

УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ В СРЕДНЕМ И ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДКА, ПРОДУЦИРУЮЩИХ СЕРОТОНИН

Стояков А. М.¹, Жернакова Н. И.², Ильницкий А. Н.³, Бессарабов В. И.³

¹Медицинский центр «Ваша клиника», Москва, Россия, e-mail: vahaklinika@mail.ru

²ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия, e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

³АНО «Научно-исследовательский медицинский центр "ГЕРОНТОЛОГИЯ", Москва, Россия, e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

Изучена структурно-функциональная организация серотонин-продуцирующих клеток диффузной нейроиммуноэндокринной системы, локализованных в желудке, у больных среднего и пожилого возраста, страдающих язвенной болезнью, на стадиях обострения, клинико-эндоскопической и истинной ремиссии. Установлено, что на стадии обострения язвенной болезни наблюдаются выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и здоровых пациентов: при обострении количество иммунопозитивных клеток, продуцирующих серотонин, в слизистой оболочке желудка, достоверно выше. Сделан вывод, что язвенную болезнь в пожилом возрасте можно считать апудопатией, т. к. нейроиммуноэндокринная система является заинтересованной в развитии данного заболевания. Показано, что при истинной ремиссии в большей степени происходит восстановление нейроэндокринного статуса слизистой оболочки желудка, чем при клинико-эндоскопической ремиссии. При этом у пациентов среднего возраста на стадии истинной ремиссии нейроэндокринный статус восстанавливается полностью, а у пациентов пожилого возраста такой нормализации не происходит.

Ключевые слова: язвенная болезнь, серотонин, средний и пожилой возраст.

ULCEROGENESIS IN MIDDLE AND OLD AGE: THE ROLE OF GASTRIC NEUROENDOCRINE CELLS THAT PRODUCE SEROTONIN

Stojakov A. M.¹, Zhernakova N. I.², Ilmitski A. N.³, Bessarabov V. I.³

¹"Your clinic" Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: vahaklinika@mail.ru

²Belgorod State University, Belgorod, Russia, e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

³"GERONTOLOGY" Research Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

A study of structural and functional organization of serotonin-producing cells of the diffuse neuroimmunoendocrine system, localized in the stomach in patients with middle aged and elderly people suffering from peptic ulcer in the acute stage, clinical and endoscopic remission and true remission. It is established that the acute phase of ulcer disease, there are marked differences in the neuroendocrine status of patients and healthy patients: an exacerbation of the number of immunopositive cells that produce serotonin in the gastric mucosa was significantly higher. It is concluded that peptic ulcer disease in the elderly can be considered APUDopathy, because the neuroimmunoendocrine system is interested in the development of this disease. It is shown that the true remission is more there is a restoration of neuroendocrine status of the gastric mucosa than in the clinical and endoscopic remission. At the same time the average age of patients in the remission stage of true neuroendocrine status is restored completely, and in elderly patients such normalization does not occur.

Keywords: peptic ulcer disease, serotonin, middle and old age.

Актуальность исследования

В настоящее время большое внимание уделяется изучению нейроиммуноэндокринных взаимодействий при различной соматической патологии [1, 2]. По современным представлениям, ведущее значение среди гуморальных регуляторных факторов органов желудочно-кишечного тракта принадлежит пептидным гормонам и биогенным аминам, которые синтезируются и выделяются клетками диффузной нейроиммуноэндокринной системы [3].

Процессы старения, связанные с изменениями нейроиммуноэндокринных взаимодействий в желудочно-кишечном тракте, способствуют развитию его патологии. Данные литературы свидетельствуют об актуальности и необходимости изучения местных механизмов гормонального гомеостаза при экзогенных и эндогенных воздействиях. Моделируя определенное функциональное состояние эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта, можно, по-видимому, тем самым создавать определенные условия, ускоряющие или, наоборот, замедляющие процессы старения и ульцерогенеза в нем [3-10].

Высокая распространенность язвенной болезни (ЯБ) у пациентов пожилого возраста, тяжелые осложнения и инвалидизация больных, неизученность нейроиммуноэндокринных механизмов патогенеза ЯБ в возрастном аспекте, недостаточная эффективность схем терапии ЯБ у пожилых больных определяют социально-экономическую и медицинскую значимость настоящего исследования [6].

Цель исследования заключалась в изучении структурно-функциональной организации серотонин-продуцирующих клеток диффузной нейроиммуноэндокринной системы, локализованных в желудке, у больных среднего и пожилого возраста, страдающих язвенной болезнью, на стадиях обострения, клинико-эндоскопической и истинной ремиссии.

Материал и методы исследования

Было сформировано две основные группы. В первую основную группу вошло 34 пациента (мужчин – 20, женщин – 14). Все они страдали ЯБ. Средний возраст в первой основной группе составил $38,3 \pm 3,4$ года. Во вторую основную группу вошло 32 пациента (мужчин – 17, женщин – 15), которые также имели ЯБ. Средний возраст во второй основной группе составил $61,5 \pm 1,7$ года.

