УДК 616.33- 002.44: 616.833.191-089.85-092.9]:547.752

М. О. Клименко, В. І. Лупальцов, А. І. Ягнюк, С. В. Татарко

Вплив серотоніну на загоювання експериментальної виразки шлунка за умов ваготомії

На модели стрессорной язвы желудка с последующей стволовой ваготомией у крыс показано, что введение серотонина адипината вызывает повышение концентрации серотонина в стенке желудка, в том числе в области язвенного дефекта, снижение содержания гистамина и увеличение серотонин-гистаминового индекса, а также способствует стиханию воспалительных явлений и оптимизации репаративных процессов в месте локализации язвы.

Вступ

З часу виділення Раппопортом у 1948 р. [17] із сироватки крові серотоніну проведені численні дослідження для визначення впливу цього моноаміну на організм за умов норми і патології. Порушення обміну серотоніну зустрічається при захворюваннях різних органів і систем, у тому числі при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки. Важливу роль серотоніну в розвитку патології гастродуоденальної ділянки підтверджують його дослідження обміну при експериментальному ульцерогенезі. Констатуючи підвищення вмісту серотоніну та гістаміну в крові тварин, незалежно від методу моделювання виразкоутворення, автори не дійшли однакової думки щодо впливу екзогенного серотоніну на перебіг цього процесу. Одні дослідники [1,6] відзначають посилення ульцерогенезу, за даними інших авторів [11], введений парентерально серотонін чинить виражений противиразковий ефект. Також у доступній нам літературі не зустрілося даних про вплив серотоніну на репаративний процес у виразковому дефекті після ваготомії. Ми вивчали динаміку загоювання виразки шлунка після ваготомії на фоні введення серотоніну адипінату.

Методика

Експерименти проведені на 66 щурах-самцях інбредної сублінії WAG/St_0 масою 200,0 г ± 10,0 г, що були розділені на дві групи по 30 тварин у кожній. Контролем були 6 інтактних щурів. У тварин I групи моделювали стресорну виразку (24-годинна фіксація в положенні на спині) [10] із наступною піддіафрагмальною стовбуровою ваготомією (СтВ) і пілоропластикою за Гейнеке—Мікуличем [14]. Тваринам II групи, крім того, внутрішньом'язово вводили серотоніну адипінат у добовій дозі 4 мг/кг (по 2 мг/кг через 12 год, до 6-ї доби післяопераційного періоду). Тварин утримували за стандартних умов з вільним доступом до води, піддавали голодуванню

© М. О. Клименко, В. І. Лупальцов, А. І. Ягнюк, С. В. Татарко

перед операцією протягом 24 год. Операцію проводили під кетаміновим наркозом (75 мг/кг внутрішньоперитонеально) [7] із дотриманням правил асептики. Тварин декапітували через 1, 3, 7, 14, 21 добу після операції і виймали шлунок. Визначення вмісту серотоніну та гістаміну в стінці шлунка поза і в межах виразки робили методом колонкової хроматографії на іонообмінній смолі DOWEX із наступним флюориметричним аналізом [15]. До морфологічного дослідження входило вивчення дегрануляції тучних клітин при забарвленні толуїдиновим синім [16] і клітинної динаміки в місці виразкоутворення на підставі відсоткового співвідношення нейтрофілів, моноцитів-макрофагів, зрілих і незрілих фібробластів, фіброцитів з 100 клітин при забарвленні гематоксилін-еозином [9]. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням критерію t Стьюдента на PC Pentium II.

Результати та їх обговорення

Вміст серотоніну в стінці шлунка поза виразкою був підвищеним на 1, 3, 7-му добу після операції з максимумом на 3-тю і 7-му, що у 1,8 раза перевищувало значення у інтактних щурів (рис. 1). На 14-ту добу концентрація серотоніну дещо знижувалася порівняно з відзначеним максимумом, а на 21-шу — вірогідно не відрізнялася від вихідного значення. Вміст гістаміну був підвищеним у всі строки дослідження з максимумом на 7-му добу, і на 21-шу добу у 1,5 раза перевищував вихідне значення.

