

ВЛИЯНИЕ АНТАЦИДНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ГАСТРИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И РИСК РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

И. Н. Корсаков — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, заведующий лабораторией новых хирургических технологий центра хирургии и трансплантологии, кандидат медицинских наук; **С. Э. Восканян** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, руководитель центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкологии, эндоскопии и хирургической патологии Института последипломного профессионального образования, доктор медицинских наук; **Е. В. Найденов** — ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, центр хирургии и трансплантологии, врач-хирург хирургического отделения, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий центра хирургии и трансплантологии, кандидат медицинских наук.

INFLUENCE OF ANTACIDS OPERATIONS AT HISTAMINE CONCENTRATION IN PLASMA AND THE RISK OF MALIGNANCIES OF THE COLON

I. N. Korsakov — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Surgery and Transplantology Center, Laboratory of New Surgical Technologies, Head, Candidate of Medical Sciences; **S. E. Voskanyan** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Surgery and Transplantology Center, Head, Doctor of Medical Sciences; **E. V. Naydenov** — Federal Medical and Biophysical Center n.a. A. I. Burnazyan, Surgery and Transplantology Center, Department of Surgery, Surgeon, Laboratory of New Surgical Technologies, Senior Researcher, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 8.12.2015 г.

Дата принятия в печать — 18.12.2015 г.

Корсаков И. Н., Восканян С. Э., Найденов Е. В. Влияние антацидных операций на концентрацию гастрин в плазме крови и риск развития злокачественных новообразований толстой кишки. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (4): 659–662.

Цель: выявление связи антацидных операций и злокачественных новообразований органов пищеварительной системы. **Материал и методы.** Исследование проведено на 72 крысах линии Wistar: изучалось влияние стволовой ваготомии, дистальной резекции 2/3 желудка и антрумэктомии на концентрацию гастрин в плазме крови, а также влияние внутрибрюшинного введения азоксиметана на частоту развития злокачественных новообразований толстой кишки. **Результаты.** Установлено повышение плазменной концентрации гастрин в послеоперационном периоде стволовой ваготомии, установлено некоторое снижение его концентрации после начального пика с дальнейшей стабилизацией. Выявлено снижение концентрации гастрин в результате дистальной резекции желудка до значений, близких к нулю, с последующим незначительным ее повышением и дальнейшей стабилизацией. Определено, что у животных, подвергнутых выполнению стволовой ваготомии в сочетании с индукцией опухолевого роста путем введения химического канцерогена азоксиметана, частота развития новообразований толстой кишки была статистически значимо выше, чем у животных, подвергнутых только введению азоксиметана. Частота развития опухолей у животных, подвергнутых резекции 2/3 желудка, отличалась статистически незначимо от этого параметра у животных контрольной группы. **Заключение.** Вагусная денервация брюшной полости вызывает значительное стойкое повышение концентрации гастрин в плазме крови. Резекция дистальных отделов желудка вызывает значительное снижение продукции гастрин, сменяющееся незначительным его ростом в отдаленном периоде. Стволовая ваготомия повышает риск развития новообразований брюшной полости у крыс.

Ключевые слова: антацидные операции, ваготомия, гастрин, злокачественные новообразования, дистальная резекция желудка.

Korsakov IN, Voskanyan SE, Naydenov EV. Influence of antacids operations at histamine concentration in plasma and the risk of malignancies of the colon. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11 (4): 659–662.

Aim: identify communication between antacid operations and malignant tumors of the digestive system. **Material and methods.** The study was conducted on the 72 Wistar rats. The effect of the stem vagotomy and resection of the distal 2/3 of the stomach and antrumectomy to the concentration of gastrin in plasma were investigated. The effect of intraperitoneal injection of the azoximetan on the incidence of malignant tumors of the colon was investigated. **Results.** Increase of the plasma concentration of the gastrin in the postoperative period after stem vagotomy was found. Reduction of the concentration of the gastrin after distal gastrectomy to values close to zero with slight its rise and subsequent stabilization was found. The incidence of colon tumors in animals after stem vagotomy in conjunction with intraperitoneal injection of the chemical carcinogen azoximetan was higher compared to the animals after isolated

injection of the azoximetan. The incidence of tumors in animals after resection of the distal 2/3 of the stomach differed not statistically significant from control animals. *Conclusion.* Vagal denervation of the abdominal cavity leads for significant increase of the concentration of the histamine of the blood plasma. Resection of the 2/3 distal stomach causes a significant reduction in the production of the gastrin. Truncal vagotomy increases the risk of neoplazms of the peritoneal cavity in the rats.

