

11.01

29.01.1996

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

СВЕШНИКОВ
Дмитрий Сергеевич

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМА УСИЛЕНИЯ
СОКРАЩЕНИЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ
КИШКИ, ВОЗНИКАЮЩЕГО ПРИ РАЗДРАЖЕ-
НИИ СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА

14.00.17 – нормальная физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 1996

Работа выполнена на кафедре нормальной физиологии Российского Государственного медицинского университета .

Научный руководитель:

доктор биологических наук,
академик МАН, профессор

В.М. Смирнов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
академик МАН, профессор

В.И. Тхоревский

доктор биологических наук,
профессор

Т.С. Попова

Бедущая организация

Научно-исследовательский институт физиологии им.П.К.Анохина.

Защита состоится "___" февраля 1995 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 053.22.04 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу:
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Автореферат разослан "___" января 1996 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Н.В. Ермакова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы:

В течение многих лет на кафедре нормальной физиологии РГМУ активно изучаются механизмы равнонаправленных влияний симпатического и парасимпатического нервов на деятельность внутренних органов -ускорение сердцебиений и угнетение сокращений желудка и кишечника блуждающим нервом, а также-торможение деятельности сердца и усиление сокращений желудочно-кишечного тракта симпатическим нервом (В.М.Смирнов и др.1986,1987,1991).

Появление новых фармакологических препаратов,являющихся селективными агонистами или антагонистами различных рецепторов,позволило экспериментаторам идентифицировать рецепторы,с помощью которых могут реализоваться двоякие влияния вегетативных нервов на деятельность внутренних органов .Применение высокоспецифичных блокаторов различных отделов вегетативной нервной системы в сочетании с электрофизиологическими методами исследования позволили получить новые данные о строении и функционировании внутриорганной нервной системы (А.Д.Новдрачев 1981,1983;J.Wood 1981; D.Sherman 1990 ;H.Debaz,1991) ,как интегрирующей структуры.Интрамуральная нервная система характеризуется многообразием клеточного состава,огромным набором медиаторов и модуляторов (P.Pernow,T.Beng 1983;G.McGregor et al.1984;J.Llewelly-Smith,J.Furness et al. 1988 ;J.Furness et al.1990 и др.).В медиаторных процессах активную роль играют моноамины,в частности,серотонин (M.Gershon,D.Sherman 1990;J.Christine et al. 1988; M.Gershon 1981;R.Glennon 1990;T.Martin,M.Cohen,J.Drasen 1994; A.Walcourt-Ambardermo, W.Winlow 1994).На фоне этих достижений обращает на себя внимание крайне низкий интерес исследователей к нерешенной проблеме о механизмах разнонаправленного влияния симпатического и парасимпатического нервов на деятельность желудочно-кишечного тракта .В частности,известно , что симпатический нерв может оказывать не только тормозное ,но и стимуляторное влияние на моторику желудка и кишечника (J.Malmegjao ,V.Donnet, H.Monges 1940; J.Gillespie , B.Mackenna 1961;Y.Nakazato K.Saito,A.Ohga 1970;D.Delbro, B.Lisander 1980;E.Bathon,H.Ormsbee 1980,В.М.Смирнов 1987,1994).Этот феномен открыт еще в середине прошлого века, однако единого мнения о механизмах его осуществления до сих пор не сложилось .

Таким образом,изучение механизмов усиления сокращений двенадцатиперстной кишки ,возникающих при раздражении симпатического ствола является актуальным и необходимым для дальнейшего развития представлений о нервной регуляции деятельности желудочно-кишечного трак-

та и функциональной организации вегетативной нервной системы.

Цель исследования. Изучение механизмов усиления моторной активности двенадцатиперстной кишки, возникающего при раздражении симпатического ствола.

Задачи исследования. 1. Изучить соотношение частоты возникновения тормозных и стимуляторных реакций двенадцатиперстной кишки, возникающих при раздражении симпатического ствола. 2. Выяснить, участвуют ли симпатическая и парасимпатическая нервная системы в осуществлении стимуляторного эффекта. 3. Исследовать природу нервных волокон симпатического ствола, стимулирующих моторику двенадцатиперстной кишки.

Научная новизна работы. Впервые выявили, что раздражение симпатического ствола в грудной полости у собак чаще вызывает не угнетение, усиление сокращений двенадцатиперстной кишки.

Впервые обнаружили, что при частоте раздражающих импульсов 7-11 Гц стимуляторный эффект возникает в подавляющем большинстве проб (до 80%). Ранее было известно, что при частоте раздражения 20 Гц стимуляторные и тормозные эффекты встречаются, примерно, одинаково часто).

