

УДК 616.348.002-002.44-092

НЕЙРОПЕПТИДЫ В МЕХАНИЗМАХ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Павленко В.В., Александрова С.Б.

*ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, e-mail: AleksandrovaSB@yandex.ru*

Обследованы 45 пациентов с язвенным колитом в динамике лечения различными комбинациями лекарственных препаратов. Содержание нейропептидов в ткани толстой кишки определяли методом иммуноферментного анализа. Установлено, что в период обострения язвенного колита содержание вещества P и нейротензина в ткани толстой кишки повышено, а уровень вазоинтестинального пептида снижен. Наибольшая концентрация вещества P и нейротензина в слизистой толстой кишки и наименьшие показатели вазоинтестинального пептида выявлены при тяжелом течении ЯК. Более высокие показатели вещества P, нейротензина и низкие – вазоинтестинального пептида наблюдались при 3-й степени активности воспалительно-деструктивного процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Выявлена прямая зависимость между индексом клинической активности (индекс Рахмилевича) и уровнями вещества P и нейротензина в ткани толстой кишки, и обратная – с вазоинтестинальным пептидом. Используемые в терапии язвенного колита лекарственные препараты способны модулировать уровень изучаемых нейропептидов в ткани толстой кишки больных активным язвенным колитом.

Ключевые слова: язвенный колит, нейропептиды

NEUROPEPTIDES IN THE MECHANISMS OF INFLAMMATION AT ULCERATIVE COLITIS

Pavlenko V.V., Aleksandrova S.B.

Stavropol State Medical University, Saratov, e-mail: AleksandrovaSB@yandex.ru

The study involved 45 patients with ulcerative colitis in the dynamics of treatment of different combinations of drugs. The contents of the cells in the tissues of the large intestine was determined by enzyme immunoassay. Found that in acute ulcerative colitis content of substance P and neurotensin in colonic tissue is increased and decreased levels of vasoactive intestinal peptide. The highest concentration of substance P and neurotensin in the lining of the colon and lowest indicators of vasoactive intestinal peptide found in severe UC. Higher rates of substance P, neurotensin and low – vasoactive intestinal peptide were observed in the third degree of activity of inflammatory and destructive process in the mucosa of the colon. A direct correlation between clinical activity index (index Rahmilevich) and levels of substance P and neurotensin in colon tissue and reverse – with vasoactive intestinal peptide. Used in the therapy of ulcerative colitis medications can modulate the levels of the studied neuropeptides in the tissues of the large intestine in patients with active ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, neuropeptides

Язвенный колит (ЯК) – полиэтиологическое заболевание, в происхождении которого могут участвовать генетический, инфекционный, аллергический, пищевой и иммунологический факторы. Однако последовательность тех или иных механизмов возникновения ЯК остается малоизученной и требует дальнейшего анализа [2, 3]. В последнее время большой интерес уделяется иммунологическим аспектам патогенеза ЯК. Одним из способов регуляторного воздействия на течение и исход воспалительного процесса, наряду с иммунной регуляцией, становится передача информации с помощью нейрогормонов, которые вырабатываются как в ЦНС, так и в диффузной эндокринной системе (ДЭС) желудочно-кишечного тракта [6, 7, 8]. В последние годы были обнаружены новые функции некоторых нейропептидов в регуляции воспалительных реакций. Показано, что эффекторные клетки (энтероциты) содержат рецепторы для нейропептидов, а клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофа-

ги) способны вырабатывать коммуникационные нейропептиды [4, 6, 7, 8].

Считается, что взаимодействие нервной и иммунной систем на уровне кишечника становится одним из патофизиологических факторов развития инфекционной диареи и воспалительного процесса в кишечнике, в том числе и при ЯК [6, 8]. У здоровых лиц в желудочно-кишечном тракте постоянно поддерживается баланс между провоспалительными (SP, VIP, нейротензина и др.) и противовоспалительными нейропептидами (CGPR, соматостатин, бомбезин и др.). Нарушение указанного баланса вносит определенный вклад в патофизиологию ЯК [6, 7, 8]. В клинической практике и при экспериментальном колите вещество P и нейротензин были способны регулировать моторную и секреторную деятельность кишечника, увеличивать капиллярную проницаемость, вызывать дегрануляцию тучных клеток, оказывать влияние на продукцию иммуноглобулинов, хемотаксис и фагоцитоз иммуноцитов, нейтрофильное

лизосомальное высвобождение, потенцируя таким образом иммуновоспалительную реакцию в толстой кишке [4, 6, 7, 8, 9]. VIP оказывает ряд эффектов на физиологию кишечника, участвуя в регуляции секреции электролитов и воды, кровоснабжения кишечника и его моторики, вовлекается в нейрорепластические реакции, заключающиеся в перестройке нервной системы кишечника в ответ на ее повреждение [6, 7, 8].

