УДК 57.615.847.8

А. І. Руденко, О. С. Трушенко, О. Б. Мурзін

Інститут гастроентерології АМН України
Дніпропетровський національний університет

ПЕРІОДИЧНА ДІЯЛЬНІСТЬ СЕКРЕТОРНИХ ЗАЛОЗ ШЛУНКА ПРИ ВИРАЗКОВОМУ УШКОДЖЕННІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Встановлено, що розвиток атофан-карбахолінової виразки гастродуоденальної зони в собак викликає значні зміни секреторної діяльності шлунка, які прямо залежать від ступеня патологічного процесу. При цьому змінюється реакція секреторних залоз шлунка на стимуляцію гістаміном: до 10-ї доби відзначалося зниження працездатності секреторних залоз шлунка, а на 10–15-у добу – її підвищення. Наявність порушень ультрадіанних ритмів секреторних залоз шлунка уже на початкових стадіях моделювання порушень нервової регуляції гастродуоденальної зони (ГДЗ) свідчить про залежність періодичної діяльності травного тракту від стійкості співвідношень його регуляторних механізмів.

It was fixed, that development of atophanum-carbacholimun ulcer of the gastroduodenal zone invoked various changes of secretory activity of the stomach. The changes directly depend on a progress of pathological process. As this takes place the reaction of stomach secretory glands varies under the stimulation with histamine: the decrease of stomach secretory glands' work capacity till 10th day and its increase after 10–15th day were observed. Disorders of the glands' ultradian rhythms at initial stages of modeling of gastrointestinal nervous regulation disturbances testify to dependence of periodic activity of gastrointestinal tract on resistance of regulatory mechanisms correlation.

Вступ

Серед біологічних ритмів людини та тварин особливий інтерес становить циклічність діяльності травної системи, яка краще за все виявляється в міжтравний період. У наш час відомо, що періодична діяльність травної системи має пряме відношення до її евакуаторної, секреторної, інкреторно-екскреторної та всмоктувальної функцій. Ритми вказаної системи залежать від режиму її функціонування та прийому їжі. Уся діяльність періодичних ритмів травної системи спрямована на підтримку рівня обмінних процесів організму на певному рівні.

Більша частина експериментальних досліджень присвячена періодичній руховій діяльності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), у меншому ступені представлене ви-

© А. І. Руденко, О. С. Трушенко, О. Б. Мурзін, 2006

Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія.
Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Serià Biologià, ekologià
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology.
Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.
2006. 14(1).
ISSN 2310-0842 print ISSN 2312-301X online
www.ecology.dp.ua

вчення періодичної діяльності секреторних залоз травної системи [6]. Десинхронізація періодичної діяльності ШКТ може бути обумовлена не тільки генетичними факторами, а й умовами зовнішнього та внутрішнього середовища. Так, при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки відмічається розузгодження діяльності ланок місцевої нейроімуноендокринної системи [8]. Дійсно, для хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної локалізації часто характерне підвищення тонусу блукаючого нерва, що зумовлює інтенсифікацію секреторної та моторної діяльності ГДЗ. Порушення співвідношенн регуляторних впливів на функціональну діяльність ШКТ призводить до дезорганізації морфофункціонального стану його захисного слизового бар'єра [4; 7; 9], що на теперішній час вивчено недостатньо.

Мета роботи – виявити морфологічні зміни слизової оболонки (СО) шлунка та його секреторної діяльності при порушенні балансу симпато-парасимпатичних регуляторних механізмів.

Матеріал і методи досліджень

Усього проведено три серії хронічних дослідів на 15 безпородних собаках-самцях вагою 12,5–16,0 кг у віці від 2 до 5 років. У першій серії дослідів вивчали секреторну активність шлунка та морфологічний стан його слизової оболонки в інтактних тварин; у другій – морфологічні та біохімічні особливості розвитку експериментальної атофан-карбахолінової виразки шлунка й ДПК; у третій – показники діяльності секреторних залоз шлунка в міжтравний період та їх функціональну активність при введенні гістаміну у вихідному стані та в динаміці моделювання патологічного процесу ГДЗ.

