

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Трубицына И. Е., Ручкина И. Н., Варванина Г. Г., Гуляев А. С., Ефремов Л. И., Дроздова Г. А., Дегтерев Д. А., Смирнова А. В., Тарасова Т. В.
Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

PECULIARITIES OF REGULATION OF ENGINE ACTIVITY OF THE COLON IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE INTESTINE

Trubitsyna I. E., Ruchkina I. N., Varvanina G. G., Gulyaev A. S., Efremov L. I., Drozdova G. F., Degterev D. A., Smirnova A. V., Tarasova T. V.
Moscow clinical scientific practical center named after A.S. Loginov

Резюме

Введение. Известно, что биологически активных веществ (серотонина, ацетилхолина) принимают участие в регуляции моторной активности кишечника у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

Цель исследования определить концентрацию нейромедиаторов ацетилхолина и серотонина в сыворотке крови при ВЗК.

Материал и методы. Обследовано 69 больных ВЗК. Контрольная группа состояла из 30 добровольцев, регулярно проходящих диспансерный профилактический осмотр. Определяли концентрацию Ах и серотонина в сыворотке крови. Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа.

Результат и обсуждение. Концентрация 5-НТ в крови больных ВЗК: $0,39 \pm 0,05$ мкг/мл, К — $0,19 \pm 0,02$ мкг/мл, $p < 0,01$. Ацетилхолина: $1,8 \pm 0,14$ ммоль/мл, К — $0,8 \pm 0,019$ ммоль/мл, $p < 0,05$. Таким образом установлено, что наличие заболевания способствует увеличению концентрации Ах и серотонина. Происходит нарушение нейрональной регуляции функциональной активности органов ЖКТ по типу порочного круга. У больных в отличие от контрольной группы имеется высокий стартовый уровень концентрации нейромедиаторов.

Заключение. В цепи причинно-следственных отношений выделено основное звено, это уровень концентрации нейромедиаторов. У больных высокий количественный состав нейромедиаторов. Возможно, определение концентрации БАВ позволит найти грань между адаптацией и болезнью.

Ключевые слова: серотонин, ацетилхолин, моторика кишечника, воспалительные заболевания кишечника

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 49–54

Summary

Introduction. It is known that biologically active substances (serotonin, acetylcholine) participate in the regulation of motor activity of the intestine in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). The aim of the study was to determine the concentration of neurotransmitters of acetylcholine and serotonin in the serum at IBD.

Material and methods. 69 patients with IBD were examined. The control group consisted of 30 volunteers regularly undergoing a prophylactic check-up. The concentration of Ach and serotonin in serum was determined. Statistical processing of the results was carried out using a nonparametric analog of the variance analysis.

Result and discussion. The concentration of 5-HT in the blood of patients with IBD: 0.39 ± 0.05 μ g. So, it is established that the presence of the disease promotes an increase in the concentration of Ac and serotonin. There is a violation of the neuronal regulation of the functional activity of the digestive system as a vicious circle. In patients, in contrast to the control group, there is a high initial level of neurotransmitter concentration.

Conclusion. In the chain of cause-effect relationships, the main link is identified, this is the level of concentration of neurotransmitters. Patients have a high quantitative composition of neurotransmitters. Perhaps the determination of the concentration of BAS will allow us to find the line between adaptation and disease.

Key words: serotonin, acetylcholine, intestinal motility, inflammatory bowel diseases

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 147 (11): 49–54

**Трубицына
Ирина Евгеньевна**
Trubitsyna Irina E.
ie.trubitsyna@gmail.com

Слизистая оболочка ЖКТ – обширная информационно-коммуникационная система, которая включает в себя огромное число медиаторов нервной, эндокринной систем [1] и осуществляет через энтеральную нервную систему прямую и обратную связь с мозгом: мозг ↔ кишечник [2, 3, 4] (Рисунок 1).

