

І.Л. ПОПОВИЧ, М.Д. ГУМЕГА, В.М. ФІЛЬ

## ПОЛІВАРІАНТНИЙ ВПЛИВ БІОАКТИВНОЇ ВОДИ НАФТУСЯ НА СЕКРЕЦІЮ ШЛУНКА І ПОШКОДЖЕННЯ ЙОГО СЛИЗОВОЇ ЗА УМОВ ПЕРЕВ'ЯЗКИ ВОРОТАРЯ У ЩУРІВ

*Употребление крысами-самцами в течении 10-11 дней биоактивной воды Нафтуса вызывает в 72% случаев увеличение секреции кислоты желудком в условиях лигирования привратника. У 17% крыс кислотообразование не отличается от такового у контрольных животных, употреблявших водопроводную воду, а у 11% крыс констатирован кислотоингибиторный эффект биоактивной воды Нафтуса. Обнаружена инверсная связь между ацидогенезом и выделением гастрин в кровь и полость желудка, а также выраженностью язвенных повреждений его слизистой.*

*Ключевые слова: биоактивная вода Нафтуса, желудочная секреция, гастрин, повреждения слизистой.*

\*\*\*

### ВСТУП

**Термінові** ефекти біоактивної води Нафтуса (БАВН) на базальну і стимульовану шлункову секрецію досить детально вивчені в численних експериментах на собаках і щурах та в клініко-фізіологічних спостереженнях. Натомість вплив **курсового** вживання БАВН на базальну і стимульовану шлункову секрецію досліджений лише у двох хронічних експериментах на собаках [1]. Однак отримані результати представляють більше теоретичний, ніж практичний інтерес, позаяк у собак, на відміну від людей, відсутня базальна секреція кислоти, відмінні також гормональні і секреторні реакції на деякі подразники, зокрема на іони кальцію. Тому більш прийнятною для клінічної інтерпретації є шлункова секреція у щурів, яка і стала об'єктом нашого дослідження.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент поставлено на щурах-самцях лінії Wistar масою 150-190 г, котрі впродовж 10-11 днів вживали ad libitum з поїлок водопровідну воду (контроль) чи БАВН св. 21-Н (дослід). Застосовано модель перев'язки воротаря шлунка за Н. Shay [8]. Дана методика дозволяє вирішити зразу дві задачі: отримати достатню кількість шлункового соку для аналізу і викликати ерозивно-виразкові пошкодження слизової шлунку.

Після закінчення курсу пиття і добового голодування (з вільним доступом до води з-під крану) під нембуталовим наркозом (30 мг/кг інтраперитонеально) здійснювали перев'язку воротаря і через 4 год тварин декапітували з метою збору крові, в сирватці котрої визначали концентрацію гастрину (радіоімунним методом з використанням набору фірми "Sorin", France [6,9]). Далі перев'язували стравохід і видаляли шлунок, вміст якого через невеличкий надріз поміщали в градуйовану пробірку та центрифугували впродовж 5 хв при 2000 об/хв для отримання чистого шлункового соку. Після вимірювання його об'єму та рН (скляним електродом) 0,2 мл соку відбирали для визначення протеолітичної активності (за перетравленням білків плазми людини), а решту соку нейтралізували додаванням кристалика NaOH і визначали концентрацію в ньому гастрину. З антрального відділу шлунка і дванадцятипалої кишки вирізали кусочки стінки, поміщали їх на скло, що знаходилось на льоду, покривним скельцем знімали слизову, зважували її та гомогенізували пестиком в 5 мл дистильованої води впродовж 3 хв. В отриманих таким чином водних екстрактах визначали концентрацію гастрину, на основі якої розраховували вміст гормону в антральній і дуоденальній слизових. Розраховували також дебит соку і швидкості секреції гастрину, пепсину і  $H^+$ . Шлунок розрізали по великій кривизні, монтували на скляній півсфері з підвіткою і під лупою виявляли наявність ерозій і виразок, підраховували кількість останніх та вимірювали їх довжину. На основі отриманих даних оцінювали важкість пошкоджень за однобальною шкалою І.Л. Поповича [5]: відсутність видимих змін – 0 балів; лише крапчаті ерозії – 0,1 б; ерозії та 1-2 виразки загальною довжиною 0,5-3 мм – 0,285 б; 1-3 виразки довжиною 4-8 мм – 0,5 б; 4 і більше виразок довжиною 8-

