УДК 612. 337

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ЦЕЛИАКИИ: РОЛЬ СЕРОТОНИНА

Лычкова А.Э., Трубецкая М.А., Пузиков А.М.

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», Москва, e-mail: lychkova@mail.ru

Цель работы – выяснение возможной роли серотонина в развитии экспериментального синдрома целиакии. Синдром целиакии моделировали введением пикрилсульфоновой кислоты в тонкую кишку крысы. Развитие синдрома целиакии сопровождается изменениями электромиограммы кишки. Показано, что серотонин препятствует повреждающему действию пикрилсульфоновой кислоты на протяжении первых 10 суток от начала моделирования и ускоряет развитие репаративных процессов.

Ключевые слова: серотонин, синдром целиакии

EXPERIMENTAL CELIAC SYNDROME: A SEROTONIN ROLE

Lychkova A.E., Trubetskaya M.A., Puzikov A.M.

Russian State Medical University, Moscow, e-mail: lychkova@mail.ru

Purpose – finding out the possible role of serotonin in the development of experimental celiac syndrome. Celiac syndrome is simulated by picrylsulfonic acid administration in the rat ileum. Effect of celiac syndrome accompanied by the change of electromyogramme of the intestine. Serotonin prevents the damaging effect of picrylsulfonic acid during the first 10 days from the beginning of simulation and accelerates the development of reparative processes.

Keywords: serotonin, celiac disease syndrome

Поддержание структуры ворсинок тонкой кишки на нормальном уровне обеспечивается плотным контактом эпителиоцитов с базальной мембраной с участием протеогликанов и фибронектина. При целиакии нарушение иннервации, кровоснабжения, разрушение глюкозаминогликанов, индуцируемое Т-лимфоцитами и продуцируемыми ими цитокинами, приводит к атрофии ворсинок. Цитокины Т-клеток могут влиять на пролиферацию эпителия и повреждать энтероциты, в частности, с помощью γ-интерферона [4]. Большое значение в патогенезе целиакии имеют нарушения структуры ворсинок кишки, обусловленные нарушением кровоснабжения и иннервации [1].

Серотонин (5-HT) негативно модулирует вызванную интерфероном-γ экспрессию макрофага La, активируя серотониновый рецептор. Макрофаги способны синтезировать серотонин и захватывать его из экстрацеллюлярной жидкости. Специфический захват серотонина макрофагами составляет важный элемент регуляции серотонином иммунной функции.

Серотонин модулирует активность Т-, В-, NK-клеток, моноцитов и макрофагов [6]. Функция серотонина реализуется активацией полиморфной группы его мембранных рецепторов. Лимфоциты человека экспрессируют 5-HT1A-, 5-HT2-, 5-HT3-, 5-HT7-рецепторы [2].

При патологии тонкой кишки нарушаются сигнальные пути серотонина, изменяется его содержание и увеличивается доступность 5-HT собственным рецепторам при снижении обратного захвата. Нарушение этих процессов может вызвать явления дисмоторики при воспалительном заболевании кишечника, что, по-видимому, связано с потерей чувствительности серотониновых рецепторов Энтероэндокринные клетки, соотношение которых может меняться, содержат 5-HT и многочисленные пептиды, регулирующие в физиологических концентрациях моторную, секреторную и сенсорную активность кишечника. Избыток 5-HT удаляется из синаптической щели с помощью молекулы серотонинтранспортера (SERT) [3,5].

Целью настоящего исследования было выяснение возможной патогенетической роли серотонина в развитии экспериментального синдрома целиакии.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на 24 крысах породы Вистар весом 220–230 г в условиях хирургической стадии нембуталового наркоза (40–60 мг/кг). Синдром целиакии моделировали путем введения 45–50% спиртового раствора пикрилсульфоновой кислоты в просвет тонкой кишки. Исследовали характеристики волн электромиограммы (ЭМГ) тонкой кишки до начала моделирования, при изолированном введении пикрилсульфоновой кислоты и при введении пикрилсульфоновой кислоты на фоне действия серотонина; также исследовали ЭМГ на 10-е сутки развития экспериментальной целиакии. Регистрацию ЭМГ осуществляли с помощью биполярных поверхностных электродов площадью контактной поверхности 1,5–2 мм^2. Регистрацию проводили с использованием многоканального полиграфа Nihon-Kohden EEG 4400. Серотонин вводили в дозе 0,2 мг/кг за 1–4 мин до создания модели целиакии. Биоптаты фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с применением пакета программ Statistica-6 с использованием t-критерия.

