

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОТОРИКИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Пузиков А.М., Лычкова А.Э.

Московский клинический научный центр

NERVOUS REGULATION OF BILIARY TRACT MOTILITY

Puzikov A.M., Lychkova A.E.

MKNC

Лычкова Алла Эдуардовна

Lychkova Alla E.

lychkova@mail.ru

Пузиков Александр Михайлович — сотрудник Отдела ГБУЗ Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения города Москвы (МКНЦ ДЗМ).

Лычкова Алла Эдуардовна — доктор медицинских наук, зав. МКНЦ ДЗМ.

Резюме

Цель — исследование механизмов регуляции моторики желчевыводящих путей отделами вегетативной нервной системы. **Материал и методы.** Эксперименты проводили на кроликах-шиншиллах весом 3,5–4 кг с использованием щадящих методов обращения с экспериментальными животными. Регистрировали электромоторную активность (ЭМА) желчного пузыря и сфинктера Одди. Раздражение нервов производили электрическими импульсами длительностью 2 мс, амплитудой 1,5–15 В, частотой 10 Гц. **Результаты.** Исследовали механизм вагусного торможения моторики сфинктера Одди и однонаправленного стимуляторного отделов вегетативной нервной системы на моторику желчного пузыря и сфинктера Одди. Установили, что в механизме вагусного торможения моторики сфинктера Одди участвуют интрамуральные адренергические нейроны, синаптически связанные с преганглионарными парасимпатическими волокнами. В механизме однонаправленного стимуляторного влияния отделов вегетативной нервной системы участвуют серотонинергические интрамуральные нейроны, передающие возбуждение на серотониновые рецепторы эффекторных тканей.

Ключевые слова: желчный пузырь, сфинктер Одди, нервная регуляция.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 131 (7): 62–65

Summary

Aim — the study of mechanisms of regulation of biliary tract motility by divisions of autonomic nervous system (ANS).

Material and methods. Experiments were carried out on rabbits, chinchillas weighing 3.5–4 kg using gentle methods of treatment of experimental animals. Electromotor activity of electromotor (EMA) of the gallbladder and sphincter of Oddi was recorded. Irritation of the nerve produces an electrical pulse duration of 2 ms, the amplitude of 1.5–15 V, frequency of 10 Hz. **Results.** The mechanism of vagal inhibition of sphincter of Oddi motility and unidirectional stimulatory influence of ANS divisions on the motility of the gallbladder and sphincter of Oddi was studied. It was established that in the mechanism of vagal inhibition of sphincter of Oddi motility involved intramural adrenergic neurons synaptically connected with preganglionic parasympathetic fibers. At the stimulatory effect of vagus on biliary tract motility serotonergic intramural neurons are involved transmitting excitation to serotonin receptors of effector tissue.

Keywords: gall bladder, sphincter of Oddi, nervous regulation.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 131 (7): 62–65

В последние годы появился ряд работ, в которых оспорено традиционное представление, что парасимпатический отдел вегетативной нервной системы может контролировать только тонус желчевыводящих путей и приведены данные, что раздражение вагуса (как и введение ацетилхолина) вызывает сокращения также и желчного пузыря [1, 3, 4]. При этом было показано, что стимуляция симпатических нервов (как и введение адреномиметиков), напротив, ингибирует сократительную активность мышц желчного пузыря, одновременно повышая активность мышц

сфинктера Одди. В ряде работ было установлено, что в некоторых условиях эксперимента симпатический нерв с проходящими в нем серотонинергическими волокнами может усиливать вагусную стимуляцию моторики желчевыводящих путей [2].

Цель исследования — выяснение механизмов вагусного торможения моторики сфинктера Одди и стимуляции электромоторной активности (ЭМА) желчного пузыря, сфинктера Одди при подключении раздражения симпатического ствола к стимуляции блуждающего нерва.

