було показано, що проглумід, неселективний блокатор холецистокінін-гастринових рецепторів $ССК_1$ та $ССК_2$ типів, блокує трофічну дію екзогенного гастрину. Зроблено припущення, що трофічний ефект гастрину, як і його секретостиму-

лювальна дія, опосередковуються холецистокінінгастриновими рецепторами. Проте в літературі немає даних про функціональні зміни в секреторній функції шлунка на тлі тривалої гіпергастринемії за умов блокади холецистокінінгастринових рецепторів. У зв'язку з цим, ми вивчали вплив проглуміду на базальну секрецію кислоти в шлунку щурів на тлі гіпергастринемії, викликаній омепразолом.

Через добу після тривалого одночасного введення щурам проглуміду та омепразолу дебіт базальної секреції кислоти становив на 48,5 % ($P < 0,05$) менше у порівнянні зі значеннями у щурів після введення лише омепразолу. При цьому не було статистично значущої різниці між результатами, одержаними у контролі, та результатами, отриманими на щурах після 28-добового одночасного введення проглуміду та омепразолу, що свідчить про відсутність помітних змін маси парієтальних клітин, незважаючи на те, що гіпергастринемія зберігалася (див. рис.1). На користь цього висновку свідчать дані проведених нами раніше досліджень, у яких показана відсутність гістологічних змін у слизовій оболонці

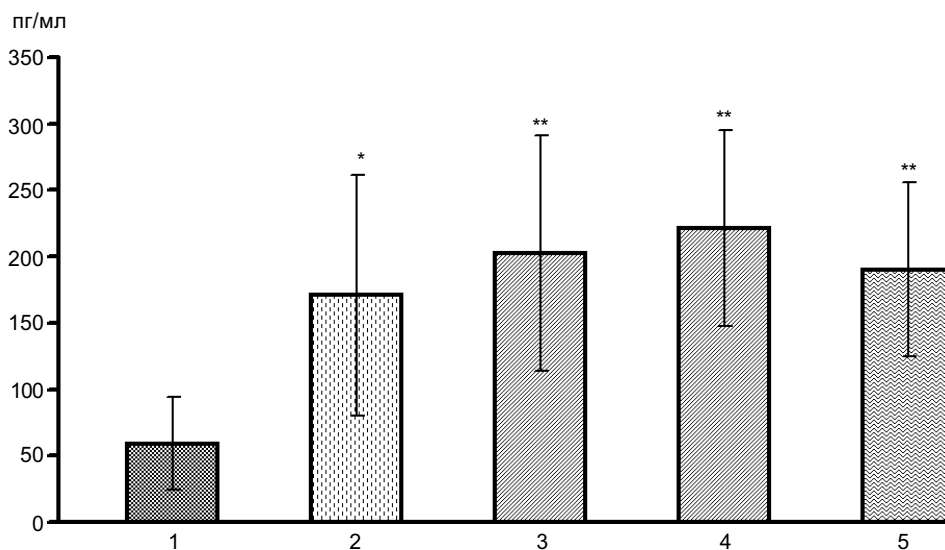


Рис. 1. Концентрація гастрину в плазмі крові: 1 – контроль, 2 – омепразол, 3 – омепразол і проглумід, 4 – омепразол і піоглітазон, 5 – омепразол і меланін.

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ порівняно з контролем

шлунку щурів за умов 28-добового введення омепразолу та проглуміду [1]. Одночасне введення цих препаратів запобігало розвитку гіперплазії в слизовій оболонці товстого кишечника, яка виникала при введенні лише омепразолу [5].

Таким чином, здається доцільним людям із гіпергастринемією різного генезу (знижена кислотність шлункового соку, ахілія, синдром Золінгера–Еллісона, атрофічні гастрити), призначати проглумід для запобігання трофічної дії гастрину, тобто для профілактики гіперплазії клітин слизової оболонки шлунка. Проте слід нагадати про деякі аспекти фізіологічної дії гастрину та холецистокініну. Гастрин є потужним стимулятором виділення жовчі [12]. Ця стимуляція в основному пов'язана з активацією скорочень гладеньких м'язів жовчного міхура. Та головна роль у стимуляції моторики жовчного міхура належить холецистокініну [27], який секретується слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки при попаданні в неї хімуса, що містить жири. Тому ми можемо зробити висновок, що, поперше, тривала блокада холецистокінін-

гастринових рецепторів, безумовно, призводитиме до порушення секреції жовчі та її виведення з жовчного міхура, що в свою чергу сприятиме розвитку застійних явищ у жовчному міхурі, виникненню холециститу та інших патологічних станів гепатобіліарної системи, а також порушенню процесу травлення. По-друге, можна рекомендувати приймати проглумід лише короткими курсами для запобігання трофічної дії гастрину.