Key words: antacids operations, vagotomy, gastrin, malignant neoplasms, distal gastrectomy.

Введение. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварительной системы. Несмотря на значительные успехи последних лет в консервативной терапии язвенной болезни, частота развития ее осложненных форм, требующих хирургического лечения, остается достаточно высокой. До настоящего времени широкое распространение сохраняет практика выполнения антацидных операций при хирургическом лечении осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [1, 2].

Известно, что фармакологическое подавление секреторной активности желудка вызывает повышение продукции гастрина [3] и плазменной концентрации гастрина у больных ахлоргидрией [4].

Гастрин — один из первых открытых кишечных гормонов — играет ключевую роль в регуляции желудочной секреции и пролиферации эпителия желудочной слизистой [5]. «Зрелые» формы гастрина, а также незначительные количества их предшественников секретируются G-клетками антрального отдела желудка и, в меньшей степени, двенадцатиперстной кишки (ДПК) [5]. «Зрелые» гастрины, стимулируя рилизинг гистамина ECL клетками дна желудка, усиливают секрецию кислоты париетальными клетками желудка [6]. Снижение pH желудочного содержимого стимулирует секрецию соматостатина D клетками, который, в свою очередь, подавляет продукцию гистамина и, действуя непосредственно на париетальные клетки, продуцирует кислоты [7].

Показана способность гастрина стимулировать пролиферацию эпителия желудка. В частности, гастрин стимулирует пролиферацию ECL клеток, а также шеечных клеток, которые дифференцируются в париетальные клетки. Гипергастринемия, обусловленная подавлением кислотопродуцирующей функции желудка (H₂-блокаторами или блокаторами протонной помпы), вызывает повышение пролиферативной активности ECL клеток, которые, в свою очередь, повышают пролиферативную активность других клеток желудочной слизистой, в том числе путем секреции факторов роста [8]. У больных с гипергастринемией обнаружена большая, по сравнению с нормальной, толщина желудочной и толстокишечной слизистой, а также большая масса париетальных и ECL клеток [4]. Была показана способность гастрина тормозить апоптоз [9] и стимулировать миграцию эпителиальных клеток [9, 10].

Способность гастрина повышать риск развития злокачественных новообразований желудка, поджелудочной железы и толстой кишки убедительно показана в экспериментальных исследованиях. Кроме того, имеются указания на то, что «незрелые предшественники» гастрина могут оказывать более сильное пролиферативное действие на эпителий желудочно-кишечного тракта [11].

Таким образом, имеются основания для предположения о возможном повышении активности антральных гормонпродуцирующих структур вследствие хирургического перманентного подавления секреции желудочной кислоты путем выполнения различных вариантов ваготомии, которое, вследствие повышения плазменной концентрации гастрина и его предшественников, потенциально способно увеличить риск развития злокачественных новообразований органов брюшной полости. С другой стороны, выполнение оперативных вмешательств, направленных на удаление гормонпродуцирующего антрального отдела желудка, таких как дистальная резекция желудка или антрумэктомию, напротив, приведет к существенному снижению плазменной концентрации гастрина, являющегося важным пролиферативным фактором, что может вызвать развитие дегенеративных процессов в эпителиальных тканях органов пищеварительной системы и, таким образом, также способствовать развитию злокачественных новообразований.

Цель: выявление связи антацидных операций и злокачественных новообразований органов пищеварительной системы.

Материал и методы. Исследование проведено на 72 крысах линии Wistar. Изучалось влияние стволовой ваготомии, дистальной резекции 2/3 желудка и антрумэктомии на концентрацию гастрина в плазме крови, а также влияния внутрибрюшинного введения азоксиметана на частоту развития злокачественных новообразований толстой кишки.

