



О.В. Коркушко<sup>1</sup>, Л.І. Остапченко<sup>2</sup>,  
В.Б. Шатило<sup>1</sup>, М.С. Романенко<sup>1</sup>,  
Є.А. Строцька<sup>2</sup>, Ю.В. Гавалко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут геронтології НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

## Зміна активності $H^+/K^+$ -АТФази парієтальних клітин та інтрагастрального рН у процесі фізіологічного старіння при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки

### Ключові слова

$H^+/K^+$ -АТФаза парієтальних клітин, інтрагастральний рН, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, похилий вік.

Відомо, що активність  $H^+/K^+$ -АТФази (протонний насос) апікальної мембрани парієтальної клітини відображує стан кислотоутворювальної функції шлунка (КФШ). В експериментальних дослідженнях показано зростання активності цього ферменту у щурів із стресовими та етаноліндукованими виразками шлунка [3], яке супроводжується зниженням рН шлункового соку [13]. У хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) середнього віку також виявлено підвищену активність  $H^+/K^+$ -АТФази [2].

Вивчення рівня активності протонної помпи при патології гастродуоденальної зони тісно пов'язано з дослідженням впливу гелікобактерної інфекції на функціонування ферменту. Так, експериментальні дослідження на клітинному рівні продемонстрували пригнічуючий вплив *H. pylori* на активність протонного насоса ізольованих парієтальних клітин [9, 10]. Водночас обстеження хворих з патологією травного каналу виявило, що активність  $H^+/K^+$ -АТФази, як і стан шлункової кислотопродукції, відрізняється залежно від локалізації запального процесу (в тілі шлунка або антральному відділі) [7, 11]. Установлено, що при гелікобактерасоційованому гастриті з переважним ураженням тіла шлунка активність протонної помпи знижується [8]. В осіб з гастритом переважно антрального відділу

шлунка функціонування  $H^+/K^+$ -АТФази не пригнічується. У цієї категорії хворих гелікобактерна інфекція спричиняє збільшення кислотної продукції шляхом підвищеного вивільнення гастрину з антральних G-клітин та блокування активності D-клітин, які продукують соматостатин, порушуючи таким чином механізм зворотної регуляції кислотної продукції. Саме наявність антрального гелікобактерного гастриту пояснюють вищі показники КФШ у хворих на ВХ ДПК до початку лікування [7, 11]. Отже, активність протонної помпи та стан КФШ залежать від функціональних особливостей ураженого інфекцією відділу шлунка. Проте не встановлено вікові особливості активності  $H^+/K^+$ -АТФази у здорових та хворих на ВХ ДПК. Не розкритим залишається зв'язок між активністю ферменту та показниками добового ритму КФШ, а також інфікуванням *H. pylori* у хворих на ВХ ДПК похилого віку.

Мета роботи — з'ясувати наявність та особливості зв'язку активності протонної помпи парієтальних клітин у здорових та хворих на ВХ ДПК людей похилого віку.

### Матеріали та методи

Обстежено 33 здорові особи (15 молодих людей (20–34 роки) та 18 людей похилого віку (60–74 роки)), а також 39 хворих із загострен-

ням ВХ ДПК (15 молодих хворих (20–34 роки) та 24 хворих похилого віку (60–74 роки)).

Під час діагностичної фіброезофагогастроуденоскопії проводили біопсію слизової оболонки в нижній третині тіла шлунка для вивчення активності  $H^+/K^+$ -АТФази та в антральному відділі шлунка для встановлення інфікованості *H. pylori*. Визначення активності  $H^+/K^+$ -АТФази проводила к. б. н. Є.А. Строцька на кафедрі біохімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка за стандартною біохімічною методикою [6]. Активність ферменту вимірювали за кількістю неорганічного фосфату (Фн), який відщепився в результаті гідролізу АТФ АТФазою.

Добовий ритм інтрагастрального рН вивчали методом добового моніторингу рН у тілі шлунка за допомогою комп'ютерної системи для реєстрації внутрішньопорожнинного рН («Оримет», Вінниця). Запис значень рівня інтрагастрального рН відбувався в автоматичному режимі з інтервалом 8 с упродовж 24 год. Склад їжі було стандартизовано відповідно до дієти № 16 за М.І. Певзнером. При аналізі рН-грам визначали базальний (від початку дослідження до сніданку), середньодобовий (8:00–8:00), середньоденний (6:00–21:00), середньонічний (21:00–6:00) рівні інтрагастрального рН.