12 мм – 0,715 б; 4 і більше виразок довжиною понад 12 мм – 0,9 б; перфорація – 1 бал. Зареєстровані параметри виражали як у актуальних величинах, так і у вигляді індексів:  $I_D$  - доля контролю (1) та  $d$  – сигмальне відхилення від контролю (0) [5].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективно, на основі швидкості секреції кислоти, шурів, котрі вживали БАВН, розділено на три групи (табл. 1). Виявилось, що у 11% тварин БАВН спричинила кислотоінгібіторний ефект: кислотопродукція складала лише 36% від такої у контрольних шурів. Ще у 17% тварин швидкість ацидогенезу практично не відрізнялась від контрольної. Натомість у переважній більшості (72%) шурів констатовано кислотостимулюючий ефект БАВН.

**Таблиця 1. Варіанти ефектів курсового пиття біоактивної води Нафтуса (БАВН) на шлункову секрецію та її компоненти**

Група	Параметр	Секреція кислоти, мкМ/4 г*100 г	Секреція пепсину, од./4 г*100 г	Секреція гастрину, пг/4 г*100 г	Секреція соку, мл/4 г*100 г
Контроль: вода з-під крану (n=147)	$X \pm m$	57,5±3,8	16,4±0,8	733±26	1,44±0,07
	$I_D \pm m$	1,00±0,07	1,00±0,05	1,00±0,04	1,00±0,05
	$d \pm m$	0,00±0,08	0,00±0,08	0,00±0,08	0,00±0,08
Кислотоінгібіторний ефект БАВН (n=12)	$X \pm m$	20,7±3,9*	12,0±1,9*	805±37	1,44±0,12
	$I_D \pm m$	0,36±0,07*	0,73±0,11*	1,10±0,05*	1,00±0,09
	$d \pm m$	-0,80±0,08*	-0,42±0,18*	+0,23±0,11*	0,00±0,15
Кислотонейтральний ефект БАВН (n=18)	$X \pm m$	57,8±5,2	17,9±2,2	736±19	1,31±0,11
	$I_D \pm m$	1,01±0,09	1,09±0,13	1,00±0,03	0,91±0,07
	$d \pm m$	+0,01±0,11	+0,15±0,21	+0,01±0,06	-0,16±0,13
Кислотостимулюючий ефект БАВН (n=76)	$X \pm m$	76,2±5,4*	18,0±0,8*	657±21*	1,23±0,08
	$I_D \pm m$	1,33±0,09*	1,10±0,05*	0,86±0,03*	0,86±0,06*
	$d \pm m$	+0,41±0,12*	+0,15±0,07*	-0,23±0,05*	-0,25±0,10*
	$P_{2-3}$	<0,001	=0,05	>0,05	>0,5
	$P_{2-4}$	<0,001	<0,01	<0,001	>0,1
	$P_{3-4}$	<0,02	>0,5	<0,01	>0,5

Примітки: 1. Показники, значуще відмінні від контрольних, позначені \*.

2. Цифрами позначена значущість відмінностей між дослідними групами.

**Таблиця 2. Особливості обміну гастрину за різних варіантів ефектів курсового пиття біоактивної води Нафтуса (БАВН) на шлункову секрецію**