Материалы и методы исследования

Опыты проводили на 40 кроликах-шиншиллах весом 3,5–4 кг с использованием щадящих методов обращения с экспериментальными животными. Регистрировали электромоторную активность (ЭМА) желчного пузыря и сфинктера Одди с помощью Мингографа-82, измеряя амплитуду (мВ) и частоту медленных волн ЭМА, а также частоту суммационных быстрых потенциалов (спайков), выражая последнюю как число быстрых потенциалов отнесенное к одной медленной волне ЭМА.

Раздражение нервов производили электрическими импульсами длительностью 2 мс, амплитудой 1,5–15 В, частотой 10 Гц с помощью электро-стимулятора.

При исследовании механизмов вагусного торможения моторики сфинктера Одди в качестве ганглиоблокатора использовали бензогексоний (1–2 мг/кг), в качестве α - и β -адреноблокаторов использовали дигидроэрготоксин и обзидан,

При исследовании механизмов однонаправленного стимуляторного влияния отделов вегетативной нервной системы на моторику желчевыводящих путей опыты проводили по следующему плану.

В контрольной серии опытов записывали фоновую ЭМА желчного пузыря, сфинктера Одди.

Подбирали такие параметры электрического раздражения периферического отрезка блуждающего нерва, при которых амплитуда ЭМА (вагусный оптимум) не превышала более чем втрое амплитуду фоновой ЭМА. Далее проводили контрольное изолированное раздражение симпатического ствола на шее. Затем раздражали блуждающий нерв и подключали к нему стимуляцию симпатического ствола.

В следующей серии экспериментов изучали возможность участия ганглионарных серотониновых рецепторов и пре- и постганглионарных волокон в ходе осуществления синергичного влияния вагуса и симпатикуса на ЭМА желчевыводящих путей. В качестве блокатора применили дроперидол в дозе 0,5–1,0 мг/кг.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica-6. Все количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$. Для обработки полученных данных применялся критерий Стьюдента (t) с последующим определением уровня достоверности различий (p) и критерия χ^2 . Различия между средними значениями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты экспериментов и их обсуждение

Исследование торможения сфинктера Одди при раздражении блуждающего нерва

В контрольной серии экспериментов (5 кроликов) выявили, что раздражение периферического отрезка блуждающего нерва средней интенсивности (5–20 В, 5 Гц, 2 мс) обычно вызывало возбуждение электрической активности мышц сфинктера Одди, что выражалось, главным образом, в увеличении амплитуды ЭМА с $0,88 \pm 0,16$ до $1,18 \pm 0,17$ мВ (32%, $p < 0,01$) и быстрых потенциалов с $0,73 \pm 0,14$ до $0,89 \pm 0,13$ мВ (23%, $p < 0,05$). При этом частота быстрых потенциалов увеличивалась только на 8,4% с $0,76 \pm 0,1$ до $0,84 \pm 0,15$ ($p < 0,1$), а медленных практически не изменялась и равнялась, соответственно, до раздражения и на фоне раздражения $21,7 \pm 2,4$ и $22,4 \pm 2,2$ в мин (3%, $p > 0,5$).

Слабое раздражение блуждающего нерва (0,5–5,0 В, 5 Гц, 2 мс) в 40% случаев сопровождалось угнетением электрической активности сфинктера Одди (35 из 90 воздействий). При этом амплитуда медленных волн в среднем уменьшалась с $0,73 \pm 0,12$ до $0,52 \pm 0,13$ мВ (27%, $p < 0,05$), быстрых — с $0,68 \pm 0,16$ до $0,37 \pm 0,08$ мВ (45,6%, $p < 0,001$). Частота медленных волн уменьшалась с $19,3 \pm 1,2$ до $18,5 \pm 1,1$ в минуту (5%, $p > 0,2$), быстрых потенциалов с $0,79 \pm 0,08$ до $0,67 \pm 0,13$ (14%, $p > 0,1$).

Результаты серии экспериментов показали, что слабые раздражения блуждающего нерва действительно вызывают тормозные реакции.

