

# БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.014.3:616.37-089].08

## ОСОБЕННОСТИ ГАНГЛИОНАРНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ ПОСЛЕ ДЕПАНКРЕАТИЗАЦИИ

*В.Д. Тютюнщикова<sup>1,2\*</sup>, Е.В. Кадырова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

<sup>2</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия

## PECULIARITIES OF GANGLIONIC CONDUCTION OF EXCITATION AFTER DEPANCREATIZATION

*V.D. Tyutyunschikova<sup>1,2\*</sup>, E.V. Kadyrova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

<sup>2</sup>Perm National Research Polytechnic University, Russian Federation

**Цель.** Изучить функцию вегетативного ганглия после частичного удаления поджелудочной железы.

**Материалы и методы.** С использованием 42 животных в контроле и после депанкреатизации изучалась электрическая активность волокон постганглионарного ствола верхнего шейного симпатического ганглия при раздражении преганглионаров прямоугольными импульсами супрамаксимальной силы длительностью 0,5 мс. Исследовались содержание ацетилхолина в ганглии до и после частичной депанкреатизации, скорость проведения возбуждения по преганглионарным волокнам, амплитуда и длительность потенциалов действия постганглионарных волокон, лабильность при раздражении 10–40 Гц, посттетаическая потенциация. Для оценки достоверности различий использовался критерий Стьюдента ( $t$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты.** Содержание ацетилхолина в ганглии на 9-й день после панкреоэктомии снизилось в 3 раза. Это сопровождается снижением скорости распространения возбуждения по преганглионарным волокнам верхнего шейного симпатического ганглия. Одновременно зарегистрировано возрастание длительности латентного периода и потенциала действия постганглионарного ствола. Развитие пессимума при частотах стимуляции 20–40 Гц значительно ускоряется, а типичная для ганглия посттетаическая потенциация полностью исчезает и сменяется посттетаической депрессией. Это свидетельствует о снижении лабильности и функциональных свойств вегетативного ганглия у оперированных животных.

**Выводы.** Введение ацетилхолина и липокаина полностью или частично компенсировало возникающие нарушения ганглионарной передачи возбуждения.

**Ключевые слова.** Верхний шейный симпатический ганглий, синтез ацетилхолина, панкреатэктомия.

© Тютюнщикова В.Д., Кадырова Е.В., 2017

тел. +7 912 884 0267

e-mail: ventinat.07@mail.ru

[Тютюнщикова В.Д. (\* контактное лицо) – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, доцент кафедры теоретической механики; Кадырова Е.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии].

**Aim.** To study the vegetative ganglion function after partial ablation of the pancreas.

**Materials and methods.** Electrical activity of the postganglionic trunk fibers of the upper cervical sympathetic ganglion, with preganglionars stimulated by the rectangular impulse of supramaximal strength of 0,5 msec duration, was studied on 42 animals in the control and after depancreatization. Acetylcholine (AC) content in the ganglion before and after partial depancreatization, excitation conduction velocity by preganglionic fibers, amplitude and duration of postganglionic fibers action potential (AP), liability with stimulation of 10–40 Hz, posttetanic potentiation (PTP) was investigated. To assess the reliability of differences, Student's t test was used. Critical significance level when controlling statistical hypotheses was accepted as equal to 0,05.

**Results.** Ganglionic acetylcholine content on the day 9 after pancreatectomy decreased by three times. It was accompanied by the reduction of velocity of excitation spreading along the preganglionic fibers of the upper cervical sympathetic ganglion. Simultaneously, growth of latent period duration and postganglionic trunk action potential was registered. Development of pessimum with stimulation frequency of 20–40 Hz is significantly quickened, but posttetanic potentiation, typical for ganglion, completely disappears and is changed by the posttetanic depression. It proves fall in liability and functional properties of vegetative ganglion in the operated animals.

**Conclusions.** Introduction of acetylcholine and lipocaic fully or partially compensated the occurring impairment of ganglionic conduction of excitation.

**Key words.** Upper cervical sympathetic ganglion, acetylcholine synthesis, pancreatectomy.

## ВВЕДЕНИЕ

В лекции, посвященной острому панкреатиту, академик РАН В.А. Кубышкин отметил, что в последние десятилетия данное заболевание стало занимать лидирующее положение в практике неотложной абдоминальной хирургии, уступая по частоте только острому аппендициту [7]. При анализе последствий операций на поджелудочной железе чаще всего обсуждаются проблемы, связанные с самой операцией [6] и метаболическими сдвигами в различных органах и системах, обусловленными выпадением экзокринной и эндокринной функций [9]. При этом в наименьшей степени или вовсе не обсуждается возможность нарушения синтеза ацетилхолина (АХ). Еще в 1955 г. Лейтесом и сотрудниками [8] выявлено участие эндокринной функции поджелудочной железы в регуляции обмена холинсодержащих фосфолипидов, являющихся источником холина для синтеза АХ. Было экспериментально подтверждено количественное снижение АХ как в соматической, так и в вегетативной нервных системах на 7–9-й день после частичной панкреатэктомии [1, 5].