Група	Параметр	Гастрин сирватки, нг/л	Гастрин соку, нг/л	Гастрин антрума, нг/г	Гастрин дуоденума, нг/л
Контроль: вода з-під крану (n=147)	$X \pm m$	106±3	755±37	51±4	4,8±0,3
	$I_D \pm m$	1,00±0,03	1,00±0,05	1,00±0,08	1,00±0,06
	$d \pm m$	0,00±0,08	0,00±0,08	0,00±0,08	0,00±0,08
Кислотоінгібіторний ефект БАВН (n=12)	$X \pm m$	130±11*	890±69	33±9	5,4±0,5
	$I_D \pm m$	1,22±0,11*	1,18±0,09*	0,66±0,17*	1,13±0,12
	$d \pm m$	+0,66±0,32*	+0,30±0,15*	-0,35±0,17*	+0,18±0,16
Кислотонейтральний ефект БАВН (n=18)	$X \pm m$	102±9	684±61	35±7	4,5±0,6
	$I_D \pm m$	0,96±0,09	0,91±0,08	0,69±0,14*	0,94±0,14
	$d \pm m$	-0,12±0,26	-0,16±0,13	-0,32±0,14*	-0,08±0,18
Кислотостимулюючий ефект БАВН (n=76)	$X \pm m$	98±4	648±21*	78±3*	4,2±0,3
	$I_D \pm m$	0,92±0,03*	0,86±0,03*	1,53±0,07*	0,89±0,06
	$d \pm m$	-0,23±0,10*	-0,23±0,05*	+0,55±0,07*	-0,15±0,08
	$P_{2-3}$	=0,05	<0,05	>0,5	>0,2
	$P_{2-4}$	<0,01	=0,001	<0,001	<0,05
	$P_{3-4}$	>0,5	>0,5	<0,001	>0,5

При цьому секреція пепсину змінюється односкеровано зі секрецією кислоти, але не пропорційно: кислотоінгібіторний ефект супроводжується зменшенням пепсиногенезу на 27%, а

кислотостимулюючий – збільшенням на 10%, проте за відсутності змін кислотопродукції має місце тенденція до росту продукції пепсину.

Дебит шлункового соку практично не відрізняється від контрольного, за винятком кислотостимулюючого ефекту БАВН, за якого секреція соку виявляється значуще зменшеною, очевидно, за рахунок непаріетального (лужного) компоненту. Натомість паттерн секреції в порожнину шлунка (ентерокреції) гастрину має характер, протилежний такому секреції кислоти: за кислотоінгібіторного ефекту зростає на 10%, а за кислотостимулюючого – знижується на 14%, не змінюючись за відсутності змін кислотопродукції.

Стосовно концентрації гастрину в шлунковому соку закономірність менш чітка, але має місце (табл. 2). Це ж стосується і концентрації гастрину в сирватці: підвищення у випадках гальмування секреції кислоти, несуттєві зміни за нейтрального ефекту, значуще зниження у випадках стимуляції ацидогенезу.

Якщо виразити зареєстровані параметри у вигляді індексів  $d$ , стає можливим на спільній площині відобразити зв'язок між секрецією кислоти, з одного боку, та гастринемією, гастрингістією антрума і ентерокрецією гастрину – з іншого боку (рис. 1). Видно чітку інверсну детермінацію кислотопродукцією вивільнення гастрину як в кров, так і в порожнину шлунка. При цьому вміст гастрину в антральній (але не дуоденальній) слизовій за кислотоінгібіторного ефекту знижується, а за кислотостимулюючого – підвищується (правда, зниження гастрингістії має місце і за відсутності змін ацидогенезу). Тим не менше, складається враження, що внаслідок курсового вживання БАВН, як правило, базальна кислотопродукція збільшується, що супроводжується затримкою гастрину в його депо - G-клітинах антральної (але не дуоденальної) слизової. У значно рідших випадках ослаблення базального ацидогенезу, навпаки, активується транслокація гастрину із антральної слизової як в кров (більшою мірою), так і в порожнину шлунка (меншою мірою).

