

# Особенности значений концентрации ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у больных алкогольным хроническим панкреатитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

И. Е. Трубицына, А. С. Гуляев, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова

Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова, Россия

**Ключевые слова:** ацетилхолин, холинэстераза, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, алкогольный хронический панкреатит, тест Краскела — Уоллиса, тест Неменьи

## Введение

В развитии полиэтиологических заболеваний переплетено множество равных между собой патологических факторов. Имеющиеся представления о механизмах пато- и саногенеза органов пищеварения нашли отражение в смене ряда гипотез и теорий, пытавшихся дать научное объяснение как причине, так и развитию хронических рецидивирующих заболеваний, и на основе этого наметить пути рациональной терапии [1–3]. Острые и хронические заболевания гастродуоденальной зоны рассматривали и рассматривают как локальный патологический процесс. Это результат отсутствия комплексных знаний о биохимических, физиологических, гистохимических изменениях регуляторной деятельности. С накоплением данных стало очевидным, что подобное представление является неправильным. Появление локального повреждения — это конечный этап нарушения механизмов регуляции физиологических процессов. Итогом является появление очагов воспаления с локализацией в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе. Эндогенный ацетилхолин (АХ) является медиатором первого порядка, он присутствует практически во всех тканях организма, участвует в передаче нервного импульса, помимо этого он действует на метаболические процессы клетки. Принимает участие в передаче нервного возбуждения в центральной нервной системе, вегетативных узлах, окончаниях парасимпатических и двигательных нервов.

**Целью** наших исследований было определение концентрации нейромедиатора центральной нервной системы (вернее, вегетативной нервной системы) — АХ и уровня активности холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и алкогольным

хроническим панкреатитом (АХП), находившихся на лечении в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии и Московском клиническом научном центре.

## Материал и методы

В исследование были включены 129 больных ЯБДК, 108 — АХП, контрольная группа состояла из 30 добровольцев, регулярно проходящих диспансерный профилактический осмотр. У больных и в контрольной группе кровь брали натощак. Все группы были сопоставимы по возрастным и гендерным различиям. АХ и активность ХЭ в сыворотке крови определяли биохимическим методом Hestrin в собственной модификации (2004) [2].

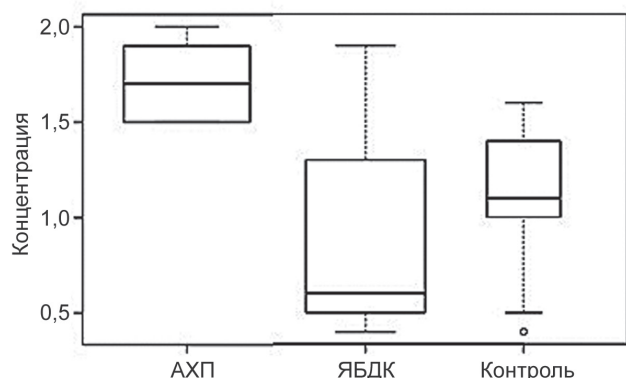
Статистическую обработку результатов, полученных в группах контроля и больных, проводили с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа — теста Краскела — Уоллиса [1] и теста множественных попарных сравнений Неменьи [5] в программной среде для статистических вычислений R (пакеты «PMCMR» и «stats») [6, 7].

## Результаты и обсуждение

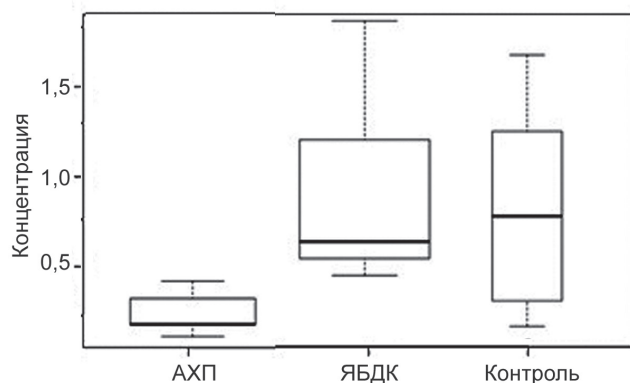
Определение содержания АХ и активности ХЭ в сыворотке крови у больных с ЯБДК, АХП и здоровых лиц позволило получить массив данных. Полученные цифровые данные были разделены на три когорты (типа) концентрации АХ и активности ХЭ: низкий уровень АХ (0,46–1,0 ммоль/л) — встречается в 60% случаев, средний (умеренный) с концентрацией АХ 1,02–1,5 ммоль/л — в 30%, высокий (свыше 1,5 ммоль/л) — в 10%.

Для того чтобы визуально оценить разброс и медианные значения концентрации АХ и активности ХЭ при различных патологиях и в контроле, мы

построили диаграммы разброса (боксплоты, или «ящики с усами»), представленные на рис. 1 и 2.



**Рис. 1.** Диаграммы разброса концентраций АХ при различных патологиях и в контроле. Жирные линии — медианы, нижние и верхние границы «ящиков» — первые и третьи квартили, соответственно границы «усов» — 1,5 межквартильных разброса.



