



А.С. Свінцицький,
А.В. Антоненко, А.Б. Гладчук
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Роль фізіологічних медіаторів в адаптивних процесах слизової оболонки шлунка

Ключові слова

Адаптація, простагландини, ростові фактори, оксид азоту, мелатонін.

Захист слизової оболонки шлунка (СОШ) від впливу несприятливих факторів забезпечується безперервним виділенням слизово-лужного секрету, ефективним кровопостачанням, швидким відновленням слизової оболонки після пошкоджень за рахунок реституції клітин [1, 3, 4, 6, 10]. Ці особливості спочатку пов'язували лише з дією метаболітів арахідонової кислоти, особливо простагландинів (ПГ) класу Е та І [16, 20, 33].

Незважаючи на те, що ПГ зараховують до основних гастропротекторних речовин у тваринному організмі, у людини їхня провідна роль у забезпеченні формування явища гастропротекції не було остаточно доведена. Їхня роль у загоєнні виразок підтверджена лише у разі прийому високих доз пригнічувальних засобів [13, 19, 23].

До інших гастропротективних речовин, які здійснюють свій вплив незалежно від дії ПГ, належать оксид азоту (NO), який утворюється з L-аргініну під впливом NO-синтази, деякі нейропептиди, такі як кальцитонін-генспорідний пептид (CGRP), який вивільняється з термінальних закінчень сенсорних нервових волокон, деякі гормональні речовини, зокрема гастрин, холецистокінін, грелін та фактори росту, такі як епідермальний (EGF), трансформівний (TGF) і тромбоцитарний (PDGF) [2, 5, 12, 15, 45].

Недавно з'ясовано, що мелатонін, який утворюється з L-триптофану в шишкоподібній залозі, продукується також у СОШ у більшій кількості, ніж у шишкоподібній залозі. Він чинить виражений місцевий гастропротективний вплив, а також бере участь у загоєнні виразкових де-

фектів, особливо тих, які були спричинені прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як у людини, так і у тварин [27, 29].

Отже, шлунок бере активну участь не лише в механізмах травлення, а й у захисті слизової оболонки від впливу різних подразників: екзогенних чинників (наприклад, бактерій, токсинів, лікарських препаратів), ендогенних впливів (наприклад, жовчних кислот) [17, 48]. Ця властивість СОШ називається цитопротекцією або гастропротекцією і пов'язана з активацією кількох захисних механізмів слизової оболонки, зокрема, підвищенням виділення слизу і бікарбонатів, посиленням мікроциркуляції, збільшенням виділення сульфгідрильних груп і вазоактивних нейропептидів із сенсорних аферентних нейронів та захисних ПГ [7, 8, 18, 32].

Вперше явище цитопротекції описав А. Роберт, який дійшов висновку, що ПГ, які є основними продуктами метаболізму арахідонової кислоти, необхідні для підтримання цілісності СОШ. Під час проведення експерименту він застосував екзогенні ПГ у найнижчих дозах місцево на СОШ щурів, що майже повністю запобігало появі уражень СОШ під впливом таких некротизуючих речовин, як етанол, гіперосмолярні розчини, сильні кислоти (наприклад, 0,6 N HCl), лужні розчини (наприклад, 0,2 N NaOH) і концентровані жовчні кислоти або окріп (рисунок). Відзначено дозозалежний ефект: при збільшенні дози ПГЕ₂ кількість виразкових дефектів зменшувалася [26].

Основні ПГ-залежні механізми цитопротекції полягають у стимуляції виділення слизу, бікарбонатів і сульфгідрильних сполук, посиленні