Впервые показали, что изучаемые эффекты подчиняются закону силовых отношений: с увеличением силы раздражения симпатического ствола увеличивается степень выраженности и частота встречаемости стимуляторных реакций кишки. Вклад же альфа- и бета-адренорецепторов и только не препятствует, а напротив, способствует возникновению стимуляторного эффекта.

Получили новые данные, свидетельствующие о том, что нервные волокна симпатического ствола, усиливающие сокращения двенадцатиперстной кишки, являются преганглионарными серотонинергическими, они образуют синаптические контакты в вегетативных ганглиях с серотонинергическими нейронами, аксоны которых иннервируют гладкую мускулатуру кишки и усиливают ее сокращения.

Практическая значимость Полученные результаты о механизме усиления сокращений двенадцатиперстной кишки, возникающих при раздражении симпатического ствола, могут быть использованы с целью разработки новых фармакологических препаратов для коррекции нарушений моторики тонкой кишки и лечения патологических процессов гастро-дуоденальной зоны.

Положения выносимые на защиту 1. В составе симпатического ствола имеются нехолинергические и неадренергические нервные волокна, уси-

двигающие сокращения двенадцатиперстной кишки. 2. Согласно полученным данным, нервные волокна симпатического ствола, возбуждение которых ведет к усилению сокращений двенадцатиперстной кишки, являются преганглионарными серотонинергическими, они образуют сигналы в вегетативных ганглиях на серотонинергических нейронах, аксоны которых иннервируют гладкую мускулатуру кишки.

Апробация работы. Материалы исследований доложены и обсуждены на 1-й научно-практической конференции "Актуальные вопросы гастроэнтерологии" (Томск 1993), на международной конференции молодых ученых "Современные вопросы экспериментальной и прикладной физиологии" (Москва 1993), на I съезде физиологов РФ (Пушкино 1993), на I международном симпозиуме "Структура и функции вегетативной нервной системы" (Воронеж 1995).

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры нормальной физиологии с курсом физиологии МБФ РГМУ и физиологического отдела МЛК РГМУ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, 4-х глав и описки литературы из 195 источников. Диссертация написана на 115 страницах машинописи, иллюстрирована 7-ю таблицами и 11-ю рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнили в острых экспериментах в 7-ми сериях на 41 беспородной собаке обоего пола, массой 7-10 кг в условиях хирургической стадии нембуталового наркоза (60 мг/кг, внутримышечно) и искусственной вентиляции легких. О механической деятельности двенадцатиперстной кишки судили по изменению давления в ней, которое регистрировали с помощью полиграфа "ПВЧД-1" и блока "УПТ", чернильнопишущего самописца "НЗСО-1-8" и внешнего, высокой чувствительности электронного датчика "ЕМТ-35", соединенного полиэтиленовой трубкой с баллончиком, введенным в двенадцатиперстную кишку. Баллончик, емкостью 50-70 мл, на 2/3 заполняли теплой (38° С) дистиллированной водой, что обеспечивало его расположение в соответствии с анатомическими особенностями кишки и нулевой уровень исходного давления в баллончике.

В грудную полость проникали через разрез кожи и разъединение мышц тупым способом в 9-м межреберье справа. Для вызова усиления сокращений кишки раздражали симпатический ствол в грудной полости, чтобы исключить возбуждение парасимпатических волокон вагусного

происхождения. Перерезку нерва производили на уровне IX-X грудных позвонков. Раздражения наносили на периферический отрезок симпатического ствола в области формирования из нескольких веточек большого чревного нерва прямоугольными электрическими импульсами, длительностью 1,5 мс, амплитудой 1-3-5-10-15 В, частотой 1,3,5,7,10,20 Гц, помощью стимулятора ЭСЛ-2 и и биполярных вилочковых позолоченных электродов с межэлектродным расстоянием 2 мм. Длительность раздражающей серии составляла 30 с.

Симпатический отдел вегетативной нервной системы блокировали орнитидом (20 мг/кг, внутривенно), который предотвращает выделение катехоламинов постганглионарными симпатическими нервными волокнами, блокаторами α - и β -адренорецепторов соответственно: фентоламином (мг/кг) и пропранололом (4мг/кг). 5HT_3 -серотонинорецепторы вегетативных ганглиев блокировали промедолом (2 и 10 мг/кг). Для фармакологической блокады $5\text{HT}_{1,2}$ серотонинорецепторов гладкой мускулатуры использовали лизергол-производное d-LSD в дозе 1 мг/кг. Фармакологические препараты, за исключением наркоза, вводили внутривенно.

