

УДК: 616.345.566-344.52:616.567-957.345-02

© Лукьянцева Г.В., Копылова Г.Н., Пастухова В.А., Беликова М.В., Зиневич Я.В., 2013

ВЛИЯНИЕ АМИЛИНА НА БАЗАЛЬНУЮ И СТИМУЛИРОВАННУЮ СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Лукьянцева Г.В., Копылова Г.Н., Пастухова В.А., Беликова М.В., Зиневич Я.В.

Национальный Университет Физического Воспитания и Спорта Украины; Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова

Лукьянцева Г.В., Копылова Г.Н., Пастухова В.А., Беликова М.В., Зиневич Я.В. Влияние амилина на базальную и стимулированную секреторную активность тучных клеток // Украинский морфологический альманах. – 2013. – Том 11, № 2. – С. 64-66.

Амилин достоверно снижает секреторную активность тучных клеток, стимулированную раздражением блуждающего нерва, что может лежать в основе его противоязвенного действия, а также рассматриваться как один из возможных механизмов снижения кислотности желудочного сока под влиянием этого гормона.

Ключевые слова: амилин, тучные клетки, блуждающий нерв.

Лук'янцева Г.В., Копилова Г.М., Пастухова В.А., Беликова М.В. Зіневич Я.В. Вплив аміліну на базальну та стимульовану секреторну активність тучних клітин // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 2. – С. 64-66.

Амілін достовірно знижує секреторну активність тучних клітин, стимульовану подразненням блукаючого нерва. Це може лежати в основі його противиражкової дії, а також розглядатися як один з можливих механізмів зниження кислотності шлункового соку під впливом цього гормону.

Ключові слова: амілін, тучні клітини, блукаючий нерв.

Lukjantseva G.V., Kopylova G.N., Pastukhova V.A., Belikova M.V., Zinevich I.V. Effect of amylin on basal and stimulated secretory activity mast cells // Украинский морфологический альманах. – 2013. – Том 11, № 2. – С. 64-66.

Amylin significantly reduce secretory activity of mast cells, induced by stimulation of the n. vagus that may underlie its anti-ulcer effect and is seen as one of the possible mechanisms for reducing gastric juice under the influence of this hormone.

Key words: amylin, mast cells, n. vagus.

Амилин, или панкреатический островковый полипептид, представляет собой гормон, секретруемый и выделяемый β -клетками островков Лангенгарса совместно с инсулином. Его рассматривают как третий (после инсулина и глюкагона) активный фактор, причастный к поддержанию гомеостаза глюкозы в крови. Он снижает эвакуаторную функцию желудка, замедляя тем самым всасывание глюкозы в кровь. Кроме того, амилин обладает выраженным противоязвенным действием, снижает секрецию кислоты в желудке, как базальную [1], так и стимулированную раздражением блуждающего нерва [2].

Известно, что в регуляции функциональной активности париетальных клеток слизистой оболочки желудка, секреторирующих соляную кислоту, принимает участие гистамин, продуцируемый тучными (энтерохромаффинными) клетками. Взаимодействуя с H_2 -рецепторами на поверхности париетальных клеток, гистамин стимулирует секрецию кислоты, а также повышает проницаемость капилляров, что ведет к развитию отеков и нарушениям микроциркуляции в слизистой оболочке желудка [3, 4; 5]. Кроме гистамина, тучные клетки продуцируют целый ряд провоспалительных медиаторов, таких, как серотонин, протеазы тучных клеток, цитокины, которые усиливают воспалительные реакции [6]. Применение различных стабилизаторов

тучных клеток уменьшает повреждения слизистой оболочки желудка [4, 5].

Таким образом, тучные клетки играют существенную роль в процессах развития эрозивных и язвенных повреждений слизистой оболочки желудка. В связи с вышесказанным, мы оценивали влияние амилина на секреторную активность тучных клеток как один из возможных механизмов его противоязвенного действия.

Материал и методы. В первой серии экспериментов исследовали влияние амилина на базальную секреторную активность тучных клеток подкожной клетчатки и брыжейки крыс *in vivo*. Животным опытной группы вводили амилин (0,5 мкг/кг, внутривентриально) в течение трех дней, животные контрольной группы получали физиологический раствор в тех же объемах и в те же сроки. В работе был использован крысиный амилин фирмы Bachem California, USA.