Животные были разбиты на три серии:

серия 1 — изучение влияния подавления желудочной секреции на концентрацию гастрина в плазме крови (29 животных);

группа 1.1 (контрольная) — изучение влияния «ложной» операции на концентрацию гастрина в плазме крови (5 животных);

группа 1.2 — изучение влияния стволовой ваготомии на концентрацию гастрина в плазме крови (8 животных);

группа 1.3 — изучение влияния дистальной резекции 2/3 желудка на концентрацию гастрина в плазме (7 животных);

группа 1.4 — изучение влияния дистальной резекции 1/3 желудка (антрумэктомии) на концентрацию гастрина в плазме крови (9 животных);

серия 2 — адаптация экспериментального способа индукции опухолевого роста для нужд исследования (21 животное);

серия 3 — изучение влияния антацидных операций на выраженность злокачественного роста, индуцированного химическим канцерогеном (23 животных);

группа 3.1 — изучение влияния дистальной резекции 2/3 желудка на выраженность злокачественного роста, индуцированного внутрибрюшинным введением азоксиметана (11 животных);

группа 3.2 — изучение влияния стволовой ваготомии на выраженность злокачественного роста, инду-

Ответственный автор — Найденев Евгений Владимирович
Тел.: +7 (905) 789-79-25
E-mail: e.v.naydenov@mail.ru

цированного внутрибрюшинным введением азоксиметана (12 животных).

Все вмешательства выполнялись под общей анестезией золетиллом, доступ к органам верхнего этажа брюшной полости во всех случаях обеспечивался срединной лапаротомией.

Стволовая ваготомия выполнялась путем иссечения участков переднего и заднего стволов блуждающего нерва у пищеводно-желудочного перехода.

Антрумэктомия моделировалась резекцией дистальной 1/3 желудка с пилорусом и завершалась, так же как и дистальная резекция 2/3 желудка, формированием гастродуоденоанастомоза по типу Бильрот-1.

Животные контрольной группы были подвергнуты только лапаротомии.

Концентрация гастрина определялась перед выполнением оперативного вмешательства, через 3, 4, 8, 10 и 15 недель после выполнения вмешательства.

Концентрация гастрина в плазме крови определялась методом ИФА с использованием готового набора (USCN Life Science Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя набора.

Индукция злокачественных новообразований толстой кишки у животных серии 2 осуществлялась подкожным введением раствора азоксиметана (Sigma-Aldrich Co., США) в дозе 12 мг/кг, 8 мг/кг, 6 мг/кг и 4 мг/кг двукратно с интервалом 2 недели или в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно трехкратно. Животные выводились из эксперимента через 16 или 30 недель после первого введения. Наличие новообразований в толстой кишке оценивалось после вскрытия просвета толстой кишки в продольном направлении с использованием пятикратного оптического увеличения.

В серии 3 экспериментов индукция опухолевого роста осуществлялась внутрибрюшинным введением азоксиметана в дозе 10 мг/кг трехкратно. Подавляющее желудочную секрецию вмешательство выполнялось на 7-й день после последнего введения препарата. Животные выводились из эксперимента через 16 недель после первого введения препарата.

Значимость различий между группами оценивалась по χ^2 с поправкой Йетса, критерию Вилкоксона для зависимых групп и по U-критерию Манна — Уитни для независимых. Результаты представлены в виде медианы (межквартильный интервал).

Результаты. Лапаротомия в контрольной группе не приводила к значимому изменению плазменной концентрации гастрина.

Исходная концентрация гастрина в плазме крови животных, подвергнутых стволовой ваготомии, составила 155 (127-198) пг/мл. Стволовая ваготомия приводила к значимому ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с контролем) повышению плазменной концентрации гастрина через 4 (до 241 (214-329) пг/мл) и 6 (до 226 (195-312) пг/мл) недель после выполнения вмешательства, к 10-й неделе исследования концентрация гормона снижалась до 191 (163-254) пг/мл, на 15-й неделе после вмешательства составляла 201 (143-247) пг/мл, не отличалась значимо от предыдущего зарегистрированного значения (рис. 1).