У виразковому субстраті були виявлені аналогічні зміни вмісту біогенних амінів, однак їх концентрації в усі строки спостереження вдвічі перевищували такі поза виразкою.

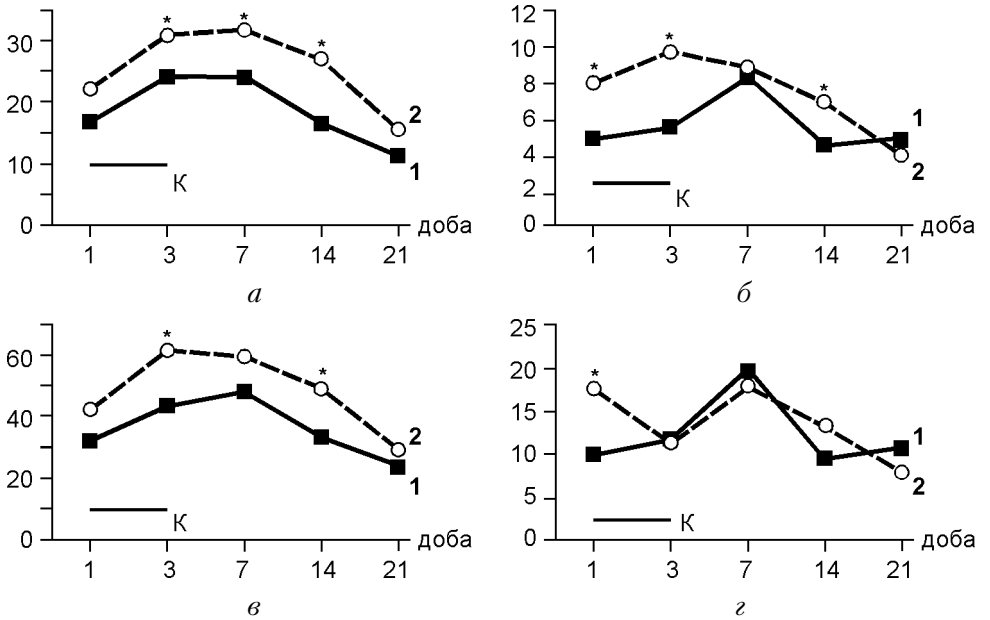

Рис. 1. Вміст серотоніну та гістаміну у стінці шлунка (нмоль/г) поза (*а* і *б* відповідно) і в ділянці виразкового дефекту (*в, г*) у динаміці загоювання експериментальної виразки у щурів за умов стовбурової ваготомії (1) і ваготомії з введенням серотоніну адипінату (2). Тут і на рис. 2 і 3 К — контроль (інтактні тварини), * $P < 0,05$.

Введення серотоніну супроводжувалося помітним збільшенням його вмісту в тканинах шлунка, як поза, так і у межах виразки. При цьому динаміка вмісту серотоніну була схожою з відзначеною у тварин I групи (див. рис. 1). Водночас спостерігалося деяке зниження вмісту гістаміну у виразковому субстраті на 7-му та 21-шу добу, і збільшувалося співвідношення серотонін/гістамін, що, за даними літератури [13], сприяє посиленню регуляторних ефектів серотоніну.

Дегрануляція тучних клітин при стовбуровій ваготомії на фоні виразки була більшою за вихідну в усі строки дослідження як поза, так і в межах виразки; при цьому в ділянці виразки вона була майже вдвічі більшою, ніж поза виразкою, на 1, 3 і 7-му добу і не відзрізнялася на 21-шу добу (рис. 2). Введення серотоніну не призводило до статистично значимих змін дегрануляції тучних клітин, однак її середні показники були меншими поза виразкою на 14-шу і 21-шу добу, а у виразці — вже на 7-му, що відповідає максимуму репаративних процесів (макрофагально-фібробластичної реакції і розвитку грануляційної тканини) при ушкодженні тканини і запаленні [4, 5], і свідчить про більш швидке стихання запальних явищ у місці локалізації виразки під впливом екзогенного серотоніну (див. рис. 2).