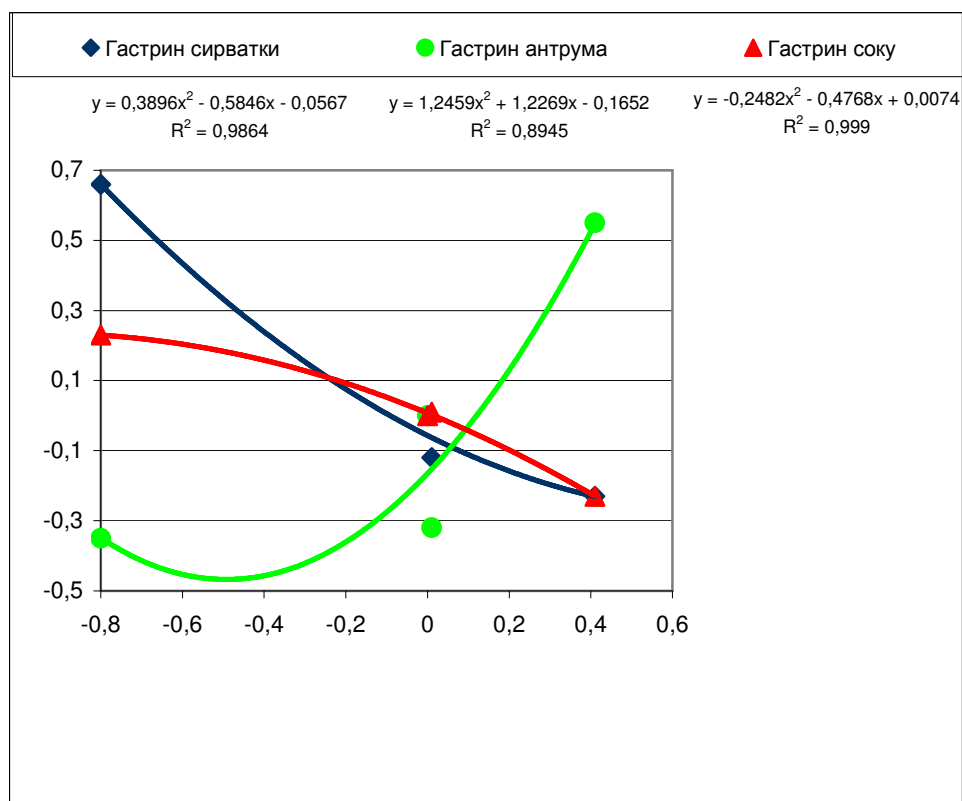
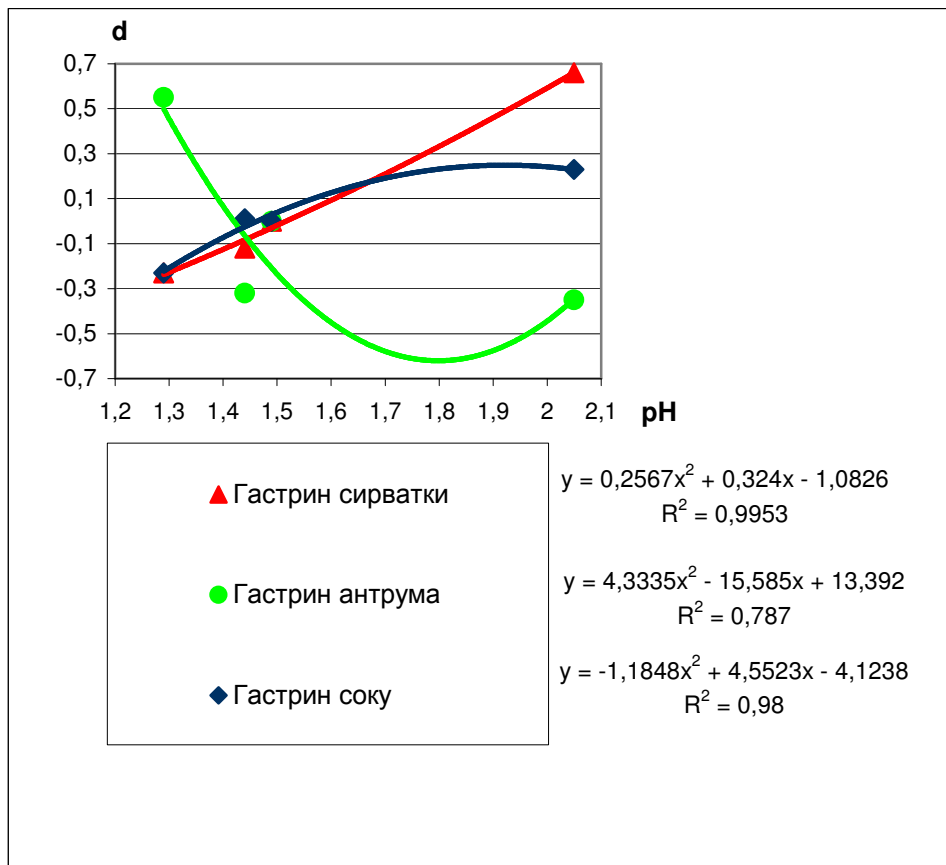


Рис. 1. Залежність вмісту гастрину в різних середовищах (вісь X) від секреції кислоти (вісь Y)

Це узгоджується з класичним положенням, що вивільнення гастрину із G-клітин антральної слизової регулюється кислотністю шлункового вмісту, точніше його рН. При цьому характер зв'язків реверсується (рис. 2).



