

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН, ВЫЗЫВАЮЩИХ УСИЛЕНИЕ СОКРАЩЕНИЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА

*Д.С. Свешников, В.М. Смирнов И.Л. Мясников, А.В. Кучук,  
Ю.Е. Трофимова, М.А. Трубецкая*

Российский Государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
кафедра физиологии, Москва

**В экспериментах на собаках показали, что стимуляторные реакции, вызванные электрическим раздражением симпатического нерва на фоне совместной блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином и  $\beta$ -адренорецепторов пропранололом практически полностью устраняются лизерголом- блокатором  $S_{1,2}$  рецепторов. При этом введение лизергола не оказывало существенного влияния как на фоновую моторную активность двенадцатиперстной кишки, так и на функцию блуждающего нерва. Сделали вывод о том, что эффекторный нейрон, с помощью которого реализуется стимуляторный феномен является серотонинергическим, его влияния осуществляются с помощью  $S_{1,2}$ – рецепторов гладких мышц.**  
**Ключевые слова:** двенадцатиперстная кишка, регуляция, серотонинорецепторы

Работа посвящена изучению проблемы двоякого влияния вегетативного нерва на орган. Известно, что раздражение блуждающего нерва может не только тормозить, но и усиливать деятельность сердца [6,7,5,1], а раздражение симпатического нерва может не только тормозить, но и стимулировать моторику ЖКТ [2].

В частности авторы [8], которые регистрировали баллонографическим методом моторику желудка у адреналэктомированных кошек, выявили, что электрическое раздражение большого чревного нерва (проксимально к gangl. Coeliacum) усиливало или ослабляло тоническое сокращение желудка. Возбуждающие эффекты наблюдались, как правило, при более интенсивных и низких по частоте (1-5 Гц) раздражениях, которые блокировались атропином (0,1-1 мг/кг) и не выключались двусторонней ваготомией. Гексаметоний (5-100 мг/кг) и гуанетидин (3,3-20 мг/кг) трансформировали тормозные эффекты в возбуждающие. В части этих опытов, вместо электрического раздражения, применяли нагревание чревного нерва до 46<sup>0</sup>С (достигая избирательной активации волокон А-дельта и С) и получали аналогичные результаты. Авторы пришли к заключению, что стимуляторные реакции являются результатом активации тонких афферентных волокон по механизму аксон-рефлекса, функциональное значение которых неясно.

Эти же авторы [9] выявили аналогичные волокна и в составе блуждающего нерва и доказали путем селективного раздражения при нагревании, их афферентную природу, причем стимулирующее действие вагуса на моторику желудка кошки сохранялось и при введении гексаметония, но блокировалось атропином. В аналогичных опытах на толстой кишке [10] авторы выявили наличие афферентных волокон в составе поясничного чревного нерва, антидромное селективное возбуждение которых усиливало спонтанные сокращения толстой кишки. Было высказано предположение, что вещество Р - возможный нейромедиатор, опосредующий эти сокращения. Однако чем обосновывается это заключение, с нашей точки зрения непонятно.

Целью настоящей работы было исследовать механизм усиления сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического нерва.

