

MII ROVKI, Kecskemét

MII KOKK,<sup>1</sup> Budapest

Semmelweis OTE Kóréletlani Intézet,<sup>2</sup> Budapest

Semmelweis OTE III. Sebészeti Klinika, Szent István Kh.,<sup>3</sup> Budapest

MÁV Kórház és Rendelőintézet, Hepatológiai osztály,<sup>4</sup> Budapest

## Hipokinézia hatása a gyomor mukozális barrierjére patkányban

Pozsgai A., Hideg J.,<sup>1</sup> Szornbath D.,<sup>2</sup> Tóth Erika, Dubecz S.,<sup>3</sup> Gelencsér F.,<sup>1</sup> Rábai K.,<sup>4</sup> Gáti T.<sup>2</sup>

Érkezett: 1991. 10. 26.

**Kulcsszavak:** súlytalan, hipokinézia, gyomor mukozális barrier, transzmukozális potenciál differencia, H<sup>+</sup> rediffúzió

A szerzők egésztest hipokinéziás állapotmodellben vizsgálták a gyomornyálkahártya elváltozások pathomechanizmusát. A két hónapig tartó hipokinéziának kitett patkányokban a 7., 28. és az 56. napon meghatározták a gyomor transzmukozális potenciál differencia (PD) értékét és a H<sup>+</sup> rediffúzió mértékét. Eredményeik szerint a hipokinézia 7. napjától kezdve a PD értéke szignifikánsan kisebb volt a kontroll értéknél, és ezzel párhuzamosan szignifikánsan megnövekedett a mukózába történő H<sup>+</sup> rediffúzió. A hipokinézia időtartamának növekedésével ezek a változások szignifikánsan fokozódtak. A PD értékének csökkenése és a fokozott H<sup>+</sup> rediffúzió a mukozális barrier funkcionális károsodását bizonyítja.

### BEVEZETÉS

Az űrrepülésekre történő felkészítés és az űrutazás során az emberi szervezetet érő sokfajta károsító behatás között a súlytalanság jelentős helyet foglal el. A hosszabb ideig tartó űrutazások tapasztalatai azt mutatják, hogy a súlytalanság sokrétű kedvezőtlen hatást fejt ki a tápcsatormára<sup>13</sup>. Korábbi kísérleteinkben, amelyekben a súlytalanságot az általánosan elfogadott módszer<sup>13</sup> szerint egésztest hipokinéziával modelleztük patkányokon, megfigyeltük, hogy 4 hét alatt az állatok gyomornyálkahártyáján súlyos morfológiai eltérések alakultak ki. A fény és elektromikroszkópos képeken degenerációs jelek, sejthalás és desquamálódó epithel sejtek voltak láthatók<sup>7,9</sup>.

Jelen munkánkban arra kerestünk választ, hogy ezek az elváltozások mennyiben jelentik a gyomor mukóza barrier funkciójának károsodását.

A barrier aktuális állapotának jellemzésére a *transzmukózális potenciál differencia* (PD) értékét<sup>4,5,6,10</sup>, valamint a  $H^+$  gyomor mukózán keresztüli nettó  $H^+$  fluxust, azaz a  $H^+$  redifúzió mértékét határoztuk meg<sup>4,6</sup>.

#### ANYAG ÉS MÓDSZER

Kísérleteinket LATI: CFY törzsből származó 200-220 g induló súlyú hím patkényokon végeztük. Három kísérleti csoportot állítottunk fel. Az állatokat 7, 28 és 56 napig egy speciális ketrecben - kalodában - tartva<sup>13</sup> egésztest hipokinéziának tettük ki. A kontroll állatok a kísérleti csoportokban lévőekkel egy állatsobában voltak, és azonos mennyiségű és minőségű tápot kaptak. Minden állatcsoport vizet ad libitum fogyaszthatott. A hipokinéziás időtartamok lejártakor az állatokat 40 mg/kg dózisu nembutállal (Sigma) elaltattuk.