Имеется разрешение этического комитета РГМУ на проведение этой работы.

Результаты исследования и их обсуждение

Фоновая ЭМГ подвздошной кишки характеризовалась медленноволновой активностью с частотой 15,1 ± 1,3 в мин и амплитудой 0,18 ± 0,02 мВ; наблюдалась спайковая активность частотой 0,72 ± 0,03 и амплитудой 0,09 ± 0,01 мВ. Фоновую ЭМГ подвздошной кишки можно характеризовать как достаточно интенсивную.

Введение пикрилсульфоновой кислоты в просвет подвздошной кишки приводит к уменьшению частоты медленных волн ЭМГ с 15,1 ± 1,3 до 10,5 ± 1,15 в мин (30,5 %, $p < 0,05$), амплитуды медленных волн – с 0,18 ± 0,02 мВ до 0,1 ± 0,02 мВ (44,4 %, $p < 0,05$). Спайковая активность выявлялась в половине экспериментов, и ее частота составила 0,5 ± 0,04 и амплитуда – 0,05 ± 0,01 мВ (44,3 %, $p < 0,05$). Спустя 10 дней после создания модели частота медленных волн ЭМГ прогрессивно снизилась до 7,0 ± 0,05 в мин (33,3 %, $p < 0,05$). Таким образом, экспериментальный синдром целиакии характеризуется снижением амплитудно-частотных характеристик медленноволновой и спайковой ЭМГ.

Введение серотонина ослабляет воздействие пикрилсульфоновой кислоты на амплитудно-частотные показатели ЭМГ подвздошной кишки, оно становится менее выраженным: частота медленных волн ЭМГ уменьшилась с 15,1 ± 1,3 до 13,0 ± 1,2 в мин (13,8 %, $p < 0,05$). Спустя 10 дней после создания модели частота медленных волн ЭМГ увеличилась до 14,3 ± 1,6 в мин (36,2 %, $p < 0,05$), однако не достигала нормальных значений, то есть, серотонин тормозит снижение частоты волн электромиограммы подвздошной кишки, вызванное экспериментальным синдромом целиакии.

При развивающемся синдроме целиакии ткань подвздошной кишки характеризовалась уплощением ворсинок, гиперплазией крипт, снижением высоты энтероцитов, лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки и увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов (рис. 1, 2). Предварительное введение серотонина при синдроме целиакии приводит к сохранению высоты ворсинок и глубины крипт, сохранению высоты энтероцитов; снижению выраженности лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки и уменьшению числа межэпителиальных лимфоцитов (рис. 3). Морфологические данные свидетельствуют об интестинопротективном действии серотонина на структурно-функциональные характеристики стенки кишки при синдроме целиакии.

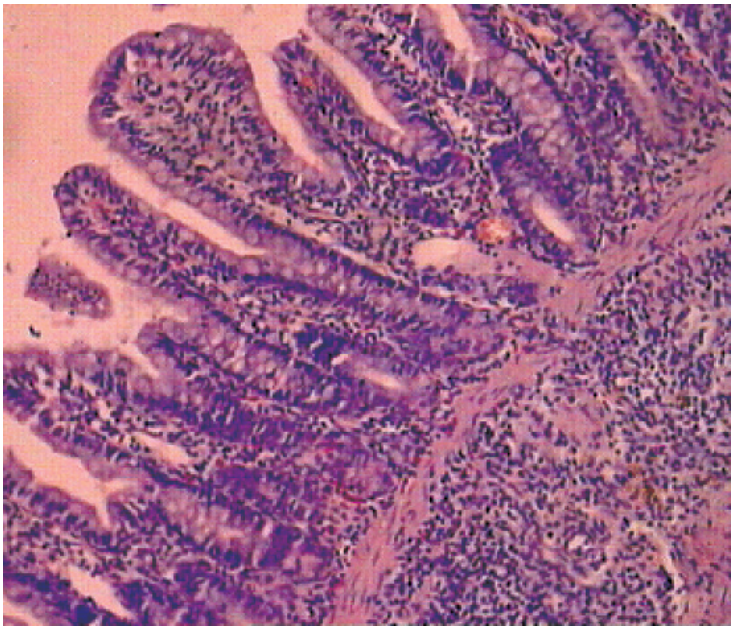

Рис. 1. Подвздошная кишка крысы при синдроме целиакии. Уменьшение высоты ворсин, углубление крипт, лимфоидноклеточная инфильтрация подслизистого слоя и ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 250