В некоторых случаях она (рисунок 1) может функционировать автономно, используя местные биологически активные вещества (БАВ), в частности, серотонин (5-НТ), который является обязательным участником многих физиологических и патологических процессов как нейромедиатор и медиатор воспаления. Преобразованные в нервные импульсы различные виды раздражения достигают соответствующих уровней нервной системы, где происходит их анализ и формируется ответная реакция, реализуемая через нейроэндокринную структуру кишечника, которая располагает большой группой БА, исполняющих заметную роль в патогенезе заболеваний органов пищеварения [5, 6, 7]:

1. **БИОГЕННЫЕ АМИНЫ:** дофамин, гамма-аминомасляная кислота, гистамин, серотонин, норадреналин – простые химические соединения, относятся к производным аминокислот. К каждому из них полностью подходит определение местного медиатора, нейромедиатора и гормон. Они выполняют все, присущие им функции.
2. **МЕДИАТОРЫ** (*mediator* – посредник): сигнальные вещества разной природы – физиологические (биологические) активные соединения, принимающие участие в жизнеобеспечении организма, органа, клетки и внутри клетки. От медиаторов зависит направленность процессов, концентрация их влияет на запуск и/или завершение реакции. По способу действия они делятся на:
 1. **Медиаторы местные** (*autocoid* – самодействующий, – усиливающий) – химические сигналы, активируемые в месте воздействия на клетки-мишени. В процессе метаболизма высвобождаемый амин (из клеток APUD-системы) захватывается апудоцитами и форменными элементами крови.
 2. **Нейромедиаторы** (*neurotransmitter* – нейротрансмиттер) – сигнальное соединение, высвобождающееся на нервных окончаниях – ацетилхолин (АХ), адреналин, 5-НТ, гистамин, действующие как в пределах синапса, так и паракринно, активируя ближайшие клетки. 5-НТ синтезируется и выделяется энтерохромаффинными (ЕС) клетками. В организме 99% триптофана используется для синтеза никотинамида и белков и только 1% для серотонина. ЕС-клетки – самые многочисленные из апудоцитов. У здорового человека среднее число ЕС-клеток на 1 мм² составляет в антральном отделе около 16, а в теле желудка – 10

клеток. 5-НТ стимулирует выделение слизи мукоцитами и моторную активность желудочно-кишечного тракта, тормозит продукцию соляной кислоты, блокируя дегрануляцию энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток продуцирующих гистамин. Серотонин содержится в разных органах и тканях: тромбоцитах, энтерохромаффинных клетках желудка и кишечника, в клетках мозгового слоя надпочечников. В нервной системе синтез происходит в цитоплазме нервных окончаний. Он накапливается в синаптических пузырьках, выделяется под влиянием нервных импульсов и взаимодействует с серотонинергическими рецепторами [8].

Максимальное количество серотонина в организме, около 95%, продуцируется в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако вопрос о том, играет ли этот биогенный амин роль пускового стимулятора или его высвобождение, является результатом патологического состояния, полностью не выяснен. 5-НТ обязательный участник многих «программ» регуляции органов ЖКТ, обеспечивает непрерывность и устойчивость процессов. Вместе с тем, очевидно, что нарушение синтеза и метаболизма серотонина и ацетилхолина, приводит к избытку или недостатку БАВ и может являться причиной нестабильности и повреждений. В этот период «включаются» механизмы адаптации и важно сохранить равновесие между адаптацией и болезнью. Создаются новые регуляторные схемы, которые хуже исходных регуляторных путей, т.к. они возникают в критические моменты только для того, чтобы уменьшить факторы повреждения и являются временными. Таблица 1.

Регуляция моторной функции кишечника представляет собой сложный процесс, включающий несколько уровней взаимосвязей нервной и гуморальной систем [6, 9]. Пусковыми медиаторами, на самом простом уровне стимуляции перистальтики служат ацетилхолин, серотонин и оксид азота (NO). При растяжении стенки кишки пищей или каловыми массами ЕС выделяют 5-НТ, который в свою очередь, активирует местные рефлексы опосредованные энтеральными нейронами. Последние начинают секретировать возбуждающий нейромедиатор – ацетилхолин, усиливая моторику в участке кишки, находящегося выше растяжения, и тормозной медиатор – NO, который вызывает расслабление гладких мышц ниже места растяжения (рисунок 2). Благодаря этим процессам содержимое продвигается по кишечнику вперед. В любом случае, содержимое кишечника двигается в кранио-каудальном направлении. Моторная активность кишечника зависит от «стартового» нейроэндокринного состояния стенки кишечника [8, 9]. В «стартовом» состоянии концентрация этих нейромедиаторов находится на уровне

Таблица 1.
Варианты соотношений нервных и эндокринных факторов

ФАКТОРЫ, ПОВРЕЖДАЮЩИЕ ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ.
ДЕФИЦИТ ИЛИ ИЗБЫТОК:
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ – ГОРМОНОВ, ПЕПТИДОВ, БИОГЕННЫХ АМИНОВ
НЕЙРОГЕННЫХ ЭФФЕКТОРОВ – ПАРАСИМПАТИЧЕСКИХ, СИМПАТИЧЕСКИХ.

