

Т.В. Берегова, Т.М. Фалалєєва

Значення коротколанцюгових жирних кислот і лактату в регуляції шлункової секреції

Исследования проведены в острых опытах на крысах с применением метода перфузии изолированного желудка и хронических экспериментах на собаках с фистулами фундального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. У крыс с интактной нервной системой лактулоза, как источник короткоцепочных жирных кислот (КЦЖК) и молочной кислоты, угнетала кислотность базальной и стимулированной инсулином, пентагастрином и гистамином желудочной секреции, но не влияла на карбахолиновую секрецию кислоты. У собак с интактной нервной системой лактулоза также угнетала интенсивность секреторного процесса, дебит соляной кислоты и дебит пепсина желудочного сока, стимулированного инсулином и гистамином, что свидетельствует об отсутствии видоспецифичности в эффектах лактулозы. Стволовая ваготомия снимала ингибиторный эффект лактулозы на пентагастриновую и гистаминовую желудочную секрецию у крыс. КЦЖК и молочная кислота угнетали пентагастриновую желудочную секрецию у крыс. Лактулоза, пропионат натрия и лактат натрия увеличивали концентрацию глюкозы в крови. Стволовая ваготомия не влияла на увеличение концентрации глюкозы в крови, в отличие от лактулозы. Сделан вывод, что КЦЖК угнетают секрецию в желудке в третью, кишечную, фазу желудочной секреции путем центрального торможения. Механизм ингибирующего влияния молочной и пропионовой кислот на желудочную секрецию состоит в том, что они участвуют в глюконеогенезе в печени, что приводит к увеличению концентрации глюкозы в крови.

ВСТУП

У третю, кишечну, фазу шлункової секреції завершується гідроліз і всмоктування основних поживних речовин: білків, жирів і вуглеводів. Ці процеси проходять у тонкому кишечнику. У багатьох монографіях і посібниках описання кишечної фази обмежується тонким кишечником [7, 8, 28]. Проте і в товстій кишці проходять процеси ферментативного гідролізу речовин вуглеводної природи, відомих під назвою “харчові волокна” (резистентний крохмаль, лігнін, целюлоза (клітковина), геміцелюлоза, пектинові речовини, запасні полісахариди, подібні до інуліну та гуару) [20, 21, 36]. Метаболіти харчових волокон, коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) - оцтова, пропионова, масляна, є фізіологічно актив-

ними речовинами, які впливають на мікро-екологію товстої кишки [25, 37], васкулярну проникність слизової оболонки [31], епітелій товстого кишечника [26, 23], моторику кишечника [18, 19]. Порушення утворення КЛЖК у товстому кишечнику призводить до низки важких захворювань [17, 33], у тому числі і до його канцерогенезу [20, 22, 23]. Проте не виключено, що метаболіти ферментативного гідролізу харчових волокон впливають на шлункову секрецію. На користь цього припущення свідчать літературні дані [2, 6, 16] про гальмівний вплив лактулози на інсулінову шлункову секрецію у собак, яка транзитом проходить через тонкий кишечник і лише в товстому кишечнику під впливом ферментів лактобацил і біфідобактерій [15, 37] вона піддається ферментативному гідролізу з утворенням

© Т.В. Берегова, Т.М. Фалалєєва

КЛЖК і молочної кислоти. В літературі [4, 5, 9] є дані про позитивний ефект лактулози в комплексній та монотерапії виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Описане вище спонукало нас дослідити ефекти та механізм впливу КЛЖК на секреторну функцію шлунка та відповіді на важливе теоретичне питання про участь товстого кишечника в третій, кишечній, фазі секреторного процесу.

Метою роботи було встановити вплив КЛЖК і молочної кислоти на шлункову секрецію.

МЕТОДИКА

Дослідження шлункової секреції у щурів. За умови гострого експерименту на 235 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г досліджували вплив лактулози та її метаболітів, молочної кислоти та КЛЖК, на шлункову секрецію кислоти методом перфузії ізольованого шлунка [24]. Оскільки метаболітами лактулози та харчових волокон є КЛЖК, що утворюються в товстому кишечнику, то лактулоза є вдалою моделлю для вивчення ролі харчових волокон та їх метаболітів, а саме КЛЖК, у регуляції секреторної активності шлунка. Щурів наркотизували уретаном („Sigma Chemical Co”, США) в дозі 1,1 г/кг, (внутрішньоочередивно). Дослідження проведені на двох групах щурів: I – з інтактною нервовою системою, II – щури, яким була виконана операція стовбурової ваготомії.

Вплив лактулози, молочної кислоти та КЛЖК здійснювали на фоні базальної та стимульованої шлункової секреції кислоти у щурів. Секрецію шлунка стимулювали внутрішньоочередивним введенням інсуліну в дозі 1,2 од/кг (Львівський м'ясокомбінат, Україна), гістаміну дигідрохлориду в дозах 3 і 6 мг/кг (Хіміко-фармацевтичне об'єднання „Здоров'я”, Україна), пентагастрину в дозах 0,23 мг/кг (хімфармфабрика „Сані-

тар”, Литва), 0,016 і 0,032 мг/кг („Sigma Chemical Co”, США) та карбахоліну в дозі 0,01 мг/кг (об'єднання „Львівфарм”, Україна). Впродовж усього періоду стимулювальної дії інсуліну (3–4 год), гістаміну (2 год), пентагастрину (2 год) та карбахоліну (2 год) збирали 10-хвилинні проби перфузату.