Подальші наші дослідження були спрямовані на вивчення впливу речовин, що викликають клітинну диференціацію та апоптоз, на секрецію соляної кислоти в шлунку як показника структурно-функціональної цілісності парієтальних клітин. Однією з таких речовин є піоглітазон, ліганд до ядерних рецепторів PPAR γ , які належать до активованих лігандами внутрішньоклітинних транскрипційних факторів [20].

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що введення омепразолу призводило до підвищення базальної секреції кислоти на 283,7 % ($P < 0,001$; див. рис. 2). Одночасне введення піоглітазону з

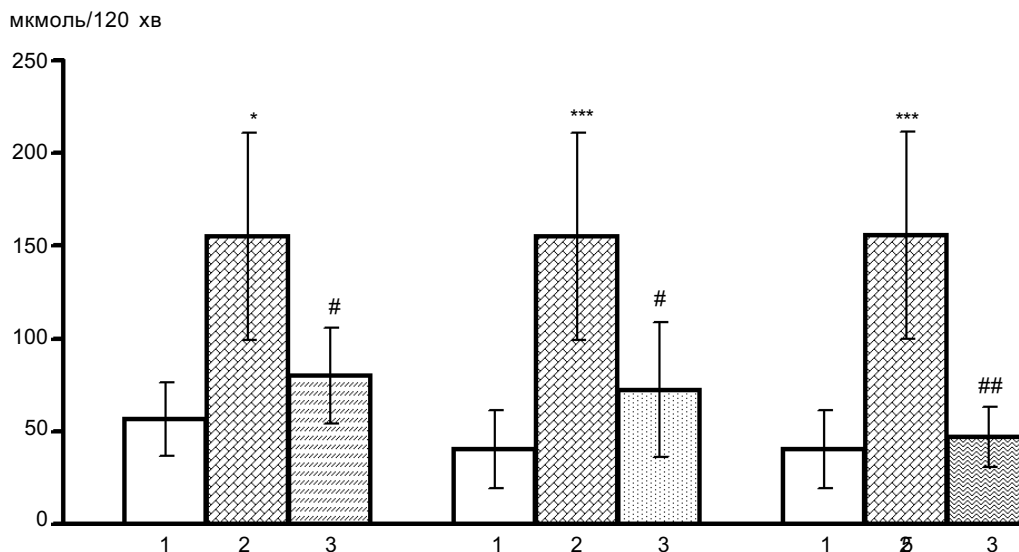


Рис. 2. Базальна шлункова секреція кислоти у щурів після 28-добового ізолюваного та комбінованого введення омепразолу (14 мг/кг): 1 – контроль, 2 – омепразол, 3 – омепразол та проглумід (10 мг/кг), 4 – омепразол і піоглітазон (30 мг/кг, per os), 5 – омепразол та меланін (0,1 мг/кг, per os).

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем (група 1), # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$ порівняно з омепразолом (група 2)

омепразолом протягом експерименту викликало збільшення дебіту кислоти на 79 %, але цей ефект був менший у 3,6 раза порівняно з введенням лише одного омепразолу. Оскільки секреція кислоти в шлунку залежить від маси парієтальних клітин, ми дійшли висновку, що за умов одночасного введення піоглітазону та омепразолу явище гіперплазії було менш вираженим або відсутнім.

Іншими агоністами PPAR γ є природні полімери фенольних сполук (поліфеноли), до яких належать меланіни [22]. Нашими попередніми дослідженнями було показано, що блокатор PPAR γ GW9662 усуває захисну дію меланіну, продуцентом якого є чорні дріжджі *Nadsoniella nigra* штам X-1, на утворення виразок та масивних крововиливів у слизовій оболонці шлунка у щурів, підданих дії стресу, а це свідчить про те, що цитопротективні властивості меланіну зумовлені стимуляцією PPAR γ [10].

