

**ВПЛИВ БЛОКАДИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ L-ТИПУ НА МОТОРИКУ ТОВСТОЇ  
КИШКИ ЗА УМОВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ****Київський національний університет імені Тараса Шевченка****(м. Київ)**

Дослідження проведені в рамках наукової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

**Вступ.** В основі порушення моторики товстої кишки різного генезу, в т. ч. викликаного тривалою гіпоацидністю шлункового соку, лежить порушення скорочення гладеньких м'язів [3, 4, 10, 13]. Зміни скоротливої активності гладеньких м'язів товстої кишки можуть бути пов'язані з порушенням взаємодії скорочувальних білків у складі функціональних комплексів, що на молекулярному рівні забезпечують процес скорочення. АТФазна активність є однією з основних функціональних характеристик комплексу скоротливих білків – актоміозину. Функціонування АТФази, як і процес скорочення в цілому, залежать від наявності катіонів, одним з основних серед яких є кальцій. В регуляції кальцієвого гомеостазу важлива роль належить позаклітинному кальцій-чутливому рецептору (CaR), який експресується в багатьох тканинах, в тому числі шлунково-кишкового тракту [8]. Присутність CaR на гастрин-секретуючих G клітинах шлунку, а також його активація Ca<sup>2+</sup>, амінокислотами та підвищенням рН, дає змогу припустити, що CaR функціонує як фізіологічний сенсор регуляції секреції гастрину та гідрохлоридної кислоти. Як відомо, омепразол, що належить до інгібіторів протонної помпи (ІПП), блокує секрецію кислоти в шлунку. В результаті збільшення рН в шлунку стимулюється секреція гастрину через активацію рН-чутливого CaR, що тим самим впливає на кальцієвий гомеостаз. В зв'язку з відсутністю ефективних засобів профілактики наслідків тривалої гіпергастринемії, перспективним є дослідження функціонування травного тракту при гіпоацидності шлункового соку за умов блокади CaR.

**Метою дослідження** було визначення впливу тривалого введення омепразолу та одночасного тривалого введення омепразолу та блокатора кальцієвих каналів L-типу верапамілу на моторику товстої кишки і АТФазну активність актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки.

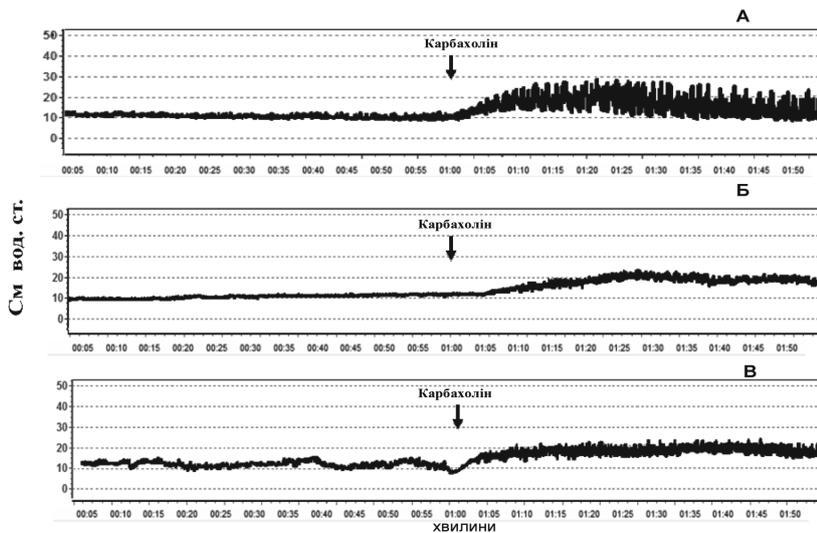
**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведені на білих нелінійних щурах, розділених на 3 групи. Щури I групи слугували контролем, ім

упродовж 28 днів щоденно внутрішньоочеревинно (в/о) вводили 0,5 мл води для ін'єкцій. Щурам II групи упродовж 28 днів щоденно в/о вводили омепразол (14 мг/кг) (виробництва «Sigma-Aldrich», США). Щурам III групи протягом 28 днів одночасно з омепразолом вводили верапаміл (0,5 мг/кг, в/о) [1].