Кількість виразкових дефектів у СОШ

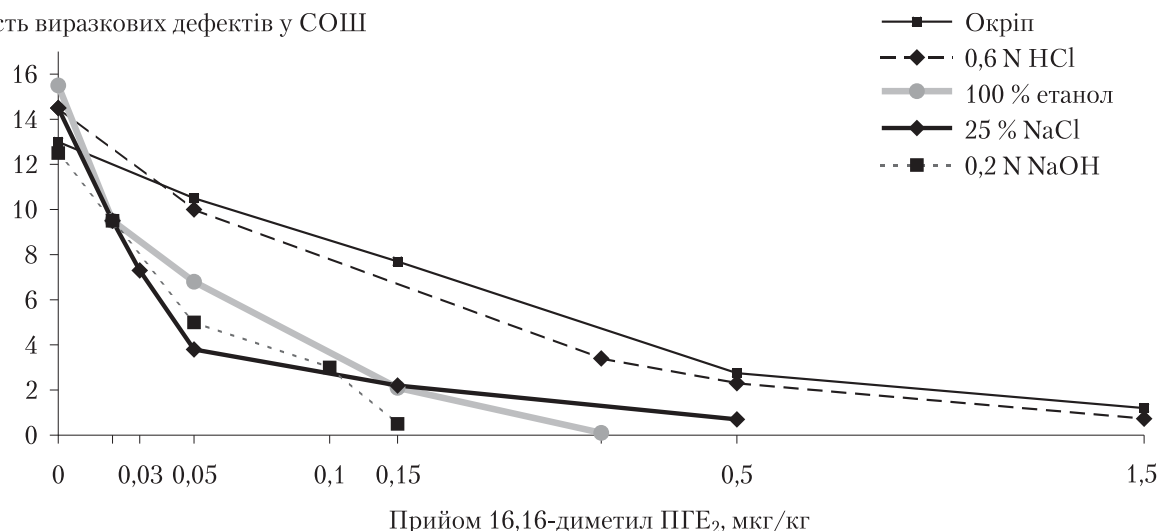


Рисунок. Значення екзогенного ПГЕ₂ у запобіганні виникненню виразкових дефектів у слизовій оболонці шлунка. 16,16-диметил ПГЕ₂ застосовували місцево за 30 хв до впливу подразника

кровотоку [34, 36, 43]. Проведені дослідження підтвердили той факт, що ПГ відіграють важливу роль у гастропротективних механізмах, однак пізніше з'ясувалося, що існують й інші механізми забезпечення виникнення цитопротекції [40]. Серед інших гастропротективних речовин на особливу увагу заслуговують EGF, TGF- α , основний фактор росту фібробластів (bFGF), PDGF. Ці ростові фактори зменшують кількість поверхневих пошкоджень слизової оболонки, які виникають під впливом НПЗП, за умови повного пригнічення ендогенних ПГ [14, 21, 44].

Подальші дослідження показали, що важливим видом цитопротекції є «адаптивна цитопротекція» (термін запропоновано А. Робертом та співавт. у 1979 р.). В експериментальних дослідженнях показано, що при застосуванні слабких подразників (20 % розчин етанолу, 5 мМ NaCl або 5 мМ таурохолату (ТС)) за кілька хвилин до дії сильних подразників, які спричиняють серйозні ураження СОШ (100 % розчин етанолу, 25 % розчин NaCl або 80 мМ ТС), виникає крос-захисна відповідь на подразник [16, 24]. Отже, у разі попереднього застосування слабого подразника після впливу більш інтенсивного некротизувального чинника ушкодження СОШ є значно меншими. Використання спеціальної чутливої апаратури, яка дає змогу вимірювати рівень простагландинів ПГІ₂ і ПГЕ₂ у СОШ, виявило, що попереднє використання слабких подразників спричиняє підвищення рівня ПГІ₂ і ПГЕ₂. Отже, ендогенні ПГ беруть активну участь у розвитку «адаптивної цитопротекції» [23, 37, 47]. Однак цей захисний механізм реалізується лише у разі локального впливу, при системному застосуванні слабких подразників адаптивні властивості

СОШ не розвивалися. В дослідженнях, проведених *in vitro*, показано, що ПГ мають здатність зменшувати кількість ушкоджень СОШ без супутнього впливу гормональних та нейрогенних чинників. Цей ПГ-опосередкований механізм цитопротекції тривалий час був дискусійним, тому що в деяких експериментальних дослідженнях, проведених *in vitro*, не вдавалося відтворити адаптивні механізми. Перевагу почали надавати гіпотезам щодо посилення шлункового кровотоку, збільшення виділення в'язкого слизу в СОШ і продукції сульфгідрильних груп [38, 41, 44, 46].