В следующей серии опытов показали, что слабое раздражение блуждающего нерва до введения ганглиоблокатора бензогексония вызывает

угнетение электромоторной активности сфинктера Одди. Амплитуда медленных волн уменьшалась с $0,70 \pm 0,13$ до $0,52 \pm 0,11$ мВ (25,7%, $p < 0,05$), быстрых с $0,65 \pm 0,13$ до $0,40 \pm 0,05$ (38,4%, $p < 0,05$). Частота медленных волн уменьшалась с $18,5 \pm 1,5$ до $17,5 \pm 1,3$ в минуту (5,4%, $p > 0,2$), быстрых потенциалов с $0,77 \pm 0,09$ до $0,70 \pm 0,11$ (9,1%, $p > 0,1$). Введение бензогексония полностью блокирует изучаемый феномен. Таким образом, исследуемый феномен не выявлялся на фоне действия бензогексония.

В следующей серии экспериментов проводилось выяснение возможного участия α - и β -адренорецепторных структур сфинктера Одди в реализации исследуемого эффекта. Как и в предыдущих сериях опытов, слабое раздражение периферического отрезка блуждающего нерва вызывало торможение электромоторной активности сфинктера Одди. Применение β -адреноблокатора обзидана (1,5–2 мг/кг) показало, как и в опытах на желудке, лишь незначительное уменьшение степени вагусного тормозного влияния. Однако, воздействие на фоне применения β -адреноблокатора обзидана и α -адреноблокатора дигидроэрготоксина (0,1–1,0 мг/кг) полностью включало исследуемый эффект.

Результаты всех серий экспериментов показали, что торможение электромоторной активности сфинктера Одди осуществляется с помощью интрамуральных адренергических нейронов, синаптически связанных с преганглионарными волокнами блуждающего нерва.

Исследование механизмов усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА желчевыводящих путей

В контрольной серии экспериментов было показано, что вне пищеварения электромоторная активность желчного пузыря относительно невелика. Медленные волны следуют с частотой $7,9 \pm 1,5$ в мин и имеют амплитуду $0,11 \pm 0,03$ мВ. Переход от относительного покоя к фазе активности (работы) сопровождается увеличением частоты медленных волн ЭМА до $16,1 \pm 1,2$ в мин и появлением пачек быстрых осцилляций пиковых потенциалов. Раздражение блуждающего нерва приводит к увеличению частоты медленных волн ЭМА до $21,0 \pm 1,5$ в мин (30%, $p < 0,05$) при стабильной амплитуде. Последующее подключение раздражения симпатического ствола к стимуляции блуждающего нерва приводит к увеличению частоты медленных волн ЭМА до $33,0 \pm 1,6$ в мин (57%; $p < 0,01$ — табл. 1). Причем, это усиление симпатическим нервом вагусной активации ЭМА наблюдалось только в 20% опытов, а в остальных 80% опытов изменения ЭМА не происходило.

ЭМА сфинктера Одди в покое характеризуется медленными волнами ЭМА частотой $13,0 \pm 3,0$ в мин, амплитудой $0,2 \pm 0,05$ мВ и в 30% случаев — быстрыми потенциалами частотой $0,50 \pm 0,13$. Раздражение периферического отрезка правого блуждающего нерва приводит к повышению активности мускулатуры сфинктера Одди, что выражалось в увеличении амплитуды до $0,26 \pm 0,04$ мВ (30%, $p > 0,05$) и частоты медленных волн ЭМА до $22,9 \pm 2,4$ в мин (76%, $p < 0,05$), а также спайковой активности до $0,87 \pm 0,12$. Подключение раздражения симпатического ствола к раздражению вагуса увеличивало стимуляторный эффект — частота медленного компонента ЭМА вырастает до $27,9 \pm 2,5$ в мин (22%, $p < 0,05$), а частота быстрых потенциалов возрастает на 13% при увеличении амплитуды медленных волн ЭМА.