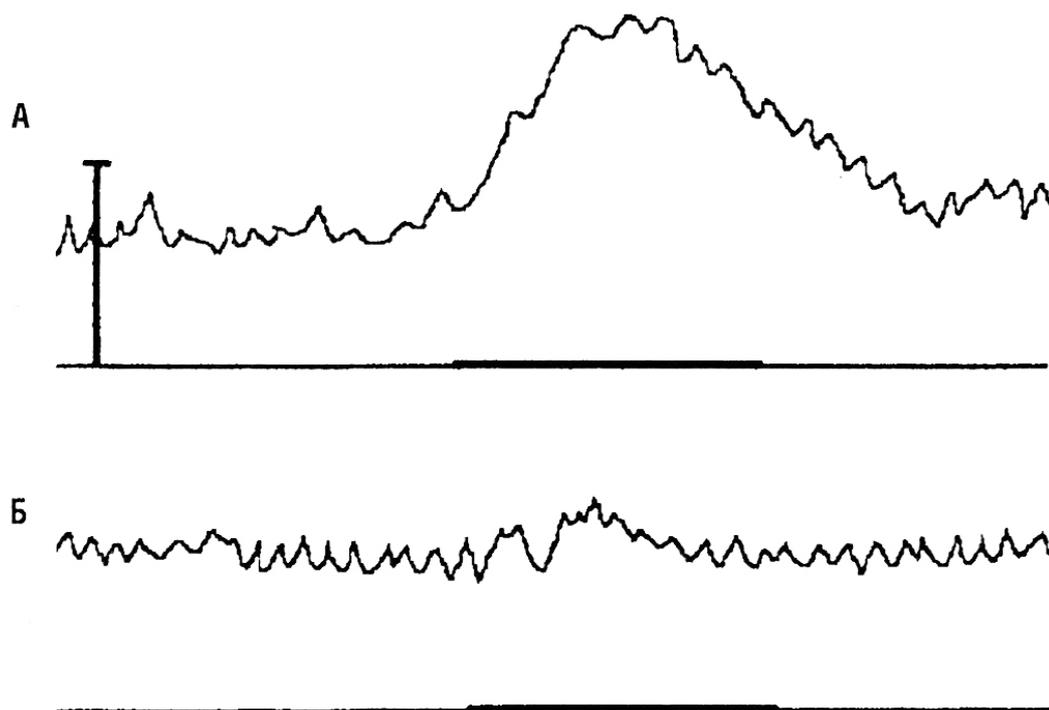
### Материалы и методы

Острые опыты выполнили на 7 собаках обоего пола, массой 10- 15 кг в условиях хирургической стадии этаминалового наркоза (нембутал 60 мг/кг, внутримышечно), при вскрытой грудной клетке и искусственной вентиляции легких. В опытах производили двустороннюю ваготомию на шее для исключения рефлекторных влияний. Методической особенностью нашего подхода являлось то, что, в отличие от других исследователей [18, 16, 19, 8], мы впервые раздражали симпатический нерв в грудной полости, где он не содержит примесь парасимпатических волокон блуждающего нерва (грудную клетку вскрывали в IX межреберье справа, симпатический ствол

пересекали на уровне VI грудного позвонка). Периферический отрезок симпатического нерва с помощью лигатуры помещали на биполярные раздражающие электроды с межэлектродным расстоянием 2 мм, нерв раздражали в течение 30 с прямоугольными электрическими импульсами, длительностью 1,5 мс различной интенсивности: 1-3-5-10-15 В, 10 и 20 Гц. Симпатический отдел вегетативной нервной системы блокировали фентоламином (2 мг/кг) - блокатором  $\alpha$ -адренорецепторов и пропранололом (4 мг/кг) - блокатором  $\beta$ -адренорецепторов. Фармакологическую блокаду  $S_{1,2}$  рецепторов осуществляли лизерголом (1 мг/кг), препарат вводили на фоне предварительного совместного действия фентоламина и пропранолола. Все блокаторы вводили внутривенно.

### Результаты и их обсуждение

**Эксперименты с лизерголом**, блокатором  $S_{1,2}$  рецепторов поставили на 7 собаках и обнаружили, что усиление сокращений двенадцатиперстной кишки, вызванное раздражением симпатического нерва, практически полностью устраняется лизерголом (1 мг/кг). На фоне лизергола количество стимуляторных ответов двенадцатиперстной кишки на раздражения нерва уменьшилось более чем в 3 раза, а степень выраженности оставшихся стимуляторных реакций была незначительной. Так, при раздражении 5В, 10 Гц только у одного животного (14%) зарегистрирован стимуляторный ответ. Однако при более сильных импульсах 10 В и 15 В эффект сохранился у 3-х животных (43%), у 4-х (59%) стимуляторный феномен был полностью выключен. Кроме того, сохранившиеся реакции были выражены слабо: гидростатическое давление в ответ на раздражение нерва 10 В 10 Гц в 3-х пробах повысилось всего лишь с  $11,6 \pm 4,2$  до  $12,9 \pm 3,92$  мм рт.ст. (11%,  $P > 0,05$ ); при стимуле 15 В 10 Гц внутриполостное давление повышалось с  $12,0 \pm 5,3$  до  $16 \pm 6$  м рт. ст., что также недостоверно (рис.1).