Для вивчення секреторної функції шлунка тваринам третьої групи встановлювали фістули за В. А. Басовим. Збір шлункового соку здійснювали зранку натще через 16–18 годин після останньої годівлі при наявності нейтральної реакції слизової оболонки шлунка.

Про діяльність шлункових залоз судили у міжтравний період за показниками секреції натще та базальної секреції протягом 30–60 хвилин. Шлункову секрецію стимулювали внутрішньом'язовим введенням дигідрохлориду гістаміну в дозі 250 мкг/кг. Шлунковий сік збирали кожні 15 хвилин протягом 3–5 годин після введення відповідного подразника. Для цього використовували спеціальний пристрій, що складається зі скляної трубки й двох гумових пробок. Одну з них вставляли у фістулу, до іншої кріпили пробірку для збирання шлункового соку.

Функціональну здатність секреторних залоз шлунка оцінювали за наступними показниками: тривалості секреторного процесу, об'єму слизу й кислого соку (мл/15 хв., мл/2 год.). Визначали також дебіт секреції H^+-іонів (ммоль/15 хв., ммоль/год.) та дебіт глікопротеїнів (мг/год., мг/2 год.) за прийнятою методикою [2], а також вміст пепсину в шлунковому соку [5].

Оцінку загального стану тварин вивчали за показниками крові, яку брали у тварин з підшкірної вени гомілки у вихідному стані й після введення відповідного стимулятора на 5-у, 10-у, 15-у, 20-у та 35-у добу. Контроль за станом СО шлунка здійснювали візуально за допомогою спеціально модифікованого гастроскопа «Olimpus» типу BV. До експериментів приступали через три тижні після операції й починали дослідження через 16–18 годин після останньої годівлі. Атофан (0,05 г/кг) вводили натще перорально через 15 хвилин після ін'єкції карбахоліну (0,01 мг/кг) протягом 30 діб. Про розвиток виразкового процесу під час досліду у тварин без фістули шлунка судили по наявності прихованої крові в калі, що виявляли за допомогою піра-мідонової реакції [1]. Обробка отриманих даних проводилася варіаційно-статистичними методами з використанням t-критерію Стьюдента [3].

Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія.
Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Seriâ Biologiâ, ekologiâ
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology.
Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.
2006. 14(1).
ISSN 2310-0842 print ISSN 2312-301X online
www.ecology.dp.ua

Результати та їх обговорення

Тривале введення карбахоліну та атофану супроводжувалося значними морфофункціональними порушеннями ГДЗ, а також загального стану тварин. Вивчення макро- і мікроскопічного стану ГДЗ показало, що слизова оболонка шлунка та дванадцятипалої кишки була в стані гіперемії, з набряками, покрита значним нальотом слизу. Виразкові дефекти (у кількості одного–двох) – великих розмірів, овальної форми, з нерівним дном, покриті шаром слизу з потовщеними краями.

Поблизу виразки й у більшості випадків на всій поверхні слизової оболонки шлунка спостерігалися множинні крововиливи та ерозії різної форми та розміру. Локалізація виразок детермінована: вони розташовувалися або в місці переходу інтрамедіальної зони в пілоричну, або в області воротаря на малій кривизні шлунка.

При мікроскопії виразкових дефектів помітно, що вони мали різну глибину: від поверхневих, розташованих тільки в слизовій оболонці шлунка, до більш глибоких, які охоплювали підслизовий шар і частину м'язової тканини.