Таким образом, раздражение периферического отрезка симпатического ствола приводит к

миостимуляции сфинктера Одди и желчного пузыря. Подключение раздражения симпатического ствола к раздражению блуждающего нерва приводит к усилению вагусного стимуляторного воздействия на желчевыводящие пути. Однако выраженность данного феномена в желчном пузыре относительно невелика, в отличие от сфинктера Одди ввиду необходимости его противофазного функционирования в организме. Совместное раздражение блуждающего и симпатического нерва приводит к однонаправленному стимуляторному влиянию на электромоторную активность сфинктера Одди и, в меньшей степени, на ЭМА желчного пузыря.

В следующей серии опытов изучали возможность участия серотонинорецепторов вегетативных ганглиев в реализации исследуемого эффекта. В табл. 2 представлены результаты данной серии экспериментов, проведенных на желчном пузыре и сфинктере Одди. До введения дроперидола фоновая частота медленных волн ЭМА желчного пузыря составляла $23,3 \pm 1,2$ в мин, амплитуда медленных волн ЭМА — $0,12 \pm 0,02$ мВ. Раздражение блуждающего нерва увеличило частоту медленных волн ЭМА до $32,0 \pm 1,1$ в мин (37,3%, $p < 0,05$) при стабильной амплитуде. Подключение раздражения симпатического ствола к стимуляции блуждающего нерва увеличивает только частоту ($38,3 \pm 1,3$ в мин; $p > 0,1$), но не амплитуду медленных волн ЭМА ($0,13 \pm 0,04$ мВ; $p > 0,1$). После введения дроперидола подключение стимуляции симпатического ствола к раздражению вагуса не изменяет ни амплитуду, ни частоту медленных волн ЭМА. Так, фоновая частота медленных волн ЭМА желчного пузыря составила $11,5 \pm 0,6$ в мин, а амплитуда медленных волн ЭМА — $0,08 \pm 0,02$ мВ; при раздражении блуждающего нерва — $18,5 \pm 0,4$ в мин (60%, $p < 0,05$); амплитуда медленных волн ЭМА далее не растет, и при подключении раздражения симпатического ствола к стимуляции блуждающего нерва

Таблица 1

Электромоторная активность желчевыводящих путей в норме и при реализации эффекта синергизма отделов вегетативной нервной системы

Примечание:

* $p < 0,05$.

	Фоновая ЭМА	Раздражение блуждающего нерва	Раздражение блуждающего нерва и звездчатого ганглия
Желчный пузырь	$16,1 \pm 1,2$	$21,0 \pm 1,5^*$	$33,0 \pm 1,6^*$
Сфинктер Одди	$13,0 \pm 3,0$	$22,9 \pm 2,4^*$	$27,9 \pm 2,5^*$

Таблица 2

Электромоторная активность желчевыводящих путей при исследовании эффекта усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА до и после введения 5-HT_{3A}-блокатора дроперидола

Примечание:

* $p < 0,05$.

Исследуемый орган	До введения дроперидола			После введения дроперидола		
	Фон	Раздражение вагуса	Стимуляция симпатикуса на фоне вагуса	Фон	Раздражение вагуса	Стимуляция симпатикуса на фоне вагуса
Желчный пузырь	$23,3 \pm 1,2$	$32,0 \pm 1,1^*$	$38,3 \pm 1,3^*$	$11,5 \pm 0,6$	$18,5 \pm 0,4^*$	$16,5 \pm 0,6$
Сфинктер Одди	$14,7 \pm 1,2$	$18,0 \pm 2,0^*$	$26,0 \pm 3,3^*$	$13,5 \pm 1,0$	$17,0 \pm 1,3^*$	$17,0 \pm 1,1$

достоверно не изменяются ни частота медленных волн ЭМА ($16,5 \pm 0,6$ в мин, $p > 0,1$), ни амплитуда медленных волн ЭМА.