Цель исследования – изучить содержание провоспалительных нейропептидов – вещества P, вазоинтестинального пептида и нейротензина в ткани толстой кишки (СОТК) больных язвенным колитом в динамике лечения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 45 больных активным ЯК (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет с различной тяжестью заболевания в динамике лечения (в среднем через 6 недель). У 24 пациентов выявлено рецидивирующее течение ЯК, у 13 – непрерывное течение, острый колит – у 8 пациентов. Для определения тяжести ЯК использовали индекс активности Рахмилевича. Легкая форма ЯК установлена у 11 пациентов (индекс клинической активности – 1–5 баллов), среднетяжелая – у 24 пациентов (индекс клинической активности 6–15 баллов), тяжелая – у 10 пациентов (индекс клинической активности 16–30 баллов). В зависимости от тяжести заболевания использовали препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатики, биологическую терапию (Инфликсимаб), антибактериальную и симптоматическую терапию.

Кусочки биоптатов, полученные во время эндоскопии, взвешивали (5–10 мг), гомогенизировали в ледяном растворе 0,9% NaCl, помещали в полипро-

пиленовую пробирку, содержащую ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту) в качестве антикоагулянта и аprotинин в качестве ингибитора протеаз, при 4°C гомогенизировали в ледяном соляном растворе фосфатного буфера (pH 7,4), содержащем протеазные ингибиторы (1 мкмоль фенилметилсульфонилфторида (PMSF), 10 мкг/мл аprotинина, 10 мкг/мл лейпептина. Гомогенаты центрифугировали при 20.000xg в течение 10 минут при температуре 4°C, после чего надосадочную жидкость (супернатант) собирали в полипропиленовую пробирку и хранили при –50°C. Содержание нейропептидов – вещества P (SP), нейротензина (NT) и вазоактивного интестинального пептида (VIP) в супернатанте определяли методом ИФА с помощью стандартных тест-систем (Peptide Enzyme Immunoassay, Peninsula Laboratories, LLC, USA) согласно прилагаемой инструкции. Результаты выражали в нг/г сырой ткани.

Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Содержание SP в СОТК контрольной группы составило $0,198 \pm 0,02$ нг/г, NT – $0,03 \pm 0,01$ нг/г, VIP – $0,178 \pm 0,01$ нг/г.

При статистической обработке результатов исследования использовали t-критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), точный критерий Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

В период обострения заболевания содержание SP и NT в СОТК больных ЯК было повышено ($0,553 \pm 0,11$ и $0,641 \pm 0,19$ нг/г соответственно, $P < 0,001$), а уровень VIP снижен ($0,037 \pm 0,02$ нг/г, $P < 0,001$). Был проведен анализ изучаемых показателей у больных с различной тяжестью течения заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Содержание SP, NT, VIP в СОТК больных с различной тяжестью ЯК ($\bar{X} \pm m_x$)

Степень тяжести	Изучаемые показатели, нг/г		
	SP	NT	VIP
Легкая, (n = 11) (1)	$0,453 \pm 0,04^*$	$0,284 \pm 0,13^*$	$0,04 \pm 0,009^*$
Средняя, (n = 24) (2)	$0,524 \pm 0,14^*$	$0,641 \pm 0,01^*$	$0,0439 \pm 0,02^*$
Тяжелая, (n = 10) (3)	$0,658 \pm 0,03^*$	$0,857 \pm 0,17^*$	$0,017 \pm 0,004^*$
P ₁₋₂	$P > 0,05$	$P < 0,05$	$P > 0,05$
P ₁₋₃	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$
P ₂₋₃	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$

Примечания:

* – $P < 0,05$ в сравнении с контролем; P₁₋₂ – различия показателей 1-й и 2-й групп; P₁₋₃ – различия показателей 1-й и 3-й групп; P₂₋₃ – различия показателей 2-й и 3-й групп.

Установлено, что в период выраженных клинических проявлений ЯК содержание SP и NT в СОТК было повышено во всех исследуемых группах. Наиболее высокие уровни SP и NT и наименьшие показатели VIP выявлены при тяжелом ЯК.