Для оценки секреторной активности тучных клеток использовали метод морфометрического анализа [7]. О секреторной активности тучных клеток судили по индексу дегрануляции - отношению числа дегранулированных клеток к общему числу проанализированных клеток. Дегрануляция оценивалась по степеням - слабая (I), умеренная (II), сильная (III). Слабая - за пределами клетки 1-3 гранулы; умеренная - гранула за пределами клетки больше, можно увидеть ядро; сильная - вся клетка окружена

гранулами, ядро хорошо видно. На каждом препарате оценивали около 200 тучных клеток в 20 полях зрения.

Во второй серии экспериментов для выяснения влияния амилина на реакцию тучных клеток после стимуляции блуждающего нерва мы провели морфометрический анализ функционального состояния тучноклеточной популяции брыжейки. В опытах были использованы следующие группы животных – контроль, первая опытная группа (животным стимулировали блуждающий нерв на фоне введения физиологического раствора), вторая опытная группа (животным стимулировали блуждающий нерв на фоне введения амилина в дозе 0,5 мкг/кг). Стимуля-

цию блуждающего нерва проводили в течение 1 часа у крыс, наркотизированных нембуталом (40 мкг/кг). Параметры стимуляции - 100Гц, 0,1А, длительность стимула 0,5 мс [8].

Результаты и обсуждение. Первая серия экспериментов показала, что амилин не оказывает заметного достоверного влияния на функциональное состояние тучных клеток подкожной клетчатки и брыжейки *in vivo*, их секреторная активность практически не изменилась, о чем свидетельствует отсутствие каких-либо значимых изменений величины индекса дегрануляции. Распределение тучных клеток по степеням дегрануляции у всех трех групп также практически не меняется.

Таблица 1. Влияние амилина на секреторную активность тучных клеток подкожной клетчатки *in vivo*

группа	индекс дегрануляции, %	степень дегрануляции, % от общего количества дегранулированных клеток		
		I	II	III
норма $n_1 = 6,$ $n_2 = 7$	$32,7 \pm 3,6$	$67,3 \pm 9,3$	$23,3 \pm 3,5$	$9,5 \pm 0,7$
физиологический раствор $n_1 = 6,$ $n_2 = 8$	$27,8 \pm 2,9$	$64,7 \pm 6,9$	$24 \pm 3,2$	$11,3 \pm 0,8$
амилин $n_1 = 7,$ $n_2 = 9$	$19,9 \pm 1,8$	$65,6 \pm 6,8$	$26,7 \pm 2,9$	$7,7 \pm 0,6$

n_1 - количество животных в эксперименте; n_2 - количество проанализированных препаратов

Таблица 2. Влияние амилина на секреторную активность тучных клеток брыжейки *in vivo*

группа	Индекс дегрануляции, %	степень дегрануляции, % от общего количества дегранулированных клеток		
		I	II	III
норма $n_1 = 5,$ $n_2 = 7$	$36,0 \pm 3,6$	$87,2 \pm 2,2$	$9,2 \pm 2,0$	$3,6 \pm 1,3$
физиологический раствор $n_1 = 6,$ $n_2 = 7$	$27,0 \pm 4,3$	$77,8 \pm 6,8$	$18,5 \pm 3,3$	$3,7 \pm 0,2$
амилин $n_1 = 6,$ $n_2 = 8$	$26,0 \pm 5,0$	$75,0 \pm 6,7$	$21,2 \pm 2,8$	$3,8 \pm 0,5$

n_1 - количество животных в эксперименте; n_2 - количество проанализированных препаратов

Однако это не исключает вероятности того, что амилин может изменять реактивность тучных клеток, уменьшая их ответ на активирующее действие нервных и гуморальных факторов, в том числе и тех, которые участвуют в процессе ультрагенеза.

Результаты второй серии экспериментов показали, что раздражение блуждающего нерва на фоне физиологического раствора (первая опытная группа) привело к отчетливо выраженному усилению секреторной активности тучных клеток: индекс дегрануляции увеличивается в основном за счет умеренной и сильной ее степени. Увеличение процентного содержания клеток с третьей степенью дегрануляции, при которой происходит необратимое разрушение

клеточной мембраны, говорит о том, что процесс приобретает патологическое течение.

Раздражение блуждающего нерва после предварительного введения амилина (вторая опытная группа) не вызывало усиления дегрануляции тучных клеток.