На 29-й день експерименту тварин наркотизували уретаном (1,1 г/кг, в/о) та досліджували балонграфічним методом моторику товстої кишки. Після 2-х годинного запису моторики щурам в/о вводили стандартний стимулятор моторики неселективний агоніст ацетилхолінових рецепторів карбахолін в дозі 10 мкг/кг. Виділення актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки проводили за методикою [11]. АТФазну активність актоміозину розраховували за кількістю неорганічного фосфату (Фн), який утворюється при гідролізі АТФ активними центрами міозинових молекул. Кількість Фн визначали за модифікованим методом Фіске-Суббароу [7]. АТФазну реакцію проводили при 37 °С в інкубаційному середовищі (загальний об'єм проби – 1,8 мл) такого складу: 2,5 мМMgCl<sub>2</sub>, 0,1 мМCaCl<sub>2</sub>, імідазольний буфер 20 мМ, рН 7. 5. Для визначення К<sup>+</sup>(ЕГТА)-АТФазної активності до інкубаційного середовища додавали 1 мМ ЕГТА. Концентрація актоміозину в кінцевому об'ємі реакційної суміші становила 0,28 мг/мл. АТФазну реакцію ініціювали внесенням 1 мМ АТФ до середовища інкубації білка та виражали в нмоль Ф<sub>н</sub>/хв на 1 мг білка.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету математичних програм Statistic-Soft 6. 0. У зв'язку з невеликим об'ємом вибірок, для перевірки розподілу на нормальність було застосовано W тест Шапіро-Вілка. Ймовірність похибки першого роду  $\alpha > 0,05$ . Оскільки одержані дані були розподілені за нормальним законом, то були використані параметричні методи порівняння вибірок. Для статистичної обробки параметричних даних був використаний t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для наших даних ми брали рівень



**Рис. 1.** Оригінальні записи моторики товстої кишки у щурів контрольної групи (А), після 28-денного введення омепразолу (14 мг/кг, внутрішньоочеревинно) (Б) та після 28-денного одночасного введення омепразолу (14 мг/кг, внутрішньоочеревинно) та верапамілу (0,5 мг/кг, внутрішньоочеревинно) (В).

значущості  $p < 0,05$ . Розраховували середнє значення ( $M$ ) і стандартну похибку середнього ( $m$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень нами показано, що у щурів контрольної групи частота спонтанних скорочень в товстій кишці складала 3 скорочення в хвилину, середня амплітуда цих скорочень була  $2,33 \pm 0,08$  см. вод. ст., а індекс моторної активності дорівнював  $678,9 \pm 10,8$  ум. од. /хв (рис. 1А). Введення карбахоліну стимулювало виражену скорочувальну реакцію товстої кишки, яка на фоні незміненої частоти скорочень, характеризувалась зростанням амплітуди скорочень та індексу моторної активності

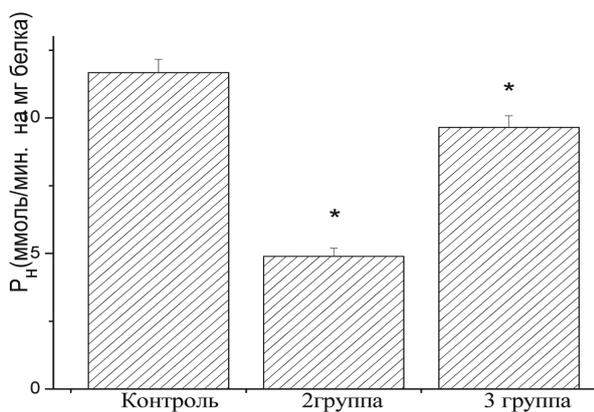
відповідно до  $9,89 \pm 0,10$  см. вод. ст. і  $988,4 \pm 15,6$  ум. од. /хв.

