

УДК 591.1:612.3:612.6

Н. Скочко, інж. 2-ї кат., Є. Торгалло, канд. біол. наук, Т. Берегова, д-р біол. наук
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ**ВІКОВІ ЗМІНИ СЕКРЕЦІЇ ГІДРОХЛОРИДНОЇ КИСЛОТИ ТА ПЕПСИНУ У ШЛУНКУ ЩУРІВ**

У порівнянні з щурами ювенільного віку у щурів всіх інших вікових груп (юнацький, зрілий, літній і старечий вік) секреція гідрохлоридної кислоти (НСІ) в шлунку була достовірно більшою. Найбільшою вона була у щурів юнацького віку. У порівнянні з щурами ювенільного віку дебіт НСІ шлункової секреції, стимульованої карбахоліном, у щурів 6-ти та 18-ти місячного віку був більшим, у щурів раннього зрілого та старечого віку був таким же. Дебіт пепсину базальної секреції у щурів ювенільного і юнацького віку був однаковим. При досягненні щурами зрілого віку дебіт пепсину в базальному шлунковому соці падав і залишався меншим у щурів літнього і старечого віку. Дебіт пепсину шлункової секреції, стимульованої карбахоліном, залишався на одному рівні у щурів ювенільного, юнацького і зрілого віку. Лише у щурів літнього і старечого віку він зменшувався.

Ключові слова: гідрохлоридна кислота, пепсин, старіння.

Вступ. До початку 90-х років минулого століття вважалося, що зі зростанням віку секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку людей прогресивно зменшується внаслідок втрати парієтальних клітин, що є результатом атрофічних гастритів [1]. Падіння секреції кислоти і атрофічні зміни в слизовій оболонці шлунка при старінні спостерігались також у гризунів [1-4]. Проте, починаючи з відкриття у 1982 р. *Helicobacter pylori* ця парадигма змінилась через велику кількість робіт, в яких доведено, що саме *Helicobacter pylori* інфікування викликає атрофічні зміни в слизовій оболонці шлунка [5], а у старих людей секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку не змінюється, якщо у них немає атрофічних змін в слизовій оболонці шлунка та *Helicobacter pylori* інфікування [6-8]. Не дивлячись на це, ретельний аналіз літератури останніх років вказує на неоднозначність у результатах і висновках щодо стану секреторної функції шлунка в залежності від віку. Так, є дані про відсутність вікових змін в базальній секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів та зменшенні стимульованої секреції кислот в шлунку щурів зрілого (17 місяців) і старечого віку (24 місяці) [5]. В цій же роботі автори зкорегували отримані показники з урахуванням маси тіла щурів і показали, що концентрація базальної та стимульованої кислоти в ммоль $H^+/2$ год/мг маси тіла з віком падає. В іншій роботі показано, що з віком секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку людей зростає, а секреція пепсину – падає [9]. На користь цієї роботи можна навести дані щодо зростання експресії ключового фермента синтезу гідрохлоридної кислоти H^+-K^+-ATP фази в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка здорових людей, старших за 60 років у порівнянні з молодими людьми [10], а також дані про зменшення секреції пепсину з віком [6]. Протилежні дані отримані на людях групою дослідників на чолі з Коркушко О.В. [11-13]. Вони показали, що при старінні зменшується виділення гідрохлоридної кислоти як в базальному, так і стимульованому гістаміном і пентагастріном шлунковому секреті. Перелік робіт з даної тематики можна продовжувати, але повної в дану проблему ясності вони так не вносять. Ми також досліджували секрецію гідрохлоридної кислоти і пепсину в шлунку щурів різних вікових груп [14-15]. Проте, опубліковані результати не включали дані, отримані на щурах юнацького та старечого віку.

Метою роботи було дослідити базальну та стимульовану карбахоліном секрецію гідрохлоридної кислоти і пепсину в шлунку щурів всіх вікових груп.

Об'єкт та методи досліджень. Дослідження проведені в умовах хронічного експерименту на 99 білих нелінійних щурах, самках, які народжені різними самками в один день. Всі експерименти виконували у відповідності до вимог комісії з біоетики ННЦ "Інститут біології"

та згідно з "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах" (Київ, 2001), що узгоджується з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних наукових цілей" (Страсбург, 1986).