Показатель	Хи-квадрат	Степени свободы	Уровень значимости (p-value)
Ацетилхолин	85.934	3	< 2.2e-16
Холинэстераза	138.99	3	< 2.2e-16

Таблица 2. Результаты теста Краскела-Уоллиса, проведенного для концентрации Ах и активности ХЭ.

Группы	ВЗК	Контроль
ВЗК	-	-
Контроль	8.4e-08	-

Таблица 3.

Результаты теста Дунна для концентрации Ах. Уровни значимости попарных сравнений указаны на пересечении соответствующих строк и столбцов.

«конститутивной концентрации», обеспечивающая готовность кишечника к перемещению содержимого и создающая адекватный тонус.

Таким образом, сложный процесс транзита содержимого по тонкой и толстой кишке требует нормального функционирования ее нервных, эндокринных, иммунных и мышечных элементов [10, 11, 12, 13] (рисунок 2). В кишечнике обнаружено семь подтипов серотониновых рецепторов, из которых наиболее важная роль отводится 5-НТ4 и 5-НТ3. 5-НТ4 – рецепторы участвуют в перистальтическом ответе на высвобождение серотонина. 5-НТ3-рецепторы обеспечивают чувствительное и центральное звено регуляции (рисунок 3). На данном этапе формирования моторной активности, кроме концентрации биологически активных веществ играет большую роль чувствительность рецепторов. Должны присутствовать адекватные раздражители – это те раздражители, к которым рецепторы наиболее чувствительны (специфичны).

Рецепторы – это специализированные чувствительные образования, воспринимающие и преобразующие раздражения из внешней и внутренней среды организма через БАВ. Для этого необходимо сохранение концентрации нейромедиаторов

и тканевых гормонов, что решается с помощью повышения или снижения регуляторов (Ах, 5-НТ), каждый из которых управляет одним параметром и работает по принципу прямой и обратной связи. Помимо этого между различными цепями регуляции могут возникать нежелательные взаимодействия, регулирование одной переменной процесса с целью уменьшения ее отклонения от заданного значения может вызвать изменения других переменных. Несомненным является то, что наличие воспаления, изменение состава микрофлоры оказывает влияние на концентрацию нейромедиаторов в стенке кишечника [11].

Наличие сложных взаимоотношений между БАВ требует четкой последовательности высвобождения и ингибирования их. Любой сбой в этом «конвейере» регуляторных механизмов может свидетельствовать о наличии заболевания или обострения его, но полной ясности в данном вопросе нет. Поэтому нами было проведено исследование по определению нейромедиаторов, как в ткани, так и в сыворотке крови. Цель исследования – определение концентрации ацетилхолина и серотонина в крови и экстрактах слизистой оболочки толстой кишки при ВЗК.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 69 больных ВЗК, контрольная группа состояла из 30 добровольцев, регулярно проходящих диспансерный профилактический осмотр. Концентрацию Ах определяли методом Hestrin в модификации И.Е. Трубицыной [14], серотонина – методом Sadovanqwiwad в модификации Прошиной Л. Я. [15]. Статистическую

обработку результатов полученных в группах контроля и больных проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа – теста Краскела-Уоллиса [16] и теста Дунна для множественных попарных сравнений в программной среде для статистических вычислений R (пакеты “RMCMR” и “stats”).

