

регуляція продукції слизу і кислоти з боку еферентних волокон блукаючого нерва; механізми зворотного зв'язку в контролі кислотопродукції. Незважаючи на те, що блукаючий нерв є потужним стимулятором продукції соляної кислоти, він за фізіологічних умов забезпечує оптимальну цитопротекцію та адаптацію функціонування різних структур слизової оболонки ГДЗ до впливу пептичних факторів.

Ключові слова: гастродуоденальна зона, блукаючий нерв, ацетилхолін.

mucosa; regulation of mucus and acid production by vagal efferent fibers; feedback mechanisms in the control of acid production. Despite the fact that the vagus nerve is a powerful stimulator of the production of hydrochloric acid, it is also determine the activation of cytoprotective mechanisms adapting different structures of gastroduodenal mucosa to peptic factors impact.

Key words: gastroduodenal area, vagus nerve, acetylcholine.

Стаття надійшла 8.09.2015 р.

УДК 612.898

О. Н. Сулаєва

Запорожский государственный медицинский университет, м. Запорожье

УЧАСТИЕ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА В КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ В ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЕ

Одним из важных элементов поддержания гомеостаза гастродуоденальной зоны являются нейроиммунные взаимодействия. Они во многом определяют реализацию адаптации и компенсаторных процессов в условиях повреждения. В работе обсуждаются иммуномодулирующие эффекты ацетилхолина как основного медиатора блуждающего нерва и изменение холинергической системы гастродуоденальной зоны при антисекреторной терапии. Стимуляция блуждающего нерва сопровождается включением холинергического противовоспалительного рефлекса за счет активации альфа-7-никотиновых холинорецепторов. Их активация на нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах сопровождается снижением экспрессии NF-κB и секреции ФНО и ИЛ-6. Активация интегративных, адаптивных, цитопротекторных и иммуномодулирующих эффектов блуждающего нерва может быть одним из перспективных направлений коррекции воспалительных и дизрегенераторных изменений в гастродуоденальной зоне.

Ключевые слова: гастродуоденальная зона, блуждающий нерв, ацетилхолін.

О роли блуждающего нерва поддержании структурного гомеостаза гастродуоденальной зоны (ГДЗ) при патологических процессах свидетельствуют многочисленные биологические эффекты АХ, которые включают стимуляцию образования слизи, продукцию бикарбонатов, пролиферацию клеток, модуляцию иммунного ответа [2, 11, 15]. Разнообразие эффектов АХ связано с широкой экспрессией холинорецепторов на клетках-мишенях: гладких миоцитах, покровном и железистом эпителии желудка и ДПК, миофибробластах и тучных клетках, эндотелии сосудов, нейронах интрамуральных ганглиев, эндокринных клетках, тромбоцитах и лейкоцитах крови [1, 12, 17].

Стимуляция широкого спектра N- и M-холинорецепторов включает не только активацию трансмембранных ионных потоков (натрия, калия, кальция) и мобилизацию внутриклеточного Ca²⁺, но также изменение активности тирозинкиназ, G-белков и митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [7]. Благодаря таким эффектам вагус заслуженно считается одним из ключевых факторов, регулирующих барьерные свойства слизистой оболочки ГДЗ, обеспечивая реализацию адаптационных и компенсаторных процессов, детерминирующих выраженность и характер воспаления.

В частности, это может быть связано со стимулирующими эффектами АХ на продукцию простаноидов и NO, считающихся ключевыми цитопротекторами и регуляторами структурной интеграции СО ГДЗ [11]. Показано, что прямое ингибирование eNOS и pNOS ведет к нарушению кровотока, моторной функции и секреторной активности в ЖКТ. NO также участвует в антирадикальной защите клеток СОЖ при действии цитотоксических агентов и в условиях оксидативного стресса [5]. Адаптационный (защитный) характер повышения продукции NO и ПГ при стимуляции вагуса обусловлен оптимизацией кровотока в СОЖ, повышением продукции слизи и бикарбонатов, а также модуляцией активности иммунцитов слизистой оболочки и снижением адгезивных взаимодействий между эндотелием и лейкоцитами [12].