A *transzmukózális PD mérések*or a gyomor üregében lévő fiziológias sóoldat és az extracelluláris nedvek közötti feszültséget határoztuk meg úgy, hogy 4 M-os KCl-dal telített agar géllal töltött 1 mm belső átmérőjű polietilén kanült vezetünk duodenumon ejtett metszésen keresztül a gyomor üregébe, valamint egy hasonló másikat az előzőleg testeleg (elektromos vezet) kivezetett végén megjelenő feszültséget Radelkis Ag/AgCl segédelektrodákkal vittük tovább a 10<sup>12</sup> Ohm-nál nagyobb bemenő ellenállású Radelkis mérő és KUTESZ regisztráló berendezésre. A kitérések nagyságát - a PD-t - bemeneti rövidzár alatti vonalhoz viszonyítva olvastuk le. A regisztrátumon megjelenő görbéket standard feszültséggel hitelesítettük.

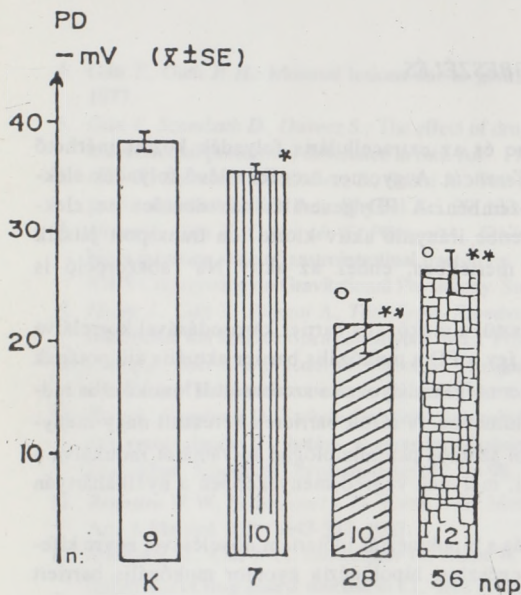
A  $H^+$  mukózába történő redifúziójának meghatározása in situ, a PD mérés után történt. A  $H^+$  szekréció gátlására mindkét oldalon a n. vagust subdiaphragmálisan átmetsztük, majd a cardiát lekötöttük. A pyloruson keresztül katétert vezetünk a gyomorba, majd a katéterrel együtt azt is lekötöttük. A katéteren keresztül a gyomrot öblítő folyadékkal átmostuk, és 30 percre 2 ml 100 mmol/l HCl-t, 50 mmol/l NaCl-t és 0,1 mmol/l fenolvöröst (dilúciós indikátor) tartalmazó oldattal töltöttük fel. A  $H^+$  redifúzió mértékét a gyomorba juttatott oldat  $H^+$  tartalmának 30 perc alatti csökkenése adta meg.

Kísérleti adataink statisztikai analízise Student-féle kétmintás „t” eljárással történt.

#### EREDMÉNYEK

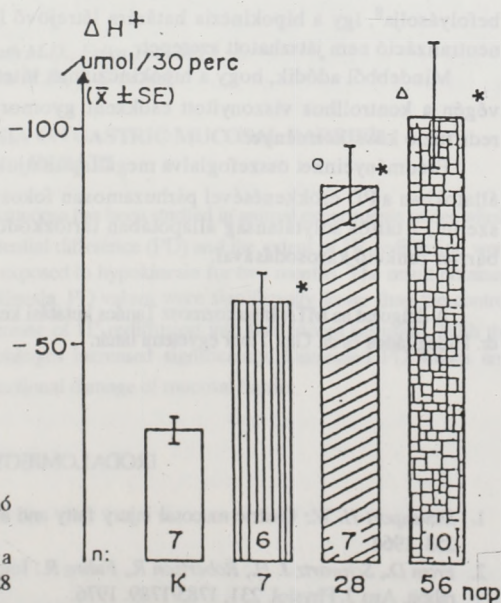
A hipokinéziás állatok PD értéke az 1. hét végére szignifikánsan a kontroll érték alá csökkent. A hipokinéziás idő előrehaladtával a PD tovább csökkent, az első hónap végén mért érték a kezeletlen csoport értékének már csak 60%-a. A második hónap végén a PD értéke ugyan magasabb, mint az előző hónap végén, de ekkor is szignifikánsan kisebb az induló értéknél (1. ábra).