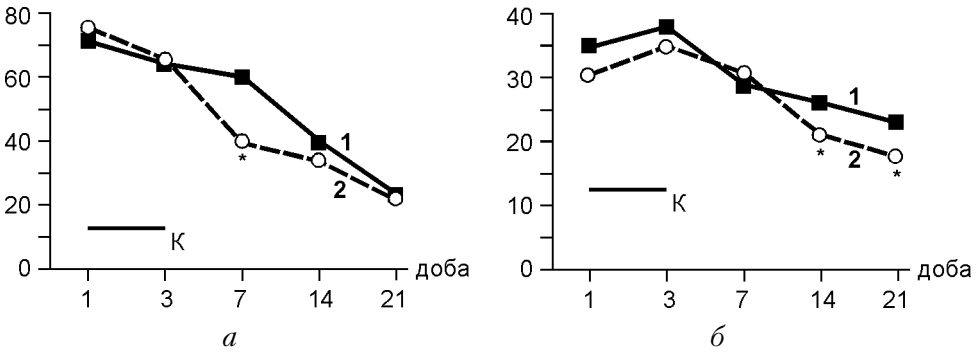

Рис. 2. Дегрануляція (%) тучних клітин шлунка поза (*а*) і в ділянці виразкового дефекту (*б*) у динаміці загоювання експериментальної виразки шлунка у щурів за умов стовбурової ваготомії (1) і ваготомії з введенням серотоніну адипінату (2).

Це підтверджується результатами дослідження клітинної динаміки виразкового дефекту. Введення серотоніну спричинювало більш швидке стихання нейтрофільної реакції: на 3-тю добу відносний вміст нейтрофілів був у 1,6 раза, а на 7-му добу — у 3,3 раза меншим, ніж у тварин I групи (рис. 3). Кількість макрофагів не змінювалося протягом усього дослідження; максимуми незрілих і зрілих фібробластів спостерігалися раніше — на 7-му і 3-тю проти 14-ї і 7-ї доби відповідно, а вміст фіброцитів на 7-му і 14-ту добу був більшим, ніж без застосування серотоніну (у 1,5 раза на 14-ту добу), що свідчить про прискорену репарацію.

Таким чином, введення серотоніну адипінату після стовбурової ваготомії на фоні виразки шлунка викликає підвищення концентрації серотоніну в його тканинах, у тому числі в ділянці виразкового дефекту, зниження вмісту гістаміну і збільшення серотонін-гістамінового індексу, а також сприяє стуханню запальних явищ і оптимізації репаративних процесів у місці локалізації виразки.