Антрумэктомия и дистальная резекция 2/3 желудка приводили к значимому снижению плазменной концентрации гастрина с 148 (117-184) пг/мл до 18 (0-32) пг/мл для антрумэктомии и до 24 (0-37) пг/мл для дистальной резекции 2/3 желудка на 4-й неделе

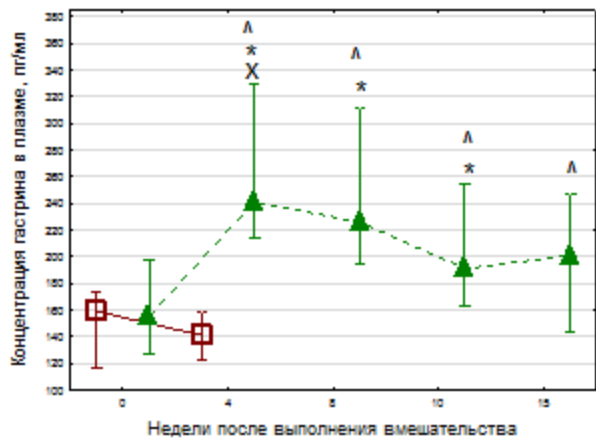


Рис. 1. Динамика концентрации гастрина в плазме крови у животных, подвергнутых стволовой ваготомии: □ — контроль; ▲ — стволовая ваготомия; маркер — медиана; I — межквартильный интервал; * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением; ^ — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона; x — $p < 0,05$ по сравнению с контролем, U-критерий Манна — Уитни

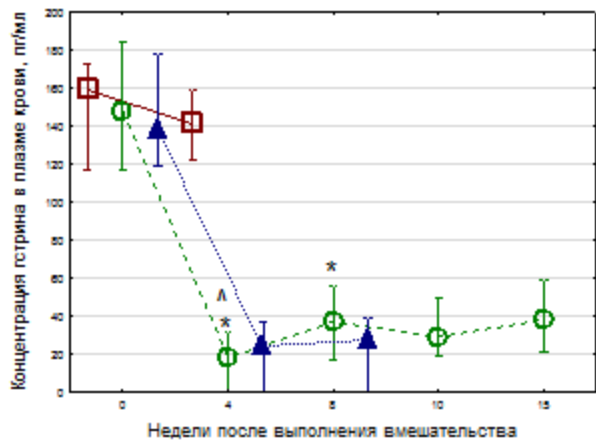


Рис. 2. Динамика концентрации гастрина в плазме крови у животных, подвергнутых дистальной резекции желудка: □ — контроль; ▲ — дистальная резекция 2/3 желудка; ○ — дистальная резекция 1/3 желудка; маркер — медиана; I — межквартильный интервал; * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением; ^ — $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением, критерий Вилкоксона

после вмешательства, на 6-й неделе выявлено некоторое повышение концентрации гормона в плазме крови, статистически значимое для группы животных, подвергнутых антрумэктомии до 37 (17-56) пг/мл, на 10-й и 15-й неделе после вмешательства концентрация гастрина у животных, подвергнутых антрумэктомии, не отличалась существенно от предыдущих значений. Исследование концентрации пептида в плазме крови животных, подвергнутых дистальной резекции 2/3 желудка, на 10-й и 15-й неделе не проводилось (рис. 2).

Стволовая ваготомия значимо повышала частоту развития новообразований толстого кишечника у животных, подвергнутых воздействию азоксиметана, по сравнению с группой животных, подвергнутых только введению канцерогена (таблица).

Не выявлено значимых различий в частоте развития новообразований между группами животных, подвергнутых введению азоксиметана и введению

Влияние антацидных операций на активность неопластического процесса, индуцированного химическими канцерогенами

Группа животных	Количество животных в группе	Количество животных с опухолями	Среднее количество опухолей на животное
Только азоксиметан	8	7 (87,5%)	1,00
Азоксиметан + стволовая ваготомия	12	12 (100%)	1,75*
Азоксиметан + дистальная резекция 2/3 желудка	11	11 (100%)	1,64

Примечание: * — $p < 0,05$, U- критерий Манна — Уитни.