A  $H^+$  redifúzió mértéke, hasonlóan a PD értékének látott változáshoz, már az első hét végén szignifikánsan nagyobb a kontroll értéknél. A tartós hipokinézia a  $H^+$  redifúziót fokozatosan növeli. Az első hónap végén mért érték szignifikánsan nagyobb, mint az első hét végi, és a második hónap végén kapott adat szignifikánsan nagyobb az első hónap végén mért adatnál (2. ábra).



1. ábra: Hipokinézia hatása a gyomor transzmukózális potenciál differencia (PD) értékére patkányban ( $\bar{x} \pm SE$ )

\*  $p < 0,02$  a kontrollhoz viszonyítva, \*\*  $p < 0,01$  a kontrollhoz viszonyítva, o  $p < 0,001$  a 7 napos csoporthoz viszonyítva



2. ábra: Hipokinézia hatása a  $H^+$  rediffúzió mértékére patkányban ( $\bar{x} \pm SE$ )

\*  $p < 0,01$  a kontrollhoz viszonyítva, o  $p < 0,02$  a 7 napos csoporthoz viszonyítva, D  $p < 0,05$  a 28 napos csoporthoz viszonyítva

## MEGBESZÉLÉS

A gyomor mukóza luminális felszíne és az extracelluláris folyadék között mérhető feszültség a *transzmukózális potenciál differencia*. A gyomor üregében lévő folyadék elektronegatív az extracelluláris nedvekkel szemben. A PD generálásában döntően az elektrokémiai grádienssel szemben zajló lumenbe irányuló aktív klorid ion transzport játszik szerepet, de fajtól függően, különböző mértékben, ehhez az aktív  $\text{Na}^+$  abszorpció is hozzájárul<sup>2,11,12</sup>.

A gyomor nyálkahártya, és ezen keresztül a mukózális barrier károsodásával korrelálva a PD értéke jellemzően változik, csökken, így a PD a mukózális barrier aktuális állapotának szenzitív indexe<sup>1,10</sup>. Az ép mukózális barrier megakadályozza a szecernált  $\text{H}^+$  mukózába rediffúzióját, és egyben a  $\text{Na}^+$ -k áramlását a lumenbe. A sérült barrieren keresztül nagy mennyiségű  $\text{H}^+$  juthat vissza a mukózába, ahol számos pathofiziológiai folyamatot indukálva a barrier progresszív disszrupcióját váltja ki, melynek végredeményeképpen a nyálkahártyán eróziók és vérzések lépnek fel<sup>1,3</sup>.

A hipokinézia hatására bekövetkező, és a hipokinéziás időtartam növelésével egyre kifejezettebb csökkenés a PD értékében az egésztet hipokinézia gyomor mukózális barrieret károsító hatását jelenti.

Hipokinézia hatására szignifikánsan nő a gyomorba juttatott 0,1 M-os HCl oldatból az időegységre eső  $\text{H}^+$  veszteség. A hiányzó  $\text{H}^+$  szekréció, a rediffúzió és a neutralizáció egymáshoz viszonyított aktuális aránya szabja meg<sup>3</sup>.

Korábbi munkánkban kimutattuk, hogy a hipokinézia a gyomor  $\text{HCO}_3$  szekrécióját nem befolyásolja<sup>8</sup>, így a hipokinézia hatására létrejövő luminális  $\text{H}^+$  veszteség növekedésében a neutralizáció nem játszhatott szerepet.

Mindebből adódik, hogy a hipokinéziának kitette állatokon a 30 perces tesztperiódusok végén a kontrollhoz viszonyított csökkent gyomor  $\text{H}^+$  tartalom a megnövekedett mértékű rediffúzió következménye.

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az egésztet hipokinéziának kitett állatokban a PD csökkenésével párhuzamosan fokozódik a  $\text{H}^+$  rediffúzió, ezért, véleményünk szerint, a tartós súlytalanság állapotában tartózkodóknál számolni kell a gyomor mukózális barrier funkció károsodásával.