Інфікування *H. pylori* визначали гістологічним методом та за допомогою швидкого уреазного тесту. Інфікованість *H. pylori* становила 100 % у групі молодих хворих та 75 % — у групі хворих похилого віку.

### Результати та обговорення

Результати вивчення активності  $H^+/K^+$ -АТФази в біоптатах нижньої третини тіла шлунка (зони, де розташована найбільша кількість парієтальних клітин) засвідчили, що у молодих хворих активність  $H^+/K^+$ -АТФази істотно перевищувала показник здорових осіб того ж віку ((132,6 ± 10,8) та (64,1 ± 9,0) нмоль Фн/(хв·мг білка) відповідно), що свідчить про більший рівень КФШ ( $p < 0,01$ ). У хворих похилого віку активність ферменту також була вірогідно вищою, ніж у здорових осіб відповідного віку ((128,3 ± 15,7) та (62,9 ± 12,6) нмоль Фн/(хв·мг білка) відповідно;  $p < 0,05$ ). Це вказує на більшу активацію процесу кислотопродукції у хворих на ВХ ДПК похилого віку порівняно зі здоровими особами. Відсутність відмінностей у показниках активності ферменту між хворими молодого та похилого віку засвідчує, що у хворих на ВХ ДПК похилого віку парієтальні клітини виділяють хлористоводневу кислоту в такому самому режимі, як у молодих хворих.

Для встановлення зв'язку між показниками добового ритму КФШ та активністю протонної помпи групи здорових та хворих було поділено на підгрупи з активністю ферменту нижче та вище за середній показник по групі. Проведений аналіз виявив, що у здорових осіб похилого віку вища активність ферменту відповідала достовірно нижчому базальному рівню рН, у а молодих людей ще і нижчому нічному рівню (табл. 1), що свідчить про більшу кислотопродукцію шлунка.

У хворих на ВХ ДПК молодого віку при активності ферменту вище за середньогруповий рівень виявлено вищу інтрагастральну кислотність у базальний та нічний періоди (табл. 2). У хворих похилого віку зафіксували зв'язок між рівнем активності ферменту та величиною базального рН. При активності  $H^+/K^+$ -АТФази вище за 128 нмоль Фн/(хв·мг білка) базальний рН був нижчим.

Як відомо, загострення ВХ ДПК у людей похилого віку часто характеризується малосимптомністю, стертим та атиповим перебігом. При цьому больовий синдром зменшується або взагалі відсутній. У більшості обстежених хворих зв'язок між болем і прийомами їжі та нічним періодом доби був відсутнім. «Голодний» біль турбував лише 30 % осіб, нічний — 22 %. У частини хворих біль мав нетипову локалізацію — праве та ліве підребер'я. Враховуючи наведене вище, проаналізовано рівень активності ферменту залежно від наявності або відсутності типового больового синдрому. Встановлено, що активність  $H^+/K^+$ -АТФази є вищою у хворих з наявністю «голодного» та «нічного» болю в епігастральній ділянці порівняно з активністю ферменту у хворих без «голодного» та «нічного» болю — відповідно (168,2 ± 23,4) та (114 ± 8,1) нмоль Фн/(хв·мг білка) ( $p < 0,05$ ).

У патогенезі ВХ ДПК важливу роль відіграє *H. pylori*. Гелікобактерна інфекція є одним з основних чинників розвитку та рецидивування захворювання [1, 4, 5, 12]. Дані літератури засвідчують, що інфікування мікроорганізмом по-різному впливає на функціонування  $H^+/K^+$ -АТФази та шлункову кислотопродукцію залежно від локалізації запального процесу в шлунку [7]. Так, показано, що ерадикація *H. pylori* призводить до зниження підвищеного рівня активності ферменту у хворих на ВХ ДПК середнього віку [2]. Проте в окремих дослідженнях виявлено, що активність  $H^+/K^+$ -АТФази не залежить від інфікованості *H. pylori*, зокрема у хворих на хронічний гастрит [14]. Активність протонного насоса у *H. pylori*-позитивних хворих на ВХ ДПК перевищує показники хворих на хронічний *H. pylori*-асоційований гастрит [2].

