

УДК 57.017.67

Д. Д. Жерносеков, А. С. Трушенко, А. И. Руденко

*Днепропетровский национальный университет
Институт гастроэнтерологии АМН Украины*

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ СЛИЗИ И ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Розглянуто питання зміни складу слизу, протективних властивостей слизової оболонки, а також ентеральної нервової системи шлунково-кишкового тракту ссавців при старінні. Наведені експериментальні та клінічні дані свідчать про наявність різних механізмів, що забезпечують репаративні властивості слизової оболонки. Збільшення із віком вразливості слизової оболонки до дії пошкоджувальних факторів пов'язане зі змінами кількості мукозальних простагландинів. Нейродегенеративні процеси в ентеральній нервовій системі з віком посилюються, при цьому у різних типах нейронів відбуваються різні типи дегенеративних змін. Причини цього на поточний момент залишаються недостатньо вивченими.

In the review questions of changes of mucus structure and protective properties of mucosa as well as those of enteric nervous system (ENS) of mammalian gastrointestinal tract are discussed at aging. The resulted experimental and clinical data testify to presence of the various mechanisms providing reparative properties of mucosa. Enlarged susceptibility of mucosa to disturbing factors observed with the years is connected with changes of mucosal prostaglandins amount. Neurodegenerative processes in ENS strengthen with the years, thus various types of neurones are exposed to various kinds of degenerative changes. The causes of the latter remain insufficiently investigated by the present time.

Введение

Проблема старения приобрела в последнее время особую актуальность в связи с увеличением средней продолжительности жизни при отсутствии высоких показателей рождаемости. В европейских государствах сложилась ситуация, когда значительную часть населения представляют люди, чей возраст превышает 65 лет. При амбулаторном наблюдении таких индивидуумов необходимо проводить разгра-

© Д. Д. Жерносеков, А. С. Трушенко, А. И. Руденко, 2006

нение между собственно возрастными и патологическими изменениями в организме. Неоценимую помощь в решении данной проблемы оказывают исследования, проводимые на лабораторных животных, так как далеко не всегда можно провести полные гистологические и биохимические анализы тканей пациентов. Кроме того, в клинических условиях изучение начальных стадий возрастных изменений значительно затруднено. К настоящему времени накоплен значительный материал о возрастных изменениях в центральной нервной системе, миокарде, мышечной ткани различных органов, а также в системе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) млекопитающих. В предлагаемом обзоре представлены данные, полученные в отечественных и зарубежных лабораториях, по возрастным изменениям структур ЖКТ.

Главную защиту ЖКТ от повреждающих агентов экзо- и эндогенного характера составляет слизистый слой, выстилающий его стенки. Слизистая оболочка (СО) ЖКТ покрыта непрерывным слоем слизи, представляющим собой многокомпонентную полифункциональную структуру. Основными составляющими элементами слизи являются гликопротеины с большой молекулярной массой, которые содержат ацетилнейраминную кислоту и негативно заряженные радикалы сульфатов, способствующих адсорбции H^+ -ионов. В нормальных условиях функционирования секреция гликопротеинового геля и диффузия HCO_3^- -ионов образуют в гастродуоденальной зоне нейтральную среду, предотвращающую превращение различных изоформ пепсиногена в активные его формы [4; 12]. Последние десятилетия ознаменовались успехами в изучении протекторных функций СО. Показано, что слизь образует непрерывный неперемешиваемый слой, толщина которого варьирует в зависимости от вида животного, типа органа и состояния организма. Хорошо изучена барьерная функция слизи – защита эпителиальных клеток от проникновения в организм бактерий, вирусов и других патогенов. Однако, слизь служит также селективным барьером. Через нее в СО желудка (Ж) не проходят молекулы размером более 1 кДа, а из организма в слизь через люмен поступают IgA, альбумин и другие белки значительно большего размера. Предполагают, что в основе механизма такой избирательности лежит наличие специфических групп молекул, проникающих через слизь. Возможно, эти группы взаимодействуют с муцином, растворяясь таким образом в слизи [1]. Интересными являются данные о возрастных изменениях в структуре СО ЖКТ млекопитающих [6; 9; 15]. Например, было показано, что с возрастом изменяется толщина слизистого слоя (СС) Ж. Эта величина составляет около 50 мкм у новорожденных крыс и достигает 1000 мкм у двухгодичных животных [6; 15]. Увеличение толщины СС ряд авторов связывает с действием простагландинов [5; 11; 20]. Оральное введение простагландинов молодым животным повышало репаративную способность СО Ж [6]. С возрастом, несмотря на значительное увеличение толщины СО, повышается чувствительность к действию повреждающих агентов и увеличивается риск развития эрозивно-язвенных повреждений ЖКТ [11]. Ряд авторов связывает это с возрастным изменением уровня мукозальных простагландинов [5]. Известно, что ключевая реакция синтеза простагландинов состоит в превращении арахидоновой кислоты в простагландин G_2 . Эта реакция катализируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), которая присутствует в виде двух изоформ.