Отримані нами результати показали, що після введення омепразолу секреція соляної кислоти збільшувалася на 283,7 % (P<0,001) порівняно з контролем (див. рис. 2). Після одночасного введення омепразолу та меланіну дебіт базальної секреції соляної кислоти статистично значущо не відрізнявся від цього показника в контролі (див. рис. 2).

Таким чином, гіпергастринемія, викликана 28-добовим введенням омепразолу, призводить до суттєвого підвищення базальної секреції соляної кислоти в шлунку, що, очевидно, є наслідком розвитку гіперплазії парієтальних клітин, спричиненої трофічною дією гастрину; одночасне застосування омепразолу з агоністами PPAR γ піоглітазоном або меланіном не спричинює розвиток гіперсекреції соляної кислоти в шлунку, що вказує на запобігання трофічної дії гастрину на слизову оболонку шлунка.

Отже, агоністи PPAR γ є перспективними та ефективними хемопреventивними засобами функціональних і, ймовірно, структурних змін у слизовій оболонці шлунка, які призводять до раку.

Е.И. Цирюк

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРГАСТРИНЕМии НА СЕКРЕЦИЮ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ЖЕЛУДКЕ

Исследовано влияние длительного угнетения секреции соляной кислоты в желудке крыс при помощи блокатора H⁺, K⁺-АТФазы омепразола на концентрацию гастрин в крови и базальную желудочную секрецию, а также проведен экспериментальный анализ возможных средств профилактики структурно-функциональных изменений в слизистой оболочке желудка, вызванных гипергастринемией. Установлено, что после 28-суточного введения омепразола концентрация гастрин в крови возрастает на 189,3 %, а дебит базальной секреции кислоты – на 173,9–283,7%. Сделан вывод, что возрастание секреции соляной кислоты является результатом развития гиперплазии париетальных клеток, обусловленной трофическим влиянием гастрин. Также показано, что агонисты ядерных рецепторов активаторов пролиферации пероксисом типа γ пиоглигтазон и меланин являются эффективными хемопреventивными средствами изменений в секреторной функции желудка как показателя морфологических изменений.

Ключевые слова: желудочная секреция соляной кислоты, омепразол, гастрин, рецепторы активаторов пролиферации пероксисом γ .

O.I. Tsyryuk

THE WAYS OF CORRECTION OF NEGATIVE INFLUENCE OF LONG-TERM HYPERGASTRINEMIA ON GASTRIC ACID SECRETION

We investigated the influence of long-term diminishing of gastric acid secretion in rats by H⁺-K⁺-ATPase omeprazole on the gastrin blood level and the basal gastric acid secretion. We performed an experimental analysis of possible prophylactic drugs of structural and functional changes in gastric mucosa evoked by hypergastrinemia. It was shown that following 28 days of omeprazole injections the blood gastrin level and the output of basal acid secretion increased by 189,3% and 173,9–283,7%, respectively. It was concluded that an augmentation of the output of basal acid secretion results from the development of parietal cells hyperplasia evoked by trophic action of gastrin. We also show here that agonists of nuclear peroxisome proliferator activator receptors pioglytasone and melanin effectively prevent the changes in gastric acid secretion as an index of morphological changes.

Key words: gastric acid secretion, omeprazole, gastrin, peroxisome proliferators activator receptors gamma.