A dolgozat az MTA Interkozmosz Tanács kutatási keretének felhasználásával készült. Témavezető: dr. Hideg János és dr. Gáti Tibor egyetemi tanár.

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Davenport H. W.: Gastric mucosal injury fatty and acetylsalicylic acid. *Gastroenterology* 46, 245-253. 1964.
2. From D., Schwartz J. H., Robertson R., Fuhro R.: Ion transport across isolated antral mucosa of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 231, 1783/1789. 1976.
3. Gáti T.: A gyomor mucosalis barrier kísérletes vizsgálata. MÉT Előadaskivonat, p 60. 1981.

4. Gáti T., Guth P. H.: Mucosal lesions due to gastric distension in the rat. *Dig. Dis.* 22, 1083-1090. 1977.
5. Gáti T., Szombath D., Dubecz S.: The effect of drugs affecting adrenergic mechanism on the gastric transmucosal potential difference in rats. *Adv. Physiol. Sci.* 12, 249-258. 1980.
6. Gáti T., Szombath D., Dubecz S., Rábai K.: The effect of intraduodenal hypertonic glucose on the gastric mucosal barrier. *Adv. Physiol. Sci.* 29, 133-138. 1980.
7. Hideg J., Gáti T., Gelencsér F., Pozsgai A., Fehér Erzsébet, Tóth Erika: Examination of effect of hypokinesia on state of gastrointestinal tract in rat. *Proceedings of the Fifth Annual Meeting of the IUPS Commission on Gravitational Physiology. Suppl. Physiologist*, 26, 45-46. 1983.
8. Hideg J., Gáti T., Pozsgai A., Tóth Erika, Szombath D., Hegedűs Z.: Hipokinézia hatása a gyomor bikarbonát ion szekréciójára patkányban. *MÉT Poszter összefoglalók*, P 245, 1982.
9. Hideg J., Gáti T., Szombath D., Rábai K., Pozsgai A., Dubecz S.: The effect of hypokinesia on the condition of the gastric mucosa in the rat. *Pfl-gers Archiv, Suppl.* 391, R 59, 1981.
10. Rácz I., Szombath D., Székely Gabriella: Intravénás cimetidin, ranitidin, pentagastrin és intragastricus prostaglandin E, hatása a gyomornyálkahártya transmucosalis potenciál differenciára patkányokban. *Kísérletes Orvostudomány*, 42, 90-98. 1990.
11. Reenstra W. W., Bettencourt J. D., Fortte J. G.: Mechanism of active Cl<sup>-</sup> secretion by gastric mucosa. *Am. J. Physiol.* 252, G543-547. 1987.
12. Schwartz M., Chu T. C., Carrasquer G., Rehm W. S., Holloman T. L.: Origins of positive potential difference of frog gastric mucosa in CL<sup>-</sup>-free solutions. *Am. J. Physiol.* 240, G267-273. 1981.
13. Smirnov K. V., Ugolev A. M.: *Space gastroenterology*. Publishing House „Nauka”, Moskva, 1981.

Szerző címe: Dr. Pozsgay Attila, Kecskemét 6000, Ady E. u. 17.

A. Pozsgay M.D., J. Hideg M.D., D. Szombath M.D., Erika Tóth M.D.,  
S. Dubecz M.D., F. Gelencsér M.D., K. Rábai M.D., T. Gáti M.D.

#### EFFECT OF HYPOKINESIA ON GASTRIC MUCOSAL BARRIER IN RATS

Pathomechanism of changes in gastric mucosa has been studied in animal experiments under whole body hypokinesia. Gastric transmucosal potential difference (PD) and the extent of H<sup>+</sup> rediffusion were determined on the 7, 28 and 56 day in rats exposed to hypokinesia for two months. The result obtained have shown that from the 7th day of hypokinesia, PD values were significantly lower than the control ones and at the same time a significant increase of H<sup>+</sup> rediffusion into the mucosa occurred. With the increase of the time of exposure, these changes increased significantly. Decreased PD values and increased H<sup>+</sup> rediffusion all evidence the functional damage of mucosal barrier.