Моторику кишки оценивали по показателям давления в ее полости, значения которых рассчитывали, как среднее арифметическое, с интервалом в 1 с. в течение 1 мин. до начала электрической стимуляции симпатического ствола и в течении 1 минуты от начала раздражения. Полученные данные обрабатывали используя параметрический критерий Стьюдента для зависимой и независимой выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В пробной серии экспериментов, проведенных на 10 собаках, отрабатывали методику: подбирали оптимальную дозу препарата для наркоза и способ его введения; выбрали наилучший доступ к симпатическому стволу с учетом анатомических особенности животных. В соответствии с этими данными и с учетом длительности экспериментов подбирали оптимальную конструкцию раздражающих электродов. В результате проведенных исследований был выработан четкий план эксперимента, которого мы придерживались в последующих сериях, налажены препаровка и регистрация моторной активности двенадцатиперстной кишки.

Во второй серии экспериментов изучили 155 реакций двенадцатиперстной кишки у 31 животного, в ответ на раздражение симпатического ствола 20 Гц, 1-15 В без применения каких-либо фармакологических препаратов, кроме наркоза. Эффекты раздражения распределились на группы и зависели от силы стимула. Усиление сокращений кишки наблюдалось от 3% (1В) до 55% (15В); угнетение - от 13 % (1В) до 3%

(15В), реакция отсутствовала в 84% (1В) и 6% (15В), что свидетельствует о существенном преобладании стимуляторных реакций (55%) над тормозными (39%) при данной частоте раздражения (20 Гц) (см. таблицу 1).

В выполненных нами исследованиях на 31 животном установили, что данное явление - усиление сокращений двенадцатиперстной кишки, возникающее при раздражении симпатического ствола носит не случайный, как считалось ранее, а закономерный характер, причем стимуляторные реакции доминируют над тормозными даже без блокады симпатического и па-

ТАБЛИЦА 1

РЕАКЦИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НА РАЗДРАЖЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА СТИМУЛАМИ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ, ЧАСТОТОЙ 20ГЦ

(в каждой графе указано число животных и их процент от общего количества в серии на 31 собаке * $P < 0,05$)

ХАРАКТЕР ОТВЕТОВ	АМПИТУДА РАЗДРАЖАЮЩЕГО СТИМУЛА И РЕАКЦИИ КИШКИ				
	1В *	3В *	5В	10В *	15В *
СТИМУЛЯТОРНЫЕ	1 3,22%	2 6,45%	9 29,03%	15 48,38%	17 54,83%
ТОРМОЗНЫЕ	4 12,9%	9 29,03%	9 29,03%	12 38,7 %	12 38,7 %
ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИЙ	26 83,8%	20 35,48%	13 41,93%	4 12,9 %	2 6,45%
ВСЕГО РАЗДРАЖЕНИЙ :	1 5 5				

расимпатического отделов вегетативной нервной системы. Стимуляторные эффекты отличаются стойкостью- об этом свидетельствуют как результаты всех серий экспериментов (средняя продолжительность периода , в течении которого раздражали нерв, составляла 3-3,5 часа), так и результаты наблюдений , в которых специально исследовали устойчивость эффекта на протяжении 8 часов .

Характер стимуляторных реакций , зарегистрированных у 8 из общего числа животных , имеет особенности , как видно из рис.1: реакция на-

чинается со слабовыраженного торможения, которое быстро сменяется мощным нарастанием внутриполостного давления.

Усиление сокращений кишки возникает сразу после начала раздражения симпатического ствола и прекращается вскоре после выключения раздражителя, что свидетельствует о нервном механизме осуществления стимуляторного эффекта. Латентный период составлял $2 \pm 1,50$, практически во всех реакциях отмечен период последействия, его продолжительность составила $12 \pm 4,3$ с.

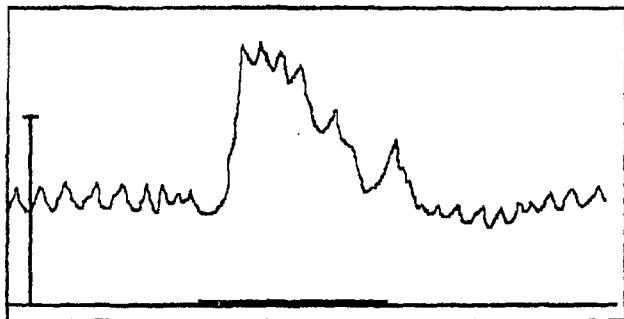


рис. 1 Стимуляторная реакция двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола 10В, 20Гц. На фрагменте - запись давления в полости кишки и нулевая линия, она же - (более жирная часть линии) - отметка раздражения-30с. Шкала 20 мм рт.ст.