Авторами [5] изучалась экспрессия м-РНК ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в СО Ж молодых и старых крыс. Показано, что экспрессия циклооксигеназной м-РНК значительно снижена в СО Ж двухгодичных крыс (по сравнению с молодыми животными), что снижает защитные свойства СО ЖКТ.

Рассматривая репарацию СО Ж, следует принять во внимание, что существуют по меньшей мере два различных механизма, обеспечивающих данный процесс [7]. Быстрая стадия заживления начинается через несколько минут после повреждения СО. Эта стадия сопровождается клеточной миграцией и завершается в течение двух

часов. Последующая, более медленная стадия, обеспечивает замещение утраченных клеток благодаря процессу клеточного деления. Эта стадия длится около 18–20 часов, начиная с момента повреждения [3; 18]. Показано, что при прохождении обеих стадий немаловажную роль играют рецепторы фактора роста эпителия. Эти рецепторы специфическим образом связаны с ферментом тирозинкиназой. Последняя, в свою очередь, фосфорилируя определенные мембранные белки, запускает механизм раннего репаративного заживления СО Ж [12]. В пользу такого механизма свидетельствуют факты об участии рецептора фактора роста эпителия в реорганизации цитоскелета эпителиальных клеток после повреждения (рис.).

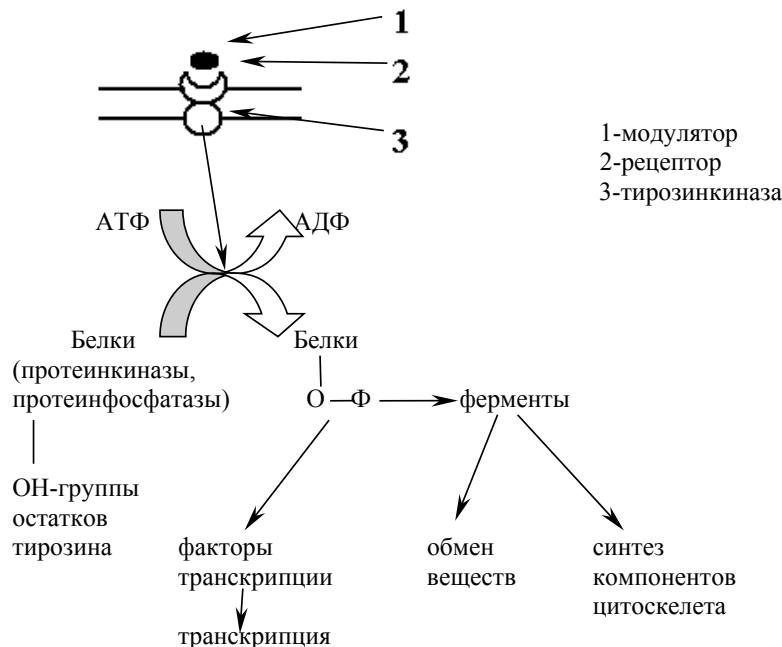


Рис. Возможная роль тирозинкиназы в репаративных процессах СО ЖКТ.

При нарушении сигнального механизма, обеспечиваемого работой тирозинкиназы, наблюдалось ослабление репаративных свойств СО Ж старых крыс [10; 13].