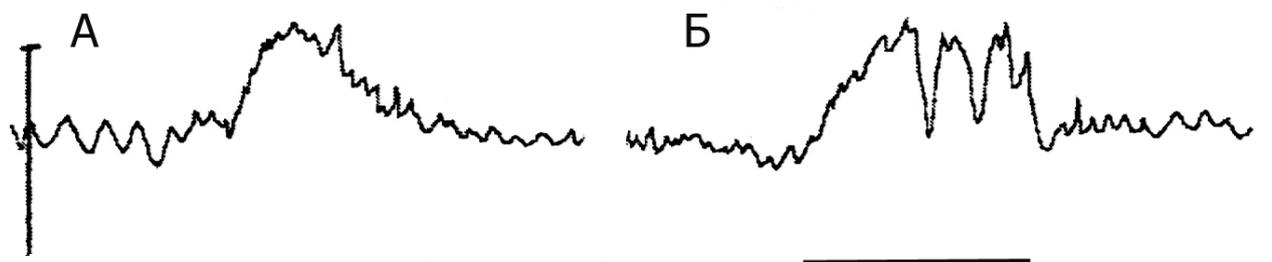
**Рис. 1.** Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола (10в, 20Гц) в различных условиях. А - на фоне действия  $\alpha$ - и  $\beta$ - блокаторов фентоламина и пропранолола, Б - на фоне совместного действия адреноблокаторов и лизергола - блокатора  $S_{1,2}$ -рецепторов. На каждом фрагменте – запись давления в полости кишки и нулевая линия, она же (более жирная часть линии) отметка раздражения-30с. Шкала 10 мм рт.ст. для обоих фрагментов.

Более подробно частота встречаемости стимуляторных ответов (в абсолютных числах и процентах) представлена в табл.1

**Частота встречаемости стимуляторных эффектов при раздражении симпатического ствола в грудной полости у собак в различных условиях (в каждой графе указано число животных с однотипными реакциями и их процент)**

Условия опытов	Амплитуда раздражающих импульсов частотой 10Гц				
	1В	3В	5В	10В	15В
На фоне действия $\alpha$ - и $\beta$ -адреноблокаторов	0 0%	3 42,9%	5 71,4%	7 100%	7 100%
На фоне совместного действия адреноблокаторов и лизергола – блокатора $S_{1,2}$ -рецепторов	0 0%	0 0%	1 14,85%	3 42,85%	3 42,85%

При этом введение лизергола не оказывало существенного влияния на фоновую моторную активность двенадцатиперстной кишки, и следовательно, результаты фармакологического анализа являются убедительными. В этих же опытах выяснили, что лизергол не влиял на функцию блуждающего нерва- его раздражения сопровождались, как обычно, усилением сокращений кишки (рис. 2).



**Рис. 2.** Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражение правого блуждающего нерва (15в, 20Гц) в различных условиях: А- у интактных животных, Б- на фоне совместного действия  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов и лизергола – блокатора  $S_{1,2}$ -рецепторов. На каждом фрагменте – запись давления в полости кишки и нулевая линия, она же (более жирная часть линии) отметка раздражения-30с. Шкала 20 мм рт.ст. для обоих фрагментов.

Таким образом, результаты наших опытов с лизерголом свидетельствуют о том, что эффекторный нейрон, с помощью которого реализуется стимуляторный феномен является серотонинергическим, его влияния осуществляются с помощью  $S_{1,2}$ -рецепторов гладких мышц. Наше заключение о серотонинергическом механизме стимуляторного эффекта подтверждается также полученными ранее результатами о наличии серотонина в симпатическом стволе (в экспериментах использовались биохимическая методика Оксенкруга и гистохимическая Фалька – Хилларпа в модификации Крохиной [3, 4].

В частности, гистохимической методикой Фалька-Хилларпа в модификации Крохиной в препаратах правого и левого больших чревных нервов (в сравнении с препаратами блуждающих и соматических нервов) В.М.Смирновым и С.Ф.Волынцевой [4] было обнаружено яркое свечение адренергических и серотонинергических структур. В чревных нервах на светло-сером фоне наблюдаются ярко светящиеся тонкие волокна. Узлы симпатической цепочки излучают очень яркое свечение в голубовато-желтой области спектра. Флуоресцентным методом выявлено наличие там большого количества серотонина. Препараты блуждающего нерва и соматических нервов светятся значительно слабее, чем симпатических стволов и ганглиев. Содержание серотонина и катехоламинов в нервных структурах представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Содержание серотонина и катехоламинов в нервах крыс**

Методика	Нервы	Серотонин	Катехоламины
Биохимическая, Оксенкруга	Большой чревной нерв	3,19+0,06мкг/г ткани	Не исследовали
Гистохимическая Фалька-хиларпа в модификации Крохиной	Большой чревной нерв	560-670 у.е.	40-55 у.е.
	Узлы симпатического ствола	1069-2750 у.е.	122-834 у.е.