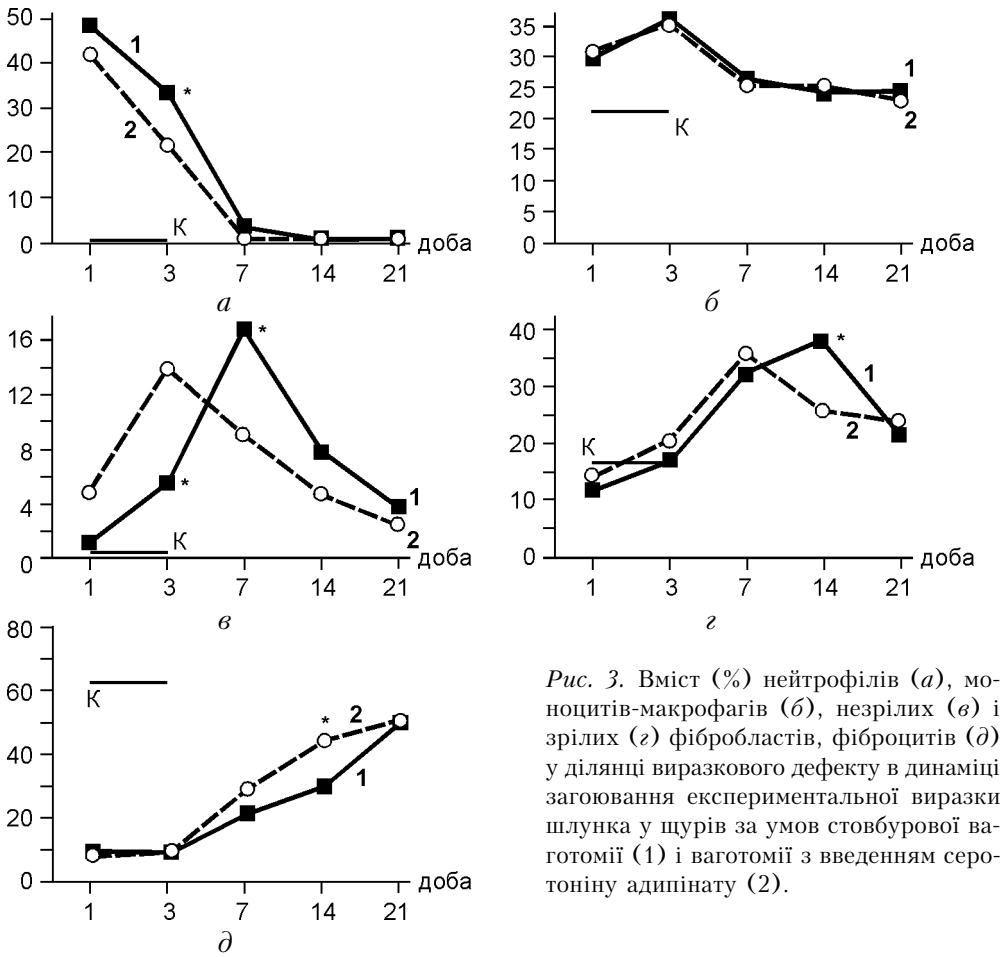

Рис. 3. Вміст (%) нейтрофілів (*а*), моноцитів-макрофагів (*б*), незрілих (*в*) і зрілих (*г*) фібробластів, фіброцитів (*д*) у ділянці виразкового дефекту в динаміці загоювання експериментальної виразки шлунка у щурів за умов стовбурової ваготомії (1) і ваготомії з введенням серотоніну адипінату (2).

Розглядаючи механізми стимулюючого впливу серотоніну адипінату на загоювання виразки, слід враховувати основні біологічні властивості цього моноаміну. В основі виразкозагоювальної дії серотоніну може лежати його пригнічуючий вплив на секреторну активність слизової оболонки шлунка. Закономірним результатом ваготомії є різке зниження секреторної відповіді на гістамін і гастрин, однак механічне подразнення слизової оболонки шлунка продовжує стимулювати кислотоутворення [8]. Серотонін, діючи на рівні гангліонарних клітин, пригнічуючи впливає на холінергічні та адренергічні постгангліонарні волокна, призводячи тим самим до зниження кислотності та пептичної активності шлункового соку [3]. Зниження кислотності під впливом серотоніну може мати значення в нормалізації моторики, порушеної спазмом пілоруса під впливом гіперхлоргідрії, який спричиняє більш тривалий контакт кислого секрету шлунка з його слизовою оболонкою, що є одним з важливих факторів «агресії» при виразці шлунка. Серотонін може і безпосередньо поліпшувати шлункову моторику, завдяки потужній регуляторній дії на гладку мускулатуру. Водночас він є потужним стимулятором лужної секреції та функціональної активності клітин поверхнево-ямочного епітелію, що утворює муцин, і пілоричних залоз, забезпечуючи резистентність слизової оболонки шлунка до дії агресивних

факторів — соляної кислоти та ферментів [13]. Лужний компонент шлункового секрету відіграє важливу роль у нейтралізації соляної кислоти. Муцин, завдяки сіаловим кислотам, що входять до його складу, стійкий до протеолітичної дії пепсину. Крім того, він може зв'язувати соляну кислоту й адсорбувати пепсин, а також пригнічувати пептичне переварювання, що зумовлено дією мукоїтинсірчаної кислоти, яка утворюється внаслідок гідролізу слизу. Важливою біологічною властивістю серотоніну є його здатність забезпечувати ритмічні коливання стінок мікросудин, завдяки чому підтримується нормальний обмін речовин між кров'ю та тканинами [12]. Логічно припустити, що активація проліферації у виразковому дефекті також може бути пов'язана з поліпшенням мікроциркуляції та судинної трофіки в шлунковій стінці під впливом серотоніну адипінату [2]. Як свідчать дані наших попередніх досліджень, тучноклітинний серотонін чинить стимулюючий вплив на репаративний процес при запаленні, посилюючи накопичення та функціональну активність макрофагів у вогнищі та проліферативно-синтетичну здатність фібробластів [4, 5].