Після 28-денного введення омепразолу частота спонтанних скорочень в товстій кишці не змінювалась (рис. 1Б). При цьому амплітуда спонтанних скорочень зменшувалась до  $0,78 \pm 0,02$  см. вод. ст., або на 66,5% ( $p < 0,01$ ), індекс спонтанної моторної активності зменшувався до  $604,6 \pm 19,9$  ум. од. /хв, або на 10,9% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з щурами контрольної групи.

В групі щурів, яким упродовж 28 днів вводили омепразол, стимулююча дія карбахоліну на скоротливу активність гладеньких м'язів товстої кишки була значно слабшою у порівнянні з контрольною групою: амплітуда скорочень зменшувалась на 80% ( $p < 0,01$ ) і становила  $1,98 \pm 0,13$  см. вод. ст.·хв., індекс стимульованої

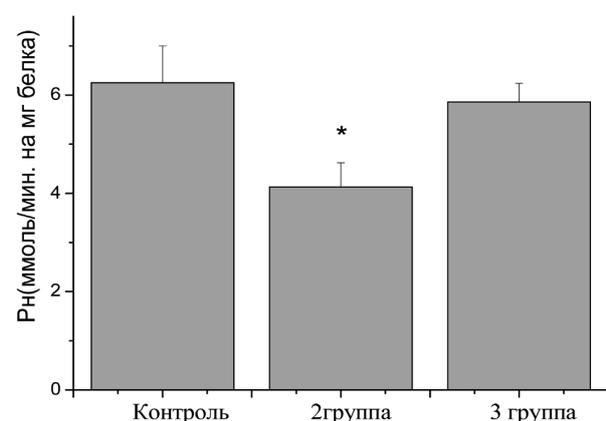
моторної активності зменшувався на 20,3% ( $p < 0,05$ ) та дорівнював  $788,1 \pm 73,1$  ум. од. /хв.

В групі щурів, яким упродовж 28 днів одночасно з омепразолом вводили верапаміл, спонтанна та стимульована моторна активність товстої кишки була сильнішою у порівнянні з групою щурів, яким вводили лише омепразол (рис. 1В). Амплітуда спонтанних скорочень в товстій кишці щурів, яким упродовж 28 днів одночасно з омепразолом вводили верапаміл, складала  $1,85 \pm 0,09$  см. вод. ст.·хв., що на 137,2% ( $p < 0,001$ ) перевищувало даний показник у щурів, яким вводили лише омепразол. Проте, амплітуда спонтанних скорочень не досягала контрольних значень і була на 20,6% ( $p < 0,05$ ) меншою у порівнянні з



**Рис. 2.**  $Mg^{2+}$ -АТФаза активність актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки щурів ( $M \pm m$ ): контроль – щури контрольної групи ( $n = 10$ ); 2 група – щури після 28 денного ведення омепразолу ( $n = 10$ ); 3 група – щури після 28 денного одночасного ведення омепразолу та верапамілу ( $n = 10$ );

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.



**Рис. 3.**  $K^{+}$ -АТФаза активність актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки щурів ( $M \pm m$ ): контроль – щури контрольної групи ( $n = 10$ ); 2 група – щури після 28 денного ведення омепразолу ( $n = 10$ ); група – щури після 28 денного одночасного ведення омепразолу та верапамілу ( $n = 10$ );

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем.

шурами контрольної групи. Індекс спонтанної моторної активності товстої кишки щурів, яким упродовж 28 днів одночасно з омепразолом вводили верапаміл, статистично достовірно не змінювався порівняно з шурами, яким вводили лише омепразол.

Амплітуда скорочень, стимульованих карбахоліном, в товстій кишці щурів, яким упродовж 28 днів одночасно з омепразолом вводили верапаміл, зростала до  $4,78 \pm 0,14$  см. вод. ст. ·хв., або на 141,4% ( $p < 0,001$ ), у порівнянні з шурами, яким вводили лише омепразол. При цьому вона залишалася на 51,7% ( $p < 0,05$ ) меншою у порівнянні з шурами контрольної групи. Індекс стимульованої карбахоліном моторної активності в товстій кишці щурів, яким упродовж 28 днів одночасно з омепразолом вводили верапаміл, мав лише тенденцію до зростання ( $p > 0,05$ ) порівняно з шурами, яким вводили лише омепразол.