Дно виразки, що має більш або менш виражену кратероподібну форму, покрите некротичними масами з великою домішкою гістіоцитів, лімфоцитів, лейкоцитів, фібрину та клітинного детриту, які відшаровувалися від гранулярного шару. У підслизовій оболонці відзначалося посилене розростання сполучнотканинних волокон, виражена лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація. М'язовий шар частково зруйнований, а у збереженій його частині виявлялася вакуольна дистрофія волокон.

Морфологічні зміни СО ГДЗ супроводжувалися змінами деяких біохімічних показників крові. Так, на 10–15-у добу за наявності запального процесу та вогнищ некрозу тканин швидкість осідання еритроцитів найчастіше прискорюється. На 15-у добу цей показник становив 7–14 мм/год., на 20-у добу – 16–21, при значенні 2,5 в інтактному стані. При цьому кількість гемоглобіну та еритроцитів перебувала в межах норми. Крім того, у тварин спостерігались виражені клінічні симптоми: порушення апетиту, часта блювота, апатичність, наявність прихованої крові в калі й зниження ваги тіла в середньому на 4 кг.

Разом із морфологічними змінами СО ГДЗ спостерігалися також зміни діяльності секреторних залоз шлунка, причому як у міжтравний період, так і у відповідь на введення гістаміну. Аналіз отриманих даних показав, що в процесі розвитку експериментальної атофан-карбахолінової виразки спочатку у більшості тварин натще спостерігалося збільшення обсягу слизу (максимальне його виділення відзначалося на 10-у добу). Надалі відбувалося зниження інтенсивності виділення слизу, що наприкінці експерименту склало 5,3±1,10 проти 12,5±3,50 мл/год. у вихідному стані ($p < 0,05$). Вміст глікопротеїнів також змінювався: максимальна їх кількість (3,3±0,10 мг/год.) спостерігалася на 5-у добу ($p < 0,05$) (рис. 1.).

Слід зазначити, що з появою кислої секреції натще на 10-у добу у більшості тварин у шлунковому вмісті збільшився вміст пепсину (рис. 2). Якщо у вихідному стані виявлялися тільки сліди пепсину, то на 21-у добу цей показник склав 7,6±1,20 мг/год. Починаючи з 10-ї доби, у тварин часто спостерігалося закидання дуоденального вмісту у шлунок. Це виражалося в тому, що у шлунковому вмісті виявлялися жовчні кислоти, максимальна концентрація яких відзначалася наприкінці експерименту (рис. 3), при цьому *pH* шлункового соку змінювався відповідно та склав на 5-у добу – 7,4±0,30; на 10-у добу – 3,2±0,80 ($p < 0,05$); на 15-у добу – 1,2±0,30 ($p < 0,001$), на 21-у добу – 1,1±0,20 ($p < 0,001$) та на 35-у добу – 1,2±0,20 ($p < 0,001$) при значенні 7,5 ± 0,20 в інтактному стані.

Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія.
Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Seriâ Biologiâ, ekologiâ
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology.
Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.
2006. 14(1).
ISSN 2310-0842 print ISSN 2312-301X online
www.ecology.dp.ua