кады симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Стимуляторные эффекты отличаются стойкостью-об этом свидетельствуют как результаты всех серий экспериментов (средняя продолжительность периода, в течении которого раздражали нерв, составляла 3-3,5 часа), так и результаты наблюдений, в которых специально исследовали устойчивость эффекта на протяжении 8 часов.

В опытах обнаружили, что с увеличением силы раздражения возрастают частота встречаемости стимуляторных реакций и степень их выраженности - феномен подчиняется закону силовых отношений. При раздражении 1В, и 3В существенных изменений двигательной активности кишки не отмечалось.

Однако при стимуле 5В, 20 Гц гидростатическое давление в полости кишки возрастало с $11,2 \pm 2,3$ до $14,3 \pm 0,8$ мм рт.ст., прирост давления составил $3,1 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($P < 0,05$). При раздражении 10В частотой 20 Гц давление возрастало с $11,5 \pm 2,7$ до $17,4 \pm 2,5$ мм рт.ст. Прирост давления составил $5,9 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($P < 0,05$).

Раздражение 15В, 20Гц вызывало примерно такие же эффекты, как применение стимула 10В: возрастание гидростатического давления

полости органа с 12 ± 1 до $18 \pm 3,5$ мм рт.ст. Прирост давления составил $6 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($P < 0,05$).

При воздействии на симпатический ствол электрическими стимулами амплитудой 10 и 15В, частотой 20 Гц стимуляторные реакции доминировали над тормозными в соотношении 1,4:1.

Полученные результаты свидетельствуют также и о том, что возбудимость нервных волокон усиливающих сокращения двенадцатиперстной кишки, несколько ниже возбудимости тормозных симпатических волокон.

Вследствие того, что при применении в экспериментах раздражающего стимула амплитудой 10В процент тормозных и стимуляторных реакций различался незначительно, была предпринята попытка исследования реакций двенадцатиперстной кишки раздражителем 10В с изменяющимися параметрами частоты (от 1 до 10 Гц) в отдельной серии из 12 экспериментов /см. таблицу 2 /.

ТАБЛИЦА 2

РЕАКЦИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ НА РАЗДРАЖЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА СТИМУЛАМИ 10В РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТЫ (1-20ГЦ)

(в каждой графе указано число животных и их процент от общего количества в серии на 12 собаках)

ХАРАКТЕР ОТВЕТОВ	ЧАСТОТА РАЗДРАЖЕНИЯ И РЕАКЦИИ КИШКИ			
	1Гц	3Гц	7Гц	10Гц
СТИМУЛЯТОРНЫЕ	5 41,7%	10 83,3%	9 75 %	10 83,3%
ТОРМОЗНЫЕ	2 16,6%	2 16,6%	2 16,6%	2 16,6%
ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИЙ	5 41,7%	0 0 %	1 8,3%	0 0 %
ВСЕГО РАЗДРАЖЕНИЙ :	60			

Как видно из таблицы 2, раздражения симпатического ствола частотой 7-10 Гц увеличивали встречаемость стимуляторных реакций еще в большей степени - в 4,5-5 раз.

Число тормозных ответов при частотах раздражения 1-10 Гц резко

сократилось и стабилизировалось на 16,6%. (В случаях с раздражения частотой 20 Гц 10 и 15В их число также было стабильным, но составило 38,7%).

Число опытов, в которых реакции двенадцатиперстной кишки отсутствовали, также уменьшилось по сравнению с предыдущими опытами: на частоте 7 Гц лишь в одном из 12-ти случаев отмечено отсутствие каких-либо изменений внутриполостного давления, а при раздражении частотами 3 и 10 Гц выявлялись только реакции усиления или, редко, торможения моторной активности органа.

В ответ на раздражение 10В с частотой импульсов 1 и 3 Гц различия в изменении давления не были достоверны из-за большого разброса данных, а на частотах 10 и 7 Гц различия выявлены с высокой степенью достоверности. Гидростатическое давление в полости кишки при раздражении 10В, частотой 10 Гц возрастало с $13 \pm 1,5$ до $17,3 \pm 2$ мм рт.ст. Прирост давления при этом составил $4,3 \pm 1$ мм рт.ст. ($P < 0,01$). При раздражении 10В, частотой 7 Гц давление возрастало с $11,9 \pm 1,6$ до $17,8 \pm 2,6$ мм рт.ст. Прирост давления составил $5,9 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($P < 0,01$).

При раздражении 10В с частотой 20 Гц давление возрастало с $11,6 \pm 1,9$ до $18,4 \pm 2,5$ мм рт.ст. Прирост давления составил $6,1 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($P < 0,05$).

Данные этой серии представлены на диаграмме (рис. 2). Однако, как видно из рисунка, абсолютные значения прироста гидростатического давления мало зависели от изменения частоты раздражающего стимула. Так, стимуляторные эффекты, возникающие при раздражении 10В, 20Г, мало отличались от таковых, полученных при раздражении симпатического ствола стимулом 10В, 7Гц.