28-денне введення омепразолу призводило до зниження  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТФазної активності актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки на 58% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем (рис. 2).  $K^+$ (ЭГТА)-АТФазна активність зменшувалась на 34% ( $p < 0,05$ ) відносно контрольних значень (рис. 3).

$Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТФазна активність актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки за умов одночасного введення шурам омепразолу та верапамілу була на 104,5% ( $p < 0,001$ ) більшою за активність  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -АТФази гладеньких м'язів товстої кишки щурів, яким вводили один омепразол (рис. 2). При цьому вона була на 18,5% ( $p < 0,05$ ) меншою за контрольні значення.  $K^+$ (EGTA)-АТФазна активність гладеньких м'язів товстої кишки щурів даної групи відновлювалась до контрольних значень (рис. 3).

Скорочення м'язів пов'язано з циклічною взаємодією голівки міозину з актином, що супроводжується процесом гідролізу АТФ в активному центрі міозину. Внаслідок вивільнення енергії під час гідролізу аденозинтрифосфату відбувається переміщення актинових і міозинових філаментів стосовно один одного. Регуляція цього процесу є досить складною і багатокомпонентною, включає такі компоненти сигнальних систем, як кальцій, кальмодулян, кальмодулін-кіназа, кіназа легких ланцюгів міозину [2, 5, 9, 12]. Оскільки зміна концентрації кальцію є пусковим етапом цього складного процесу, то порушення кальцієвого гомеостазу не може не сказатися на процесі скорочення і його основному механізмі – АТФазній активності. ІПП застосовують з терапевтичними цілями для лікування кислото-залежних захворювань ШКТ. Короткотривалою прийом ІПП не впливає на абсорбцію  $Ca^{2+}$  та  $Mg^{2+}$  в кишечнику, однак тривале їх застосування веде до гіпокальцемії та гіпомагнемії. Порушення кальцієвого гомеостазу під впливом ОМ можна пояснити дисфункцією кальцій-чутливого рецептору ( $CaR$ ) – основного сенсору екстраклітинного  $Ca^{2+}$  і регулятора кальцієвого гомеостазу. Активність  $CaR$  алостерично регулюється амінокислотами і рН [6]. Крім того,  $CaR$  приймає участь в регуляції цілого ряду інших процесів, зокрема виділення гастрину G-клітинами і гідрохлоридної

кислоти парієтальними клітинами шлунка, секреція і проліферація епітеліальних клітин ШКТ, процеси транспорту води через епітелій товстої кишки і диференціація колоноцитів. Тому зниження АТФазної активності комплексу скоротливих білків актоміозину гладеньких м'язів шлунку і товстої кишки можна пояснити зниженням внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$  через дисфункцією  $CaR$ , що виникає при зменшенні секреції кислоти під впливом омепразолу.

Для пояснення впливу омепразолу на АТФазну активність актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки є цікавим той факт, що цей препарат на моношарі людських ентероцит-подібних клітин  $CaCo-2$  спричиняє інгібіторний вплив на пасивну абсорбцію  $Mg^{2+}$ , зі значно меншим впливом на пасивну абсорбцію  $Ca^{2+}$ . Можливо, це пов'язано з інгібуванням функції парацелюлярних  $Mg^{2+}$  каналів, які, утворені клаудинами щільних контактів. Застосування омепразолу значно супресує клаудини 7 та 12, які експресуються на клітинах  $CaCo-2$ . При підвищенні рівня рН (апикальної кислотності) (апикальні розчини з рН 5,5, 6,0, 6,5, 7,0) відбувалося значне підвищення пасивного транспорту  $Mg^{2+}$ , афінності  $Mg^{2+}$  до парацелюлярних каналів, а також експресії клаудини 7 та 12 в моно шарі  $CaCo-2$ . Нормалізація апикальної кислотності усуває гальмівний ефект омепразолу на пасивний транспорт  $Mg^{2+}$  і експресію клаудинів 7 і 12, які у складі щільних контактів регулюють парацелюлярний транспорт  $Mg^{2+}$  [14].