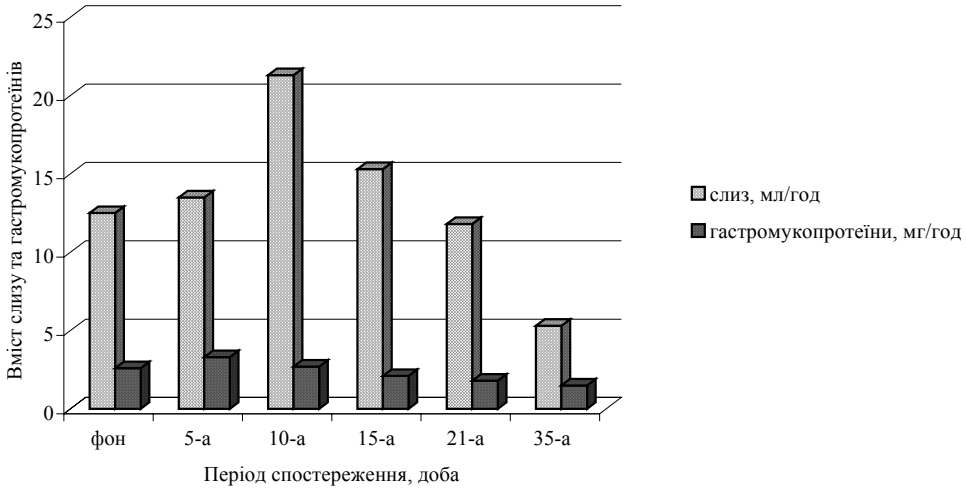

Рис. 1. Вміст слизу та гастромукопротеїнів у шлунковому соку в динаміці атофан-карбахолінової виразки шлунка

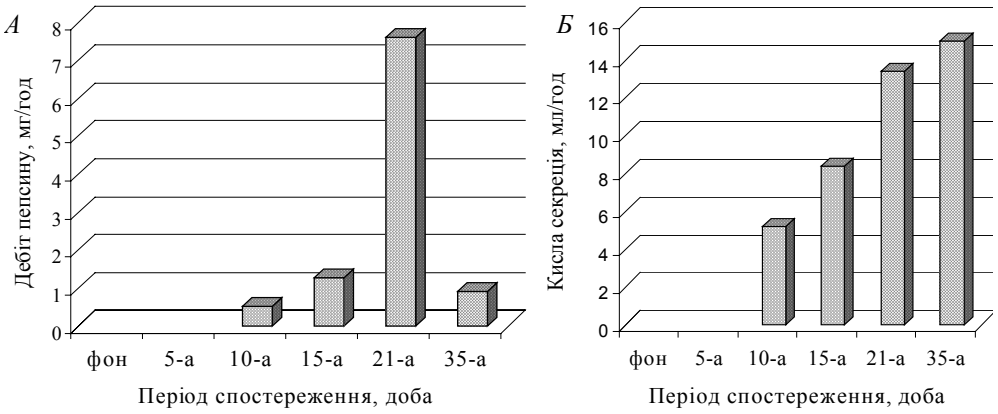

Рис. 2. Рівень кислої секреції (*А*) та вміст пепсину (*Б*) у шлунковому соку в динаміці атофан-карбахолінової виразки шлунка

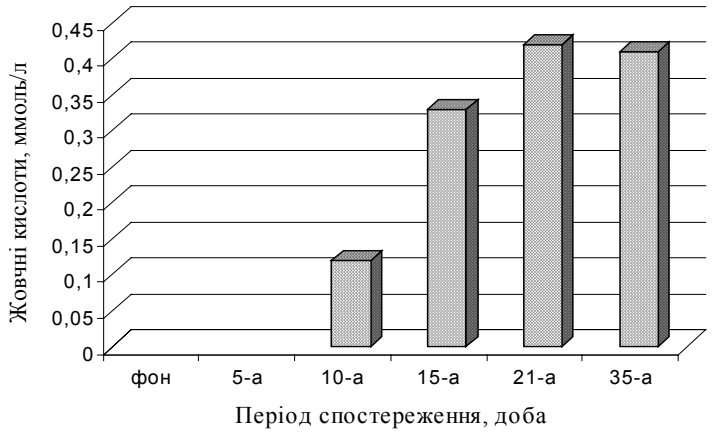

Рис. 3. Вміст жовчних кислот у шлунковому соку в динаміці атофан-карбахолінової виразки шлунка

Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія.
Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Seriâ Biologiâ, ekologiâ
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology.
Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.
2006. 14(1).
ISSN 2310-0842 print ISSN 2312-301X online
www.ecology.dp.ua

Отже, на 7–10-у добу в міжтравний період з'явилася кисла шлункова секреція натще, збільшилось виділення слизу й у шлунковому вмісті виявлялися жовчні кислоти. Перевірка причин появи кислої секреції за допомогою атропінової проби показала, що збільшення обсягу кислого соку – наслідок збудження вагуса. Поява жовчних кислот обумовлена закиданням дуоденального вмісту у шлунок. Причиною дуоденогастрального рефлюкса, у свою чергу, є антиперистальтичні скорочення гладеньком'язової мускулатури дванадцятипалої кишки. Останнє пов'язане із включенням компенсаторних механізмів, спрямованих на ліквідацію закисления в ГДЗ.