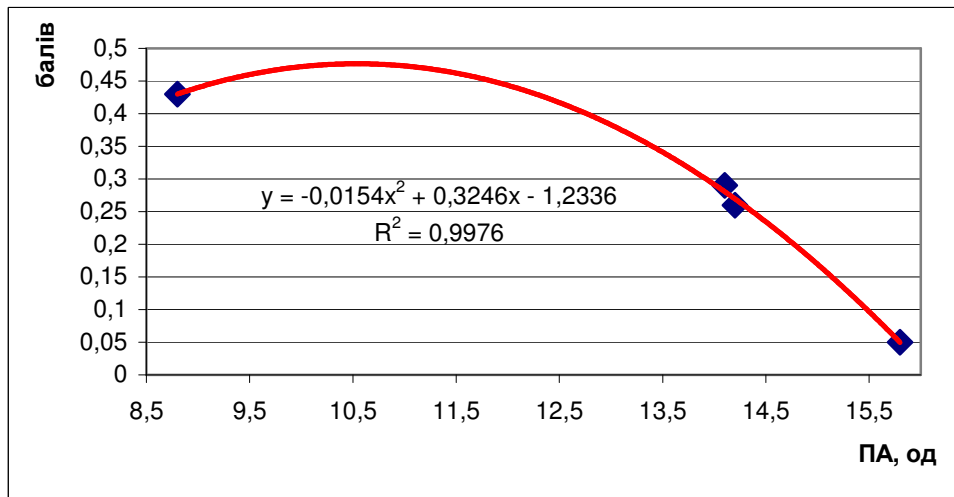
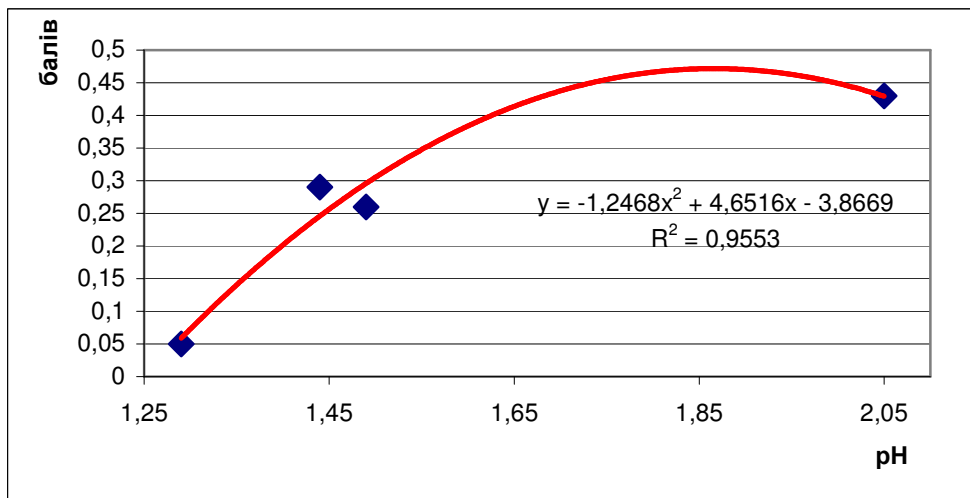
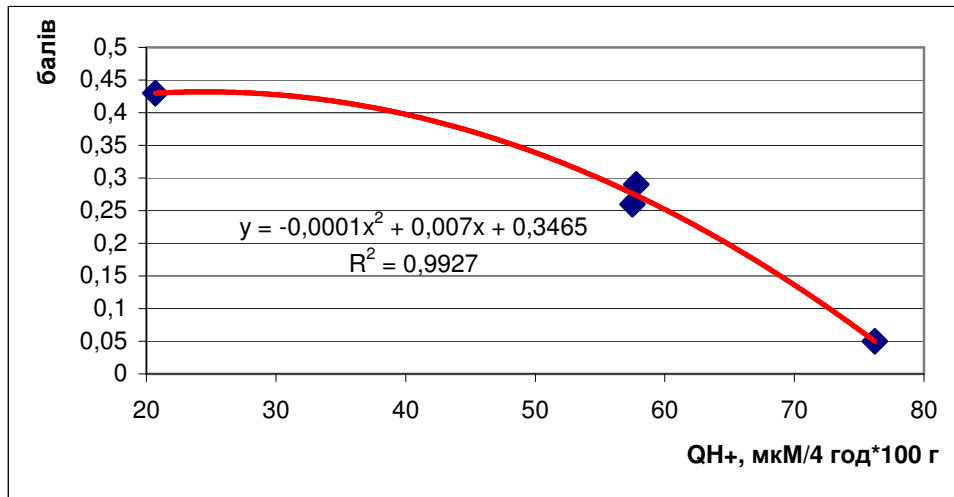
**Рис. 2.** Залежність гастринемії, гастрингестії і ентерокреції гастрину від рН шлункового соку