У зібраних пробах електротитриметрично визначали загальну кислотність перфузату за допомогою іономіра ЭВ-74 [3] з використанням 0,01 N розчину гідроксиду натрію (NaOH). Кількість NaOH, що йшла на титрування перфузату в 10-хвилинній пробі, дорівнювала дебіту соляної кислоти в титраційних одиницях, що виділялася в шлунку за даний період часу.

Лактулозу (4-О-β-галактопіранозил-D-фруктофураноза) („Inalco S.p.a.”, Італія) вводили ректально в дозах 400 та 800 мг/кг. Метаболіти лактулози у вигляді натрієвих солей молочної кислоти та КЛЖК вводили ректально за 10 хв до введення стимулятора в дозах: ацетат натрію – 336 мг/кг, лактат натрію – 144 мг/кг, пропіонат натрію – 84 мг/кг і бутират натрію – 36 мг/кг.

Дослідження шлункової секреції у собак. Дослідження проводили в умовах хронічного експерименту на 2 безпородних собаках масою 16 і 18 кг, яким були накладені фістули на фундальний відділ шлунка та дванадцятипалу кишку, на 6–8 см дистальніше від пілоричного сфінктера, за методом Басова і Павлова. Всі оперативні втручання виконували під загальним знеболенням з використанням нембуталу (35 мг/кг, внутрішньовенно). Накладання фістул на шлунок і дванадцятипалу кишку, а також передопераційну підготовку та післяопераційний догляд за тваринами здійснювали за схемами, описаними в посібнику Шалімовим та співавт. [10]. Експерименти проводили вранці натщесерце, при відсутності базальної секреції. Секрецію стимулювали підшкірним введенням гістаміну дигідрохлориду в

дозі 0,05 мг/кг (Хіміко-фармацевтичне об'єднання „Здоров'я”, Україна) та інсуліну (0,5 од/кг) (Львівський м'ясокомбінат, Україна). Протягом стимулювальної дії гістаміну (1,5 год) та інсуліну (4 год) у 30-хвилинних пробах визначали інтенсивність секреторного процесу за об'ємом виділеного шлункового соку, автоелектротитрометрично визначали кислотність [3] у титраційних одиницях і концентрацію пепсину за Хантом [27]. Після цього вираховували об'єм шлункового соку, що виділився за весь період досліду, дебіт кислоти та пепсину в кожній пробі та за весь період досліду. За 2 год до введення гістаміну та за 1,5 год до введення інсуліну собакам внутрішньодуоденально вводили препарат нормазе („Inalco S.p.a.”, Італія), який являє собою водний розчин лактулози (66,7 %) з розрахунку 1,8 г/кг.

Дослідження концентрації глюкози в крові. Дослідження проведені в умовах хронічного експерименту на 20 та в умовах гострого експерименту на 69 білих нелінійних шурах-самцях масою 180–250 г. За добу до експерименту тварини не отримували їжі, але мали вільний доступ до води. Концентрацію глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра Еліте 2000 („Bayer”, Японія) до та через 30 хв після ректального введення лактулози (400 та 800 мг/кг) і через 10 хв - пропіонату натрію (84 мг/кг), лактату натрію (144 мг/кг), ацетату натрію (336 мг/кг), бутирату натрію (36 мг/кг).

Одержані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою тесту W Шапіро-Уїлксона. По-

рівняння вибірок проводилося за допомогою критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив лактулози на шлункову секрецію. Дослідження були розпочаті з вивчення впливу лактулози на базальну секрецію кислоти в шлунку шурів. Встановлено, що лактулоза в дозах 400 та 800 мг/кг зменшувала дебіт соляної кислоти протягом 50 хв досліду на 40 % ($P < 0,001$, $n=14$) та 41 % ($P < 0,05$, $n=18$) відповідно (рис. 1). Приблизно у 10 % досліджуваних шурів спостерігався підвищена концентрація базальної шлункової секреції. В зв'язку з тим, що гіперсекреція соляної кислоти є одним із головних факторів агресії, який лежить в основі патогенезу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, шурів з гіперсекреторним станом шлункової секреції ми виділили в окрему групу та повторили на них дослідження впливу лактулози на шлункову секрецію кислоти. Встановлено, що у даній групі шурів лактулоза в дозі 400 мг/кг зменшувала дебіт кислоти за 50 хв