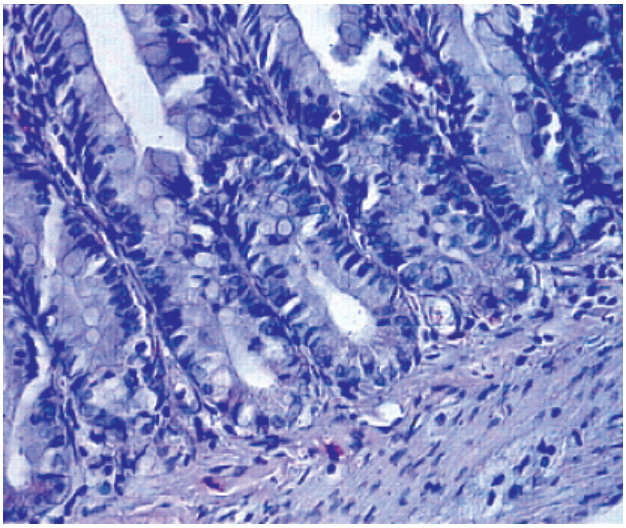

Рис. 2. Подвздошная кишка крысы при синдроме целиакии. Расширение просвета крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 250

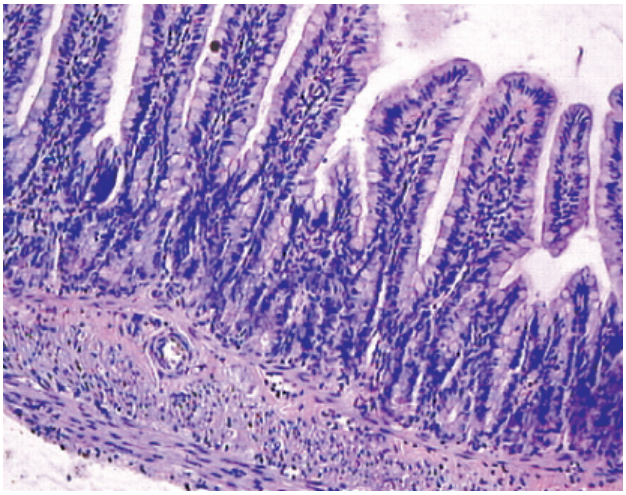

Рис. 3. Подвздошная кишка крысы при синдроме целиакии на фоне введения серотонина. Сохранение высоты ворсинок и глубины крипт, сохранение высоты энтероцитов; снижение выраженности лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х 250

Выводы

Введение серотонина способствует сохранению амплитудно-частотных характеристик волн ЭМГ подвздошной кишки, что свидетельствует об интестинопротективном влиянии серотонина в условиях токсического действия пикрилсульфоновой кислоты.

Список литературы

1. Парфенов А.И. Целиакия. – М.: Анахарсис, 2007. – 376 с.

2. Aune T.M. Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo / T.M. Aune, H.W. Golden, K.M. McGrath // J Immunol. – 1994 – Vol. 153. – P. 489–498.

3. Linden D.R. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis / D.R. Linden, J-X.Chen, M.D. Gershon et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2003 – Vol. 285. – P. G207–G216.

4. McDevitt J. Effects of tumour necrosis factor-alpha on BrdU incorporation in cultured human enterocytes // J. McDevitt., C. Feighery, C. O'Farrelly et al. // Mediators Inflamm. – 1995. – Vol. 4, №1. – P. 31–7.

5. O'Hara J.R. Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis / J.R. O'Hara, W. Ho, D.R. Linden et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2004 – Vol. 287. – P. G998–G1007.

6. Young M.R.I. Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function / M.R.I. Young, J. Matthews // Immunology. – 1995 – Vol. 84 – P. 148–152.

Рецензенты:

Смирнов В.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии РГМУ, г. Москва;

Костюченко Л.Н., д.м.н., профессор, зам. директора по учебной работе Центрального НИИ гастроэнтерологии, Москва.

Работа поступила в редакцию 20.05.2011.