N. A. Klimenko, V. I. Lupaltsov, A. I. Yagnuk, S. V. Tatarko

INFLUENCE OF SEROTONIN ON HEALING OF EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER IN CONDOTIONS OF VAGOTOMY

On the model of gastric ulcer induced by stress with subsequent trunk vagotomy in rats it is shown that exogenic serotonin induces increased concentrations of serotonin in the gastric tissues, among them in the region of ulcer's defect, decreased amounts of histamine and increased serotonin-histamine indexes, and also promotes calming down of inflammatory phenomena and optimization of reparative processes in the region of ulcer.

Kharkov State Medical University,
Ministry of PublicHealth of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Амиров Н.Ш., Антонов Д.В.* Агрессивная роль лизосомных ферментов при язвообразовании в желудке // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1993. — **115**, №1. — С. 37-38.
2. *Дыгай А.М., Клименко Н.А.* Воспаление и гемопоэз. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. — 276 с.
3. *Карлова А.С.* Действие серотонина на секрецию желудочных железю — В кн.: Некоторые вопросы физиологии человека и животных. — Ростов-на-Дону, 1973. — С.9-13.
4. *Клименко Н.А., Татарко С.В.* Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1995. — **119**, №3. — С. 262-265.
5. *Клименко Н.А., Татарко С.В.* Механизмы стимулирующего влияния тканевых базофилов на репаративные процессы при воспалении // Морфология. — 1997. — **111**, № 2. — С. 69-72.
6. *Корякина Л.А.* Постстрессовое поражение слизистой оболочки желудка инбредных мышей после периферического введения ципрогептадина и пропранолола // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1995. — **81**, №2. — С.19-25.

7. *Ланг С.М., Уилсон Р.П.* Лабораторная крыса // Лаб. животные — 1993. — №2. — С. 101-110.
8. *Матросова Е.М., Курыгин А.А., Гройсман С.Д.* Ваготомия. — Л.: Наука, 1981. — 216 с.
9. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники. — М.: Медгиз, 1961. — 341 с.
10. *Пак П.А., Бажанов А.Н., Моренко Г.С., Абилкасимов А.А.* К вопросу этиологии и патогенеза стрессорных язв желудка. — В кн.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. Тез. докл. II Всесоюзн. съезда патофизиологов. — Ташкент, 1976 — **Т. 2**. — С.23-25.
11. *Сергеев В.А., Левковец В.С.* Защитные свойства некоторых моноаминов и аминокислот при индометациновом повреждении желудка крыс // Фармакология и токсикология. — 1991. — **54**, №3. — С. 37-39.
12. *Симоненков А.П., Федоров В.Д., Федоров В.А. и др.* Механизмы эндогеной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла // Вестн. РАМН. — 1994. — №6. — С. 11-15.
13. *Успенский В.М.* Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. — Л.: Наука, 1986. — 291 с.
14. *Шаповалов В.А.* Постваготомні ефекти в різних функціональних зонах очеревини: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Симферополь, 1997. — 24 с.
15. *Atack C., Magnusson F. A.* Procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), dophamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation — exchange resin // Acta pharmacol. et toxicol. — 1978. — **42**. — P.35-37.
16. *Mota I., da Silva W.D.* The anti-anaphylactic and histamine-releasing properties of the antihistamines: Their effect on the mast cells // Brit. J. Pharmacol. — 1960. — **15**. — P.396-404.
17. *Rappoport M. M., Green A. A., Page J.H.* Serum vasoconstrictor serotonin: Isolation and characterisation // J. Biol. Chem. — 1948. — **176**. — P.1243.

Харків. мед. ун-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов до редакції 4.10.99