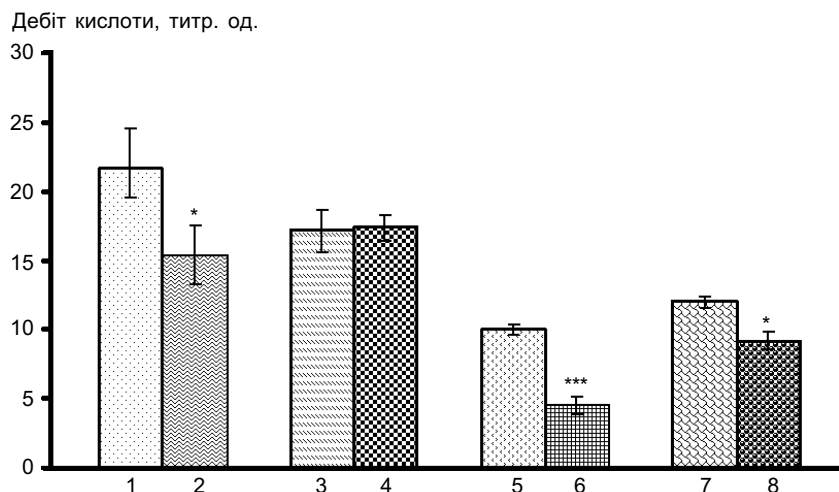


Рис. 1. Вплив лактулози (800 мг/кг, ректально) на дебіт кислоти стимульованої шлункової секреції у шурів: 1 – інсулін (1,2 од/кг); 2 – інсулін і лактулоза; 3 – карбахолін (0,01 мг/кг); 4 – карбахолін і лактулоза; 5 – пентагастрин (0,23 мг/кг); 6 – пентагастрин і лактулоза; 7 – гістамін (3 мг/кг); 8 – гістамін і лактулоза; * $P < 0,05$; *** $P < 0,001$ у порівнянні з контролем ($n=10$)

на 44,5 % ($P < 0,001$, $n=14$). Тобто ефект пригнічення базальної секреції соляної кислоти лактулозою не залежав від вихідного рівня секреції.

З метою перевірки, чи розтягнення кишки введеним об'ємом лактулози спричиняє подразнення механорецепторів та виникнення гальмівного коло-гастрального рефлексу, була проведена серія дослідів ($n=10$), в яких ректально вводили фізіологічний розчин в об'ємі 1,6 мл/кг. Цей об'єм дорівнював об'єму лактулози, розрахованому на дану масу щура. Показано, що фізіологічний розчин об'ємом 1,6 мл/кг не впливав на секрецію кислоти в шлунку. Таким чином, встановлено відсутність впливу механічного подразнення даного об'єму речовини на рецепторний апарат слизової оболонки товстого кишечника.

Введення лактулози (800 мг/кг) на фоні стимульованої інсуліном шлункової секреції призводило до зменшення виділення кислоти з шлунковим соком на 32 % ($P < 0,05$, $n=20$). Враховуючи механізм стимулювальної дії інсуліну на шлункову секрецію, можна припустити, що КЛЖК, які утворюються при гідролізі лактулози (вона сама не всмоктується) впливають або на глюкосенситивну ділянку гіпоталамуса, або на ядра блукаючих нервів, або на рецепторний апарат паріетальних клітин. Тому в наступній серії досліджень ми з'ясували, чи реалізує лактулоза свій гальмівний вплив на

кислотність шлункової секреції за допомогою периферичних механізмів. Використані периферичні стимулятори шлункової секреції карбахолін, гістамін та пентагастрин. У результаті досліджень встановлено, що лактулоза (800 мг/кг) не впливала на шлункову секрецію, стимульовану карбахоліном ($P > 0,05$, $n=20$). Проте в цій дозі вона достовірно зменшувала дебіт кислоти шлункової секреції, стимульованої пентагастрином, на 55 % ($P < 0,001$, $n=20$), а стимульованої гістаміном – на 24 % ($P < 0,05$, $n=20$; див. рис. 1).

З метою перевірки видоспецифічності ефекту лактулози на шлункову секрецію, ми дослідили її вплив на шлункову секрецію у собак, стимульовану інсуліном і гістаміном. Препарат нормазе зменшував інтенсивність інсулінової шлункової секреції на 52,6 % ($P < 0,01$, $n=16$), дебіт кислоти виділеного соку – на 52,2 % ($P < 0,01$, $n=16$), дебіт пепсину – на 50,5 % ($P < 0,01$, $n=16$). Лактулоза гальмувала інтенсивність гістамінової шлункової секреції на 52,6 % ($P < 0,001$, $n=19$), дебіту кислоти виділеного соку – на 45,6 % ($P < 0,01$, $n=19$) та дебіту пепсину – на 52,8 % ($P < 0,05$, $n=19$; таблиця). Таким чином, вплив лактулози на шлункову секрецію не є видоспецифічним.

Дослідження механізму гальмівного впливу лактулози на секреторну активність шлунка. Аналізуючи механізм дії лактулози на шлункову секрецію, ми порівняли одер-

Вплив нормазе на шлункову секрецію у собак, стимульовану інсуліном і гістаміном ($M \pm m$)

Показники шлункової секреції	Інсулін	Інсулін і нормазе	Гістамін	Гістамін і Нормазе
Об'єм соку, мл	246,75±25,98 (n=8)*	116,92±14,1* (n=8)	127,45±3,53 (n=11)	60,33±7,86*** (n=8)
Дебіт кислоти, ммоль	35,65±4,25 (n=8)	17,03±2,30** (n=8)	18,27±1,59 (n=11)	9,94±1,44** (n=8)
Дебіт пепсину, мг	86,84±11,25 (n=8)	42,96±7,78** (n=8)	12,96±2,25 (n=11)	6,12±1,47* (n=8)

Примітка: n – кількість дослідів у серії експериментів; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ у порівнянні з контролем.