Kyiv National Taras Shevchenko University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берегова Т.В., Цирюк О.І., Вороніна О.К., Кухарський В.М., Овчарик Т.В. Структурно-функціональні зміни в шлунку, викликані тривалою гіпергастринемією, та пошук методів їх профілактики – В кн.: Тези доп. ІУ Міжнарод. конф. ”Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології”, присвяченої 90-річчю від дня народження П.Г. Богача. – К, 2008. – С. 43–44.
2. Васильев Ю.В. Омепразол в терапии гастроэзофагальной рефлюксной болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Рус. мед. журн. – 2007. – **15**, №4. – С.233–236.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.:Практика,1998. – 459 с.
4. Гройсман С.Д., Губкин В.А., Береговая Т.В. Полуавтоматическая электротитриметрическая установка для титрования желудочного сока // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 66–67.
5. Гурленко Т.М., Вороніна О.К., Овчарик Т.В., Берегова Т.В. Вплив блокади ССК/гастринових рецепторів на транспортну функцію ободової кишки в умовах тривалої гіпергастринемії // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2007. – **36**, № 1. – С. 16–21.
6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии // Болезни органов пищеварения. – 2001. – **3**, №1. – С.78–84.
7. Покровский В.И. Биомедицинская этика. – М.: Медицина, 1997. – 224 с.
8. Рудь М.В. Сочетанное применение ингибиторов протонного насоса и блокаторов H₂-рецепторов гистамина в терапии язвенной болезни желудка // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2003. – №1. – С.105.
9. Цирюк О.І., Берегова Т.В. Вплив омепразол-викликаній гіпергастринемії на базальну шлункову секрецію у щурів // Вісн. проблем біології і медицини. – 2007. – №3. – С. 38–43.
10. Чижанська Н.В., Берегова Т.В., Цирюк О.І. Про участь оксиду азоту в цитопротективній дії меланіну на слизову оболонку шлунка // Там само. – 2005. – №3. – С. 56–59.
11. Bamba T., Kosugi S., Kanda T., Tsubono T., Sakai Y, Musha N. Multiple carcinoids in the duodenum, pancreas and stomach accompanied with type A gastritis: a case report // Gastroenterology. – 2007. – **13**, №15. – P. 2247–2249.
12. Behar J. Clinical aspects of gallbladder motor function and dysfunction // Curr. Gastroenterol. Rep. – 1999. – **1**, № 2. – P.91–94.
13. Castellote J., Porta F., Badal J.M., Sant F., Valdes V., Libori R. Chronic atrophic gastritis, hypergastrinemia and gastric carcinoid tumor// Rev. Esp. Enferm. Dig. – 1997. – **89**, № 6. – P. 485–487.
14. Cattani D., Roucaayrol A., Launay J., Callebert J. Serum gastrin and agrophil cell hyperplasia relationships in fundic atrophic gastritis. In book: Hakanson, R., Sundler F. The stomach as an endocrine organ. – Amsterdam-London-New York-Tokio: Elsevier. – 1991. – P.425–448.
15. Frucht, H., Maton P. N., Jensen R. T. Use of omeprazole in patients with the Zollinger-Ellison syndrome // Dig. Dis. Sci. – 1991. – **36**. – P. 394–404.
16. Ghosh M.N., Shild H.O. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat // Br. J. Pharmacol. – 1958. – P. 13–14.
17. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion // Digestion. – 1986. – **35**, №1. – P. 42–55.
18. Jensen R.T. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas // Basic Clin.Pharmacol.Toxicol. – 2006. – **98**, № 1. – P.419.
19. Jonson L.R., Guhrie P.D. Proglumide inhibition of trophic action of pentagastrin // Amer. Physiol. Society. – 1984. –G. 62–66.
20. Konturek P. C., Brzozowski T., Kania J. Pioglitazone, a specific ligand of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, accelerates gastric ulcer healing in rat // Eur. J. Pharmacol. – 2003. – **472**, № 3. – P.213–220.
21. McColl K. E. Helicobacter pylori infection and long term proton pump inhibitor therapy // Gut. – 2004. – **53**. – P. 57.
22. Plonska P., Grabacka M. Melanin synthesis in microorganisms – biotechnological and medical aspects // Acta Biochim. Pol. – 2006. – **53**, № 3. – P. 429–443.
23. Selway S.A. Potential hazards of long-term acid suppression // Scand. J.Gastroenterol. – 1990. – **178**. – P.85–92.
24. Solcia E., Capella C., Fiocca R, Rindi G. Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association // Amer. J. Surg. Pathol. – 1990. – **14**. – P. 503–513.
25. Solcia E., Rindi G., LaRosa S., Capella C. Morphological, molecular, and prognostic aspects of gastric endocrine tumors // Microsc. Res. Tech. – 2000. – **48**. – P. 339–348.
26. Wormsley K.G. Is chronic long-term inhibition of gastric secretion really dangerous? // Scand. J.Gastroenterol. – 1988. – **146**. – P.166–174.
27. Zheng Q., Chen Y. The effects of cholecystojejunostomy and biliary drainage on biliary motor // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. – 2002. – **22**, № 2. – P.144–147.

Київ. нац. у-т імені Тараса Шевченка
E-mail: tsyryuk@mail.ru

Матеріал надійшов до
редакції 10.03.2010