Учитывая тот факт, что тяжесть течения ЯК определяется выраженностью воспалительно-деструктивного процесса в толстой кишке, нами проведен анализ содержания SP, NT и VIP в СОТК в зависимости от обсуждаемого критерия (табл. 2).

Таблица 2

Содержание SP, NT, VIP в СОТК больных ЯК в зависимости от степени активности воспалительного процесса в толстой кишке ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)

Степень тяжести	Исследуемые показатели, нг/г		
	SP	NT	VIP
1-я степень (n = 7) (1)	0,394 ± 0,07*	0,374 ± 0,01*	0,052 ± 0,19*
2-я степень (n = 18) (2)	0,509 ± 0,14*	0,597 ± 0,07* <i>P</i> ₃ < 0,05	0,039 ± 0,02*
3-я степень (n = 20) (3)	0,599 ± 0,09*	0,872 ± 0,12*	0,024 ± 0,01*
<i>P</i> ₁₋₂	<i>P</i> > 0,05	<i>P</i> < 0,05	<i>P</i> > 0,05
<i>P</i> ₁₋₃	<i>P</i> < 0,05	<i>P</i> < 0,05	<i>P</i> < 0,05
<i>P</i> ₂₋₃	<i>P</i> > 0,05	<i>P</i> < 0,05	<i>P</i> > 0,05

Примечания:

* – *P* < 0,05 в сравнении с контрольной группой. *P*₁₋₂ – различия показателей 1-й и 2-й групп; *P*₁₋₃ – различия показателей 1-й и 3-й групп; *P*₂₋₃ – различия показателей 2-й и 3-й групп.

Установлено, что более высокие показатели SP и NT наблюдались при 2-й и, особенно, 3-й степени (2-я и 3-я группы) активности воспалительно-деструктивного процесса в СОТК. При этом уровень VIP находился в обратной зависимости от степени эндоскопической активности ЯК.

Нами был проведен корреляционный анализ между продукцией изучаемых нейропептидов в СОТК и клиническим индексом активности ЯК (индекс Рахмилевича) с использованием непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена (табл. 3).

Таблица 3

Взаимосвязь между содержанием SP, NT, VIP в СОТК и показателями индекса клинической активности по Рахмилевичу ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)

Индекс клинической активности (в баллах)	Коэффициент ранговой корреляции (rs)		
	SP	NT	VIP
1–5	0,566*	0,433*	–0,543*
6–15	0,595*	0,693*	–0,679*
16–30	0,792*	0,758*	–0,779*

Примечание. * – *P* < 0,05.

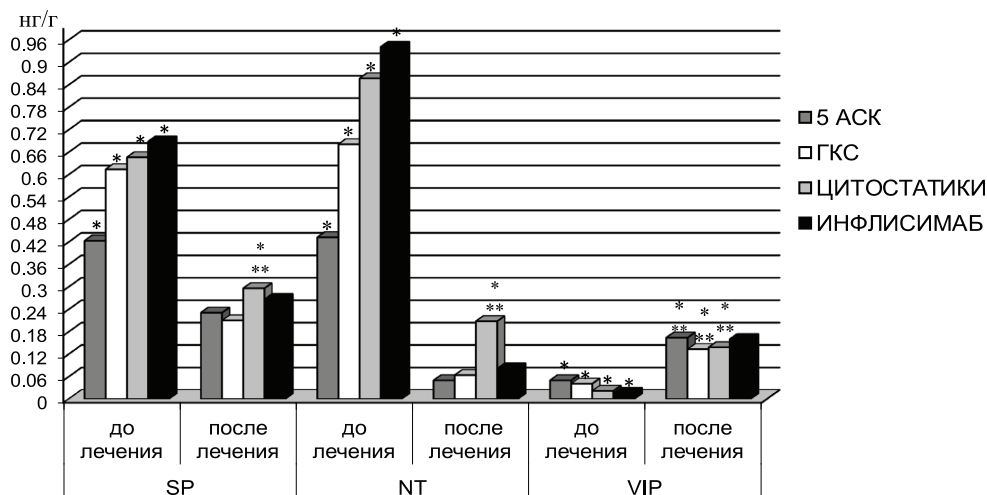
Выявлена прямая достоверная зависимость между индексом клинической активности и уровнем SP и NT, и обратная – с VIP в СОТК.