жані ефекти лактулози з ефектами інших речовин, механізм дії яких відомий. Виявилося, що дофамін [1], γ -аміномасляна кислота [34], кальцитонінгензв'язаний пептид [35], кортикотропін-релізінг фактор [35], нейротензин [32] і гіперглікемія [29] впливають на шлункову секрецію аналогічно лактулозі: гальмують інсулінову, гістамінову і, особливо, пентагастрінову секрецію кислоти та не впливають на секрецію, стимульовану карбахоліном. Також встановлено, що вказані речовини та гіперглікемія зменшують тонічну холінергічну активність блукаючих нервів. Такий механізм впливу на секреторну функцію шлунка названо центральним гальмуванням шлункової секреції. Ми припустили, що і вплив лактулози на шлункову секрецію реалізується через центральне гальмування шлункової секреції. Але оскільки лактулоза не всмоктується, то спричинити зменшення тонічної холінергічної активності блукаючих нервів можуть лише її метаболіти після всмоктування в кров. Дійсно, за даними літератури молочна кислота [14] та пропіонова кислота [11, 13] є субстратом для глюконеогенезу в печінці, в результаті чого виникає

гіперглікемія, яка, як відомо, є одним з чинників центрального гальмування шлункової секреції за участю блукаючих нервів. Тому в наступних серіях експериментів ми перевіряли своє припущення. Для цього слід було насамперед дослідити вплив лактулози на шлункову секрецію у щурів за умови повної парасимпатичної денервації шлунка, а також встановити концентрацію глюкози в крові до і після ваготомії.

Установлено, що через 30 хв після введення лактулози (800 мг/кг) концентрація глюкози в крові у неоперованих щурів з інтактною нервовою системою збільшувалася з $3,38 \pm 0,27$ до $5,10$ ммоль/л $\pm 0,22$ ммоль/л, або на 51 % ($P < 0,001$) у порівнянні з вихідним значенням та на 34 % ($P < 0,001$) у порівнянні з відповідною пробою в контролі ($3,78$ ммоль/л $\pm 0,16$ ммоль/л). На 60 хв після введення лактулози спостерігалось максимальне підвищення концентрації глюкози в крові до $5,90$ ммоль/л $\pm 0,19$ ммоль/л, або на 75 % ($P < 0,001$) щодо вихідного рівня та на 65 % ($P < 0,001$) у порівнянні з відповідною пробою в контролі ($3,58$ ммоль/л $\pm 0,09$ ммоль/л; рис. 2, а). У щурів, які перебували під уретановим наркозом, через 30 хв після введення

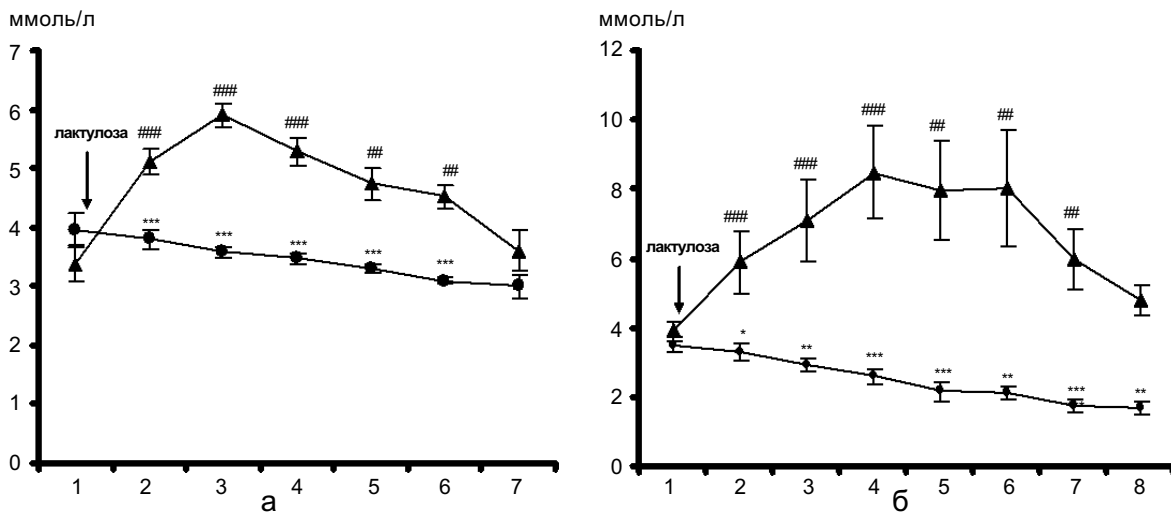


Рис. 2. Вплив лактулози 800 мг/кг (а) та 400 мг/кг (б) на концентрацію глюкози в крові за 30-хвилинні проміжки часу ненаркотизованих (а) та наркотизованих (б) щурів з інтактною нервовою системою: 1 – контроль, 2 – лактулоза; * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ у порівнянні з контролем; # $P < 0,05$, ## $P < 0,01$, ### $P < 0,001$ у порівнянні з вихідною концентрацією глюкози в крові