**Рис. 2.** Диаграммы разброса активности ХЭ при различных патологиях и в контроле.

Боксплоты позволяют нам сравнить медианы выборок, и, как мы видим, концентрации АХ при АХП выше, чем в контрольной группе, а активность ХЭ при этих же патологиях ниже, чем в контроле.

Представленные выше данные были получены у больных с установленным диагнозом (длительность заболевания не меньше 1 года).

Тест Краскела — Уоллиса показал наличие статистически значимых различий в концентрации АХ в исследуемых группах; аналогичные результаты получены и по активности ХЭ (табл. 1).

**Таблица 1**

Результаты теста Краскела — Уоллиса, проведенного для концентрации АХ и активности ХЭ

Показатель	$\chi^2$	Степени свободы	Уровень значимости (p-value)
АХ	95,504	3	$< 2,2e-16$
ХЭ	115,73	3	$< 2,2e-16$

Для попарных сравнений концентрации АХ и активности ХЭ между группами патологий и контролем мы использовали тест Неменьи, результаты которого представлены в табл. 2 и 3.

**Таблица 2**

Результаты теста Неменьи для концентрации АХ

Группы	АХП	Контроль	ЯБДК
Контроль	$1,0e-05$	—	—
ЯБДК	$2,2e-15$	0,76	—

**Примечание.** Уровни значимости попарных сравнений указаны на пересечении соответствующих строк и столбцов

**Таблица 3**

Результаты теста Неменьи для активности ХЭ

Группы	АХП	Контроль	ЯБДК
Контроль	$7,5e-06$	—	—
ЯБДК	$< 2e-16$	0,56	—

**Примечание.** Уровни значимости попарных сравнений указаны на пересечении соответствующих строк и столбцов

Результаты теста показывают, что концентрация АХ и активность ХЭ статистически значимо различается между АХП и контролем, и АХП и ЯБДК. Таким образом, локализация патологического процесса влияет на концентрацию АХ и активность ХЭ в сыворотке крови.

Необходимо учитывать, что больные имели длительность заболевания не менее одного года и поступали в стационар на проведение лечения через 5–10 дней после обострения. Учитывая это, была обследована еще одна группа больных с ЯБДК в период обострения и ремиссии. Установлено, что в период обострения ЯБДК уровень АХ в среднем составлял  $(0,65 \pm 0,1)$  ммоль/л, активности ХЭ —  $(1,1 \pm 0,2)$  ммоль/л · 30-мин. АХ в период рубцевания —  $(0,9 \pm 0,1)$  ммоль/л (в контроле —  $(0,85 \pm 0,1)$  ммоль/л), уровень ХЭ снижался до  $(0,2 \pm 0,01)$  ммоль/л · 30-мин (в контроле —  $(0,5 \pm 0,09)$  ммоль/л · 30-мин).

Таким образом, концентрация АХ и активность ХЭ зависят не только от места локализации патологического процесса, но и от стадии заболевания — в период воспаления (обострения) или рубцевания (ремиссии).

В тоже время в контрольной группе были выявлены две критические области — в зоне нижних и верхних значений концентрации АХ, которые позволяют предположить возможность развития патологического процесса при действии агрессивных факторов — в двенадцатиперстной кишке при низком значении АХ и поджелудочной железе при высоких значениях АХ. Высокая концентрация АХ в сыворотке крови у больных ХП может способствовать образованию эрозий и/или язв в двенадцатиперстной кишке и высвобождению серотонина из энтерохромаффинных клеток (5-НТ).

### Выводы

1. Установлены значимые различия в концентрации АХ и активности ХЭ между АХП и контролем, и АХП, и ЯБДК.

2. Концентрация АХ и активность ХЭ зависят от локализации патологического процесса и фазы развития заболевания.

**Литература:**

1. Нарушение гуморальной регуляции внешнесекреторной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова, Э. Р. Валитова, И. Е. Трубицына [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79. — № 2. — С. 44–48.
2. Трубицына И. Е. Биологически активные вещества как факторы агрессии и защиты при язве желудка (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. докторской диссертации / И. Е. Трубицына. — М., 2004. — С. 29.
3. Трубицына И. Е. Вариации и частота распределения количественного значения ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у здоровых лиц / И. Е. Трубицына, В. Н. Дроздов, М. В. Рудь //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 3. — С. 78–81.