Связь возникающих изменений ацетилхолинобразовательного процесса с липокаином подтверждена положительным эффектом его компенсаторного введения [2–4].

При изучении модуляторной роли АХ в вегетативном ганглии [11] нас заинтересовал следующий вопрос: при частичном удалении поджелудочной железы возникают ли и в какой степени нарушения медиаторных процессов в вегетативных ганглиях, осуществляющих передачу возбуждения с преганглионарных на постганглионарные нейроны и на иннервируемый орган?

Целью нашего исследования явилось изучение функции верхнего шейного симпатического ганглия (ВШСГ) после частичного удаления поджелудочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились под эфирно-уретановым наркозом на 42 кошках обоего пола со средним весом  $3,2 \pm 0,5$  кг, в том числе 13 – контрольных, 6 – после пробной ла-

паротомии, 13 – на 9-й день после операции, 10 – с компенсаторным введением АХ и липокаина. С помощью серебряных погружных электродов с межэлектродным расстоянием 4 мм регистрировалась электрическая активность волокон постганглионарного ствола ВШСГ. Преганглионарные волокна раздражали прямоугольными импульсами супрамаксимальной силы длительностью 0,5 мс через вилочковые электроды с межэлектродным расстоянием 4 мм. Усиление и регистрацию потенциалов действия (ПД) осуществляли с помощью двухканального электромиографа фирмы «Медикор» (нижняя граница полосы пропускания 0,5 Гц) с фоторегистратором. Исследовались скорость проведения возбуждения по преганглионарным волокнам, латентный период, амплитуда и длительность ПД, скорость развития пессимальной реакции при частотах 10–40 Гц, функциональная устойчивость ганглионарных структур к длительному раздражению и посттетаническая потенциация (ПТП) при тетанизации с частотой 40 Гц в течение 10 с. Исследования проводили до и на 9-й день после частичного удаления поджелудочной железы. Параллельно методом Корстена в модификации Х.С. Хамитова [12] определяли содержание АХ в гомогенате ВШСГ в контроле и после депанкреатизации. Оперативное удаление поджелудочной железы проводилось под эфир-уретановым наркозом с перевязкой протоков при соблюдении обычных правил асептики. Всего удалялось ½ массы железы.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программы Statistica 7.0. Изучаемые количественные признаки в работе представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка средней. Для оценки достоверности различий использовался кри-

терий Стьюдента ( $t$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контроле ВШСГ содержит АХ в количестве  $15,1 \pm 1,5$  мкг/г, что в пересчете на средний вес ганглия ( $14,7 \pm 2,4$  мг) составляет 221,9 нг. Эта величина хорошо согласуется с количеством депонированного АХ, которое, по определению Биркса и Мак Интоша, составляет 220 нг [14]. Панкреатэктомия вызывала выраженное снижение содержания АХ в ганглии. Его количество в среднем составило  $5,1 \pm 2,1$  мкг/г (77 нг) – 34 % контроля ( $p < 0,01$ ). Это сопровождалось отчетливыми изменениями ганглионарной передачи и электрической активности ВШСГ. Соответствующие данные представлены в табл. 1.

Снижение содержания АХ после частичной панкреатэктомии сопровождается замедлением синаптической передачи, о чем свидетельствует увеличение латентного периода и длительности ПД. Это может быть связано с уменьшением числа и размеров квантов выделяемого медиатора и неодинаковым для различных волокон преганглионарного ствола снижением скорости распространения возбуждения по преганглионарным волокнам в среднем с  $14,0 \pm 2,5$  до  $5,0 \pm 1,6$  м/с ( $p < 0,05$ ), что ведет к десинхронизации импульсов, приходящих в ганглий, и обуславливает замедление развития ВПСП и асинхронное возникновение ПД в различных нейронах ганглия. Компенсаторное введение оперированным животным АХ (2 мл в концентрации  $1 \cdot 10^{-4}$  г/мл) и липокаина (10 ед.) ежедневно, начиная с второго дня после операции вызывает практически полную нормализацию исследуемых параметров.