Тобто, зменшення АТФазної активності актоміозину під впливом омепразолу може бути пояснено комплексним впливом препарату на транспорт катіонів  $Ca^{2+}$  і  $Mg^{2+}$ , що виникає через зміну секреції кислоти в ШКТ.

Також однією з причин порушення моторики та функціонування актоміозину може бути стійка гіпергастринемія, викликана тривалою гіпоацидністю шлункового соку за допомогою 28 денного введення омепразолу. Запобігання розвитку гіпергастринемії блокадою рН-чутливого  $CaR$  на гастрин-секретуючих G клітинах шлунку верапамілом посилює спонтанну та стимульовану скорочувальну активність гладеньких м'язів товстої кишки та збільшує  $Mg^{2+}$   $Ca^{2+}$ -АТФазну та  $K^+$ -АТФазну активність актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки.

### Висновки.

1. Пригнічення шлункової секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів 28-ми денним введенням омепразолу не впливає на частоту спонтанних скорочень в товстій кишці, проте зменшує амплітуду їх скорочень та індекс моторної активності. Також суттєво послаблюється моторна реакція на стимулятор моторики карбахолін.

2. Після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та блокатора кальцієвих каналів L-типу верапамілу спонтанна та стимульована моторика посилювалась, що супроводжувалось зростанням АТФазної активності актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки.

**Перспективою подальших досліджень** у цьому напрямку є з'ясування ефективності верапамілу при усуненні моторної дисфункції у хворих з гіпоацидністю шлункового соку з супутньою

патологією серцево-судинної системи, яким показані препарати з антиангінальною, антиаритмічною і гіпотензивною дією, такими як верапаміл та інші блокатори кальцієвих каналів.

### Література

1. Мороз В. М. Экспериментальная модель кальцийзависимых аритмий сердца / В. М. Мороз, Т. Н. Липницкий, В. А. Козловский // Ukrainian Journal of Cardiology. – 2006. – www.rgl.kiev.ua/cardio\_j/2006/4/moroz.htm.
2. Bitar K. N. Aging and Neural Control of the GI Tract V. Aging and gastrointestinal smooth muscle: from signal transduction to contractile proteins / K. N. Bitar // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2003. – Vol. 284. – P. G1–G7.
3. Bitar K. N. Aging and GI smooth muscle fecal incontinence: is bioengineering an option / K. N. Bitar // Exp. Gerontol. – 2005. – Vol. 40. – P. 643–649.
4. Bitar K. N. Aging and gastrointestinal neuromuscular function: insight from within and outside the gut / K. N. Bitar, B. Greenwood-Van, R. Saad, J. W. Wiley // Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 23. – P. 490–501.
5. Bonnevier J. Actions downstream of cyclic GMP/protein kinase G can reverse protein kinase C-mediated phosphorylation of CPI-17 and Ca<sup>2+</sup> sensitization in smooth muscle / J. Bonnevier, A. Arner // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 28998–29003.
6. Feng J. Calcium-sensing receptor is a physiologic multimodal chemosensor regulating gastric G-cell growth and gastrin secretion? / J. Feng, C. D. Petersen, D. H. Coy [et al.] // PNAS. – 2010. – Vol. 107, № 41. – P. 17791–17796.
7. Fiske C. The colorimetric determination of phosphorus. / C. Fiske, Y. Subbarow // J. Biol. Chem. 1925. – Vol. 66. – P. 375–400.
8. Geibel J. P. The functions and roles of extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor along the gastrointestinal tract / J. P. Geibel, S. C. Hebert // Ann. Rev. Physiol. – 2009. – Vol. 71. – P. 205–217.
9. Ito M. Myosin phosphatase: structure, regulation and function / M. Ito, T. Nakano, F. Erdodi, D. J. Hartshorne // Mol. Cell. Biochem. – 2004. – Vol. 259. – P. 197–209.
10. Lopes G. S. Aging-related changes of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores and contractile response of intestinal smooth muscle / G. S. Lopes, A. T. Ferreira, M. E. Oshiro, I. Vladimirova, N. H. Jurkiewicz, A. Jurkiewicz [et al.] // Exp Gerontol. – 2005. – Vol. 40. – P. 543–549.
11. Sobieszek A. Preparation and properties of vertebrate smooth-muscle myofibrils and actomyosin / A. Sobieszek, R. Bremel // Eur. J. Biochem. – 1975. – Vol. 55. – P. 49–60.
12. Somara S. Real-time dynamic movement of caveolin-1 during smooth muscle contraction of human colon and aged rat colon transfected with caveolin-1 cDNA / S. Somara, D. Bashllari, R. R. Gilmont, K. N. Bitar // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2011. – Vol. 300. – P. G1022–G1032.
13. Tezuka A. Aging-related alterations in the contractile responses to acetylcholine, muscarinic cholinergic receptors and cholinesterase activities in jejunum and colon of the male Fischer 344 rats / A. Tezuka, A. Ishihata, T. Aita, Y. Katano // Exp. Gerontol. – 2004. – Vol. 39. – P. 91–100.
14. Thongon N. Apical acidity decreases inhibitory effect of omeprazole on Mg<sup>2+</sup> absorption and claudin-7 and -12 expression in Caco-2 monolayers / N. Thongon, N. Krishnamra // Exp. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30, № 44(11). – P. 684–693.