У віці 3 (ювенільний вік), 6 (юнацький вік), 12 і 18 (зрілий вік), 21 (літній вік) та 24 (старечий вік) рандомізовано відбирали тварин для проведення експериментальних процедур. Щурів наркотизували уретаном в дозі 1,15 г/кг ваги (внутрішньочеревинно). У тварин усіх вікових груп в умовах гострого експерименту методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом [16] в 10-ти хвилинних пробах перфузату електротиметрично визначали загальну кислотність за допомогою іономіра ЭВ-74 з використанням 0,01N розчину гідроокису натрію (NaOH) та концентрацію пепсину колориметричним методом за Тін [17]. Кількість NaOH, що йшла на титрування перфузату в 10-ти хвилинній пробі, дорівнювала дебіту гідрохлоридної кислоти, що виділялася в шлунку за даний період часу. Дебіт пепсину визначали з урахуванням об'єму перфузату, який збирали упродовж кожної 10-хвилинної проби.

Після 120 хв реєстрації базальної секреції гідрохлоридної кислоти та пепсину щурам вводили стандартний стимулятор секреції неселективний агоніст мускаринових і ацетилхолінових рецепторів – карбахолін (0,01 мг/кг, внутрішньочеревинно). Після введення карбахоліну експеримент тривав ще 120 хв, що було обумовлено тривалістю дії карбахоліну. 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 визначення дебіту гідрохлоридної кислоти та дебіту пепсину шлункового соку, що виділявся упродовж 10 хв, визначали дебіт гідрохлоридної кислоти та дебіт пепсину базальної шлункової секреції за 120 хв, а також стимульованої шлункової секреції за 120 хв.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету математичних програм StatisticSoft 6.0. У зв'язку з невеликим об'ємом вибірок, для перевірки розподілу на нормальність було застосовано W тест Шапіро-Віллка. Ймовірність похибки першого роду $\alpha > 0,05$. Порівняння даних проводилося за допомогою для t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді $M \pm m$.

Результати та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів 3-х місячного віку дебіт гідрохлоридної кислоти базальної шлункової секреції складав $12,95 \pm 1,92$ мкмоль/120 хв ($n=17$) (табл.1).

Таблиця 1. Дебіт гідрохлоридної кислоти базальної і стимульованої карбахоліном шлункової секреції у щурів різних вікових груп (M±m)

Вік тварин, місяці	Дебіт гідрохлоридної кислоти базальної шлункової секреції (мкмоль/120 хв)	Дебіт гідрохлоридної кислоти стимульованої карбахоліном шлункової секреції (мкмоль/120 хв)
3	12,95±1,92 (n=17)	70,12±11,00 (n=8)
6	65,85±5,38** (n=8)	107,4±9,54* (n=8)
12	30,78±5,55* (n=8)	89,33±13,12 (n=8)
18	34,75±9,42* (n=8)	246,43±49,11** (n=7)
21	49,23±10,39* (n=6)	214,77±39,08** (n=6)
24	32,10±5,68* (n=7)	87,02±51,35 (n=7)

Примітка:

* – $p < 0,05$ порівняно зі щурами 3 місячного віку;** – $p < 0,01$ порівняно зі щурами 3 місячного віку;• – $p < 0,05$ порівняно зі щурами 6-ти місячного віку.

У віці 6, 12, 18, 21 та 24 місяці дебіт складав 65,85±5,38 мкмоль/120 хв (n=8), 30,78±5,55 мкмоль/120 хв (n=8), 34,75±9,42 мкмоль/120 хв (n=8), 49,23±10,39 мкмоль/120 хв (n=6) та 32,10±5,68 мкмоль/120 хв (n=7), відповідно. Таким чином, найбільш інтенсивною секреція гідрохлоридної кислоти мала місце у щурів юнацького віку, яка за інтенсивністю була в 5 разів ($p < 0,05$) більшою, ніж у щурів ювенільного віку. У тварин 12-ти місячного віку дебіт гідрохлоридної кислоти шлункового соку був у 2,5 рази ($p < 0,05$) більшим, ніж у щурів ювенільного віку, проте у 2,1 рази ($p < 0,05$) меншим порівняно зі щурами юнацького віку. Між дебітом гідрохлоридної кислоти базальної шлункової секреції у щурів зрілого, пізнього зрілого, літнього та старечого віку статистично достовірної різниці не було.