лактозу (400 мг/кг) концентрація глюкози в крові збільшувалася з $3,90 \pm 0,28$ до $5,80$ ммоль/л $\pm 0,88$ ммоль/л або на 49 % ($P < 0,05$) щодо вихідного рівня та на 71 % ($P < 0,05$) у порівнянні з відповідною пробою в контролі ($3,31$ ммоль/л $\pm 0,11$ ммоль/л). Максимальне збільшення концентрації глюкози в крові спостерігалось через 90 хв після введення лактулози і становило $8,48$ ммоль/л $\pm 1,33$ ммоль/л або на 117 % ($P < 0,01$) у порівнянні з вихідним рівнем та на 190 % ($P < 0,001$) у порівнянні з відповідною пробою в контролі ($2,92$ ммоль/л $\pm 0,05$ ммоль/л). Лактулоза підвищувала концентрацію глюкози в крові у ненаркотизованих щурів протягом 2,5 год (див. рис. 2, а) та у наркотизованих щурів – впродовж трьох годин (див. рис. 2, б).

Наступним завданням наших досліджень було вивчення впливу лактулози на пентагастринову та гістамінову шлункову секрецію кислоти в умовах повної парасимпатичної денервації шлунка з паралельним визначенням концентрації глюкози в крові. У щурів з ваготомією лактулоза не впливала на виділення кислоти з шлунковим соком, стимульованим пентагастрином і гістаміном (рис. 3), хоча концентрація глюкози в крові у цих тварин достовірно збільшувалася протягом трьох годин. Таким чином, необхідною умовою реалізації механізму гальмівної дії лактулози на шлункову секрецію є збереження цілісності блукаючих нервів. Таким чином, можна стверджувати, що дія лактулози на шлункову секрецію реалізується через механізм центрального гальмування секреції за участю блукаючих нервів.

Вплив коротколанцюгових жирних кислот на шлункову секрецію та на концентрацію глюкози в крові. Лактат натрію та КЛЖК зменшували дебіт кислоти пентагастринової секреції: пропіонат натрію – на 44 % ($P < 0,0016$),

лактат натрію – на 41 % ($P < 0,001$), ацетат натрію – на 25 % ($P < 0,05$), бутират натрію – на 31 % ($P < 0,001$) (рис. 4).

Щодо впливу пропіонату на утворення глюкози в печінці літературні дані суперечливі. Пропіонат у печінці є субстратом для утворення глюкози за допомогою глюконеогенезу. Так, на здорових добровольцях показано [12], що ректальне введення пропіонату стимулює глюконеогенез у печінці. На ізольованих гепатоцитах щурів [11, 13], жуйних [11, 14] було встановлено, що пропіонат вірогідно підвищує продукцію глюкози за допомогою глюконеогенезу. На думку інших дослідників, пропіонат не впливає на утворення глюкози в печінці у людей [12, 30] та щурів [13]. У наших дослідженнях установлено, що через 10 хв після введення пропіонату натрію концентрація глюкози в крові збільшувалася з $4,44 \pm 0,18$ до $6,03$ ммоль/л $\pm 0,55$ ммоль/л, що становило 35 % ($P < 0,05$). Найсуттєвіше збільшення концентрації глюкози в крові спостерігалось через 40 хв після введення пропіонату натрію, яка становила $9,21$ ммоль/л $\pm 0,34$ ммоль/л, що було на 107 % ($P < 0,001$) більше у порівнянні з вихідним рівнем. Таким чином, наші результати уз-

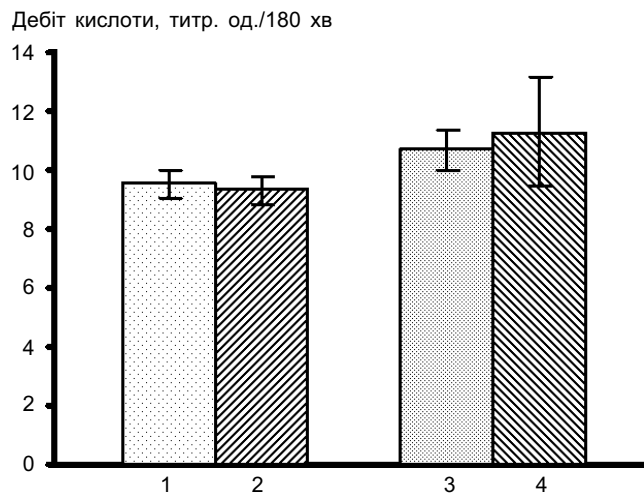


Рис. 3. Вплив лактулози (800 мг/кг) на стимульовану шлункову секрецію кислоти у щурів після стовбурової ваготомії: 1 - пентагастрин (0,032 мг/кг); 2 - пентагастрин і лактулоза; 3 - гістамін (6 мг/кг); 4 - гістамін і лактулоза