Эти данные также свидетельствуют о том, что в составе симпатического ствола и большого чревного нерва имеются серотонинергические нервные волокна.

**Наше заключение о серотонинергическом механизме реализации стимуляторного феномена** подтверждают многочисленные морфологические исследования, в которых установлена обширность распространения серотонинреактивных структур в энтеральной нервной системе. Выявлены также и системы связывания серотонина в энтеральных симпатических окончаниях [21, 14]. В симпатическом отделе спинного мозга обнаружены серотониновые рецепторы, где, по-видимому, локализованы центры интеграции серотонинреактивных структур [16]. **В ЭНС выявлены серотонинергические возбуждающие нейроны** [11]. Подобное заключение обосновывается тем фактом, что при интрамуральной стимуляции кишечника на фоне блокады холинергической передачи возбуждения гиосцином возникают сокращения гладких мышц кишки, блокирующееся антагонистом серотонина- метисергидом.

Иммуноцитохимическими методиками идентифицированы серотонинсодержащие нейроны, главным образом располагающиеся в ауэрбаховом сплетении тонкой кишки человека [13]. Энтеральная нервная система кишечника человека изобилует серотонинергическими нейронами [17]. Серотонинергические нейроны и их волокна расположены преимущественно в межмышечном нервном сплетении, выявлены связи данного типа волокон с постганглионарными нейронам. Серотонин-иммунореактивные волокна образуют сплетения, прослеживаемые до циркулярного мышечного слоя. Встречаются они и в подслизистом слое. Кроме того, в тонкой кишке морской свинки, обнаружены системы связывания серотонина — моноаминоксидаза подтипа В (МАО-В); МАО-А содержится в симпатических варикозных аксонах [12]. В миэнтеральном сплетении установлена иммунореактивность серотонина в нейронах, имеющих морфологические характеристики клеток I типа Догеля. Один длинный отросток этих клеток, который, вероятно, является аксоном, простирается аборально на значительные расстояния. Некоторые из этих отростков иннервируют не только нейроны миэнтерального, но и подслизистого сплетения [15].

Электрофизиологическими методиками зарегистрированы в нейронах ЭНС медленные ВПСП, вызванные серотонином, эти ВПСП обеспечивают длительные серии спайковых разрядов и обеспечивают основу моторной активности [20, 21]

#### Выводы

наше заключение о серотонинергической природе нервных волокон симпатического ствола, усиливающих сокращение двенадцатиперстной кишки косвенно подтверждаются морфологическими и электрофизиологическими исследованиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В. М. Механизмы экстракардиальной регуляции ритма сердца / В. М. Покровский // Физиол. журн. СССР.- 1988.- Т. 74, № 2.- С. 259-264.
2. Смирнов В.М. Возможная роль серотонинреактивных структур в усилении двигательной активности двенадцатиперстной кишки, вызванной раздражением симпатического ствола / В.М. Смирнов, Д.С. Свешников, Е.А. Берсенева // Авиакосмическая и экологическая медицина.- 1999.- Т.33,№5.- С. 40-45.
3. Механизм стимуляции двигательной активности двенадцатиперстной кишки большим чревым нервом / В.М. Смирнов [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 1987.- Т.СIV, №9.- С.270-273.
4. Смирнов В.М. Серотонинергическая природа нервных волокон, усиливающих сокращения желудка и кишечника / В.М. Смирнов, С.Ф. Волынцева // Структура и функции вегетативной