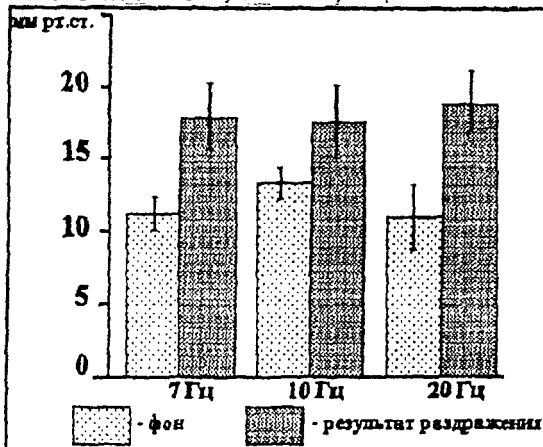


рис. 2 Изменения гидростатического давления в полости двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического ствола 10В различной частоты

Таким образом, следует заключить, что описанный ранее в литературе как нестабильный, возникающий при раздражении симпатического нерва стимуляторный феномен (К.М.Быков 1955) в действительности - закономерное, легко воспроизводимое явление, причем оно значительно преобладает по частоте встечаемости над тормозными реакциями, что явилось неожиданным фактом.

Следует отметить, что мы, в отличие от других исследователей раздражали симпатический нерв не в брюшной, а в грудной полости. Необходимо также отметить, что во всех выполненных опытах при раздражении симпатического ствола исключалось рефлекторное усиление сокращений кишки с помощью блуждающих нервов, т.к. они были перерезаны. Выраженность стимуляторных реакций как до, так и после перерезки блуждающих нервов была одинаковой, что соответствует данным литературы (В.М.Смирнов 1986). Весьма важно также отметить, что симпатический ствол в грудной полости не содержит парасимпатических волокон вагусного происхождения, которые могли бы вызвать усиление сокращений кишки - именно поэтому мы раздражали нерв в грудной полости.

Изучение механизма осуществления стимуляторных влияний симпатического нерва на моторику двенадцатиперстной кишки выполнено в опытах с применением метода фармакологического анализа, с учетом полученных ранее данных различных авторов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН В УСИЛЕНИИ СОКРАЩЕНИЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Эксперименты с орнидом. Симпатолитический эффект орнида, как известно, заключается в ингибировании выброса катехоламинов симпатическими терминалями. Показано (В.М.Смирнов 1991), что применение данного препарата в дозировке 20-30 мг/кг устраняет симпатические эффекты на сердце, возникающие при раздражении звездчатого ганглия. Основываясь на этом факте, мы поставили серию экспериментов на 13 животных, в которой изучили 65 реакций двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола после введения орнида в дозе 20 мг/кг (см. таблицу 3). Параметры раздражения использовались те же, что и во второй серии экспериментов, на том основании, что при данных значениях амплитуды и частоты раздражающего стимула были выявлены реакции с максимальным приростом гидростатического давления.

Все реакции двенадцатиперстной кишки распределились следующим образом: стимуляторные отмечались в результате 34 раздражений, реакция отсутствовала в 31 пробе, торможения моторной активности не отмечалось, что являлось следствием фармакологической блокады тормоз-

ных симпатических волокон.

При раздражении 10В, частотой 20 Гц на фоне действия орнида у 11 животных давление возрастало с $8,4 \pm 2,8$ до $14,3 \pm 3$ мм рт.ст. Прирост давления составил $5,9 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($P < 0,05$).

Раздражение 15В, 20Гц у всех 13 собак вызывало возрастание гидростатического давления в полости органа с $7,9 \pm 2,7$ до $14,4 \pm 3,1$ мм рт.ст. Прирост давления составил $6,7 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($P < 0,01$).

В опытах с орнидом, ингибирующим выброс катехоламинов симпатическими нервными окончаниями, отмечается увеличение частоты встречаемости стимуляторного феномена практически в 2 раза по сравнению с интактной группой при одинаковой частоте раздражения (20 Гц). Отмечено большое количество опытов, где отсутствуют изменения внутрипоздностного давления: при слабых раздражениях стимулом с амплитудой 3В в 12 опытах (92,3%) и 5В - в 6 (46,2%).