Также было сформировано 2 контрольные группы: из 16 добровольцев среднего возраста (мужчин – 9, женщин – 7; средний возраст – $42,4 \pm 2,1$ года) и 17 пациентов пожилого возраста (мужчин – 10, женщин – 7; средний возраст – $62,2 \pm 1,8$ года) без соматической патологии, у которых было проведено по показаниям эзофагогастродуоденоскопическое исследование, но в итоге гастроэнтерологическая патология была исключена.

Во всех четырех группах всем пациентам были проведены общеклинические, эндоскопические и биохимические исследования, а также иммуногистохимические исследования в биоптатах из слизистой оболочки желудка.

Все пациенты дали согласие на участие в исследовании, которое проведено в соответствии с современными принципами биомедицинской этики и безопасности клинических исследований.

Для выполнения поставленных целей и задач обследование проводили: на стадии обострения (до начала терапии); на стадии клинико-эндоскопической ремиссии (через 2 недели от начала терапии); на стадии истинной ремиссии (через 1–1,5 мес. после окончания терапии).

Результаты и их обсуждение

Серотонин (СР)-иммунопозитивные клетки в слизистой оболочке тела и пилороантрального отдела желудка обнаруживают примерно в равном количестве, иногда несколько преобладающие в последнем. Они располагаются преимущественно в нижней части фундальных и в нижних и вставочных отделах пилорических желез на базальной мембране, имеют веретеновидную, неправильную или треугольную форму. Часто можно видеть длинный, в виде отростка, апикальный конец клетки, достигающий просвета железы.

У пациентов среднего возраста среднее количество СР-иммунопозитивных клеток в желудке у здоровых людей составляло $15,7 \pm 2,6$ клеток на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки. На стадии обострения ЯБ имелись выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и у здоровых людей. При обострении количество СР-иммунопозитивных клеток было достоверно выше ($p < 0,05$). К периоду достижения клинико-эндоскопической ремиссии не происходило достоверного снижения величины этого показателя ($p > 0,05$ по сравнению с периодом обострения). При истинной же ремиссии количество СР-иммунопозитивных клеток в слизистой оболочке желудка достоверно не отличалось от такового у пациентов контрольной группы (здоровых людей) ($p > 0,05$) (см. таблицу).

Таблица

Морфометрические показатели экспрессии серотонина в желудке человека в норме и при язвенной болезни (среднее количество СР-иммунопозитивных клеток на $0,1 \text{ мм}^2$)

Группа пациентов	Контроль	Стадия язвенной болезни		
		Обострение	Клинико-эндоскопическая ремиссия	Истинная ремиссия
Среднего возраста	$15,7 \pm 2,6$	$24,6 \pm 2,8^*$	$22,7 \pm 1,8^*$	$17,8 \pm 2,9^{**}$
Пожилого возраста	$14,0 \pm 2,5$	$26,6 \pm 1,9^*$	$24,8 \pm 3,3^*$	$22,6 \pm 2,2^*$

Примечания:

* – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** – $p < 0,05$ по сравнению с периодом обострения.

У пациентов пожилого возраста среднее количество СР-иммунопозитивных клеток в желудке у здоровых людей составляло $14,0 \pm 2,5$ клеток на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки. Этот показатель существенно увеличивался в стадии обострения и оставался на том же повышенном уровне в стадии клинико-эндоскопической ремиссии. Абсолютные значения несущественно отличались от соответствующих значений у пациентов среднего возраста. Однако у пациентов пожилого возраста количество СР-иммунопозитивных клеток было повышено не только в период обострения, но даже, в отличие от пациентов среднего возраста, и к моменту наступления истинной ремиссии (см. рисунок).

Следовательно, ЯБ как в пожилом, так и в среднем возрасте сопровождается гиперплазией СР-продуцирующих нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке желудка, что отражает участие нейроиммуноэндокринных сигнальных молекул, локально синтезирующихся в желудке, в патогенезе заболевания. На стадии обострения ЯБ наблюдаются выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и здоровых: при обострении количество иммунопозитивных клеток, продуцирующих СР в слизистой оболочке желудка, достоверно выше.