Застосування фармакологічних препаратів, до складу яких входять ПГ (алпростаділ, мізопропростол тощо), на які покладали надію вирішити проблему загоєння різноманітних пошкоджень СОШ, зокрема загоєння значних виразкових дефектів, на жаль, не дало бажаного наслідку [14, 16, 17] головним чином через виникнення серйозних побічних ефектів, таких як діарея (у 80 % пацієнтів, які приймали аналоги ПГЕ₂) [41, 42]. Цікаво, що цитопротекторні ПГ застосовують не лише для профілактики виникнення гострого гастриту, спричиненого дією алкоголю, «Аспіріну» та інших НПЗП або жовчним рефлюксом, а й для лікування таких гастроуденальних розладів, як рефлюкс-езофагіт, виразкова хвороба тощо. Однак загоєння виразок — це досить складний процес, який включає механізми проліферації та диференціації клітин, котрі мають заповнити виразкові дефекти, з формуванням грануляційної тканини з новими мікросудинами (ангіогенез). Раніше вважали, що ПГ можуть сприяти загоєнню всіх шарів СОШ після впливу некротизувальних речовин, але після проведення численних гістологічних досліджень з'ясува-

лося, що метаболіти арахідонової кислоти не завжди запобігають пошкодженню поверхневого епітелію після впливу етанолу [9, 11, 32].

Незважаючи на те, що ПГ запобігають значним пошкодженням СОШ, при дослідженні мікро-скопичних препаратів спостерігають травматизацію поверхневого епітелію. В подальшому відзначають посилення міграції клітин з шийкових залоз, що сприяє загоєнню дефектів СОШ.

Крім ПГ, важливу роль у забезпеченні явища адаптивної цитопротекції відіграє NO. Численні експериментальні дослідження, проведені за останнє десятиліття, показали, що NO, виділений із судинного ендотелію, сенсорних аферентних нервових волокон або зі шлункового епітелію, відіграє провідну роль не лише у розвитку адаптивної цитопротекції, а й у гастропротекції, яка розвивається під впливом таких факторів, як EGF, VEGF, bFGF, TGF- α і PDGF, або шлунково-кишкових гормонів, таких як холецистокінін [2, 13, 21, 26, 31, 49]. При парентеральному застосуванні EGF спостерігається зменшення виразкових дефектів у СОШ, однак, позитивний ефект, спричинений EGF, суттєво зменшується під впливом інгібітора NO-синтази (L-NNA), індометацину та інгібітора орнітиндекарбоксилази. Дослідження показало, що ростові фактори забезпечують захист слизової оболонки внаслідок дії розчинів етанолу за допомогою NO, ПГ, а також підвищення рівня поліамінів у СОШ та збільшення кількості сульфгідрильних груп [15, 46].

Крім того, дані, отримані протягом останнього десятиліття, свідчать про те, що такі гормональні речовини, як мелатонін (основний гормон шишкоподібної залози), холецистокінін, гастрин, грелін та лептин, характеризуються значною гастропротективною активністю і забезпечують захист СОШ через простагландин-незалежні механізми [26, 30, 35]. Рівень мелатоніну в СОШ перевищує такий у плазмі крові в 100–140 разів. Пероральний прийом L-триптофану, попередни-

ка мелатоніну, спричинює більш швидке підвищення рівня мелатоніну, що циркулює, в організмі, порівняно з внутрішньовенним введенням цієї амінокислоти [27, 28].

Можна стверджувати, що мелатонін є високо-ефективним гастротекторним фактором, який запобігає утворенню стрес-індукованих пошкоджень у СОШ. Доведено, що внутрішньошлункове введення L-триптофану сприяє швидкому перетворенню його до мелатоніну і запобігає розвитку пошкоджень СОШ. Цей захисний ефект пояснюється зменшенням вмісту вільних радикалів за рахунок стимуляції антиоксидантних ферментів у СОШ і зменшенням процесів перекисного окиснення ліпідів. Гастропротекторний ефект, найімовірніше, зумовлений мелатоніном, який синтезується в СОШ, тому що при видаленні шишкоподібної залози не спостерігали суттєвих змін рівня індолу [27, 28, 35].