Співставлення параметрів агресивності шлункового соку, з одного боку, і видимого стану слизової шлунка – з іншого боку (табл. 3), виявляє парадоксальне, на перший погляд, явище.

**Таблиця 3.** Особливості агресивних властивостей шлункового соку та пошкоджень слизової шлунка за різних варіантів ефектів курсового пиття біоактивної води Нафтуса (БАВН) на шлункову секрецію

Група	Параметр	рН соку	Протеолітична активність, од	Кількість виразок	Довжина виразок, мм	Важкість пошкоджень, б
Контроль (n=147)	$X \pm m$	1,49±0,03	14,2±0,7	1,7±0,2	2,0±0,2	0,26±0,02
КІ ефект БАВН (n=12)	$X \pm m$	2,05±0,13*	8,8±1,0*	3,8±1,0*	4,1±0,2*	0,43±0,08*
Квазінульовий ефект (n=18)	$X \pm m$	1,44±0,02	14,1±1,1	1,5±0,3	1,9±0,3	0,29±0,04
КС ефект БАВН (n=76)	$X \pm m$	1,29±0,01*	15,8±0,2*	0,11±0,06*	0,20±0,12*	0,05±0,01*
	$P_{2,3}$	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05
	$P_{2,4}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	$P_{3,4}$	<0,001	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001

Дійсно, якщо за квазінульового ефекту БАВН на рН шлункового соку і його протеолітичну активність кількість виразок, їх довжина і важкість пошкоджень слизової практично аналогічні таким в контролі, то ослаблення агресивних властивостей соку супроводжується обтяженням пошкоджень слизової, а посилення кислотно-пептичного фактора, навпаки, асоціюється зі збереженням цілісності слизової. Викладене проілюстровано на рис. 3.



**Рис. 3. Зв'язки між важкістю пошкоджень слизової шлунка (вісь Y) і кислотним гастропептичним факторами (вісь X)**

Проте видима парадоксальність ситуації сходить нанівець, якщо прийняти положення, що ключову роль в патогенезі ульceraції (спричиненої стресом, етанолом, нестероїдними протизапальними сполуками чи, як в нашому випадку, надзвичайним подразненням пілородуоденальної зони лігатурою) відіграє редукція кровоплину в підслизовому шарі внаслідок вазоконстрикції, спричиненої активацією альфа-адренорецепторів гладеньких м'язів артеріол катехоламінами [3]. Останні поступають до вазоконстрикторних рецепторів із пресинаптичних адренергічних терміналей симпатичних нервів як наслідок реакції на надзвичайне подразнення. З іншого боку, ці ж симпатичні нерви через альфа- і бета-адренорецептори гальмують ацидогенез [4].

Раніше в експериментах на собаках нами показано [1], що курсове вживання Нафтусі спричиняє десенситизацію альфа-адренорецепторів. Це проявляється в тому, що якщо одноразове вживання Нафтусі інтактними собаками викликає незначний лужний зсув рН фундальної слизової, то аналогічна процедура після 4-денного курсу напоювання викликає вже кислотний зсув рН. Такий же кислотостимулюючий ефект спричиняє Нафтуся і при першому пред'явленні собакам на тлі попередньої блокади альфа-(але не бета)-адренорецепторів.