- нервной системы: тр. Междунар. симпоз. - Воронеж, 1995.- С.95-97.
5. Ткаченко Б. И. Нормальная физиология человека: учебник / Б. И. Ткаченко.- М.: Медицина, 2005.
  6. Удельнов М. Г. Нервная регуляция сердца / М. Г. Удельнов.- М.: Изд-во МГУ, 1961. -380 с.
  7. Delbro D. Non-ganglionic cholinergic excitatory pathways in the sympathetic supply to the feline stomach. An efferent system or afferents with excitatory axon collateral / D. Delbro, B. Lisander // Acta Physiol Scand.- 1980.- Vol.110,N2.- P.137-144.
  8. Delbro D. Hexametonium-resistant, atropin-sensitiv vagal excitation of the feline stomach - activation of an unknown fibre system / D. Delbro, L. Fandriks, B. Lisander // Acta Physiol.Scand.-1981.- Vol.112,N 4.- P.493-494.
  9. Fandriks L. Cholinergic excitatori motor responses of the feline colon elicited by high-strength sympathetic nerve / L. Fandriks, D. Delbro // Acta Physiol.Scand.- 1983.- Vol.117, N 3.- P.473-475.
  10. Furness I. B., Costa M. // Philos Trans, roy. Soc. Lond. Biol. Sci.- 1973.- Vol. 265, №867. - P. 123-133.
  11. Gershon M. Type-specific localisation of MAO in the enteric nervous system :relationship to S receptors,neuropeptides ,and sympathetic nerves / M. Gershon, D. Sherman // J.Compar.Neurol.-1990.-Vol.301, N2.- P.190-213.
  12. Gershon M.D. Second Brain: A Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine / M.D. Gershon.- HarperCollins Publishers, 2000.- 336 p.
  13. Gershon M.D. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome / M.D. Gershon // J Clin Gastroenterol.- 2005.- Vol.39,N5 (Suppl).- P. 184-193.
  14. Gillespie J.E. The inhibitory action of the sympathetic nerves on the smooth muscle of the rabbit gut, its reversal by reserpine and restoration by catechol amines and by dopa / J.E. Gillespie, B.R. Mackenna // J. Physiol.-1961.- Vol.156,N 1.- P.17-34.
  15. Hodgkiss J.P. Correlated electrophysiological and morphological characteristics of myenteric plexus neurones / J.P. Hodgkiss, G.M. Lees // J Physiol.- 1978.- Vol.285.- P. 19-20.
  16. Jansen A.S. CNS sites involved in sympathetic and parasympathetic control of the pancreas: a viral tracing study / A.S. Jansen, J.L. Hoffman, A.D. Loewy // Brain Res. – 1997.- Vol.766,N1-2.- P.29-38.
  17. Immunocytochemistry of serotonin-containing nerves in the human gut / S. Kurian [et al.] // Histochemistry.-1983.-Vol.78, N 4.-P.523-529.
  18. Malmejac J. Action des nerfs extrinseques de l'estomac surla motraoite gastrique / J. Malmejac, V. Donnet, H. Monges // C.R.Soc.Biol.-1940. - Vol.133,N 3.- P.478-480.
  19. Nakazato Y. Gastric motor and inhibior response stimulatoin on the sympathetic nerve in the dog / Y. Nakazato, K. Saito, A. Ohga // Jap. J. Pharmacol.- 1970.- Vol.20, N 1.- P.131-141.
  20. Wood J. Neurogastroenterology and Motility in Rhoades, Rodney A.; Bell, David R. Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine.- 3rd Ed.- London: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.-1054 p.
  21. Wood J.D. Enteric nervous system, serotonin, and the irritable bowel syndrome / J.D. Wood // Curr Opin Gastroenterol.- 2001.- Vol.17, N 1.- P. 91-97.

#### STUDY NATURE NERVE FIBERS CAUSES OF INCREASED ABBREVIATIONS DUODENAL DURING STIMULATION OF THE SYMPATHETIC NERVE

*D.S. Sveshnikov, V.M. Smirnov I.L. Myasnikov, A.V. Kucuk,  
Y.E. Trofimova, M.A. Trubetskaya*

**In experiments on dogs showed that stimulatory reactions induced by electrical stimulation of the sympathetic nerve on the background of a joint blockade of  $\alpha$ -adrenergic fentolaminom and  $\beta$ -adrenoceptor propranolol almost completely eliminated lizergolom-blocker S1, 2 receptors. In this introduction lizergola had no significant effects on both the background motor activity of duodenal ulcer, and on the function of the vagus nerve. Concluded that the effector neuron with which realized stimulatory phenomenon is serotonin, its effects are carried out with the help of S1, 2 - receptors of smooth muscles.**

**Key words:** duodenum, regulation, serotoninoreseptory

Смирнов В.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии  
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова;  
[rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)