Следует отметить, что индекс дегрануляции на фоне введения амилина достоверно ниже не только индекса дегрануляции второй группы, но и контрольной. Это, казалось бы, противоречит результатам предыдущей серии опытов, показавшей, что амилин не влияет на спонтанную (не стимулированную) секрецию тучных клеток. Однако животные экспериментальной группы данной серии были наркотизированы и подвержены серьезному оперативному вмешательству,

что является стрессорным воздействием, сопровождающимся стимуляцией секреции тучных клеток. Таким образом, можно говорить о том, что амилин снижает реакцию тучных клеток как

на раздражение блуждающего нерва, так и на действие наркоза и оперативного вмешательства.

Таблица 3. Влияние амилина на секреторную активность тучных клеток брыжейки крыс при раздражении блуждающего нерва

группа	Индекс дегрануляции, %	степень дегрануляции, % от общего количества дегранулированных клеток		
		I	II	III
Контроль $n_1=7, n_2=9$	$36,0 \pm 3,4$	$87,2 \pm 2,2$	$9,2 \pm 2,0$	$3,6 \pm 1,3$
раздражение блуждающего нерва на фоне физиологического раствора, $n_1=8, n_2=9$	$49,0 \pm 2,4 *$	$70,2 \pm 4,3$	$22,2 \pm 3,0$	$7,6 \pm 1,7$
раздражение блуждающего нерва на фоне амилина, $n_1=6, n_2=8$	$15,8 \pm 1,8 * \#$	$82,3 \pm 3,9$	$17,4 \pm 3,7$	$4,3 \pm 1,4$

n_1 - количество животных в опыте; n_2 - количество проанализированных препаратов; * - $P < 0.01$ в сравнении с контролем; # - $P < 0.001$ в сравнении с раздражением блуждающего нерва на фоне физиологического раствора.

В соответствии с этим можно сделать заключение о стабилизирующем влиянии амилина на секреторную активность тучноклеточной популяции брыжейки, стимулированной длительным раздражением блуждающего нерва. Уменьшение секреторной активности популяции тучных клеток при введении амилина позволяет предположить, что высвобождение тучноклеточных медиаторов, в частности выброс гистамина, по-видимому, снижается. Поскольку гистамин стимулирует секрецию кислоты и пепсина через H_2 -рецепторы париетальных и главных клеток слизистой оболочки желудка, то уменьшение выброса гистамина тучными клетками может быть одним из механизмов снижения агрессивных свойств желудочного сока при действии амилина.

Перспективы дальнейших исследований.

В дальнейших работах планируется изучение воздействия амилина на секреторную активность тучных клеток во время стрессорного воздействия, а также под действием активаторов (ацетилхолина, брадикинина) *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Панкреатический гормон амилин и целостность слизистой оболочки желудка [Герман С.В., Жуйкова С.Е., Комаров Ф.И. и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2001. - №12. - С.34-38.
2. Вплив панкреатичного гормону аміліну на стимульовану кислотну секрецію шлунку. [Копылова Г.Н., Самонина Г.Е., Лукьянцева Г.В. и др.] // Український морфологічний альманах. - 2012. - Т.10, №2. - С.44-45.
3. Beaven M.A. Histamine. / M.A.Beaven // N.Engl. J. Med. - 1976. - Vol.1, №294. - P.30-36.
4. Cho C.H. Cholinergic-mediated gastric mast cell degranulation with subsequent histamine H_1 - and H_2 -receptor activation in stress ulceration in rats. / C.H. Cho, C.W. Ogle // Eur. J. Pharmacol. - 1979. - Vol. 1, №55. - P. 23-33.
5. Takeuchi K. Cytoprotective action of mast cell

stabilizers against ethanol-induced gastric lesions in rats. / K.Takeuchi, H. Nishiwaki, S.Okabe. // Jpn. J. Pharmacol. - 1986. - Vol. 2, №42. - P. 297-307.

6. Stenton G.R. Role of intestinal mast cells in modulating gastrointestinal pathophysiology. / G.R.Stenton, H.Viagofitis, A.D.Befus // Ann. Allergy Asthma immunol. - 1998. - Vol. 1, №81. - P. 1-11.

7. Линднер Д.П. Тучные клетки как регулятор тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов. / Д.П. Линднер, Э.М. Коган // Архив патологии. - 1997. - Т.8, №42. - С. 1-4.

8. Hierlihy L.E. Role of gastric acid secretion and blood flow in the development of vagal stimulation induced gastric mucosal damage. / L.E. Hierlihy, J.L. Wallace, A.V. Ferguson // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1993. -Vol. 10-11, №71. - P. 829-834.

Надійшла 09.01.2013 р.

Рецензент: проф. В.М.Волошин