При наблюдении людей пожилого и старческого возраста отмечено, что объем базальной желудочной секреции у пациентов старше 60 лет, которые перенесли холецистэктомию, меньше, чем у людей, стареющих физиологически [14]. Хотя такая разница объясняется авторами прежде всего наличием дуоденогастрального рефлюкса у большинства пациентов, который способствовал как торможению желудочной секреции, так и повреждению клеток СО Ж.

Возрастные изменения СО ЖКТ сопряжены с изменениями в энтеральной нервной системе (ЭНС) [19]. Последняя представлена двумя ганглионарными сплетениями – миентеральным (ауэрбаховым), расположенным между продольным и циркулярным мышечными слоями, и подслизистым (мейсснеровым), находящимся между циркулярным и подслизистым мышечным слоем стенки ЖКТ [8]. Такое строение является относительно постоянным по всей длине кишечника и у всех видов млекопитающих, хотя имеются различия в количестве нейронов в составе ЭНС. Было показано, что у грызунов с возрастом усиливаются нейродегенеративные процессы в ЭНС. Первые работы в этой области выявили, что у крыс в возрасте от 6 до 24 месяцев наблюдается потеря 40,0 % миентеральных нейронов тонкого кишечника и 60,0 % соответствующих нейронов в толстом кишечнике [17].

С началом использования иммуноцитохимических методов было выявлено, что различные фенотипы нейронов в ЭНС крыс в разной степени подвержены нейродегенеративным процессам. Выявлено, что возрастные изменения в миентеральном сплетении характерны лишь для холинергических нейронов [16].

Однако авторы указывают на то, что нитергические нейроны не являются полностью защищенными от эффекта старения.

Учитывая последние литературные данные, можно сделать вывод о неоднозначных возрастных изменениях в популяции нейронов ЭНС. Некоторые классы нейронов подвергались быстрой дегенерации, другие – медленной, а для некоторых классов нейронов характерно возрастание числа последних [2]. Причины такой неоднозначности к настоящему времени остаются, к сожалению, недостаточно изученными.

Заключение

Возрастные изменения структур ЖКТ затрагивают не только компоненты защитного слизистого барьера, но также касаются и более глубоких структур. Дискуссионным остается вопрос о характере возрастных изменений нейронов интрамуральной нервной системы, принимающей участие в организации моторно-эвакуаторных паттернов пищеварительного тракта. Это, в свою очередь, приводит к неопределенности четких представлений об особенностях моторной функции различных отделов пищеварительной системы, что является стимулом для дальнейших клинико-экспериментальных исследований в этой области. Во всех структурах ЖКТ млекопитающих наблюдаются возрастные изменения, отражающиеся как на составе секрета желез, так и на морфологических характеристиках ЭНС.

Библиографические ссылки

1. **Железная Л. А.** Структура и функции гликопротеинов слизи (муцинов) // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопрокт. – 1998. – № 1. – С. 30–37.
2. **Коркушко О. В.** Трансформація шлункової секреції при фізіологічному старінні людини (базальна секреція) / О. В. Коркушко, Д. М. Якименко // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 3. – С. 7–12.
3. **Aging diminishes** gastric mucosal regeneration: relationship to tyrosine kinases / S. E. Fligiel, N. K. Relan, S. Dutta et al. // Lab. Invest. – 1994. – Vol. 70. – P. 764–774.
4. **Allen A.** Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin / A. Allen, G. Flemstrom // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. C1–C19.
5. **Cyclooxygenase-1** and alternatively spliced mRNA in the rat stomach: effects of aging and ulcers / D. Vogiagis, E. M. Glare, A. Misajon et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2000. – Vol. 278. – P. 820–827.
6. **Developmental changes** in gastric mucus gel thickness: responsiveness to 16,16-dimethyl prostaglandin E2 and mucosal protection in the rat / M. Tabata, T. Tomomasa, K. Itoh et al. // Pediatr. Res. – 1992. – Vol. 31, N 2. – P. 193–195.
7. **Differential expression** of EGFR during early reparative phase of the gastric mucosa between young and aged rats / L. Lin, I. R. Turner, Y. Yu et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 1998. – Vol. 275, N 5. – P. 943–950.
8. **Gershon M. D.** Functional anatomy of the enteric nervous system / M. D. Gershon, A. L. Kirchgessner, P. R. Wade // Physiology of the Gastrointestinal tract / Ed. L. R. Johnson. – New York: Raven, 1987. – P. 381–422.
9. **Hosoda S.** Age-related changes in the gastrointestinal tract / S. Hosoda, T. Bamba, S. Nakado // Nutr. Rev. – 1992. – Vol. 50, N 1. – P. 374–377.
10. **Induction** of EGF-receptor tyrosine kinase during early reparative phase of gastric mucosa and effects of aging / N. K. Relan, S. E. G. Fligiel, S. Dutta et al. // Lab. Invest. – 1995. – Vol. 73. – P. 717–726.