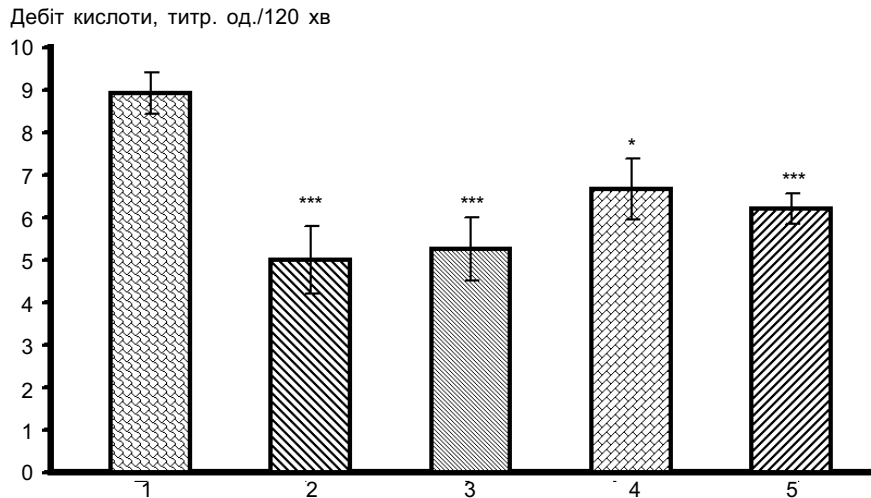


Рис. 4. Вплив пропіонату натрію (84 мг/кг), лактату натрію (144 мг/кг), ацетату натрію (336 мг/кг), бутирату натрію (36 мг/кг) на стимульовану пентагастрином (0,016 мг/кг) шлункову секрецію кислоти у щурів з інтактною нервовою системою: 1 – пентагастрин; 2 – пентагастрин і пропіонат натрію; 3 – пентагастрин і лактат натрію; 4 – пентагастрин і ацетат натрію; 5 – пентагастрин і бутират натрію; * P<0,05; *** P<0,001 у порівнянні з контролем

годжуються з даними тих авторів, які стверджують, що пропіонат стимулює глюконеогенез у печінці [11, 13, 14].

Введення лактату натрію також збільшувало концентрацію глюкози в крові (рис. 5). Концентрація глюкози в крові після введення як пропіонату натрію, так і лактату натрію відновлювалася через 2 год до вихідної.

Установлено, що ацетат та бутират натрію не впливали на концентрацію глюкози в крові. Таким чином, усі КЛЖК і лактат натрію пригнічували секрецію соляної кислоти в шлунку щурів, стимульовану пентагастрином. Проте, лише пропіонат натрію і лактат натрію збільшували концентрацію глюкози в крові, а гіперглікемія, як відомо [29], призводить до

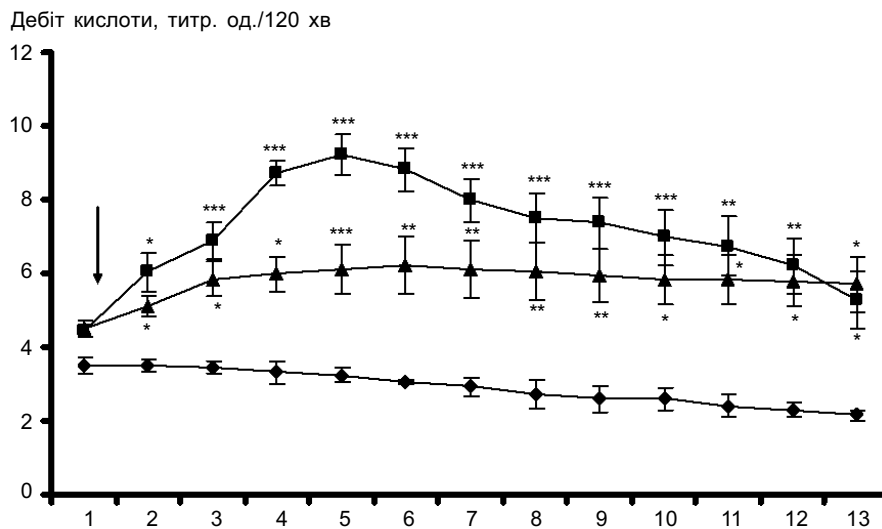


Рис. 5. Вплив пропіонату натрію (84 мг/кг) та лактату натрію (144 мг/кг) на концентрацію глюкози в крові за 10-хвилинні проміжки часу: 1 – контроль, 2 – пропіонат, 3 – лактат; * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001 у порівнянні з контролем; ↓ – введення речовин

гальмування шлункової секреції. Тому одержані нами результати дозволяють стверджувати, що лактулоза гальмує шлункову секрецію через утворення молочної кислоти та КЛЖК у товстому кишечнику. Дві з них – пропіонова та молочна, як нами показано, збільшують концентрацію глюкози в крові, а дві – оцтова і масляна – гальмують секрецію за невідомим механізмом.