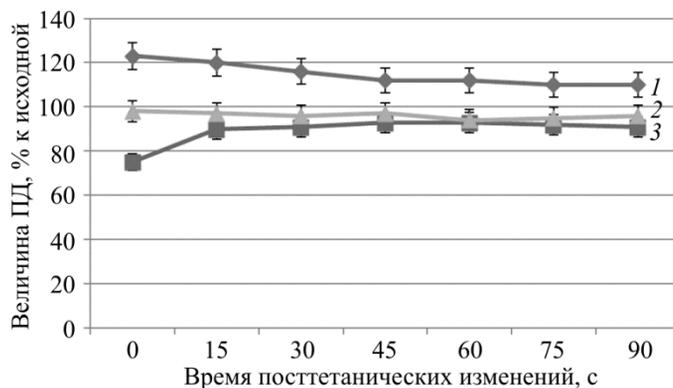
Таблица 1

**Влияние частичной панкреатэктомии и компенсаторного введения ацетилхолина и липокаина на показатели ганглионарной передачи возбуждения в ВШСГ**

Условия эксперимента	Латентный период, мс	Амплитуда ПД, мкВ	Длительность ПД, мс	Посттетанические изменения амплитуды ПД, %
Контроль	2,7 ± 0,34	306,0 ± 6,2	42,1 ± 2,0	123,2 ± 4,3
Лапаротомия	2,9 ± 0,6	302,5 ± 7,4	46,2 ± 4,1	126,1 ± 4,3
Достоверность различий между контролем и лапаротомией	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Опыт (депанкреатизация)	4,1 ± 0,7	333,5 ± 6,9	59,4 ± 3,2	75,0 ± 4,1
Достоверность различий между опытом и контролем	$p < 0,04$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,04$
Компенсация липокаин + АХ	2,8 ± 0,6	300,7 ± 9,8	42,6 ± 2,1	98,2 ± 3,2
Достоверность различий между опытом и компенсацией	$p = 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Особенно отчетливые изменения у оперированных животных наблюдались в условиях ритмической активности ганглия. Эти изменения заключались в резком ослаблении облегчения. Так, типичная для ганглионарной передачи ПТП у оперированных животных исчезает и сменяется посттетаническим угнетением. Аналогичные изменения ганглионарной передачи

описаны и при относительном дефиците медиатора в условиях действия ганглиоблокаторов [13]. Компенсаторное введение липокаина и АХ привело к исчезновению посттетанической депрессии, однако ПТП не достигла значений контроля. Соответствующие данные непосредственно после тетаанизации представлены в табл. 1, а динамика ПТП на рисунке.



*Рис. Динамика посттетанической потенциации в верхнем шейном симпатическом ганглии. Частота предварительной тетаанизации – 40 Гц, продолжительность – 10 с; 1 – контроль; 2 – компенсаторное введение липокаина + АХ оперированным животным; 3 – на 9-й день после панкреатэктомии*

Развитие пессимума ганглионарной передачи после частичной панкреатэктомии резко ускорялось и зависело от применяемой частоты раздражения, что может быть

следствием прогрессирующего снижения выделения медиатора в процессе ритмического раздражения. Соответствующие данные представлены в табл. 2.

**Динамика амплитуды потенциалов действия постганглионарного ствола, % в процентах к амплитуде первого потенциала при панкреатэктомии и компенсаторном введении ацетилхолина и липокаина**

Вид эксперимента	Частота стимуляции, Гц	Время стимуляции преганглионарного ствола, с					
		10	15	20	30	60	90
Контроль	10	–	–	–	90,0 ± 5,3	90,0 ± 6,1	90,0 ± 4,8
Панкреатэктомия		–	–	–	89,5 ± 5,1*	90,1 ± 4,2*	92,0 ± 4,0*
Компенсация АХ + липокаин		–	–	–	108,0 ± 4,2	97,4 ± 3,2	90,3 ± 5,2*
Контроль	20	–	92,0 ± 6,2	–	92,0 ± 4,8	80,0 ± 4,8	–
Панкреатэктомия		–	86,5 ± 3,1	–	71,1 ± 8,2	57,7 ± 9,1	–
АХ + липокаин		–	107,07 ± 7,8	–	103,0 ± 6,7	89,9 ± 3,0	–
Контроль	30	71,1 ± 6,1	–	53,3 ± 4,8	–	–	–
Панкреатэктомия		32,5 ± 1,3	–	20,9 ± 2,0	–	–	–
Компенсация АХ + липокаин		61,5 ± 5,4	–	48,8 ± 3,0	–	–	–
Контроль	40	62,5 ± 5,0	–	–	–	–	–
Панкреатэктомия		27,6 ± 2,0	–	–	–	–	–
Компенсация АХ + липокаин		30,0 ± 3,5	–	–	–	–	–

Примечание: Оценивалась достоверность различий между панкреатэктомией и контролем, панкреатэктомией и компенсацией. \* – различия статистически недостоверны. Во всех остальных случаях  $p < 0,05$ .

Полученные данные свидетельствуют о снижении уровня лабильности ганглионарной передачи в условиях частичного удаления поджелудочной железы, особенно выраженном при высоких частотах стимуляции.