До введения дроперидола частота медленных волн ЭМА сфинктера Одди составляла $14,7 \pm 1,2$ в мин, амплитуда медленных волн ЭМА — $0,30 \pm 0,06$ мВ; при раздражении блуждающего нерва частота медленных волн ЭМА увеличилась до $18,0 \pm 2,0$ в мин (22,4%, $p < 0,05$) и наблюдаются спайковые потенциалы с частотой $0,55 \pm 0,09$. Подключение раздражения симпатического ствола к стимуляции блуждающего нерва приводит к дополнительному увеличению частоты медленных волн ЭМА до $26,0 \pm 3,3$ в мин (44%, $p < 0,05$) при увеличении спайковой активности до $0,66 \pm 0,013$. Введение дроперидола сопровождается снижением фоновой частоты (до $13,5 \pm 1,0$, $p > 0,05$) и амплитуды медленных волн ЭМА сфинктера Одди ($0,18 \pm 0,02$ мВ, $p < 0,05$). Раздражение блуждающего нерва увеличивает амплитуду медленных волн ЭМА до $0,33 \pm 0,04$ мВ и частоту медленных волн ЭМА ($17,0 \pm 1,3$ в мин; 26%, $p < 0,05$), а также ведет к появлению спайковой активности — $0,55 \pm 0,07$. Подключение стимуляции симпатического ствола к раздражению вагуса сопровождается изменением показателей ЭМА (амплитуды медленных волн ЭМА $0,33 \pm 0,04$ мВ, частоты медленных волн ЭМА желчного пузыря — $17,0 \pm 1,1$ в мин, спайковых потенциалов — $0,50 \pm 0,08$).

Таким образом, результаты исследования показали, что введение блокатора ганглионарных $5HT_{3,4}$ рецепторов полностью блокирует изучаемый эффект как в желчном пузыре, так и в сфинктере Одди. Следовательно, в его реализации участвуют $5HT_{3,4}$ -серотонинорецепторы вегетативных ганглиев.

Таким образом, эффект усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции ЭМА желчного пузыря и сфинктера Одди реализуется при раздражении периферического отрезка блуждающего нерва и симпатического ствола на уровне 5–6 шейных позвонков. Введение ганглионарных блокаторов серотониновых рецепторов исключает выявление феномена усиления симпатическим нервом вагусной стимуляции моторики желчного пузыря, сфинктера Одди. Следовательно, в реализации исследуемого феномена участвуют интрамуральные серотонинергические нейроны, передающие возбуждение на рецепторы эффекторных тканей. При функциональной недостаточности парасимпатической иннервации серотонинергические нервные влияния оказывают стимуляторное синергичное парасимпатическим влиянием на моторику желчевыводящих путей.

В механизме вагусного торможения ЭМА сфинктера Одди участвуют ганглионарные адренергические нейроны, передающие возбуждение на α - и β -адренорецепторы эффекторных тканей.

Литература

1. В. М. Смирнов, Д. С. Свешников, А. Э. Лычкова, И. Л. Мясников, А. В. Кучук, Л. М. Иванченко, Ю. Н. Самко. Серотонинергическая регуляция сокращений двенадцатиперстной кишки. Экспер клин гастроэнтерол. 2015;10:55–60.
2. Margolis KG, Li Z, Stevanovic K, Saurman V, Israelyan N, Anderson GM, Snyder I, Veenstra-VanderWeele J, Blakely RD, Gershon MD. Serotonin transporter variant drives preventable gastrointestinal abnormalities in development and function. J Clin Invest. 2016 Apr 25. pii: 84877. doi: 10.1172/JCI84877. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27111230.
3. Shaffer E. A. Review article: Control of gallbladder motor function. — Aliment. Pharmacol. Ther. 2000 May; 14 Suppl. 2: 2–8.
4. Woods CM, Mawe GM, Tooouli J, Saccone GT. The sphincter of Oddi: understanding its control and function. Neurogastroenterol Motil. 2005 Jun;17 Suppl 1:31–40.