В период формирования клинической ремиссии на фоне проводимой терапии (в среднем через 6 недель) отмечалась тенденция к нормализации SP и NT в СОТК. В эти же сроки отмечалось повышение уровня VIP в СОТК, но не до контрольного уровня.

С целью изучения влияния фармакологических препаратов и их комбинаций, используемых в терапии ЯК, на содержание изучаемых нейропептидов больные были разделены на группы в зависимости от вида лечения. Первой группе больных (13 пациентов с легким течением ЯК) назначались препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в виде монотерапии. Вторая группа (20 пациентов среднетяжелым ЯК) получала комбинацию препаратов 5-АСК с ГКС (преднизолон, метипред, гидрокортизон). Третьей группе (7 больных с тяжелой формой ЯК) назначалась сочетанная терапия гормонами и азатиоприном в рекомендованных дозировках. Четвертую группу составили 5 пациентов с высокой степенью клинической активности ЯК, получившие в дополнение к базисной терапии Инфликсимаб (Ремикейд) по индукционной схеме в дозе 5 мг/кг массы тела.

Установлено (рисунок), что формирование клинической ремиссии ЯК сопровождалось снижением уровня SP и NT и повышением уровня VIP в СОТК у всех больных, независимо от комбинации используемых препаратов. В группе больных тяжелого ЯК с изначально более низкими показателями VIP и более высокими показателями SP и NT в СОТК, рефрактерных к традиционной базисной терапии, после трехкратного внутривенного введения Ремикейда (Инфликсимаба) отмечалась нормализация изучаемых нейропептидов уже на 6-й неделе лечения.

Установленные закономерности в содержании изучаемых нейропептидов в СОТК больных различными клиническими формами ЯК подтверждают их причастность к патофизиологическим процессам в толстой кишке.



Динамика содержания SP, NT и VIP в COTK в зависимости от вида лечения:
* – $P < 0,05$ с контролем; ** – $P < 0,05$ между группами до и после лечения

Известно, что вещество P высвобождается в ответ на повреждение слизистой толстой кишки [3, 6, 7, 9, 11, 12]. Увеличение экспрессии SP наблюдается как в тканях [5, 6, 7, 9], так и в нервных волокнах толстой кишки больных ЯК [3, 6, 8]. Повышение уровня SP у пациентов с ЯК также коррелирует с активностью заболевания [6, 8]. Эффекты SP опосредованы тремя рецепторами, принадлежащими к суперсемейству G-протеиновых рецепторов: NK-1, NK-2 и NK-3. Исследования на моделях животных четко указывают на важную роль SP и рецепторов NK-1 в патофизиологии ЯК. Провоспалительная активность вещества P была подтверждена *in vivo* с использованием нескольких моделей экспериментального колита. Исключительно раннее увеличение числа NK-1-рецепторов наблюдается в слизистой оболочке подвздошной кишки у крыс при воспалении, вызванном токсином A (*Clostridium difficile*) с особенно возрастающей экспрессией в кишечном эпителии [6, 7, 8, 12], что наблюдалось у больных с *Clostridium difficile*-ассоциированным колитом [8, 12, 65]. При энтероколите у крыс, индуцированном токсином A (*Clostridium difficile*), специфический антагонист вещества P CP-96,345 (Pfizer Diagnostics), блокирующий NK-1-рецепторы, значительно снижал секрецию жидкости, вызванную токсином A, проницаемость маннитола, высвобождение протеазы II тучных клеток, а также подавлял процессы воспаления и повреждения слизистой оболочки [6, 11, 12]. Вероятно, что ФНО- α также вовлечен в эти процессы, так как увеличение содержания этого цитокина в макрофагах собственной пластинки слизистой тол-

стой кишки в ответ на инъекцию токсина A можно было ингибировать *in vivo* и *in vitro* при помощи антагониста вещества P – CP-96,345 [8] или антител к веществу P [6, 8, 10].

Нейротензин демонстрировал способность активировать несколько типов иммунных и воспалительных клеток посредством взаимодействия с R1 – рецепторами (дегрануляцию тучных клеток в тонкой и толстой кишке; транспорт, фагоцитоз и адгезию нейтрофилов и лимфоцитов, продукцию IL-1 β , ПГЕ $_2$), модулируя таким образом кишечное воспаление [4, 6, 8]. На материале *in vivo* получены доказательства того, что нейротензин участвует в процессах как острого, так и хронического воспаления. Так, при остром колите, индуцированном токсином A (*Clostridium difficile*), нейротензин активизирует дегрануляцию тучных клеток и усиливает приток нейтрофилов, что способствует более выраженному повреждению тканей [6, 8, 11].