При компенсаторном введении АХ и липокаина развитие пессимума при частотах 30–40 Гц несколько замедлялось, но не достигало уровня контроля. При низких частотах (10–20 Гц) такое введение замедляло развитие пессимума по сравнению не только с оперированными, но и с контрольными животными. В последнем случае часто наблюдалось последовательное увеличение амплитуды ПД в начале ритмического раздражения.

Таким образом, частичное удаление поджелудочной железы вызвало снижение содержания АХ в вегетативном ганглии, что привело к ухудшению синаптических процессов передачи возбуждения на постганглионарные нейроны. Следствием таких изменений неизбежно будет нарушение нервной регуляции деятельности висцеральных систем. Поскольку АХ является медиатором

и в нервно-мышечном синапсе, то следует ожидать возникновения нарушения функций и в скелетных мышцах. Такие нарушения активности мышц конечностей были зарегистрированы у собак после удаления поджелудочной железы [10].

Возможно, на фоне всех последствий операций на поджелудочной железе нарушение медиаторного процесса и не является определяющим, тем не менее, учитывая широкую распространенность трансмиттера АХ, это заслуживает внимания.

### Выводы

1. Содержание ацетилхолина в верхнем шейном симпатическом ганглии на 9-й день после частичного удаления поджелудочной железы снизилось в 3 раза.
2. Частичная панкреатэктомия сопровождается снижением скорости распространения возбуждения по преганглионарным волокнам.
3. Ганглионарная передача в этих условиях при редких частотах стимуляции сохраняется,

но латентный период электрического ответа постганглионарного ствола удлинняется, а длительность потенциала действия увеличивается.

4. Развитие пессимума при частотах 20–40 Гц значительно ускоряется, что свидетельствует о снижении лабильности ганглия.

5. Посттетаническая потенциация после частичного удаления поджелудочной железы полностью исчезает и сменяется посттетанической депрессией, что свидетельствует об изменении процессов временной суммации в ганглии.

6. Компенсаторное введение оперированным животным АХ и липокаина сопровождалось сглаживанием или исчезновением возникающих изменений ганглионарной передачи.

7. Одной из возможных причин изменений ганглионарного проведения возбуждения и снижения функциональных свойств ганглия, наблюдаемых после удаления поджелудочной железы, может являться возникающий дефицит медиатора.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волкова И.Н. Влияние гормона поджелудочной железы на холинергические процессы в организме. Материалы II Поволжской конференции физиологов, биохимиков, фармакологов с участием морфологов и клиницистов. Казань 1961; 114–117.

2. Волкова И.Н., Кочнев О.С. Влияние липокаина на ацетилхолинообразовательный процесс у депанкреатизированных животных. Вопросы теоретической и клинической медицины. 1960; 8, 289–291.

3. Габбасова М.А., Окунева Н.П. Освобождение ацетилхолина в мионевральном соединении в условиях нарушения синтеза ацетилхолина. Физиологическая роль медиаторов. Казань 1972; 53–54.

4. Гуткин В.И. Влияние депанкреатизации на состояние химических компонентов

холинергической системы. Физиологический журнал СССР 1962; 48; 1085–1089.

5. Давлетшина Р.М. Влияние липокаина на освобождение химического посредника парасимпатической нервной системы. Материалы научной конференции Казанского мед. ин-та. Казань 1967; 10; 543–545.

6. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе. Хирургия 2012; 4; 14–19.

7. Кубышкин В.А. Острый панкреатит. Тихоокеанский медицинский журнал 2009; 2; 48–52.

8. Лейтес С.М. Липокаин – второй гормон поджелудочной железы. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии 1955; 1; 71–77.

9. Островский В.К., Родионов П.Н., Макаров С.В. Оценка эффективности оперативного лечения острого панкреатита. Хирургия 2012; 7; 49–52.

10. Сумкина О.Б., Ходжаян А.Б., Белова Н.Г. Направленность функциональных изменений мышц конечностей собаки после панкреатомии. Фундаментальные исследования 2012; 10–1; 130–133.

11. Тютюницкова В.Д. О возможном действии ацетилхолина в вегетативном ганглии на доступность межклеточного пространства для неполярных веществ. Вопросы образования и науки: теоретический и практический аспекты: международная научно-практическая конференция. Самара 2015; 374–377.

12. Хамитов Х.С. Морфооцированное и эзеринизированное легкое лягушки как тест-объект для количественного определения ацетилхолина. Вопросы теоретической и клинической медицины. Казань 1969; 294–297.

13. Харкевич Д.А. Ганглионарные средства. М. 1962; 296.

14. Birks R.J., MacIntosh J.C. *Cand. J. Biochem* 1961; 39; 787.

Материал поступил в редакцию 25.01.2017