Таблиця 1. Показники інтрагастрального рН у здорових людей залежно від рівня активності Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази в біоптатах слизової оболонки нижньої третини тіла шлунка

Активність ферменту, нмоль Фн/(хв·мг білка)	Інтрагастральний рН			
	Базальний	Середньодобовий	Середньоденний	Середньонічний
<b>Особі молодого віку</b>				
≤ 64 (40,4 ± 4,2)**	2,1 ± 0,1*	2,3 ± 0,3	2,1 ± 0,2	2,8 ± 0,5*
> 64 (91,7 ± 10,8)	1,6 ± 0,1	2,0 ± 0,2	2,3 ± 0,3	1,5 ± 0,2
<b>Особі похилого віку</b>				
≤ 63 (23,3 ± 4,5)**	3,2 ± 0,4*	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,5
> 63 (102,5 ± 14,7)	2,1 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,7 ± 0,2	3,0 ± 0,5

Примітка. Вірогідна відмінність порівняно з підгрупою з активністю Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази вище за середній рівень: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

Таблиця 2. Показники інтрагастрального рН у хворих із загостренням ВХ ДПК залежно від рівня активності Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази в біоптатах слизової оболонки нижньої третини тіла шлунка

Активність ферменту, нмоль Фн/(хв·мг білка)	Інтрагастральний рН			
	Базальний	Середньодобовий	Середньоденний	Середньонічний
<b>Особі молодого віку</b>				
≤ 133 (107,8 ± 6,2)**	2,1 ± 0,2*	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,1	2,5 ± 0,5*
> 133 (153,2 ± 6,0)	1,7 ± 0,1	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,3	1,3 ± 0,1
<b>Особі похилого віку</b>				
≤ 128 (79,7 ± 7,5)**	2,9 ± 0,4*	3,0 ± 0,5	2,8 ± 0,3	3,1 ± 0,7
> 128 (163,2 ± 13,8)	1,9 ± 0,1	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,2 ± 0,5

Примітка. Вірогідна відмінність порівняно з підгрупою з активністю Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази вище за середній рівень: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

З огляду на вплив гелікобактерної інфекції на кислотну продукцію проведено визначення активності Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази у хворих на ВХ ДПК похилого віку, інфікованих та неінфікованих *H. pylori*. Отримані дані засвідчили відсутність зв'язку між активністю ферменту та інфікованістю *H. pylori*. Активність ферменту однаково підвищена як у інфікованих, так і у неінфікованих пацієнтів (відповідно (128,3 ± 12,4) і (160,2 ± 17,1) нмоль Фн/(хв·мг білка)). Це узгоджується з даними D. Thong-Ngam та співавторів [14], які показали, що інфікованість *H. pylori* не впливає на активність ферменту.

### Висновки

У хворих на ВХ ДПК похилого віку активність Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази парієтальних клітин шлунка вірогідно перевищує показник здорових осіб відповідного віку і не відрізняється від

активності ферменту у хворих молодого віку. Це свідчить про те, що у хворих на ВХ ДПК похилого віку парієтальні клітини функціонують у такому ж напруженому режимі, як у молодих хворих.

У хворих на ВХ ДПК похилого віку з вищою активністю Н<sup>+</sup>/К<sup>+</sup>-АТФази виявлено нижчий базальний рН, тобто більшу кислотну продукцію, порівняно з хворими, які мали нижчу активність ферменту. За наявності «голодного» та «нічного» болю в епігастральній ділянці у хворих похилого віку із загостренням ВХ ДПК спостерігали вищу активність ферменту.

Активність ферменту однаково підвищена в інфікованих *H. pylori* та у неінфікованих хворих похилого віку, що свідчить про відсутність залежності між функціонуванням протонного насоса та *H. pylori*-статусом хворих на ВХ ДПК похилого віку.

### Список літератури

1. Бабак О.Я. Повышение эффективности лечения пептических язв // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— Т. 48, № 4.— С. 54—58.

2. Рубцов А.М., Лопина О.Д., Ивашкин В.Т. Влияние эрадикационной терапии на активность ионотранспортирующих АТФаз в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 4.— С. 18—24.