11. **Lee M.** Age-related reductions in gastric mucosal prostaglandin levels increase susceptibility to aspirin-induced injury in rats / M. Lee, M. Feldman // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107. – P. 1746–1750.
12. **Majumdar A. P.** Gastric mucosal tyrosine kinase activity during aging and its relationship to cell proliferation in rats / A. P. Majumdar, E. A. Edjerton, F. L. Arlow // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1988. – Vol. 965, N 3. – P. 97–105.
13. **Majumdar A. P.** Gastric mucosal injury and repair: effect of aging / A. P. Majumdar, S. E. Fligiel, R. Jarzewski // *Histol. Histopathol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 491–501.
14. **Modlin I. M.** Acid related diseases: Biology and Treatment / I. M. Modlin, G. Sachs. – Schenectory, D-Konstanz, 1998. – 368 p.
15. **Morphologic changes** in gastric mucosa of aging rats / D. Hollander, A. Tarnawski, I. Stachura, H. Sergely // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34, N 11. – P. 1692–1700.
16. **Phillips R. J.** Aging of the myenteric plexus: neuronal loss is specific to cholinergic neurons / R. J. Phillips, E. J. Kieffer, T. L. Powley // *Auton. Neurosci.* – 2003. – Vol. 106, N 2. – P. 69–83.
17. **Santer R. M.** Enteric neuron numbers and sizes in Auerbach's plexus in the small and large intestine of adult and aged rats / R. M. Santer, D. M. Baker // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1988. – Vol. 25. – P. 59–67.
18. **Silen W.** Gastric mucosal defence and repair / *Physiology of the Gastrointestinal tract* / Ed. L. R. Johnson. – New York: Raven, 1987. – P. 1055–1069.
19. **Wade P. R.** Aging and neural control of the gastrointestinal tract // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – Vol. 2835, N 3. – P. 489–495.
20. **Werther J. L.** The gastric mucosal barrier // *The Mount Sinai J. Med.* – 2000. – Vol. 67, N 1. – P. 41–53.

Надійшла до редколегії 05.01.06.

УДК 579.873.71+577.15

І. В. Жерноскова, А. І. Вінніков

Дніпропетровський національний університет

ОПТИМІЗАЦІЯ ФЕРМЕНТАЦІЙНОГО СЕРЕДОВИЩА ДЛЯ РИФАМПЦИНОСТІЙКИХ МУТАНТІВ *STREPTOMYCES* *RECIFENSIS* VAR. *LYTICUS* ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТІВ

Оптимізовано співвідношення десяти компонентів, які входять до складу ферментаційного середовища для стрептоміцетів з використанням симплексного методу. Це підвищило рівень активності літичних ферментів як у вихідного штаму П-29, так і в рифампіциностійких мутантів у 4–9 разів.

Ten components of the fermentative media have been optimized for the *Streptomyces* by a method of simplex. The level of activity of the lytic enzymes was increased in both the initial strain P-29 and the rifampycin-resistant mutants 4–9 times.

Вступ

Відомо, що склад ферментаційного середовища та кількісні співвідношення живильних речовин у ньому мають велике значення для біосинтезу біологічно-активних речовин як “диких”, так і селекціонованих штамів.

Раніше повідомлялось, що штам *S. recifensis* var. *lyticus* 2435 здатний синтезувати комплекс літичних ферментів, який лізує не тільки вбиті, а й живі клітини стафілокока, при заміні специфічних індукторів композицією іонів металів

© І. В. Жерноскова, А. І. Вінніков, 2006