Захисні ефекти СОШ, які виникають під впливом мелатоніну, пов'язані не лише з антиоксидантною дією, а й із впливом індолу на мікроциркуляцію та активацію ПГ і NO-синтази. Заслугує на увагу той факт, що при пероральному застосуванні мелатоніну у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою відзначено зменшення скарг і швидке одужання [27, 35].

Роль гормонів у явищах гастропротекції на сьогодні остаточно не вивчена. Дослідження, проведені протягом останнього десятиліття, показали, що грелін зменшує кількість виразкових дефектів у СОШ. Залишається відкритим питання щодо того, чи зменшує грелін кількість виразкових дефектів, зумовлених впливом таких факторів, як етанол, НПЗП, чи може він захистити СОШ від стрес-індукованих уражень, чи існує зв'язок між греліном і ПГ [39].

Слід продовжити дослідження ролі гастропротективних агентів ендogenous походження у підтриманні цілісності СОШ та пришвидшенні загоєння дефектів, які виникають під впливом несприятливих чинників.

Список літератури

1. Дзяк Г.В., Степанов Ю.М., Гриценко В.І. Сучасний погляд на гастропатії, викликані нестероїдними протизапальними препаратами. Целекоксиб і стан секреторної функції шлунка // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 1 (11).— С. 4–10.
2. Заячківська О.С. Значення NO-опосередкованого механізму у резистентності слизової оболонки стравоходу // Укр. мед. альманах.— 2006.— № 9 (6).— С. 48–49.
3. Свінціцький А.С., Хомченкова Н.І., Таран А.І., Пузанова О.Г. Гастроудоденальні ускладнення фармакотерапії нестеро-

їдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини // Сучасна гастроентерологія.— 2001.— № 1 (3).— С. 22–28.

4. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби і синдроми.— К: Книга плюс, 2006.— 680 с.
5. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Вездесущий оксид азота: «за» и «против» в гастроэнтерологии // Здоров'я України.— 2005.— № 18.— С. 30–31.
6. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов // Клин. рекомендации.— № 14 (3).— С. 1769–1777.