Стосовно міркувань щодо механізму дії оцтової та масляної кислот на шлункову секрецію в нагоді нам стали дані літератури. Показано [18, 19], що КЛЖК вивільнюють з кишечника пептид YY, який, як відомо [38], зменшує виділення соляної кислоти в шлунку.

Результати нашої роботи розширюють знання щодо третьої фази шлункової секреції, а саме: в природних умовах травлення гальмування шлункової секреції в кишкову фазу секреторного процесу завершується після гідролізу харчових волокон в товстому кишечнику та утворення КЛЖК, які і сприяють зменшенню секреції в шлунку. Механізм гальмівного впливу метаболітів харчових волокон і лактулози на шлункову секрецію полягає в центральному гальмуванні секреторної активності шлунка за участю блукаючих нервів. Пропіонова та молочна кислоти є субстратом для глюконеогенезу в печінці, в результаті чого гіперглікемія, яка виникає, зменшує тонічну активність блукаючих нервів, що проявляється у гальмуванні базальної, інсулінової, пентагастринової, гістамінової секреції кислоти та у відсутності впливу на карбахолінову шлункову секрецію. Біологічна доцільність цього явища полягає у пригніченні кислотності шлункового соку у міжтравний період, що попереджує базальну гіперсекрецію соляної кислоти.

Отримані результати щодо гальмівного впливу лактулози на шлункову секрецію є надзвичайно важливими для профілактики гострих виразок, при яких не тільки виникає

парез шлунка, але і спостерігається підвищена секреція соляної кислоти в ньому. Слід зазначити, що збільшення концентрації глюкози в крові під впливом лактулози, свідчить про необхідність обережного її застосування у хворих на цукровий діабет та у хворих з гіпосекреторними станами. Це ж стосується різноманітних продуктів (йогурт “Лактонія”, кефіри тощо), до складу яких входить лактулоза.

T.V. Beregova, T.M. Falalyeyeva

THE ROLE OF SHORT CHAIN FATTY ACIDS AND LACTIC ACID IN REGULATION OF GASTRIC SECRETION

The investigation was carried out in acute experiments by means of isolated stomach perfusion by Ghosh and Shild and in chronic experiments in dogs with fistula of the stomach and duodenum. In rats with intact nervous system lactulose as the source of short chain fatty acids (SCFAs) diminished basal and stimulated by insulin, pentagastrin and histamine gastric acid secretion. By contrast it did not influence carbachol gastric acid secretion. In dogs with intact nervous system lactulose also suppressed the intensity, debit of acid and pepsin of gastric juice stimulated by insulin and histamine. It suggests that the effect of lactulose does not dependent on kinds of animals. Truncal vagotomy removed the inhibitory action of lactulose on pentagastrin and histamine gastric acid secretion in rats. SCFAs and lactic acid suppressed pentagastrin gastric acid secretion in rats. Lactulose, propionate potassium, lactate potassium enhanced the blood glucose level. Truncal vagotomy did not influence the increase of the blood glucose level evoked by lactulose. It is concluded that SCFAs decreases gastric secretion in the third intestinal phase through central inhibition. The mechanism of inhibitory action of lactic and propionic acids depends on their role in the liver gluconeogenesis which leads to increase of the blood glucose level. Hyperglycemia as it is known suppress gastric secretion through diminishing of neural cholinergic activity of nerves vagus.

Kyiv National Shevchenko University, Pharmacology department

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берегова Т.В. Роль блукаючих нервів в центральному гальмуванні шлункової секреції: Автореф. дис. ... д-ра біол. наук – К., 2001. – 35 с.
2. Гройсман С.Д., Береговая Т.В., Черпак Б.Д. Новые аспекты возможного использования нормазе // Материалы симпозиума “Применение нормазе в клинике внутренних болезней”. – К., 1993. – С.1–6.