3. Строцька Є.А. Функціонування  $H^+/K^+$ -АТФази парієтальних клітин шлунка щурів за умов розвитку експериментальної виразки: Автореф. дис. ...канд. біол. наук: спец. 03.00.04 «Біохімія».— К., 2009.— 20 с.
4. Харченко Н.В., Опанасюк Н.Д., Токар Д.В. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью // Сучасна гастроентерологія.— 2009.— Т. 49, № 5.— С. 89—93.
5. Щербинина М.Б. Язвенная болезнь: современный взгляд на вопросы патогенеза // Лікування та діагностика.— 2005.— № 2/3.— С. 26—34.
6. Asano S., Tega Y., Konishi K. et al. Functional expression of gastric  $H^+,K^+$ -ATPase and site-directed mutagenesis of the putative cation binding site and the catalytic center // J. Biol. Chem.— 1996.— Vol. 271.— P. 2740—2745.
7. El-Omar E. M. Mechanisms of increased acid secretion after eradication of Helicobacter pylori infection // Gut.— 2006.— Vol. 55.— P. 144—146.
8. Furuta T., Baba S., Takashima M. et al.  $H^+/K^+$ -adenosine triphosphatase mRNA in gastric fundic gland mucosa in patients infected with Helicobacter pylori // Scand. J. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 34, N 4.— P. 384—390.
9. Jablonowski H., Hengels K.J., Kraemer N. et al. Effects of Helicobacter pylori on histamine and carbachol stimulated acid secretion by human parietal cells // Gut.— 1994.— Vol. 35 (6).— P. 755—757.
10. Kobayashi H., Kamiya S., Suzuki T. et al. The effect of Helicobacter pylori on gastric acid secretion by isolated parietal cells from a guinea pig. Association with production of vacuolating toxin by H. pylori // Scand. J. Gastroenterol.— 1996.— Vol. 31 (5).— P. 428—433.
11. Konturek S.J., Konturek P.C., Konturek J.W. et al. Helicobacter pylori and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation // J. Physiol. Pharmacol.— 2006.— Vol. 57, suppl. 3.— P. 29—50.
12. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection // Clinical microbiology reviews.— 2006.— Vol. 19.— P. 449—490.
13. Li Y.M., Lu G.M., Zou X.P. et al. Dynamic functional and ultrastructural changes of gastric parietal cells induced by water immersion-restraint stress in rats // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12, N 21.— P. 3368—3372.
14. Thong-Ngam D., Tangkijvanich P., Sampatanukul P. et al. Direct measurement of gastric  $H^+/K^+$ -ATPase activities in patients with or without Helicobacter pylori-associated chronic gastritis // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, N 23.— P. 3514—3517.

О.В. Коркушко, Л.И. Остапченко, В.Б. Шатило,  
М.С. Романенко, Е.А. Строцкая, Ю.В. Гавалко

## Изменение активности $H^+/K^+$ -АТФазы париетальных клеток и интрагастрального рН в процессе физиологического старения при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

Активность  $H^+/K^+$ -АТФазы париетальных клеток и циркадный ритм интрагастрального рН характеризуют состояние кислотообразующей функции желудка. Однако взаимосвязь между активностью фермента и характеристиками циркадного ритма рН у лиц пожилого возраста не изучена. Обследованы здоровые лица и больные с обострением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК) молодого (20—34 года) и пожилого (60—74 года) возраста. У больных ЯБ ДПК, независимо от возраста, активность  $H^+/K^+$ -АТФазы превышает показатели здоровых лиц. У пожилых больных с более высокой активностью фермента зарегистрирован более низкий рН в течение базального периода. При этом активность  $H^+/K^+$ -АТФазы повышена как у *H. pylori*-положительных, так и у *H. pylori*-отрицательных больных пожилого возраста.

O.V. Korkushko, L.I. Ostapchenko, V.B. Shatilo,  
M.S. Romanenko, E.A. Strotska, Yu. V. Gavalko

## Changes of parietal $H^+/K^+$ -ATPase activity and gastric pH under physiological ageing and duodenal ulcer

The parietal  $H^+/K^+$ -ATPase activity and circadian rhythm of gastric pH characterize the acid-producing function of the stomach. The relationship between  $H^+/K^+$ -ATPase activity and parameters of circadian rhythm of gastric pH remains unclear. Young (20–34 years) and elderly (60–74 years) healthy subjects and patients with DU were involved in this study. DU patients despite of age showed increased parietal  $H^+/K^+$ -ATPase activity,  $p < 0.05$ . The higher enzyme activity in elderly patients was accompanied by the lower gastric pH during basal period,  $p < 0.05$ . Furthermore, both *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative elderly patients showed increased  $H^+/K^+$ -ATPase activity.

### Контактна інформація

Коркушко Олег Васильович, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, проф., д. мед. н., зав. відділення  
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67  
Тел. (44) 431-05-34. E-mail: viktory@iptelecom.net.ua

Стаття надійшла до редакції 7 липня 2011 р.