Результаты исследования и их обсуждение

Широкое присутствие серотонина и ацетилхолина в организме и их постоянное участие в стимуляции или ингибировании физиологических процессов неоспоримо [3, 17]. Анализируя собственные и литературные данные можно отметить, что наличие патологического процесса в кишечнике значительно увеличивает «стартовый» уровень содержания Ах и 5-НТ [18, 19]. Концентрация Ах и серотонина, уровень ХЭ активности зависит от стадии заболевания [3, 19, 20]. В период обострения концентрация ацетилхолина и серотонина повышается до 200, 230 %, ремиссии концентрации БАВ снижается, но не достигает контрольного значения, рисунок 3, 4,

5. Наличие высокой «стартовой» концентрации Ах и серотонина может нарушать весь конвейер стимулирующих сигналов [3, 18, 19], в результате этого нарушается процесс регуляции транзита кишечного содержимого. Растяжение стенки кишки не вызывает дополнительного высвобождения серотонина, который в этих концентрациях, как мы полагаем, может быть уже повреждающим. Не происходит активации местных рефлексов опосредованных энтеральными нейронами. Не происходит дополнительного повышения концентрации Ах. Одновременно, высокая концентрация нейромедиаторов вызывает возбуждение рецепторов,

Рисунок 1.
Схема рефлекторной дуги с прямой и обратной связью

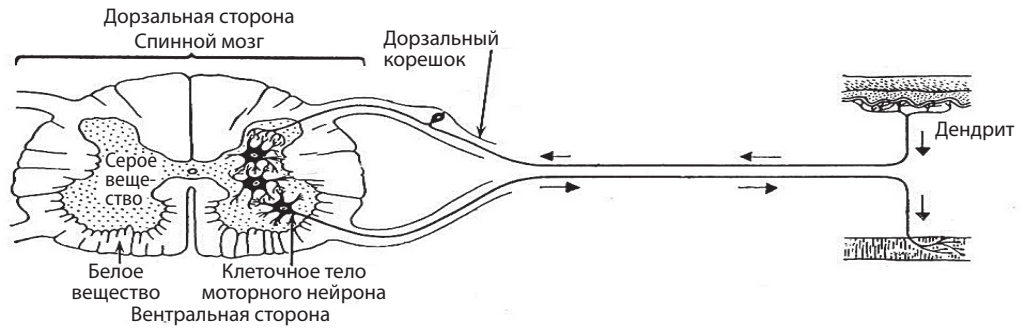


Рисунок 2.
Схема транзита кишечного содержимого. Соотношение концентрации биологически активных веществ и электрической активности кишечника.

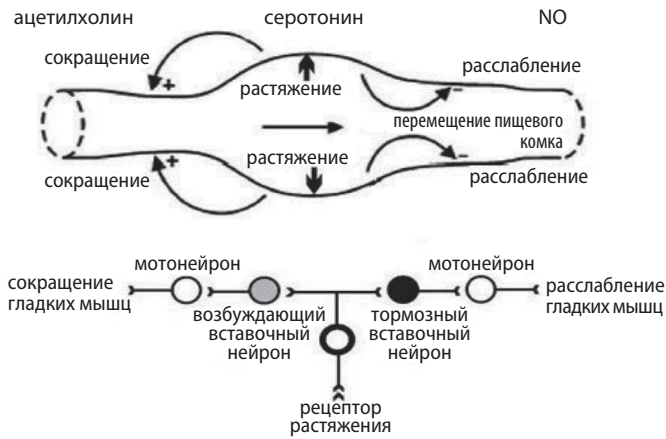


Рисунок 3.
Схема рецепторов серотонина (5-НТ), участвующих в механизмах транзита кишечного содержимого.

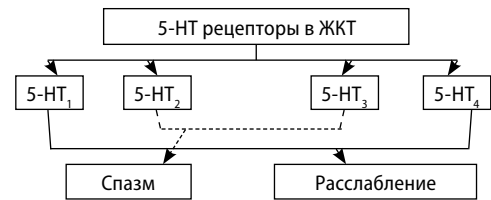


Рисунок 4.
Процентное соотношение 5-НТ и Ах у больных ВЗК в период обострения. (Концентрация серотонина, ацетилхолина в крови больных ВЗК 5-НТ: $0,39 \pm 0,05$ мкг/мл, К - $0,19 \pm 0,02$ мкг/мл ($p < 0,01$). Ацетилхолин: $1,8 \pm 0,14$ ммоль/мл, К - $0,8 \pm 0,019$ ммоль/мл ($p < 0,05$))