Уменьшение числа проб с изменением гидростатического давления, по сравнению с интактными животными (см таблицу 1), могло быть связано с недостаточной блокадой орнидом выброса катехоламинов в области нервных окончаний и равенством тормозных и возбуждающих влияний на моторику кишки. Тем не менее, от увеличения дозы орнида решили отказаться, вследствие возможного влияния препарата на другие рецепторы. Дальнейшие исследования продолжили с использованием селективных антагонистов альфа- и бета-рецепторов. Кроме того, использование различных способов блокады симпатической нервной системы дает возможность сделать более надежный вывод об участии данного отдела в развитии стимуляторного эффекта.

Опыты с α и β адреноблокаторами - фентоламином и пропранололом. В опытах на 7-ми собаках исследовано 35 реакций двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты, как и в предыдущей серии, снова распределились на две группы: стимуляторные реакции наблюдались в 22 случаях, реакция отсутствовала у 13 проб, тормозные реакции не зарегистрированы. В опытах наблюдался абсолютный прирост числа стимуляторных ответов.

При стимуле 10В, частотой 20 Гц на фоне действия адреноблокаторов животных давление возрастало с $10,2 \pm 3,8$ до $23,4 \pm 3$ мм рт.ст. Прирост давления составил $13,2 \pm 2,79$ мм рт.ст. ($P < 0,01$).

Раздражение 15В, 20Гц вызывало возрастание гидростатического давления с $10,19 \pm 3,9$ до $24,5 \pm 8,36$ мм рт.ст. Прирост давления составил $14,28 \pm 2,5$ мм рт.ст. ($P < 0,05$).

Таким образом, блокада α - и β -адренорецепторов не только не препятствует, а напротив, способствует возникновению стимуляторных реак-

ций двенадцатиперстной кишки, возникающих при раздражении симпатического ствола. Так, при совместном действии α -адреноблокатора фентоламина и β -адреноблокатора пропранолола частота встречаемости стимуляторных эффектов и показатели абсолютного прироста внутриполостного давления при раздражении нерва, амплитудой 10 и 15В, частотой были 2 раза выше, чем в группе опытов, выполненных на интактных животных с такими же параметрами раздражения (см. таблицу 3).

Все полученные нами факты исключают как предположение об участии катехоламинов, α - и β -адренорецепторов в реализации стимуляторных влияний симпатического ствола на двенадцатиперстную кишку, так и гипотезу о переходе возбуждения с преганглионарных адренергических нервных волокон на нейроны иной природы, в частности на холинергические, стимулирующие моторику кишки, как предполагали ряд авторов (J. Gillespie, B. Mackenna, 1961; E. Bathon, H. Ormsbee, 1980). Последнее доказывается данными литературы, согласно которым, ганглиоблокаторы (антагонисты Н-холинорецепторов) вегетативных ганглиев не только не

ТАБЛИЦА 3

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СТИМУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ У ЖИВОТНЫХ
В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ**

(в каждой графе указано число животных и их процент)

УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И ЧИСЛО ЖИВОТНЫХ	АМПЛИТУДА РАЗДРАЖАЮЩЕГО СТИМУЛА И РЕАКЦИЯ КИШКИ				
	1В	3В	5В	10В	15В
ИНТАКТНЫЕ (31 ОСОБЬ)	1 3,22%	2 6,45%	9 29,03%	15 48,38%	17 54,83%
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ОРНИДА (13 ОСОБЕЙ)	2 15,4%	1 7,7 %	7 53,8%	11 84,6 %	13 100 %
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ФЕНТОЛАМИНА И ПРОПРАНОЛОЛА (7 ОСОБЕЙ)	- 0 %	3 42,85%	5 71,4 %	7 100 %	7 100 %

устраняют стимуляторный эффект, а напротив, способствуют его возникновению. P. Lidberg, R. Edin et al. (1982); D. Delbro, B. Lisander, 1980; В. М. Смирнов 1986-87).

Результаты собственных исследований и данные литературы позволяют

также исключить и парасимпатический путь в реализации изучаемого феномена. Совокупность наших данных свидетельствует о том, что в составе симпатического ствола имеются некоординированные и неадренергические нервные волокна, усиливающие сокращения двенадцатиперстной кишки.

Исследование природы этих нервных волокон проводили в сериях экспериментов с промедолом и лизерголом, основываясь на серотонинергической гипотезе о механизме осуществления данного феномена (В.М. Смирнов, 1987).

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИРОДЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА, УСИЛИВАЮЩИХ СОКРАЩЕНИЯ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Эксперименты с промедолом выполнили в двух сериях. В первой из них, на 13 животных, промедол в дозе 10 мг/кг вводили на фоне продолжающегося действия орнида, во второй, выполненной на 5 собаках - в дозировке 2 мг/кг без использования каких-либо других фармакологических препаратов, кроме наркоза.