УДК 612.3±612.7±577

### ВПЛИВ БЛОКАДИ Кальцієвих каналів L-типу на моторику товстої кишки за умов тривалого введення омепразолу

Пилипенко С. В., Шелюк О. В., Цейслер Ю. В., Нурищенко Н. Є., Берегова Т. В.

**Резюме.** Встановлено, що після 28-денного пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів омепразолом амплітуда спонтанних скорочень та індекс спонтанної моторної активності в товстій кишці зменшувались на 80,0% (p < 0,01) та 20,3% (p < 0,05), відповідно. Також достовірно послаблювалась моторна активність товстої кишки, стимульована карбахоліном, і зменшувались Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>-АТФазна та K<sup>+</sup>(EGTA)-АТФазна активності актоміозину гладеньких м'язів товстої кишки. В групі щурів, яким упродовж 28 днів одночасно з омепразолом вводили блокатор рН-чутливого рецептора гастринових клітин верапаміл, спонтанна та стимульована моторна активність шлунка була сильнішою у порівнянні з групою щурів, яким вводили лише омепразол. Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>-АТФазна активність актоміозину суттєво зростала, а K<sup>+</sup>(EGTA)-АТФазна відновлювалась до контрольних значень. Так як верапаміл суттєво запобігає розвитку гіпергастринемії, зроблено висновок, що гіпергастринемія є одним з механізмів порушення моторики шлунка після тривалого введення омепразолу.

**Ключові слова:** моторика, товста кишка, моторика, актоміозин, АТФаза, омепразол, верапаміл.

УДК 612.3±612.7±577

### ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ Кальциевых каналов L-типа на моторику толстой кишки в условиях длительного введения омепразола

Пилипенко С. В., Шелюк О. В., Цейслер Ю. В., Нурищенко Н. Е., Береговая Т. В.

**Резюме.** Установлено, что после 28-дневного угнетения секреции гидрохлоридной кислоты в желудке крыс омепразолом амплитуда спонтанных сокращений и индекс спонтанной моторной активности в толстой кишке уменьшались на 80,0% (p < 0,01) и 20,3% (p < 0,05), соответственно. Также достоверно ослаблялась моторная активность толстой кишки, стимулированная карбахолином, и уменьшались Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>-АТФазная

и  $K^{\pm}$  (EGTA)-АТФазная активности актомиозина гладких мышц толстой кишки. В группе крыс, которым в течение 28 дней одновременно с омепразолом вводили блокатор рН-чувствительного рецептора гастриновых клеток верапамил, спонтанная и стимулированная моторная активность желудка была сильнее в сравнении с группой крыс, которым вводили один омепразол.  $Mg^{2\pm}, Ca^{2\pm}$ -АТФазная активность актомиозина существенно возрастала, а  $K^{\pm}$  (EGTA)-АТФазная активность восстанавливалась до контрольных значений. Так как верапамил существенно препятствует развитию гипергастринемии, сделан вывод о том, что гипергастринемия является одним из механизмов нарушения моторики толстой кишки после длительного введения омепразола.