Имуномодулирующие эффекты ацетилхолина. Какова же роль АХ в модуляции иммунного ответа? На модели эндотоксического шока показаны эффекты «холинергического противовоспалительного ответа» и «воспалительного рефлекса», реализацию которых связывают с активацией эферентных нервов вагуса и альфа7-N-XP, локализованных на клетках иммунной системы [18]. Особое внимание стоит обратить также на факт наличия прямых контактов

холинергических волокон на клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров в коже и слизистых оболочках ЖКТ. Данный ответ является альтернативой гуморальной регуляции цитокиновой сети. Активация $\alpha 7$ -никотиновых холинорецепторов на макрофагах ведет к ингибированию экспрессии NF- κ B, продукции ИЛ-1 и ФНО α , но при этом происходит повышение продукции ИЛ-10 [12]. Показан также ингибирующий эффект АХ на продукцию ЛТВ4 и ИЛ-8 в нейтрофилах. Эти данные свидетельствуют о противовоспалительном эффекте АХ и парасимпатического нейрального контроля, что может лимитировать воспалительно-деструктивный процесс в ГДЗ при патологических процессах [13].

Приведенные факты позволяют пересмотреть роль вагуса в регуляции гомеостаза ГДЗ. С нашей точки зрения, ваготония [14], имеющая место при ряде заболеваний ЖКТ является не причиной, а следствием развития заболевания. Вероятно, повышение тонуса вагуса является компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на ограничение первичного и вторичного повреждения слизистой оболочки, выраженности воспаления и оптимизацию микроциркуляции. При этом неконтролируемое усиление кислотопродукции и моторики является не столько результатом повышения освобождения АХ, сколько следствием нарушения работы локальных обратных связей, пространственно и хронологически лимитирующих эффекты вагуса. При принятии данного положения возникает закономерный вопрос: как влияют на нейральный контроль и компенсаторные реакции вагуса медикаментозные препараты, используемые при патологии гастродуоденальной зоны?

Влияние антисекреторной терапии на статус регуляторных систем желудка. В последние годы продуктивно развиваются методы фармакологической блокады внутрижелудочной кислотопродукции [3-5]. Благодаря клиническим исследованиям установлена прямая зависимость между заживлением слизистой оболочки ГДЗ и снижением кислотопродукции под действием лекарственных препаратов [5]. В связи с этим управление кислотопродукцией длительное время считалось важнейшей, а подчас и единственной задачей медикаментозной терапии. Начало применения М-холиноблокаторов, в свое время ознаменовало значительный прогресс в лечении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Более впечатляющие результаты были продемонстрированы в отношении блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, хотя 5-10% пациентов с ЯБ резистентны к их эффектам [3]. Детальное изучение данного феномена позволило выяснить, что блокаторы М-холино- и H₂-рецепторов блокируют лишь один из путей передачи сигнала к ферменту, транспортирующему ионы водорода в просвет желудка, что не исключает возможность функционирования других механизмов стимуляции кислотообразования [9]. Этим можно объяснить не только низкую эффективность препаратов, но и сохранение выраженной продукции кислоты при частичной резекции желудка и ваготомии.

В связи с этим была выдвинута концепция индивидуальных типов рецепции обкладочных клеток, согласно которой чувствительность одного из видов рецепторов преобладает над другим, определяя ведущий механизм стимуляции кислотопродукции. Данный факт является основанием для предварительного проведения фармакологических проб перед назначением тех или иных блокаторов [3, 17]. Разработка и внедрение в терапевтическую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) изначально были оценены как революционный шаг в развитии гастроэнтерологии. Появление ИПП, которые воздействуют на одно из главных патогенетических звеньев ЯБ – пептический фактор, стало новой эрой в решении проблемы кислотопродукции. Однако какой ценой достигается эта цель?

В последнее время наблюдается заметное расширение показаний к применению антисекреторной терапии. Во многих случаях применение этих препаратов с перерывами или без таковых длится месяцами [4]. ИПП применяются как самостоятельно, так и в схемах эрадикационной терапии, и считаются «золотым стандартом» в лечении кислото-зависимых заболеваний, снижая уровень выработки соляной кислоты на 90-100% (для сравнения блокаторы H₂-рецепторов 3-го поколения уменьшают кислотопродукцию на 70%).

ИПП являются слабыми основаниями, накапливающимися во внутриклеточных каналах париетальных клеток. Связывая протоны водорода, они взаимодействуют с SH-группами протонного насоса, блокируя таким образом секрецию компонентов соляной кислоты [11]. Однако помимо мощного антисекреторного эффекта применение ИПП неизбежно отражается на состоянии интра- и экстраорганных регуляторных систем [3, 11]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием 40 мг омепразола ежедневно приводит к снижению моторно-эвакуаторной функции желудка. После 10-дневного курса лечения отмечаются достоверные различия в концентрациях мотилина, гастрина, холецистокинина в

сыворотке крови [4]. Снижение моторно-эвакуаторной функции желудка в результате гипомотилии при назначении омепразола или других ИПП, возможно является одной из причин возникновения ГЭРБ после эрадикационной терапии. Изменение моторной функции желудка при приеме ИПП напрямую связано и с нарушением нейрального контроля [19].