Содержание VIP при патологии кишечника мало изучено. Отмечено снижение содержания VIP в слизистом/подслизистом слое пациентов с БК и ЯК [3, 7, 8]. Эти данные недавно подтвердились в независимых исследованиях биоптатов слизистой, полученных от пациентов с ЯК [3, 5, 7]. Повышение числа VIP-иммунореактивных нервных волокон недавно обнаружено в биоптатах слизистой оболочки пациентов с ЯК, перенесших колпроктэктомии [8].

Положительный эффект используемых лекарственных средств при разнообразных формах ЯК связан с их прямым или опосредованным действием на различные каскады воспаления. Препараты 5-АСК

при ЯК способствуют снижению выработки производных арахидоновой кислоты, уменьшают пролиферацию Т-лимфоцитов и антителообразование В-лимфоцитами, блокируют продукцию, рецепторное связывание и эффективность ФНО- α , интерлейкинов [1, 2, 3]. ГКС при ЯК способствуют снижению адгезии лейкоцитов, участвуют в подавлении фагоцитоза, снижении экспрессии молекул адгезии, подавлении продукции антител, ингибиции клеточно-опосредованной цитотоксичности и высвобождения воспалительных медиаторов. Аутоиммунная природа ЯК обуславливает повышенный интерес клиницистов к использованию цитостатиков. Азатиоприн, являясь структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей, включаясь в метаболические реакции, нарушает синтез нуклеиновых кислот, конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу, при участии которой происходит образование тииоинозиновой кислоты из меркаптопурина. Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность.

Биологические методы широко применяют при лечении ЯК [1, 2, 5]. Ингибитор ФНО- α Инфликсимаб оказался способным быстро купировать рецидив, обеспечивать длительную ремиссию и уменьшать потребность в гормонах у значительного числа больных с гормонорезистентными и гормонозависимыми формами ЯК. Использование нами биологической терапии у больных с резистентными формами ЯК привело к нормализации уровней вещества Р, вазоинтестинального пептида и нейротензина в СОТК уже в период формирования клинической ремиссии ЯК. Механизмы, посредством которых ингибиторы ФНО- α подавляют продукцию провоспалительных нейропептидов, в настоящее время изучаются. Известно, что ФНО- α активирует синтез вещества Р в симпатических ганглиях посредством последовательной индукции интерлейкина-1 и фактора ингибирования лейкемии. В то же время SP может усиливать прямые провоспалительные реакции в клетках-мишенях, в том числе секрецию IL-1 β , IL-6 и мощных хемоаттрактантов – IL-8 и ФНО- α [6, 8]. Инфликсимаб обладает высокой аффинностью к ФНО- α , быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими его формами (растворимой и трансмембранной), снижая его функциональную активность

и подавляя воспалительную реакцию в кишечнике [5, 6, 8].

Полученные данные позволяют считать SP, VIP и NT важными медиаторами нейроиммунных реакций при развитии ЯК. Способность нейропептидов модулировать кишечное воспаление позволяет предположить, что эти вещества могут стать перспективной мишенью в терапии воспалительных заболеваний кишечника.

Выводы

1. В период обострения ЯК содержание SP и NT в СОТК повышено, а VIP – снижено.

2. Показатели вещества Р и NT в СОТК больных с тяжелым течением ЯК были наиболее высокими, а уровень VIP наиболее низким.

3. Наиболее высокие показатели SP, NT и наиболее низкие показатели VIP наблюдались в 3-й степени активности воспалительно-деструктивного процесса в СОТК.

4. Содержание SP и NT в СОТК больных активным ЯК находилось в прямой связи с тяжестью ЯК, а показатели VIP – в обратной.

5. Формирование клинической ремиссии ЯК сопровождается снижением содержания SP, NT и повышением уровня VIP в СОТК.