**Ключевые слова:** моторика, толстая кишка, моторика, актомиозин, АТФаза, омепразол, верапамил.

UDC 612.3±612.7±577

### The Influence of Calcium Channel Blockade L-Type on Colon Motility in Rats with Long-Term Administration of Omeprazole

**Pilipenko S. V., Shelyuk O., Tseysler Yu., Nurishchenko N. Ye, Beregova T. V.**

**Abstract.** The aim of the study was to investigate the colon motility and activities of  $Mg^{2\pm}, Ca^{2\pm}$ -ATPase and  $K^{\pm}$  (EGTA)-ATPase of actomyosin of colon smooth muscle in rats with long-term administration of omeprazole and after simultaneous injection of omeprazole and the blocker of calcium channel of L-type verapamil.

The study was conducted on 60 white non-linear rats (180-200 g) were randomly divided into 3 groups. Animals of the 1<sup>st</sup> group (control) during 28 days were injected with 0,5 ml of H<sub>2</sub>O intraperitoneally (i. p.). Animals of the 2<sup>nd</sup> group during 28 days were injected with inhibitor of H<sup>±</sup>-K<sup>±</sup>-ATPase omeprazole (14 mg/kg, i. p.) («Sigma-Aldrich», USA). The rats of the 3<sup>rd</sup> group during 28 days were injected with the same dose of omeprazole and the blocker of calcium channel of L-type verapamil (0,5 mg/kg, per os). In a day of last injection of drugs we investigated the colon motility in anesthetized rats by baloographic method and determined the activity of  $Mg^{2\pm}, Ca^{2\pm}$ -ATPase and  $K^{\pm}$  (EGTA)-ATPase of actomyosin of colon smooth muscle.

It was established that after 28 days of blockade of gastric acid secretion in the rats by omeprazole frequency of spontaneous contractions in the colon unchanged, and the amplitude of spontaneous contractions and spontaneous motor activity index decreased by 66,5% ( $p < 0,01$ ) and 10,9% ( $p < 0,05$ ), respectively. Also colon motor activity induced carbacholin was significantly weakened: the amplitude of contractions decreased by 80% ( $p < 0,01$ ) and motor activity index diminished by 20,3% ( $p < 0,05$ ). In the group of rats that within 28 days were administered simultaneously omeprazole and verapamil (the blocker of pH-sensitive receptor of G-cells which is calcium channel of L-type) spontaneous and stimulated colon motor activity was stronger compared to the group of rats which were administered omeprazole alone. But the motility parameters did not reach control values.

The introduction of omeprazole to the rats during 28 days led to decrease of  $Mg^{2\pm}, Ca^{2\pm}$ -ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle by 58% ( $p < 0,05$ ) to compare with control.  $K^{\pm}$  (EGTA)-ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle also was diminished by 34% ( $p < 0,05$ ) in comparison with control.

In the group of rats which were administered both omeprazole and verapamil  $Mg^{2\pm}, Ca^{2\pm}$ -ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle was at 18,5% ( $p < 0,05$ ) less than in controls.  $K^{\pm}$  (EGTA)-ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle enhanced to the control values. Thus, verapamil prevented the deep changes in ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle evoked by omeprazole. As a result, in this group of rats colon motility was better than in group of rats which were administered only omeprazole. Since verapamil significantly prevents the development of hypergastrinemia, we concluded that hypergastrinemia is one of the mechanisms of colon motility disturbances after prolonged administration of omeprazole.

**Conclusions.** Long-term inhibition of gastric acid secretion by omeprazole evokes in the rats the decrease spontaneous and stimulated colon motility and also  $Mg^{2\pm}, Ca^{2\pm}$ -ATPase and  $K^{\pm}$  (EGTA)-ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle. Verapamil prevented the deep changes in colon motility and ATPase activity of actomyosin of colon smooth muscle evoked by omeprazole.

**Key words:** colon, motility, actomyosin, ATPase, omeprazole, verapamil.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 28. 05. 2014 р.