Розвиток патологічного процесу в ГДЗ супроводжувався зміною не тільки діяльності секреторних залоз шлунка натще, а й у відповідь на стимуляцію гістаміном (табл.). Із таблиці видно, що на 5-у добу зменшився обсяг шлункового соку на 22,0 %., одночасно знизилися темп секреції H^+-іонів – на 47,0 %, дебіт пепсину та дебіт глікопротеїнів – на 50,4 % та 20,9 % відповідно ($p < 0,01$). При цьому кількість слизу, що виділився, зросла на 33,3 % ($p < 0,05$).

Таблиця

Реакція секреторних клітин шлунка на гістамін при тривалому введенні атофану й карбахоліну

Показники	Вихідний фон	Динаміка розвитку експериментальної виразки (доба)				
		5-а	10-а	15-а	21-а	35-а
Кислий сік, мл/2 год.	108,8±8,30	84,9±4,10	82,5±5,50	131,0±4,80	54,2±5,10**	49,2±1,30**
H^+, ммоль/л·2 год.	4,9±1,10	2,6±0,21	4,8±0,25	7,1±0,65	2,3±0,23	1,9±0,18
Пепсин, мг/2 год.	3,2±0,30	1,3±0,09**	1,7±0,01**	0,7±0,15***	0,5±0,01***	0,04±0,002***
Слиз, мл/2 год.	5,7±0,40	7,6±0,54*	10,4±0,70**	9,3±0,50**	7,1±0,40**	3,2±0,21**
Глікопротеїни, мг/2 год.	9,1±0,50	7,2±0,70	10,7±0,31	15,1±0,50	5,4±0,10	1,3±0,20
Жовчні кислоти, ммоль/л·	–	–	0,15±0,02	0,42±0,01	0,45±0,01	3,20±0,21

Примітки: *$p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достовірність змін відносно вихідного стану, "–" – відсутність показника при спостереженні.

Далі, на 10-у добу, спостерігалось зниження кількості виділеного соку на 24,2 % та пепсину – на 47,0 % ($p < 0,01$) відносно вихідного фону, при цьому збільшення вмісту глікопротеїнів та слизу склало відповідно 17,6 % ($p < 0,05$) та 82,5 % ($p < 0,01$).

Разом з різким збільшенням об'єму кислого соку (на 20,4 %) на 15-у добу було також зафіксоване підвищення темпу секреції H^+-іонів (на 44,9 %) та дебіту глікопротеїнів (на 65,9 %), дебіт пепсину при цьому знизився на 78,1 % ($p < 0,001$).

Отже, якщо до 10-ї доби відзначалося зниження функціональної активності секреторних залоз шлунка, то на 10–15-у добу – підвищення їхньої функціональної активності. Крім цього, у вказаний період (а також після нього) часто спостерігався дуоденогастральний рефлюкс як можлива компенсаторна реакція на закислення шлункового вмісту. З іншого боку, збільшення обсягу кислого соку та концентрації пепсину у шлунковому соку на 15-у добу можна пояснити зниженням активності симпатоадреналової системи на фоні активації парасимпатичної. У цей період підсилилася також відповідна реакція парієтальних клітин на стимуляцію гістаміном, тоді як працездатність головних клітин знизилася. Останнє пов'язане з тим, що головні клітини потребують значного часу для відновлення функціонального стану, необхідного для підтримки відповідного рівня вироблення пепсину.