Исследование стимуляторных реакций двенадцатиперстной кишки на фоне совместного действия орнида и промедола. В данных условиях изучили 39 реакций кишки на раздражение симпатического ствола стимулами 5, 10, 15В, частотой 20 Гц. Стимуляторный эффект выключился промедолом в 37 пробах и сохранился лишь в 2 случаях. В случае раздражения нерва стимулами 5В и 15В исследуемый феномен был устранен во всех 39 пробах у всех 13 животных, а в случае действия стимула амплитудой 10В эффект сохранился лишь в 2-х случаях (5,12%), причем прирост гидростатического давления в этих опытах был незначительным и составил всего лишь $2,1 \pm 0,9$ мм рт.ст..

Исследование стимуляторных реакций кишки при действии промедола. Данная серия экспериментов выполнена на 5 собаках. Промедол вводили только в случаях наличия эффекта в ответ на раздражение 10В и 15В, частотой 20 Гц.

В опытах при раздражении симпатического ствола до инъекции промедола в ответ на раздражение стимулом 10В гидростатическое давление в полости кишки повышалось с $11,79 \pm 2,86$ до $18,40 \pm 3,31$ мм рт.ст., прирост давления составил $6,61 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($P < 0,05$). Раздражение 15В вызывало еще более выраженные стимуляторные реакции: давление возрастало с $12 \pm 3,4$ до $20,83 \pm 2,85$ мм рт.ст., прирост давления соответствовал $10,83 \pm 3,45$ мм рт.ст. ($P < 0,05$).

Раздражение симпатического ствола стимулом 10В после введения промедола усилением сокращения кишки не сопровождалось т.е. промедол устранял стимуляторные реакции у всех 5 животных.

При стимуле в 15В в 2-х опытах отмечены реакции с небольшими по амплитуде стимуляторными ответами (давление недостоверно увеличилось с $10,62 \pm 4,38$ до $11 \pm 3,34$ мм рт.ст.-реакция практически отсутствовала ($P>0,05$), а в 3-х пробах реакция была выключена полностью .

Хотя промедол не является специфичным лигандом только для серотонинорецепторов, его побочные воздействия не искажали, как объективно показано нами , результатов проведенного фармакологического анализа.

Опыты с лиазерголом. Данная серия , выполнена на 7 животных, которым предварительно были введены α - и β -адреноблокаторы- фентоламин и пропранолол.

Усиления сокращений двенадцатиперстной кишки на раздражения симпатического ствола практически полностью устранялись лиазерголом - антагонистом $5HT_{1,2}$ -серотонинорецепторов , выявленных на гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта и на нейронах энтеральной нервной системы . Под действием лиазергола количество стимуляторных ответов двенадцатиперстной кишки уменьшилось более чем в 3 раза, а степень выраженности оставшихся стимуляторных реакций значительно уменьшилась .

При раздражении 5В, 20 Нз только у одного животного (14,28%) зарегистрирован стимуляторный ответ. Однако при более сильных стимулах в 10 и 15В эффект сохранился у 3-х животных (42,85%) в обоих случаях, а у 4-х (58,85%) был полностью выключен. Кроме того, сохранившиеся реакции были выражены незначительно : гидростатическое давление в ответ на раздражение 10В в 3-х пробах повысилось всего лишь с $11,6 \pm 4,15$ до $12,92 \pm 3,92$ мм рт.ст. ($P>0,05$); при стимуле 15В внутриполостное давление повышалось с $12,05 \pm 5,25$ до $15,97 \pm 6,09$ мм рт.ст. ($P>0,05$) также недостоверно. Нами установлено, что введение лиазергола не оказывало существенного влияния на фоновую моторную активность двенадцатиперстной кишки, и, следовательно, результаты фармакологического анализа являются убедительными. Важно отметить , что лиазергол в дозе 1 мг/кг не влиял на функцию блуждающего нерва : его раздражения сопровождались, как обычно, усилением сокращений кишки .

Таким образом, оценивая результаты , полученные в серии экспериментов с лиазерголом мы пришли к заключению, что эффекторный нейрон является серотонинергическим и реализует свои влияния , стимулирующие сокращения гладкой мускулатуры двенадцатиперстной кишки с помощью $5HT_{1,2}$ -серотонинорецепторов .

Наше заключение о серотонинергической природе стимуляторного эф-

фекта подтверждается также и наличием серотонина в симпатическом стволе, обнаруженного биохимическими методами Оксенкруга и Фальк-Хилларпа в модификации Крохиной .

Гипотезу о серотонинергическом механизме реализации изучаемого феномена подтверждают многочисленные морфологические исследования в ходе которых установлена обширность распространения серотонинреактивных структур в энтеральной нервной системе. Выявлены также и системы связывания данного медиатора в энтеральных симпатических окончаниях . В симпатическом отделе спинного мозга обнаружены серотониновые рецепторы, где, по-видимому, локализованы центры интеграции серотонинреактивных структур.