4. Kruskal W. H. Use of ranks in one-criterion variance analysis / W. H. Kruskal, W. A. Wallis // Journal of the American Statistical Association. — 1952. — Vol. 47, No 260. — P. 583–621.
5. Nemenyi P. B. Distribution-free multiple comparisons : PhD thesis / P. B. Nemenyi. — Princeton University, 1963.
6. Pohlert T. The Pairwise Multiple Comparison of Mean Ranks Package (PMCMR). R-package. — 2014. — Available at : <http://CRAN.R-project.org/package=PMCMR>
7. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing / R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. — 2015. — Available at <https://www.R-project.org/>

УДК 616.37-002.2-02:613.81+616.342-002.44]:616.153.1

УДК 616.37-002.2-02:613.81+616.342-002.44]:616.153.1

RU

### **Особенности значений концентрации ацетилхолина и холинэстеразной активности в сыворотке крови у больных алкогольным хроническим панкреатитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки**

**И. Е. Трубицына, А. С. Гуляев, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова**

Московский клинический научный центр им. А. С. Логина, Россия

**Ключевые слова:** ацетилхолин, холинэстераза, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, алкогольный хронический панкреатит, тест Краскела — Уоллиса, тест Немени

**Введение.** В развитии полиэтиологических заболеваний переплетено множество равных между собой патофизиологических механизмов. Ацетилхолин (АХ) является медиатором первого порядка и часто играет основную роль в развитии и поддержании патологического процесса. В статье представлены данные определения АХ и активности холинэстеразы (ХЭ) в сыворотке крови пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и алкогольным хроническим панкреатитом (АХП).

**Целью** исследования было выявить, какое влияние оказывает на АХ расположение патологического процесса или изменения концентрации АХ в процессе заболевания, что может усложнить течение заболевания и является прогностически неблагоприятным фактором.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у практически здоровых индивидуумов концентрация АХ имеет три характерных типа по уровню содержания его в сыворотке крови: низкий (0,46–1,0 ммоль/л) — встречается в 60% случаев, средний (умеренный) с концентрацией АХ 1,02–1,5 ммоль/л — в 30%, высокий уровень АХ (свыше 1,5 ммоль/л) — в 10%.

**Заключение.** На концентрацию АХ и уровень активности ХЭ оказывает влияние место локализации патологического процесса. Установлены значимые различия в концентрации АХ и активности ХЭ между АХП и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, АХП и контролем.

UA

### **Особливості значень концентрації ацетилхоліну і холінестеразної активності в сироватці крові у хворих на алкогольний хронічний панкреатит і виразкову хворобу дванадцятипалої кишки**

**І. Є. Трубіцина, А. С. Гуляєв, Л. В. Винокурова, Т. В. Тарасова, Г. А. Дроздова**

Московський клінічний науковий центр ім. А. С. Логінова, Росія

**Ключові слова:** ацетилхолін, холінестераза, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, алкогольний хронічний панкреатит, тест Краскела — Уолліса, тест Немені

**Вступ.** У розвитку поліетіологічних захворювань переплетено безліч рівних між собою патофізіологічних механізмів. Ацетилхолін (АХ) є медіатором першого порядку і часто відіграє основну роль у розвитку та підтримці патологічного процесу. У статті наведено дані визначення АХ і активності холінестерази (ХЕ) в сироватці крові пацієнтів із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки і алкогольним хронічним панкреатитом (АХП).

**Метою** дослідження було виявити, як впливає на АХ розташування патологічного процесу, або зміни концентрації АХ в процесі захворювання, що може ускладнювати перебіг захворювання і є прогностично несприятливим фактором.

**Результати і обговорення.** Встановлено, що у практично здорових осіб концентрація АХ має три характерні типи за рівнем змісту його в сироватці крові: низький (0,46–1,0 ммоль/л) зустрічається у 60% випадків, середній (помірний) з концентрацією АХ 1,02–1,5 ммоль/л — у 30%, високий рівень АХ (вище за 1,5 ммоль/л) — у 10%.

**Висновок.** На концентрацію АХ і рівень активності ХЕ впливає місце локалізації патологічного процесу. Встановлено значущі відмінності у концентрації АХ і активності ХЕ між АХП і виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, АХП і контролем.

EN **Peculiarities of values of acetylcholine concentration and cholinesterase activity in serum of patients with alcoholic chronic pancreatitis and duodenal ulcer**

**I. E. Trubitsyna, A. S. Gulyaev, L. V. Vinokurova, T. V. Tarasova, G. A. Drozdova**

Moscow Clinical Scientific Center n. a. A. S. Loginov, Russia

**Key words:** acetylcholine, cholinesterase, duodenal ulcer, alcoholic chronic pancreatitis, Kruskal — Wallis test, Nemenyi test

**Introduction.** There are a lot of pathogenic factors involved in development of polyetiologic diseases. Acetylcholine (AC) is known as first-order mediator as it plays an important role in development and maintenance of pathological processes. In this article we provide data on AC concentration in blood serum of patients with duodenal ulcer, alcoholic chronic pancreatitis and control group as well as activity of cholinesterase.

**The aim** of this study was to identify a role played by AC in pathological process during disease, which may complicate a course of the disease as a bad prognostic factor.

**Results and discussion.** We divided AC concentration into three types in the control group: low — 0.46–1.0 mmol/l (60% of individuals), moderate — 1.02–1.5 mmol/l (30%) , and high — more than 1.5 mmol/l (10%).

**Conclusion.** We suppose that cholinesterase activity and AC concentration depend on localization of pathological process.