Первичный прием ИПП сопровождается повышением выброса АХ и снижением активности АХЭ. Феномен изменения уровня АХ связывают с тем, что ИПП, подавляя продукцию соляной кислоты, включают активацию афферентов и ваго-вагального рефлекса, следствием чего является освобождение АХ [9]. Длительный прием препарата и частые обострения вызывают нарушение компенсаторных механизмов, что приводит к повышению освобождения АХ без снижения активности АХЭ. Дальнейшее увеличение синтеза АХ происходит на фоне повышения активности АХЭ. Причем снижение отношения АХ/АХЭ наблюдается у больных с часто рецидивирующими и длительно-незаживающими язвами [4].

Помимо декомпенсации ацетилхолиновой регуляции функционирования ГДЗ, длительный прием ИПП и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов приводит к гиперплазии ECL- и G-клеток, что считается одним из патогенетических звеньев рецидивирующего язвообразования [8, 11]. Следствием такой реакции энтерохромаффинных клеток является повышение уровня гистамина и гипергастринемия. Факт подъема уровня гастрин связывают со снижением продукции соляной кислоты и уровня H⁺ по принципу обратной связи. При этом стимуляция продукции гастрин развивается независимо от активности вагусных эфферентов [13].

При приеме омепразола в стандартной дозировке уровень сывороточного гастрин возрастает в 2-3 раза [5]. В отношении рабепразола получены весьма противоречивые данные. Так, длительное применение рабепразола (10-20 мг/сут) сопровождается незначительным повышением уровня гастрин, концентрация которого оставалась в пределах физиологической нормы. Другие авторы наблюдали противоположный эффект – рабепразол вызывал выраженную гипергастринемия и повышение уровня пепсиногена в сыворотке крови [4]. Эти явления преобладают у больных с инфекцией *H. pylori* по сравнению с пациентами, которым была проведена эрадикация инфекции. Эти различия объясняются тем, что ингибиторы ИПП, ингибируя париетальные клетки, снижают активность и D-клеток, продуцирующих соматостатин [11]. В этих условиях повышается продукция гастрин G-клетками. Важной детерминантой реакции гуморальной системы слизистой оболочки ГДЗ является исходное состояние и индивидуальные варианты соотношения клеточных типов энтерохромаффинной системы [15].

Повышение на фоне медикаментозной терапии уровня гастрин само по себе является новым патогенетическим фактором развития синдрома дизрегенерации ГДЗ [3]. Связываясь с гастрин-холецистокининовыми рецепторами В типа, гастрин стимулирует секрецию соляной кислоты в париетальных клетках и активирует ряд транскрипционных факторов, стимулирующих экспрессию протоонкогенов. Поэтому гипергастринемия сопровождается стимуляцией пролиферации клеток покровного эпителия [13]. Причем гастрин не только усиливает физиологический рост клеток СОЖ, но и инициирует неоплазию клеток слизистой оболочки ГДЗ. Длительная гипергастринемия является фактором риска развития карциноидных опухолей ECL-клеток [14]. Связывание гастрин или холецистокинина с рецепторами сопровождается активацией сигнального каскада с передачей митогенного сигнала в ядро, что ведет к усилению пролиферации клеток при участии нерцепторных тирозинкиназ p125fak, Src, p130cas и паксиллин [15]. Такое усиление пролиферации клеток покровного эпителия можно было бы оценить как позитивный момент (компенсаторный механизм), развивающийся на фоне воспалительного процесса [15]. Однако в интерпретации данного феномена важно помнить о структурной или функциональной денервации (снижение активности эфферентов вагуса), тесно ассоциированной с системой миофибробластов. Последние не только реализуют репаративные процессы, но и контролируют дифференцировку клеток покровного эпителия, а также формируют микрониши для эпителиальных СК [1]. Нарушения в системе иннервации и сети миофибробластов при приеме ИПП проявляются атрофией слизистой оболочки желудка, развитием неопластического процесса [3].

Изменения СОЖ под действием ИПП показаны в клинике и подтверждены в экспериментах. Атрофия СОЖ характеризуется нарушением клеточного обновления с образованием незрелых в функциональном и морфологическом отношении glanduloцитов, которые замещаются низкодифференцированными клетками с ограниченными способностями к продукции слизисто-бикарбонатной защиты [14, 15].