У подальшому – на 30–35-у добу – кисла секреція натще зберігалася, а у шлунковому вмісті збільшувалася концентрація жовчних кислот. При цьому реакція сек-

Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, екологія.
Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu. Seriâ Biologiâ, ekologiâ
Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, ecology.
Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.
2006. 14(1).
ISSN 2310-0842 print ISSN 2312-301X online
www.ecology.dp.ua

реторних залоз шлунка у відповідь на стимуляцію гістаміном знижувалася, що можна пояснити так званим явищем «відмови в регуляції».

При співставленні отриманих даних з результатами ще не надрукованих робіт можна зробити висновок про те, що тривала екзогенна стимуляція відділів вегетативної нервової системи суттєво порушує їх синергічну діяльність, а також стан місцевих інтрамуральних та імунних механізмів регуляції, що в результаті призводить до зниження резистентності захисного бар'єра шлунка та дванадцятипалої кишки. Оцінка біологічної значимості морфофункціональних змін СО ГДЗ і стану її нейрогуморальної регуляції за допомогою тестування СО до ушкодження підпороговими дозами атофану дозволила встановити, що тривале підвищення активності та реактивності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи з супутніми компенсаторними змінами симпато-адреналових впливів призводить до створення умов для ушкодження СО шлунка. Встановлена наявність дуоденогастральної регургітації свідчить про складність і неоднозначність взаємовідносин секреторних і моторних патернів ГДЗ у динаміці розбалансування відділів місцевої нейроімуноендокринної системи та вказує на необхідність подальшого комплексного дослідження періодичної моторно-секреторної діяльності шлунково-кишкового тракту.

Висновки

Тривала стимуляція парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи сприяє розвитку виразкових ушкоджень ГДЗ собак та викликає значні зміни періодичної діяльності шлунка, які прямо залежать від ступеня патологічного процесу. При цьому змінюється реакція секреторних залоз шлунка на стимуляцію гістаміном: до 10-ї доби відзначалося зниження працездатності секреторних залоз шлунка, а на 10–15-у добу – її підвищення. Наявність порушень ультрадіанних ритмів секреторних залоз шлунка вже на початкових стадіях моделювання порушень нервової регуляції ГДЗ свідчить про залежність періодичної діяльності травного тракту від стійкості співвідношень його регуляторних механізмів.

Бібліографічні посилання

1. **Горячковский А. М.** Клиническая биохимия. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.
2. **Клініко-лабораторна** оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка (методичні рекомендації) / А. І. Руденко, Т. В. Майкова, Л. М. Мосійчук та ін. – К., 2004. – 23 с.
3. **Петри А., Сэбин К.** Наглядная статистика в медицине. – М.: Геотар-Мед. – 2003. – 143 с.
4. **Тарасенко Л. М.** Патогенетичні механізми зниження резистентності слизового бар'єра шлунка за умов хронічного стресу / Л. М. Тарасенко, І. М. Скрипник // Журн. АМН України. – 1998. – Т. 4, № 4. – С. 671–677.
5. **Шелекетина И. И.** К методике определения активности пепсина в желудочном соке / И. И. Шелекетина, Н. П. Кожухарь, А. Ф. Минко, А. И. Руденко // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 254–255.
6. **Acid related** diseases (biology and treatment) / Ed. I. M. Modlin, G. Sachs. – Schnetzor-Verlad GmbHD-Konstanz, 1998. – 368 p.
7. **Allen A.** Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin / A. Allen, G. Flemstrom // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. C1–C19.
8. **Gastrointestinal** pharmacology and therapeutics / G. Friedman, E. D. Jacobson, R. W. McCallum et al. – N. Y.: Lippincott-Raven, 1997. – 1164 p.
9. **Werther J. L.** The gastric mucosal barrier // The Mount Sinai J. Med. – 2000. – Vol. 67, N 1. – P. 41–53.

Надійшла до редколегії 15.12.05.