препарата в сочетании с дистальной резекцией 2/3 желудка.

Обсуждение. В исследовании установлено повышение плазменной концентрации гастринина в послеоперационном периоде стволовой ваготомии, выявлено некоторое снижение его концентрации после начального пика с дальнейшей стабилизацией.

Зафиксировано явное снижение концентрации гастринина в результате дистальной резекции желудка до значений, близких к нулю, с последующим незначительным ее повышением и дальнейшей стабилизацией.

Установлено, что у животных, подвергнутых выполнению стволовой ваготомии в сочетании с индукцией опухолевого роста путем введения химического канцерогена азоксиметана, частота развития новообразований толстой кишки была значимо выше, чем у животных, подвергнутых только введению азоксиметана. Частота развития опухолей у животных, подвергнутых резекции 2/3 желудка, отличалась статистически незначимо от животных контрольной группы.

Полученные нами данные подтверждают предположение о влиянии хирургического подавления кислотопродуцирующей функции желудка путем его парасимпатической денервации на риск развития новообразований органов брюшной полости.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований (когортных или случай — контроль), направленных на изучение влияния ваготомий на риск развития новообразований органов брюшной полости с целью определения целесообразности отнесения больных, перенесших подобные оперативные вмешательства, к соответствующей группе риска.

Результаты исследования позволяют пересмотреть существующее мнение о выполнении ваготомий как об относительно безопасных оперативных вмешательствах.

Выводы:

1. Вагусная денервация брюшной полости вызывает значительное стойкое повышение концентрации гастринина в плазме крови.

2. Резекция дистальных отделов желудка вызывает значительное снижение продукции гастринина, сме-

няющееся незначительным его ростом в отдаленном периоде.

3. Стволовая ваготомия повышает риск развития злокачественных новообразований брюшной полости у крыс.

4. Рекомендуется проведение наблюдательных исследований, направленных на выявление влияния антацидных операций на риск развития новообразований брюшной полости.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

- Kuzin NM, Alimov AN. Selective proximal vagotomy with duodenoplasty in the treatment of duodenal stenosis in patients with duodenal ulcer. *Hirurgiya* 1997; (4): 38–43. Russian (Кузин Н.М., Алимов А.Н. Селективная проксимальная ваготомия с дуоденопластикой в лечении дуоденальных стенозов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Хирургия* 1997; (4): 38–43).
- Grinberg AA. Perforated ulcer. In: *Emergency abdominal surgery (a handbook for doctors)*. Moscow: Triada-X, 2000; p. 227–247. Russian (Гринберг А.А. Прободная язва. В кн.: Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей). М.: Триада-Х, 2000; с. 227–247).
- Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10 (6): 543–547.
- Jensen RT. Involvement of cholecystokinin/gastrin-related peptides and their receptors in clinical gastrointestinal disorders. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91 (6): 333–350.
- Korot'ko GF. Gastric digestion. Krasnodar, 2007; 256 p. Russian (Коротко Г.Ф. Желудочное пищеварение. Краснодар, 2007; 256 с.).
- Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Petersen H. Review Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut* 1991; 32 (6): 698–701.
- Johnson LR. *Physiology of the gastrointestinal tract*. [S. L.]: Academic press, 2006; 2004 p.
- Dockray G, Dimaline R, Varro A. Gastrin: old hormone, new functions. *Pflugers Arch* 2005; 449: 344–355.
- Todisco A, Ramamoorthy S, Witham T, et al. Molecular mechanisms for the antiapoptotic action of gastrin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280 (2): 298–307.
- Noble PJ, Wilde G, White MR, et al. Stimulation of gastrin-CCKB receptor promotes migration of gastric AGS cells via multiple paracrine pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284 (1): 75–84.
- Fourmy D, Gigoux V, Reubi JC. Gastrin in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2011; 141 (3): 814–818.