Звідси випливає гіпотеза, що у переважній більшості щурів після курсового вживання Нафтусі зменшується щільність альфа-адренорецепторів слизової шлунка. У підсумку за умов перев'язки воротаря вираженість адренергічної вазоконстрикції, а отже і ішемічних пошкоджень слизової, виявляються меншими, ніж у контрольних щурів. З іншого боку, ослаблення кислотоінгібіторної адренергічної імпульсації проявляється у вищій базальній секреції кислоти, а також пепсину, проте резистентність слизової залишається на рівні, достатньому для протидії цим факторам агресії. У частини щурів, навпаки, Нафтуся підвищує потужність адренергічної іннервації шлунка, що узгоджується з даними нашої лабораторії про поліваріантність її вегетотропних ефектів [2,7]. Це проявляється у пригніченні базальної продукції кислоти і пепсину в поєднанні з більш інтенсивною вазоконстрикцією, а отже, глибшим падінням резистентності слизової шлунка і важчими її кислотно-пептичними пошкодженнями.

## ВИСНОВКИ

Курсове вживання щурами біоактивної води Нафтуся спричиняє у 72% випадків активацію секреції кислоти і пепсину шлунком за умов перев'язки воротаря, що супроводжується зменшенням секреції гастрину в кров і порожнину шлунка та вираженості виразкових пошкоджень фундальної слизової. Натомість у 11% щурів констатовано кислотоінгібіторний ефект Нафтусі в поєднанні з підвищенням вмісту гастрину в сирватці і шлунковому соці та посиленням ульceraції слизової. Ще у 17% тварин ацидогенез і ульceraція не відрізняються від водопровідного контролю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Біоактивна вода Нафтуся і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флюнта І.С., Перченка В.П.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.-234 с.
2. Вісьтак Г.І., Попович І.Л. Вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх ендокринний і імунний супроводи у щурів-самок // Медична гідрологія та реабілітація.-2011.-9, №2.-С. 39-57.
3. Жуйкова С.Е., Самонина Г.Е. Гомеостаз слизистої оболочки желудка и кровотока. Сообщение 2. Роль ишемии в нарушении гомеостаза слизистой оболочки желудка // Успехи физиологических наук.-2002.-33,№1.-С. 77-87.
4. Коршак А.Л., Косенко А.Ф. Адренергические механизмы регуляции желудочной секреции.-Л.: Наука, 1986.-152 с.
5. Попович І.Л. Факторний і канонічний аналізи параметрів нейро-ендокринно-імунного комплексу, метаболізму та ерозивно-виразкових пошкоджень слизової шлунку у щурів за умов гострого водно-імерсійного стресу // Медична гідрологія та реабілітація.-2007.-5, №2.-С. 68-80.
6. Dosage radioimmunologique de la gastrin. Notice d'utilisation de la trousse.-1985 -21 p.
7. Kozyavkina O.V., Barylyak L.G. Ambivalent vegetotropic effects of bioactive water Naftussya and opportunity of their forecasting in rats // Медична гідрологія та реабілітація.-2008.-6, №3.-С. 123-127.
8. Shay H., Komarov S.A., Fils S.S. et al. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat // Gastroenterology.-1945.-5,№1.-P. 43-61.
9. Yalow R.S., Berson S.A. Radioimmunoassay of gastrin // Gastroenterology.-1970.-58, №2.-P. 1-14.

**I.L. POPOVYCH, M.D. HUMEGA, V.M. FIL'**

## **MULTIVALENT INFLUENCE OF BIOACTIVE WATER NAFTUSSYA ON SECRETION OF STOMACH AND DAMAGE OF HIS MUCOUS MEMBRANE AT LIGATION OF PYLORUS IN RATS**

The use rats-males in a flow 10-11 days of bioactive water Naftussya cause in 72% cases increase of secretion of acid by stomach in the conditions of ligating of pylorus. For 17% rats acid secretion does not differ from such for control animals, using a tapwater, and for 11% rats the inhibiting effect is established. Found out inverse relationship between acid secretion and secretion of gastrin in blood and cavity of stomach, and also expressed of ulcerous damages to his mucous membrane.

Keywords: bioactive water Naftussya, gastric secretion, gastrin, damages of mucous membrane.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Трускавець

Дата поступлення: 17.05.2011 р.