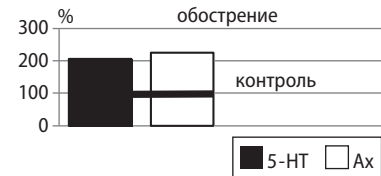
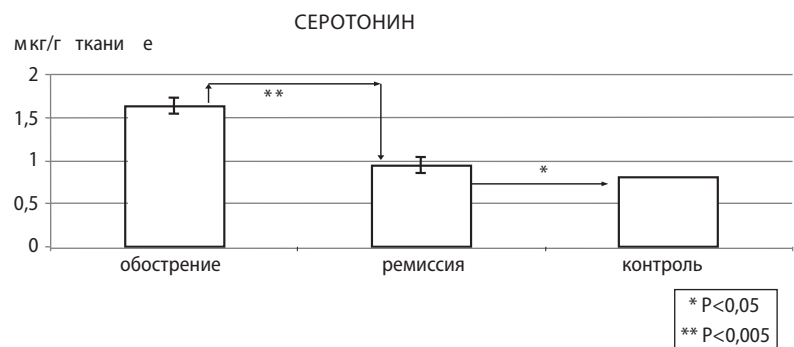


Рисунок 5.
Концентрация серотонина у больных с ВЗК зависит от стадии заболевания – период деструкции или рубцевания.



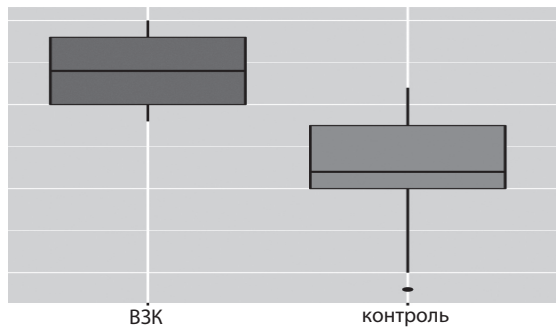


Рисунок 6. Концентрация ацетилхолина у больных ВЗК. Уровень содержания Ах в сыворотке крови меняется от стадии заболевания (период деструкции или рубцевания).

регулирующих верхнюю границу нормы. Создается порочный круг, когда высокая концентрация серотонина становится недостаточной для того, чтобы стимулировать дополнительное высвобождение Ах, не происходит сокращения выше зоны растяжения. Одновременно ниже зоны растяжения возрастает высвобождение NO, стимулированное Ах. Поэтому ниже места растяжения происходит расслабление гладких мышц, не происходит «выжимание» содержимого, т.к. отсутствует сокращение кишки опосредованное Ах. Серотонин увеличивает сокращение амплитуды гладких мышц двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки. Эти сокращения могут быть болезненными, т.к. серотонин альгоген, Ах снижает болевой порог. Таким образом, происходит нарушение нейрональной функции по типу порочного круга [1]. Каждый патологический процесс, заболевание рассматривается как длинная цепь причинно-следственных отношений, которая распространяется по типу цепной реакции [17, 18, 19]. Первичным звеном в этой длинной цепи является повреждение, возникающее под влиянием патогенного фактора, которое становится причиной вторичного – избыток продукции нейромедиаторов [20, 21]. Преобладание действия 5-НТ и/или Ах приводит к возбуждению моторики кишечника. Это состояние, характеризуется непредсказуемыми крайними реакциями кишечника – запорами, чередующимися с диареей. Это в определенном смысле «депрессия

кишечника», связанная с нарушением выработки нейромедиаторов. В любом случае необходимо сбалансированное содержание БАВ. Невозможность устранения главного звена приводит к нарушению гомеостаза и формированию порочных кругов (circulus vitiosus) патогенеза, возникающих в итоге длинных цепей причинно-следственных отношений, распространяющихся по типу цепной реакции:

1. Наличие патологического процесса нарушает выработку нейромедиаторов.
2. Избыток нейромедиаторов меняет моторную активность кишечника.
3. Восстановление функций кишечника, если это возможно, способствует восстановлению секреции Ах и 5-НТ.