Не менее важным фактором развития атрофии СО является апоптоз клеток, в первую очередь, париетальных glanduloцитов [5]. Снижая кислотопродукцию, длительное использование ИПП ведет к необратимой утрате париетальных клеток в СОЖ. При этом возникает логичный вопрос: какова связь между снижением количества париетальных клеток и развитием атрофии слизистой оболочки тела желудка? Этот феномен связан с важной трофической и индукторной функцией париетальных клеток. Последнее связано с поддержание определенного уровня H⁺ в СОЖ и соответствующей стимуляцией афферентных нервов, обеспечивающих нейротрофический эффект [11, 13]. Необходимо подчеркнуть и собственный морфогенетический потенциал париетальных клеток, продуцирующих широкий спектр факторов роста. К таковым можно отнести эпидермальный фактор роста (EGF), гепарин-связывающий ФР (HB-EGF), TGF, амфирегулин (AR), которые стимулируют рост клеток СОЖ через активацию EGFR [16]. Большинство рецепторов к факторам роста связаны с тирозинкиназами, регулируемыми процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Кроме того, кислотопродукция париетальных клеток является неотъемлемым элементом поддержания слизисто-бикарбонатного буфера на поверхности слизистой оболочки. Суть этого эффекта заключается в механизмах секреции хлора, транспорт которого через базолатеральную плазмолемму в цитоплазму париетальных клеток осуществляется в обмен на анионы HCO₃⁻, образующиеся в результате химической реакции, катализируемой карбоангидразой [15]. Бикарбонатные анионы, транспортируемые из цитоплазмы париетальных клеток в обмен на хлор, поступают в капилляры, несущие кровь снизу к поверхности слизистой оболочки, т.е. покровному ямочному эпителию. Такая циркуляторная система обеспечивает адекватную доставку HCO₃⁻, синхронизированную с кислотопродукцией. Соответственно, апоптоз и снижение функциональной активности париетальных клеток чреваты не только ограничением нейротрофических влияний, но и нарушением работы гастроинтестинального барьера.

Заключение

Подводя итог, хотелось бы подчеркнуть, что система блуждающего нерва является не только неотъемлемым компонентом физиологического контроля процесса пищеварения, но и важным участником компенсаторно-приспособительных процессов в ГДЗ. Так, изменение освобождения АХ сопровождается не только повышением моторики и секреторной активности желез желудка, но также ведет к усилению продукции слизи и бикарбонатов, оптимизации микроциркуляции и цитопротекции, восстановлению кинетики покровного эпителия и метаболизма соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки ГДЗ, ограничению воспаления и вторичной альтерации ГДЗ. Это определяет поддержание структурно-функциональной организации гастро-интестинального барьера. Нарушение функционирования в системе МОЗГ-ЖКТ, в том числе на фоне антисекреторной терапии, ведет к дискоординации локальной и системной нейрогуморальной регуляции желудочной секреции и систем цитопротекции, нарушению межклеточных коопераций, механизмов регуляции воспаления и кинетики клеток слизистой оболочки ГДЗ.

Список литературы

1. Баринов Э. Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты – роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта / Э.Ф. Баринов, О. Н. Сулаева // РЖГТК. – 2010. – Т. 20. – №. 3. – С. 9-18.
2. Баринов Э.Ф. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева // РЖГТК. – 2012. – №2. – С. 4-13.
3. Баринов Э. Ф. Влияние антисекреторной терапии на заживление язв желудка и двенадцатиперстной кишки после острого кровотечения / Э.Ф. Баринов, П.Г. Кондратенко, О.Н. Сулаева // Хирургия. – 2014. - №3. – С. 15-19.
4. Рустамова М. Т. Состояние слизистого барьера желудка при тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом при экспериментальной язве / М.Т. Рустамова, А.В. Якубов, А.А. Хамраев // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – № 5. – С 26-27.
5. Рапопорт С. И. Влияние длительного приема ИПП на СОЖ и нейроэндокринную систему регуляции желудочной секреции у больных с кислотозависимыми заболеваниями / С. И. Рапопорт // Тер. архив. – 2008. – Т. 80, № 2. – С. 86-89.
6. Сулаева О. М. Динаміка функціонального стану нейтрофілів у пацієнтів з виразковими кровоточками / О. М. Сулаєва // Тавр. мед.-биол. вестник. – 2011. – Т. 14. – №. 4 ч 2. – 56 с.
7. Andersson U. Reflex principles of immunological homeostasis / U. Andersson, K.J. Tracey // Annu. Rev. Immunol. – 2012, Vol.30, P.313-335.
8. Barinov E. Platelet aggregation measurement for assessment of hemostasis failure mechanisms in patients with gastroduodenal ulcer bleeding / E. Barinov, O. Sulaieva // Clin. Experim. gastroenterol. – 2013. – Vol. 6. – С. 139-148.
9. Dhawan S. Cholinergic signalling in gut immunity / S. Dhawan, C. Cailotto, L. F. Harthoorn // Life Sci. – 2012. – Vol. 21-22. – P. 1038-1042.
10. Gallowitsch-Puerta M. Neuro-immune interactions via the cholinergic antiinflammatory pathway / M. Gallowitsch-Puerta, V.A. Pavlov // Life Sci. – 2007. – Vol. 24-25. – P. 2325-2329.