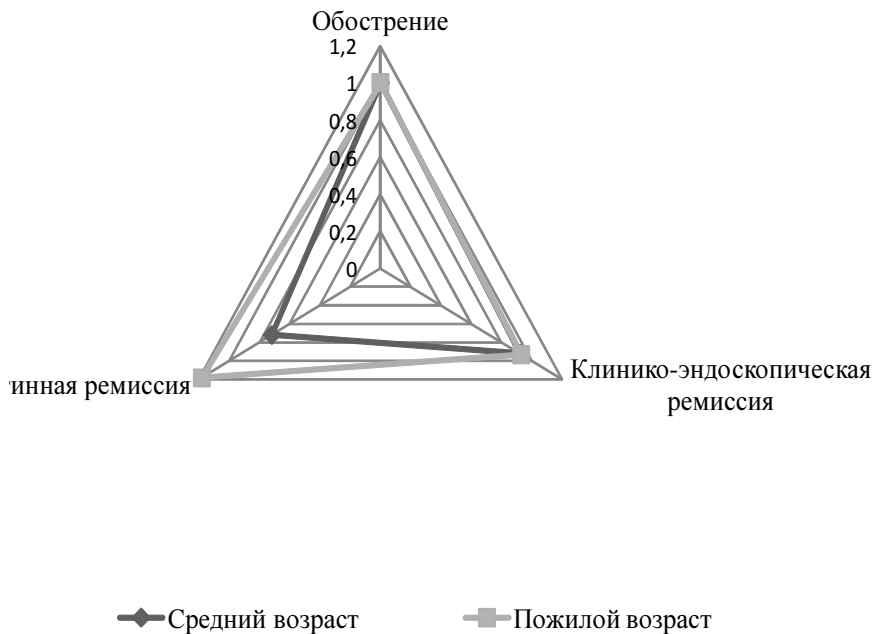


Рисунок. Экспрессия серотонина в желудке человека при язвенной болезни в различных стадиях ремиссии по отношению к стадии обострения в зависимости от возраста.

Существенным отличием клинико-эндоскопической и истинной ремиссии ЯБ является тот факт, что при истинной ремиссии в большей степени происходит восстановление нейроэндокринного статуса слизистой оболочки желудка, чем при клинико-эндоскопической ремиссии. При этом у пациентов среднего возраста в стадии истинной ремиссии нейроэндокринный статус восстанавливался полностью, а у пациентов пожилого возраста к моменту наступления истинной ремиссии количество СР-иммунопозитивных клеток остается в значительной степени увеличенным.

ВЫВОДЫ

1. Язвенную болезнь в пожилом возрасте можно считать апудопатией, т. к. нейроиммуноэндокринная система является заинтересованной в развитии данного заболевания.

2. На стадии обострения язвенной болезни наблюдаются выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и здоровых пациентов: при обострении количество

иммунопозитивных клеток, продуцирующих серотонин, в слизистой оболочке желудка, достоверно выше.

3. Существенным отличием клинко-эндоскопической и истинной ремиссии язвенной болезни является то, что при истинной ремиссии в большей степени происходит восстановление нейроэндокринного статуса слизистой оболочки желудка, чем при клинко-эндоскопической ремиссии. При этом у пациентов среднего возраста на стадии истинной ремиссии нейроэндокринный статус восстанавливается полностью, а у пациентов пожилого возраста такой нормализации не происходит.

Список литературы

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические основы старения / В. Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
2. Осадчук М. А. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. А. Осадчук, А. В. Калинин, Т. Е. Липатова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 3. – С. 35-40.
3. Трофимов А. В. Молекулярная биология нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта в моделях преждевременного старения / А. В. Трофимов, И. В. Князькин, И. М. Кветной. – СПб.: Система, 2004. – 158 с. - (Молекулярная нейроиммуноэндокринология).
4. Хавинсон В. Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В. Х. Хавинсон, И. М. Кветной, В. В. Южаков // Пептидергическая регуляция гомеостаза. – СПб.: Наука, 2003. – 193 с.
5. Haghazali M. Proinflammatory cytokines and thrombomodulin in patients with peptic ulcer disease and gastric cancer, infected with *Helicobacter pylori* / M. Haghazali, M. Molaei, R. Mashayekhi et al. // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2011. – Vol. 54, N 1. – P. 103-106.
6. Malfertheiner P. Peptic ulcer disease / P. Malfertheiner, F. K. Chan, K. E. McColl // Lancet. – 2009. – Vol. 374, N 9699. – P. 1449-1461.
7. Mei X. Novel role of Zn(II)-curcumin in enhancing cell proliferation and adjusting proinflammatory cytokine-mediated oxidative damage of ethanol-induced acute gastric ulcers / X. Mei, D. Xu, S. Xu et. al. // Chem. Biol. Interact. – 2012. – Vol. 197, N 1. – P. 31-39.
8. Salga M. S. Gastroprotective activity and mechanism of novel dichlorido-zinc(II)-4-(2-(5-methoxybenzylideneamino)ethyl)piperazin-1-iumphenolate complex on ethanol-induced gastric ulceration / M. S. Salga, H. M. Ali, M. A. Abdulla et al. // Chem. Biol. Interact. – 2012. – Vol. 195, N 2. – P. 144-153.

9. Tarnawski A. S. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers / A. S. Tarnawski, A. Ahluwalia // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 16-27.
10. Zhong Y. Q. Expression of IFN- γ and IL-4 in the esophageal mucosa of patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus and their relationship with endoscopic and histologic grading // Y. Q. Zhong, Y. Lin, Z. Xu // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, N 10. – P. 2865-2870.

Рецензенты:

Чеботарев Павел Андреевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности человека УО «Полоцкий государственный университет», г. Полоцк.

Прощаев Кирилл Иванович, д.м.н., профессор, директор АНО "Научно-исследовательский медицинский центр "Геронтология", г. Москва.