ВЫВОДЫ

1. Раздражение симпатического ствола в грудной полости у собак чаще вызывает не угнетение, а усиление сокращений двенадцатиперстной кишки, при этом в начале раздражения нередко развивается слабо выраженное торможение, сменяющееся мощным усилением сокращений кишки .

2. Стимуляторный эффект подчиняется закону силовых отношений: увеличение силы стимула ведет к усилению ответной реакции органа, также к увеличению частоты встречаемости феномена.

3. Исключение возбуждения парасимпатической нервной системы не влияет, а фармакологическая блокада адренергических механизмов способствует развитию стимуляторных реакций . Следовательно, в составе симпатического ствола имеются нехолинергические и неадренергические нервные волокна, возбуждение которых ведет к усилению сокращений двенадцатиперстной кишки.

4. Нервные волокна симпатического ствола, усиливающие сокращения двенадцатиперстной кишки, согласно полученным нами данным, являются преганглионарными серотонинергическими, они образуют синапсы в вегетативных ганглиях на серотонинергических нейронах, возбуждение которых ведет к усилению сокращений кишки.

СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1.Смирнов В.М.,Мясников И.Л.,Свешников Д.С. Механизм стимуляции двигательной активности ЖКТ большим чревным нервом// В кн: Актуальные вопросы гастроэнтерологии:Материалы конференции.-Томск: 1993 с.173.

2.Свешников Д.С.,Мясников И.Л.К исследованию механизмов стимулирующего влияния большого чревного нерва на моторику двенадцатиперстной кишки// Сб.трудов конференции молодых ученых ММА им.Сеченова,"Современные вопросы экспериментальной и прикладной физиологии Москва,1993 , с.45-48 .

3.Мясников И.Л.,Свешников Д.С. К анализу механизмов стимулирующего влияния большого чревного нерва на сокращения желудка //Сб.трудов конференции молодых ученых ММА им.Сеченова,"Современные вопросы экспериментальной и прикладной физиологии" Москва,1993 , с.43-44.

4.Смирнов В.М.,Мясников И.Л.,Свешников Д.С. Исследования механизма усиления сокращений желудка возникающих при раздражении симпатического ствола// Бюлл. эксперимент.биол.и мед., 1994, N 10 ,с.355-359.

5.Мясников И.Л.,Свешников Д.С.,Смирнов В.М.Природа нервных волокон,усиливающих сокращения желудка и кишечника //Успехи физиологических наук,1994,т.25 N 3, с. 118-119.

6.Свешников Д.С. Усиление сокращений двенадцатиперстной кишки ,возникающее при раздражении симпатического ствола // В кн.:Материалы первого международного симпозиума "Структура и функции вегетативной нервной системы ",Воронеж ,1995 с. 88-90.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (код проекта 93-04-07401).

Свешников Дмитрий Сергеевич

Исследования механизма усиления сокращений двенадцатиперстной кишки, возникающего при раздражении симпатического ствола

Изучались реакции двенадцатиперстной кишки, возникающие при раздражении симпатического ствола стимулами различной интенсивности и частоты в грудной полости у собак.

Установлено, что стимулы амплитудой 10 и 15 В вызывают, в большинстве случаев, усиление моторной активности двенадцатиперстной кишки.

Выявлено, что фармакологическая блокада периферических адренорецепторов фентоламином и пропранололом, а также ингибирование высвобождения катехоламинов эффекторными нейронами тораколумбального отдела вегетативной нервной системы способствует выявлению стимуляторных реакций. Показано, что в реализации реакций данного типа принимают участие серотонинреактивные структуры, о чем свидетельствуют результаты исследований о применении промедола и лизергола-блокаторов серотонинорецепторов вегетативных ганглиев и гладкой мускулатуры двенадцатиперстной кишки.

Sveshnikov Dmitry Sergeevitch

The study of the mechanism of the duodenal motility enforcement by sympathetic trunc stimulation

The motor reactions of the duodenum in response to sympathetic trunc stimulation were studied in experiments on dogs. The stimulation by impulses of various strength and frequency was performed in the thoracic cavity.

It was shown that stimuli of 10 and 15 V elicit mainly stimulatory motor responses.

The pharmacological block of the peripheral adrenoreceptors with phentolamine and propranolol, as well as the inhibition of catecholamines release by thoracolumbal autonomic effector neurons with ornid facilitates the appearance of stimulatory responses.

The data obtained with promedol and lysergol (a blocker of autonomic ganglia and smooth duodenum muscle cells 5-HT-receptors) suggest a role of serotonergic structures in such reactions.