11. Konturek S.J. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brozozowski // *J. Physiol. Pharmacology.* – 2005. – Vol. 56. – P. 507-530.
12. Matteoli G. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis. / G. Matteoli, G.E. Boeckstaens // *Gut.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1214–1222.
13. Matteoli G. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen / G. Matteoli // *Gut.* – 2013.
14. Sulaieva O. Immunomodulatory effects of vagus nerve and acetylcholine in gastroduodenal area / O. Sulaieva, N. Obratsova // *Am. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 2(3). – P. 42-46.
15. Sulaieva O. Vagus Nerve Versus Helicobacter pylori: New View on Old Secrets of Gastroduodenal Pathology / O. Sulaieva // *Ann. Rev. Res. Biol.* – 2014. – Т. 4. – №. 22. – P. 3392-3408.
16. Sulaieva O. Gaseous mediator-based anti-inflammatory drugs / O. Sulaieva, J.L. Wallace // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 25. – P. 1-6.
17. Thayer J.F. Neural aspects of immunomodulation: focus on the vagus nerve / J.F. Thayer, E.M. Sternberg // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 8. – P. 1223-1228.
18. Wang H. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. / H. Wang // *Nature.* – 2003. – Vol. 6921. – P. 384-388.
19. Wallace J. L. Toward More GI-Friendly Anti-Inflammatory Medications / J. L. Wallace, G. de Nucci, O. Sulaieva // *Curr. Treat. Opt. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 13 (4). P. 64-69.

Реферати

УЧАСТЬ БЛУКАЮЩЕГО НЕРВА В КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСТОСУВАЛЬНИХ РЕАКЦІЯХ У ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ЗОНІ

Сулаєва О.М.

Одним з важливих елементів підтримання гомеостазу гастроуденальної зони є нейроімунні взаємодії. Вони визначають реалізацію адаптаційних реакцій і компенсаторних процесів. У роботі обговорюються імуномодуючі ефекти ацетилхоліну як основного медіатора блукаючого нерва і зміна холінергічної системи за умов антисекреторної терапії. Стимуляція блукаючого нерва супроводжується включенням холінергічного протизапального рефлексу за рахунок активації альфа-7-нікотинових холінорецепторів. Їх активація на нейтрофілах, макрофагах, дендритних клітинах і лімфоцитах супроводжується зниженням експресії NF- κ B і секреції ФНП та ІЛ-6. Активація інтегративних, адаптивних, цитопротекторних та імуномодуючих ефектів блукаючого нерва може бути одним з перспективних напрямів корекції запальних та дизрегуляторних змін у гастроуденальній зоні.

Ключові слова: гастроуденальна зона, блукаючий нерв, ацетилхолін.

Стаття надійшла 8.09.2015 р.

THE ROLE OF VAGUS NERVE IN GASTRODUODENAL ADAPTATION UNDER PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Sulaieva O. N.

One of the main elements that determine gastroduodenal mucosa health and disease is neuroimmune interplay. Continuing discussion of the vagus nerve in maintenance of homeostasis of gastroduodenal area, we aim to revise immunomodulating effects of acetylcholine. Vagus nerve plays the major role in gut mucosa immunity due to modulation of leukocytes activity. Stimulation of vagus nerve after mucosa damage is accompanied by cholinergic anti-inflammatory pathway that is realized directly through alfa7-nicotinergic cholinoreceptors on neutrophils, macrophages and lymphocytes, which activation causes decrease of NF- κ B expression and TNF and IL-6 secretion. Indirect effect of acetylcholine through enteroendocrine cells regulation is quite important in determination of neuro-immune-endocrine interplay in gastroduodenal mucosa. In addition, the changes in vagus nerve activity and neurohumoral control of gastroduodenal area under antisecretory therapy of gastroduodenal diseases are deliberated in this review. Vagus nerve dysfunction is likely to be the main cause of gastroduodenal inflammation, dysregeneration and cancerogenesis.

Key words: gastroduodenal area, vagus nerve, acetylcholine.