7. Alderman B.M., Cook G.A., Familari M. et al. Resistance to apoptosis a mechanism of adaptation of rats to mach to aspirin // *Am. J. Physiol.*— 2000.— Vol. 278.— P. 839—846.
8. Alderman B.M., Yeomans N.D., Giraud A.S. Use of mRNA differential display to identify 3 genes involved in adaptation to injury in the stomach // *Gastroenterology*.— 2000.— Vol. 118.— P. 660—661.
9. Beette E., du Plessis J., Muller D. et al. The influence of the physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties of selected NSAIDs on their transdermal absorption // *Int. J. Pharm.*— 2000.— Vol. 193.— P. 261—264.
10. Bennett J.S., Daugherty A., Herrington D. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // *Circulation*.— 2005.— Vol. 111.— P. 1713—1716.
11. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P. Increased tumor necrosis factor and prostaglandin E₂ concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia. The Effects of Analgesic Drugs // *Anesth. Analg.*— 2007.— Vol. 104.— P. 949—954.
12. Brzozowski T., Drozdowicz D., Szlachetka A. et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in gastroprotection induced by capsaicin and papaverine // *Digestion*.— 1993.— Vol. 54.— P. 24—31.
13. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Exogenous and endogenous ghrelin gastroprotection against stress-induced gastric damage // *Reg. Pept.*— 2004.— Vol. 120.— P. 39—51.
14. Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J. et al. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing—mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2 // *Digestion*.— 2001.— Vol. 64.— P. 15—29.
15. Brzozowski T., Konturek P.C., Pajdo R. et al. Leptin gastroprotection induced by cholecystokinin or by a meal. Role of vagal and sensory nerves and nitric oxide // *Eur. J. Pharmacol.*— 1999.— Vol. 374.— P. 263—276.
16. Brzozowski T., Konturek P.C., Sliwowski Z. et al. Prostaglandin/cyclooxygenase pathway in ghrelin-induced gastroprotection against ischemia-reperfusion injury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2006.— Vol. 19.— P. 477—478.
17. Buttgerit F., Burmester G., Simon L. Gastrointestinal toxic side effects of NSAID and cyclooxygenase-2-specific inhibitors // *Am. J. Med.*— 2001.— Vol. 110.— P. 13—19.
18. Chen R.Y., Guth P.H. Interaction of endogenous nitric oxide and CGRP sensory neuron-induced gastric vasodilation // *Am. J. Physiol.*— 2005.— Vol. 268.— P. 791—796.
19. Chiou S.K., Tanigawa T., Akahoshi T. et al. Survivin: a novel target for indomethacin-induced gastric injury // *Gastroenterology*.— 2005.— Vol. 128, N 1.— P. 63—73.
20. Darling R.L., Romero J.J., Dial E.J. et al. The effects of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knock out mice // *Gastroenterology*.— 2004.— Vol. 127, N 1.— P. 94—104.
21. Gonul B., Akbulut K.G., Ozer C. et al. The role of transforming growth factor- α in aspirin-induced gastric mucosal ulcer-healing and oxidant stress in the gastric mucosa // *Surg. Today*.— 2004.— Vol. 34, N 12.— P. 1035—1040.
22. Jaworek J., Brzozowski T., Konturek S.J. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas // *J. Pineal. Res.*— 2005.— Vol. 38.— P. 73—83.
23. Ji K.Y., Li A.D. et al. Interaction of *Helicobacter pylori* and indomethacin in gastric mucosa injury of balb/c mice // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.— 2003.— Vol. 83, N 9.— P. 726—730.
24. Koitabashi A., Shimada T., Fujii Y. et al. Indomethacin up-regulates TFF2 expression in gastric epithelial cells // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— Vol. 20.— P. 171—176.
25. Konturek S.J., Brzozowski T., Duda A. et al. Epidermal growth factor and prostaglandin E₂ accelerates mucosal recovery from stress-induced gastric lesions via inhibition of apoptosis // *J. Physiol. (Paris)*.— 2001.— Vol. 95.— P. 361—387.
26. Konturek S.J., Brzozowski T., Pytko-Polanczyk J., Drozdowicz D. Exogenous and endogenous cholecystokinin protects gastric mucosa against the damage caused by ethanol in rats // *Eur. J. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 273.— P. 57—62.
27. Konturek P.C., Celinski K., Slomla M. et al. Melatonin and L-tryptophan prevent acute gastric mucosal damage induced by aspirin in humans // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 59.— P. 67—75.
28. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T. Localization and biological activities of melatonin in intact and disease gastrointestinal tract (GIT) // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 58.— P. 381—405.
29. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T., Bubenik G. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 58, N 6.— P. 23—52.
30. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 55.— P. 137—154.
31. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T. Role of ghrelin in gastric adaptation // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 55.— P. 137—154.
32. Kwiecień S., Brzozowski T., Konturek P.C. et al. The role of reactive oxygen species and capsaicin-sensitive sensory nerves in the pathomechanism of gastric ulcers induced by stress // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 54.— P. 423—437.
33. LaCasa C., de la Lastra C.A. et al. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: role of prostaglandins and inflammatory response // *Life Science*.— 2004.— Vol. 74, N 7.— P. 873—884.
34. Mahendran P., Vanisree A.J., Shymala D. Indomethacin induced gastric ulcer in rats and antiulcer activity of *Garcinia cambogia* // *Phytother. Res. UK*.— 2002.— Vol. 16.— P. 80—83.
35. Pereira R.S. Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin, vitamin and amino acids; comparison with omeprazole // *J. Pineal Res.*— 2006.— Vol. 41.— P. 195—200.
36. Poonam D., Vinay C.S., Gautam P. Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production in experimental chronic gastric ulcer healing // *Eur. J. Pharmacol.*— 2005.— Vol. 519, N 3.— P. 277—284.
37. Reguła J., Kotowski B. Zapobieganie i leczenie powikłań ze strony przewodu pokarmowego wywołanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi // *Gastroenterologia Polska*.— 2004.— Vol. 11, N 2.— P. 163—170.
38. Robbin S.L., Kumar V., Ramzi C. *Acute and chronic inflammation in basic pathology*.— 8th ed.— Philadelphia: W.B. Company, 2009.— P. 31—58.
39. Sibilia V., Rindi G., Pagani F. et al. Ghrelin protects against ethanol-induced gastric ulcers in rats: studies on the mechanisms of action // *Endocrinology*.— 2003.— Vol. 144.— P. 353—359.
40. Simon D.L., Botting R.M. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition // *Pharmacol. Rev.*— 2004.— Vol. 56.— P. 387—430.
41. Singh V.P., Patil C.S., Kulkarni S.K. Effect of licofelone against NSAIDs-induced gastrointestinal ulceration and inflammation // *Ind. J. Exp. Biol.*— 2005.— Vol. 43, N 3.— P. 247—253.
42. Singh G., Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pumping inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage // *Int. J. Clin. Pract.*— 2005.— Vol. 59, N 10.— P. 1210—1215.
43. Smith G.S., Myers S.I. et al. Adaptive cytoprotection against alcohol injury in the rat stomach is not due to increased prostanoïd synthesis // *Prostaglandins*.— 1991.— Vol. 41.— P. 207—223.
44. Svanes K., Gislason H., Guttu K. et al. Role of blood flow in adaptive protection of the cat gastric mucosa // *Gastroenterology*.— 1991.— Vol. 100.— P. 1249—1258.
45. Stovitz S.D., Johnson R.J. Niesteroidowe leki przeciwpalne w leczeniu uraz w układzie trawiennym — co wynika z badań klinicznych // *Medycyna po Dyplomie*.— 2003.— Vol. 12, N 7.— P. 101—109.
46. Takeuchi K., Ueshima K., Hironaka Y. et al. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. Relation to gastric hypermotility // *Digestion*.— 1991.— Vol. 49, N 3.— P. 175—184.
47. Wallace J.L. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2001.— Vol. 15, N 5.— P. 691—703.
48. Waki S., Kinoshita Y., Fukui N. et al. Intra-gastric distribution of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related ulcer in patients without collagen diseases // *J. Clin. Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 25.— P. 592—594.
49. Yetkin G., Celebi N., Ozer C. et al. The healing effect of TGF- α on gastric ulcer induced by acetylsalicylic acid in rats // *Ant. J. Pharm.*— 2004.— Vol. 277.— P. 163—172.