У щурів 3-х місячного віку дебіт гідрохлоридної кислоти шлункової секреції, стимульованої карбахоліном, складав 70,12±11,0 мкмоль/120 хв (n=8) (табл.1).

Не дивлячись на те, що одержані нами результати не завжди співпадають з даними інших авторів, ми ні в

якому разі не ставимо під сумнів результати інших досліджень. Ми вважаємо, що такі розбіжності виникли в результаті того, що наші дослідження охопили всі вікові періоди у щурів. А у випадку зрілого віку ми навіть виділили ранній (12 місяців) і пізній (18 місяців) зрілий вік. І якщо у випадку базальної секреції гідрохлоридної кислоти різниці між раннім і пізнім зрілим віком не було, то за умов стимульованої карбахоліном секреції різниця в дебіті гідрохлоридної кислоти була дуже великою.

У щурів 6-ти, 21-го та 24-х місячного віку дебіт гідрохлоридної кислоти стимульованої карбахоліном шлункової секреції був на 53,2% ($p < 0,05$), 251,4% ($p < 0,01$) та 206,3% ($p < 0,01$) відповідно більшим порівняно зі щурами ювенільного віку (рис.3).

У тварин 12-ти та 24-х місячного віку дебіт кислоти статистично достовірно не відрізнявся від щурів 3-х та 6-ти місячного віку.

Дебіт пепсину базальної шлункової секреції у щурів 3-х місячного віку складав 2,22±0,33 мг/120 хв (n=10) (табл.2).

Таблиця 2. Дебіт пепсину базальної і стимульованої карбахоліном шлункової секреції у щурів різних вікових груп (M±m)

Вік тварин, місяці	Дебіт пепсину базальної шлункової секреції (мг/120 хв)	Дебіт пепсину стимульованої шлункової секреції (мг/120 хв)
3	2,22±0,33 (n=10)	2,74±0,14 (n=10)
6	2,19±0,39 (n=8)	2,82±0,31 (n=8)
12	1,36±0,09** (n=8)	2,64±0,16 (n=8)
18	1,78±0,35* (n=8)	2,45±0,15 (n=7)
21	1,67±0,19* (n=6)	2,01±0,17* (n=6)
24	1,60±0,17* (n=7)	1,99±0,16* (n=7)

Примітка:

* – $p < 0,05$ порівняно зі щурами 3 місячного віку;** – $p < 0,01$ порівняно зі щурами 3 місячного віку;

У віці 6-ти місяців дебіт пепсину базальної секреції у щурів достовірно не зменшився у порівнянні з тваринами 3-х місячного віку і становив 2,19±0,39 мг/120 хв (n=8). Таким чином секреція пепсину залишається на одному рівні, аж до досягнення щурами зрілого віку. У зрілому віці вона зменшується у середньому на 29,3% ($p < 0,05$) і у тварин раннього зрілого віку дебіт пепсину складав 1,36±0,09 мг/120 хв (n=8), у пізньому зрілому віці – 1,78±0,35 (n=8). Між значеннями дебіту пепсину, що виділявся з шлунковим соком, у щурів у віці 12-ти, 18-ти, 21-го та 24-х місяців статистично достовірної різниці не було.

Також нами було встановлено, що у 3-х місячних щурів дебіт пепсину за умов стимулюючої дії карбахоліну становив 2,74±0,14 мг/120 хв (n=10) (табл.2). У тварин 6-ти, 12-ти та 18-ти місячного віку секреція пепсину у шлунковому соці за умов стимулюючого впливу карбахоліну достовірно не змінювалась у порівнянні зі ювенільними щурами. Достовірно зменшення дебіту пепсину стимульованої карбахоліном шлункової секреції по-

рівняно зі щурами ювенільного віку спостерігалось лише у щурів 21-го та 24-х місячного віку відповідно на 26,7% ($p < 0,05$) та 27,4% ($p < 0,05$).