6. Динамика содержания исследуемых нейропептидов зависит от используемых в лечении ЯК лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Ливзан М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М.А. Ливзан, М.А. Макейкина // *Consilium mtidicum* (прил. Гастроэнтерология). – 2010. – № 2. – С. 60–65.
2. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М.: Мишлос, 2008. – 400 с.
3. Неспецифический язвенный колит / Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 256 с.
4. Ткаченко Е.В. Гастроинтестинальные гормоны в клинической гастроэнтерологии / Е.В. Ткаченко, Г.Г. Варванина // *Тер. архив.* – 2009. – Т.81, № 2. – С. 87–90.
5. Ardizzone, S. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. / S. Ardizzone, G. Bianchi Porro // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65. – P. 2253–2286.
6. Brun P. Neuropeptide neurotensin stimulates intestinal wound healing following chronic intestinal inflammation / P. Brun, C. Mastrotto, E. Beggiao [et al.] // *J. Am. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 621–629.
7. Neunlist, M. Changes in chemical coding of mysenteric neurones in ulcerative colitis / M. Neunlist [et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 84–90.
8. Kara, J. Role of Neuropeptides in Inflammatory Bowel Disease / J. Kara, M.D. Gross, M.D. Charalabos Pothoulakis // *Inflammatory Bowel Diseases.* – 2007. – Vol. 13. – P. 918–932.
9. Karagiannides, I. Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: evidence for substance P pathways

in human mesenteric preadipocytes / I. Karagiannides // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P.5207–5212.

10. Koon, H.W. Immunomodulatory Properties of Substance P. The Gastrointestinal System as a Model / H.W. Koon, C. Pothoulakis // N.Y. Ann. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1088. – P. 23–40.

11. Sartor, R.B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. / R.B. Sartor // Nat Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 3. – P. 390–407.

12. Ter Beek, W.P. Substance P receptor expression in patients with inflammatory bowel disease. Determination by three different techniques, storage phosphor autoradiography, RT-PCR and immunohistochemistry / W.P. ter Beek, I. Biemond [et al.] // Neuropeptides. – 2007. – Vol.41. – P. 301–306.

References

1. Livzan M.A. Vospalitel'nye zabolevanija kishechnika: sovremennye aspekty diagnostiki i lechenija. / M.A. Livzan, M.A. Makejkina // Consilium mtdicum (pril. Gastroenterologija). 2010. no. 2. pp. 60–65.

2. Nespecificheskie vospalitel'nye zabolevanija kishechnika / pod red. G.I. Vorob'eva, I.L. Halifa. M.: Miklosh, 2008. 400 p.

3. Nespecificheskij jazvennyj kolit / F.I. Komarov, A.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk, I.M. Kvetnoj. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agenstvo», 2008. 256 p.

4. Tkachenko E.V. Gastrointestinal'nye gormony v klinicheskoy gastroenterologii / E.V. Tkachenko G. G. Varvanina // Ter. arhiv. 2009. T. 81, no. 2. pp. 87–90.

5. Ardizzone, S. Biologic therapy for inflammatory bowel disease / S. Ardizzone, G. Bianchi Porro // Drugs. 2005. Vol. 65. pp. 2253–2286.

6. Brun, P. Neuropeptide neurotensin stimulates intestinal wound healing following chronic intestinal inflammation / P. Brun, C. Mastrotto, E. Beggiao [et al.] // J. Am. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2005. Vol. 288. pp. 621–629.

7. Neunlist, M. Changes in chemical coding of mesenteric neurons in ulcerative colitis / M. Neunlist [et al.] // Gut. 2003. Vol. 52. pp. 84–90.

8. Kara, J. Role of Neuropeptides in Inflammatory Bowel Disease / J. Kara, M. D. Gross, M. D. Charalabos Pothoulakis // Inflammatory Bowel Diseases. 2007. Vol. 13. pp. 918–932.

9. Karagiannides, I. Induction of colitis causes inflammatory responses in fat depots: evidence for substance P pathways in human mesenteric preadipocytes / I. Karagiannides // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. pp. 5207–5212.

10. Koon, H. W. Immunomodulatory Properties of Substance P. The Gastrointestinal System as a Model / H. W. Koon, C. Pothoulakis // N.Y. Ann. Acad. Sci. 2006. Vol. 1088. pp. 23–40.

11. Sartor, R.B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. / R.B. Sartor // Nat Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 3. pp. 390–407.

12. Ter Beek, W. P. Substance P receptor expression in patients with inflammatory bowel disease. Determination by three different techniques, storage phosphor autoradiography, RT-PCR and immunohistochemistry / W. P. ter Beek, I. Biemond [et al.] // Neuropeptides. 2007. Vol. 41. pp. 301–306.

Рецензенты:

Ткачев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Гейвандова Н.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 09.10.2013.