А.С. Свинцицкий, А.В. Антоненко, А.Б. Гладчук

Роль физиологических медиаторов в адаптивных процессах слизистой оболочки желудка

Освещены современные представления о механизмах развития адаптации слизистой оболочки желудка к действию неселективных НПВП (длительный прием) или некротизирующих агентов. Кроме простагландинов, особого внимания заслуживают ростовые факторы (EGF, VEGF, bFGF, TGF- α и PDGF), а также грелин, лептин, холецистокинин. Кроме того, последние данные свидетельствуют о ведущей роли мелатонина в развитии адаптивной гастропротекции.

A.S. Svintsitskyi, A.V. Antonenko, A.B. Gladchuk

The role of physiological mediators in the adaptive processes of the gastric mucosa

The article highlights the current understanding of mechanisms of adaptation of the gastric mucosa to the action of nonselective NSAIDs (in the case of long-term administration) or other necrotizing agents. Besides prostaglandins, the growth factors deserve a special attention (EGF, VEGF, bFGF, TGF- α and PDGF), as well as ghrelin, leptin, and cholecystokinin. In addition, recent data suggest the significant role of melatonin in the development of adaptive gastroprotection.

Контактна інформація

Свинцицкий Анатолий Станиславович, д. мед. н., проф., зав. кафедрой
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13

Стаття надійшла до редакції 10 лютого 2012 р.