Так як карбахолін, як і медіатор парасимпатичної нервової системи ацетилхолін, взаємодіє з нікотиновими і мускариновими ацетилхоліновими рецепторами, зменшення дебіту пепсину в шлунковому соці, стимульованому карбахоліном, узгоджується з висновком О.В. Коркушка [13] про те, що при старінні знижується вплив парасимпатичного відділу автономної нервової системи на шлунок.

Висновки:

1. У порівнянні з щурами ювенільного віку у щурів всіх інших вікових груп секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку була статистично достовірно більшою. Найбільшою вона була у щурів юнацького віку.

2. Дебіт гідрохлоридної кислоти шлункової секреції, стимульованої карбахоліном, у щурів юнацького та пізнього зрілого віку був більшим за даний показник у по-

рівнянні з щурами ювенільного віку. У щурів раннього зрілого та старечого віку дебіт гідрохлоридної кислоти шлункової секреції, стимульованої карбахоліном, був таким же, як і у щурів ювенільного віку.

3. Дебіт пепсину базальної секреції у щурів ювенільного і юнацького віку тримається на одному рівні. При досягненні щурами зрілого віку дебіт пепсину в базальному шлунковому секреті падає і залишається меншим у щурів літнього і старечого віку в порівнянні з щурами ювенільного і юнацького віку.

4. Дебіт пепсину шлункової секреції, стимульованої карбахоліном, залишається на одному рівні у щурів ювенільного, юнацького віку і зрілого віку. Лише у щурів літнього і старечого віку він зменшується.

Список використаних джерел

1. Effect of aging on gastric acid secretion, serum gastrin, and antral gastrin content in rats / T.Khalil [et al.] // Dig Dis Sci. – 1988. – Vol. 33, № 12. – P. 1544-1548.
2. Morphological and biochemical changes in gastric mucosa of aging rats / A.P. Majumdar [et al.] // Dig Dis Sci. – 1990. – Vol. 35. – P. 1364-1370.
3. Maitra R.S. Gastric secretion during aging in pyloric-ligated rats and effects of pentagastrin / R.S.Maitra, E.A.Edgerton, A.P.Majumdar // Exp Gerontol. – 1988. – Vol. 23. – P. 463-472.
4. Morphologic changes in gastric mucosa of aging rats / D.Hollander [et al.] // Dig Dis Sci. – 1989. – Vol. 34. – P. 1692-1700.
5. The Effect of Cochin chinamomordica Seed Extract on Gastric Acid Secretion and Morphological Change in Aged Rat Stomach / H.J.Jo [et al.] // Gut and Liver. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 560-568.
6. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study / M.Feldman [et al.] // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, № 4. – P. 1043-1052.

7. Gastric acid secretion of normal Japanese subjects in relation to Helicobacter pylori infection, aging, and gender / K. Iijima [et al.] // Scand J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, № 8. – P. 709-716.

8. Change in function of gastric acid secretion by aging / K. Yakabi [et al.] // Nihon Rinsho. – 2010. – Vol. 68. – № 11. – P. 2001-2005.

9. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women / M. Goldschmidt [et al.] // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 101, № 4. – P. 977-990.

10. H+ / K+ ATPase expression in human parietal cells and gastric acid secretion in elderly individuals / W. Zhang [et al.] // J Dig Dis. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 366-372.

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

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

13. Некоторые данные о возрастной клинической физиологии желудка / О.В. Коркушко [и др.] // Сучасна гастроентерол. – 2010. – № 4 (54). – С. 17 – 25.

14. Скочко Н.С. Секреція гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів різного віку / Н.С. Скочко, Є.О. Торгалло, Т.В. Берегова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – № 5 (113). – С. 102-108.

15. Скочко Н.С. Секреторна функція шлунка у щурів різних вікових груп за умов стандартної дієти та дієти з додаванням пробіотику / Н.С. Скочко, Т.В. Берегова, Є.О. Торгалло // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3. – Т. 1 (102). – С. 200-204.