Порочные круги возникают тогда, когда появившееся отклонение в системе регуляции функционирования органа или системы начинают поддерживать и усиливать себя в результате образования положительной обратной связи. В цепи причинно-следственных отношений всегда желательно выделить *основное звено*. В настоящем исследовании было установлено, что количественный состав нейромедиаторов меняется у больных, имеющих локальное повреждение в органах ЖКТ. Мы считаем, что выявленные изменения концентрации БАВ позволят найти грань между адаптацией и болезнью и могут иметь прогностическое значение.

Литература

1. Фролов В. А. Болезнь как нарушение информационного процесса. – М.: РУДН, 2006
2. Kim D. Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection // Am J Gastroenterol. 2000. 95. P. 2698–2709.
3. Трубицына И. Е. Биологически активные вещества как факторы агрессии и защиты при язве желудка (экспериментально-клиническое исследование), Автореферат докторской диссертации, 2004, стр. 29, Москва
4. Винокурова Л. В., Валитова Э. Р., Трубицына И. Е., Шустова С. Г., Яшина Н. И., Ткаченко Е. В. Нарушение гуморальной регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Терапевтический архив. 2007. Т. 79. № 2. С. 44–48.
5. Винокурова Л. В., Трубицына И. Е. Особенности клинического течения и терапии хронического панкреатита в зависимости от стадии заболевания, // Лечащий врач, 2010, № 2, с. 48–51
6. Граник В. Г. Метаболизм эндогенных соединений – М.: Вузовская книга, 2006. – 528 с.].
7. Benabdallah H., Messaoudi D., Gharzouli K. The spontaneous mechanical activity of the circular smooth muscle of the rabbit colon in vitro // Pharmacol. Res. – 2008. – Vol. 57, N2. – P. 132–141.
8. Callahan M. J. Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds // J. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 35, N1 (suppl.). – P. 58–67.
9. Махов В. М., Ромасенко Л. В., Турко Т. В. Коморбидность дисфункциональных расстройств органов пищеварения // Болезни органов пищеварения. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 37–42.
10. Белоусова Е. А. Абдоминальная боль в практике терапевта // Врач. – 2002. – № 2. – С. 16–20.

11. *Ивашкин В. Т., Баранская Е. К.* Синдром раздраженного кишечника. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс, 2001. – С. 54–82.
12. *Макарчук П. А., Халиф И. Л., Михайлова Т. Д., Головенка О. В.* Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 45–51.
13. *Шептулин А. А.* Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. – 2001. – № 12. – С. 538–544.
14. *Трубицына И. Е., Дроздов В. Н., Лазебник Л. Б., Лычкова А. Э.* Способ определения ацетилхолина патент на изобретение RUS 2256920 15.09.2003
15. *Прошина Л. Я.* Исследование гистамина и серотонина в одной пробе крови // Лабораторное дело. No2. 1981. С. 90–93.
16. *Kruskal W.H, Wallis W.A.* Use of ranks in one-criterion variance analysis // Journal of the American Statistical Association, volume 47, issue 260, – 1952 – p. 583–621.
17. *Кислякова Е. А.* Трибутирин в коррекции послеоперационных нарушений электрической активности тонкой кишки (экспериментальное исследование) Автореферат кандидатской диссертации, 2016, стр. 27, Москва.
18. *Трубицына И. Е., Гуляев А. С., Винокурова Л. В., Смирнова А. В., Рудь М. В.* Концентрация ацетилхолина и уровень холинэстеразной активности в сыворотке крови у больных язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки и алкогольным хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 135 (11): 4- с. 35–39
19. *Трубицына И. Е., Гуляев А. С., Винокурова Л. В., Ручкина И. Н., Князев О. В., Тарасова Т. В., Смирнова А. В., Варванина Г. Г., Дегтярев Д. А.* Изменение концентрации ацетилхолина при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, хроническом панкреатите алкогольной этиологии, воспалительных заболеваниях кишечника Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 6 (142). с. 72–76.
20. *Трубицына И. Е., Абдулатипова З. М., Васнев О. С., Смирнова А. В., Орлова Ю. М.* Серотонин в развитии и поддержании воспалительной реакции в слизистой оболочке желудка у крыс Фундаментальные исследования. 2014. № 10–2. С. 380–385.
21. *Кислякова Е. А.* Трибутирин в коррекции послеоперационных нарушений электрической активности тонкой кишки (экспериментальное исследование) Автореферат кандидатской диссертации, 2016, стр. 27, Москва.