3. Гройсман С.Д., Губкин В.А., Береговая Т.В. Полуавтоматическая электротитрометрическая установка для титрования желудочного сока // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С.66–67.
4. Губська О.Ю. Застосування лактулози у комплексній терапії виразкової хвороби із супутніми хронічними захворюваннями печінки // Фармакол. вісн. – 1996. – № 5. – С.22–23.
5. Зайцева Е.И., Аксенов О.С., Миргородская Л.Н., Молчанов В.В. Новые аспекты клинического применения препарата нормазе. – В кн.: Спорные, противоречивые и не решенные вопросы в гастроэнтерологии. Обоснование клинического использования препарата нормазе: Тез докл. – Смоленск-Москва, 1993. – С.469–476.
6. Кухарский В.М., Береговая Т.В., Харченко Н.М., Гройсман С.Д. О механизме противоязвенного действия нормазе // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – № 4. – С.236–239.
7. Матросова Е.М., Беркос О.В., Самохвалов В.И. О кишечной фазе желудочной секреции // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1973. – № 7. – С.1064–1073.
8. Склярів О.Я., Косий Є.Р., Склярів Є.Я. Фізіологічні та клінічні основи гастроентерології. – Львів: Навч.-вироб. майстерні Львів. поліграф. технікуму, 1997. – 335 с.
9. Передерій В.Г., Миронова К.О., Бичкова Н.Г. та ін. Вивчення терапевтичної дії нормазе у хворих на виразкову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки з супутніми колодискінезіями. – У кн.: Матеріали першого національного з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології". – Полтава, 1995. – С.127–128.
10. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
11. Aiello R.J., Armentano L.E. Effect of volatile fatty acids on propionate metabolism and gluconeogenesis in caprine hepatocytes // J. Dairy Sci. – 1987. – **70**, № 12. – P.2504–2510.
12. Alamowitch C., Boillot J., Boussairi A. Lack of effect of an acute ileal perfusion of short-chain fatty acids on glucose metabolism in healthy men // Amer. J. Physiol. – 1996. – **71**. – P.199–204.
13. Anderson J.W., Bridges S.R. Short-chain fatty acids fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1984. – **177**, № 2. – P.372–376.
14. Armentano L.E. Ruminant hepatic metabolism of volatile fatty acids, lactate and pyruvate // J. Nutr. – 1992. – **122**, № 3. – P.838–842.
15. Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – **32**. – P.41–44.
16. Beregova T.V., Kucharskij V.M., Mirgorodskaya L.N. et al. The short chain fatty acids the possible cause of lactulose antiulcer action // Dig. Dis. Sci. – 1997. – **42**, № 1. – P.206.
17. Campieri M., Gionchetti P. Bacteria as the cause of ulcerative colitis // Gut. – 2001. – **48**. – P.132–135.
18. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – **222**. – P.58–61.
19. Cuche G., Cuber J.C., Malbert C.H. Ileal short chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2000. – **279**. – P.925–930.
20. Cummings J.H., Bingham S.A., Heaton K.W. et al. Fecal weight, colon cancer risk, and dietary intake of nonstarch polysaccharides (dietary fiber) // Gastroenterology. – 1992. – **103**. – P.1783–1789.
21. Cummings J.H., Englist H.N. Measurement of starch fermentation in the human large intestine // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1991. – 69. – P.121–129.
22. Evans R.C., Fear S., Ashby D. et al. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis // Gastroenterology. – 2002. – **122**, № 7 – P.1784–1792.
23. Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A. et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women // N. Engl. J. Med. – 1999. – **340**. – P.169–176.
24. Ghosh M.H., Shild H.O. Continuous recording of acid gastric secretion in the rat // Br. J. Pharmac. Chemother. – 1958. – **13**. – P.54–61.
25. Gibson G.R., Fuller R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use // J. Nutr. – 2000. – **130**. – P.391–395.
26. Hara I., Miyake H., Hara S. et al. Sodium butyrate induces apoptosis in human renal cell carcinoma cells and synergistically enhances their sensitivity to anti-fas-mediated cytotoxicity // Int. J. Oncol. – 2000. – **17**, № 6. – P.1213–1218.
27. Hunt G.N. Method for estimating peptic activity in gastric contents // Biochem. J. – 1948. – **42**. – P.104–109.
28. Johnson L.R., Grossman M.I. Jacobson E.D., Schultz S.G. Physiology of gastrointestinal tract. – New York: Raven Press, 1981. – 1492 p.
29. Lam W.F., Masclee A.A.M., Muller E.S.M. et al. Effect of hyperglycemia on gastric acid secretion during the gastric phase of digestion // Amer. J. Physiol. – 1997. – **272**. – P.1116–1121.
30. Laurent C., Simoneau C., Marks et al. Effect of acetate and propionate on fasting hepatic glucose production in humans // Eur. J. Clin. Nutr. – 1995. – **49**, № 7. – P.484–491.
31. Mortensen F.V., Nielsen H., Mulvany M.J., Hessov I. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries // Gut. – 1990. – **31**. – P.1391–1394.
32. Olsen P.S., Pedersen J.H., Kirkegaard P. et al. Neurotensin induced inhibition of gastric acid secretion in duodenal ulcer

- patients before and after parietal cell vagotomy // Gut. – 1984. – **25**, № 5. – P. 481–484.
33. Scheppach W., Christl S.U., Bartram H.P., Richter F., Kasper H. Effect of short-chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – **32** – P.53–57.
34. Schubert M.L. Gastric secretion // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2002. – **18**, № 16. – P.639–649.
35. Tache Y., Raybould H., Wei J.Y. Central and peripheral actions of calcitonin gene-related peptide on gastric secretory and motor function // Adv. Exp. Med. Biol. – 1991. – **298**. – P.183–198.
36. Topping D.L., Clifton P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides // Physiol. Rev. – 2001. – **81**, № 3. – P.1031–1064.
37. Tuohy K.M., Zimer C.J., Klinder A. et al. A human volunteer study to determine the prebiotic effect of lactulose powder on human colonic microbiota // Microb. Ecol. Health and Dis. – 2002. – **14**. – P.165–173.
38. Zai H., Haga N., Fujino M.A., Itoh Z. Effect of peptide YY on gastric motor and secretory activity in vagally innervated and denervated corpus pouch dogs // Regul. Pept. – 1996. – **61**, № 3 – P.181–188.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка

Матеріал надійшов до редакції 07.04.2005