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

17. Тин В. П. Метод определения пепсина в желудочном соке с использованием колориметрии / В. П. Тин // Лаб. дело. – 1986. – № 11. – С. 656-657.

Надійшла до редколегії 26.06.14

Н. Скочко, инж. 2-й кат., Е. Торгалло, канд. биол. наук, Т. Береговая, д-р биол. наук КНУ имени Тараса Шевченка, Киев

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ГИДРОХЛОРИДНОЙ КИСЛОТЫ И ПЕПСИНА В ЖЕЛУДКЕ КРЫС

По сравнению с крысами ювенильного возраста у крыс всех других возрастных групп (юношеский, зрелый, пожилой и старческий возраст) секреция гидрохлоридной кислоты (HCl) в желудке была достоверно больше. Наибольшей она была у крыс юношеского возраста. По сравнению с крысами ювенильного возраста дебит HCl желудочной секреции, стимулированной карбахолином, у крыс 6-ти и 18-ти месячного возраста был больше, у крыс раннего зрелого и старческого возраста был таким же. Дебит пепсина базальной секреции у крыс ювенильного и юношеского возраста был одинаковым. При достижении крысами зрелого возраста дебит пепсина в базальном желудочном соке падал и оставался меньше у крыс пожилого и старческого возраста. Дебит пепсина желудочной секреции, стимулированной карбахолином, оставался на одном уровне у крыс ювенильного, юношеского и зрелого возраста. Только у крыс пожилого и старческого возраста он уменьшался.

Ключевые слова: гидрохлоридная кислота, пепсин, старение.

N. Skochko, ing. 2 k., E. Torgalo, PhD., T. Beregova, DSc.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

AGE-RELATED CHANGES IN GASTRIC SECRETION OF HYDROCHLORIC ACID AND PEPSIN IN RATS

Secretion of hydrochloric acid (HCl) in rats' stomach of young, mature, elderly and senile rats was significantly higher compare to juvenile rats. It was the greatest in young rats. Carbacholin stimulated acid output in 6 and 18 month old rats was increased, in earlymatured and senile was the same as in juvenile rats. Basal pepsin output (BPO) of juvenile and young rats was the same. BPO of mature rats decreased and remained lower in elderly, senile compare to juvenile rats. Carbacholin stimulated pepsin output (SPO) didn't differ in juvenile, young and mature rats. Only in senile and elderly rats SPO decreased.

Key words: hydrochloric acid, pepsin, aging.

УДК: 576

В. Бекмухамедова, студ., О. Вороніна, канд. біол. наук, Т. Фалалєва, д-р біол. наук
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ "КОКАРНІТ" НА ЩУРАХ

Старіння населення планети, висока ступінь урбанізації, погіршення екологічного становища сприяють збільшенню кількості людей з захворюваннями багатьох систем організму. Кокарніт – препарат, який покращує метаболізм та енергозабезпечення тканин, це комплекс метаболічних речовин та вітамінів. На основі проведеного морфологічного дослідження гострої токсичності препарату "Кокарніт" була виявлена дозозалежна реакція печінки та нирок щурів – зі збільшенням дози наростали патологічні ефекти. Можна сказати, що дози 200, 400, 600 та 800 мг/кг не справляли токсичної дії на тканини печінки та нирок, а доза 1000 мг/кг (яка в 1000 разів перевищує терапевтичну) приводили до незначних дистрофічних змін в печінці та нирках. Отже, відповідно до загальноприйнятої класифікації токсичності, даний препарат можна віднести до групи малотоксичних засобів (IV клас токсичності).

Ключові слова: Кокарніт, гостра токсичність, печінка, нирки, щури.

Вступ. Створення нових лікарських препаратів – закономірний процес, обумовлений пошуком найбільш ефективних засобів для лікування захворювань. В

даний час для корекції порушень все більш широке застосування знаходять препарати – метаболіти. Дія їх заснована на відновленні біохімічних реакцій обміну

© Бекмухамедова В., Вороніна О., Фалалєва Т., 2014