

М.И. Сусликова, Л.И. Корытов, Т.М. Колбовская, М.И. Губина

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ИНДЕКСА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

В хроническом эксперименте на собаках была изучена динамика сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки во время ежедневного хронического иммобилизационного одночасового стресса. Было выяснено, что стресс приводит к увеличению индекса сократительной активности исследуемых отделов кишечника, которое сохраняется и на 7-е сутки эксперимента.

Ключевые слова: стресс, моторная функция кишечника

THE DYNAMIC INDEX CHANGES OF THE CONTRACTILE ACTIVITY OF DUODENAL AND JEJUNA DURING IMMOBILIZED STRESS

M.I. Suslikova, L.I. Korytov, T.M. Kolbovskaya, M.I. Gubina

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The dynamic contractile activity of duodenal and jejunum was studied during daily chronic one-hour stress in experiment on the dogs. It was revealed, that the stress leads to the increasing index of the contractile activity of experimental areas, which is preserved even on the 7th day of immobilized stress.

Key words: stress, intestinal motor function

Стресс, по определению Селье, является динамическим процессом системных изменений в организме в ответ на действие повреждающих факторов острого или хронического характера [10, 11]. Пищеварительная система закономерно вовлекается в этот процесс. При стрессе отмечаются нарушения работы печени и поджелудочной железы [11], торможение всасывания глюкозы и аминокислот [3, 4, 12], дискоординация моторной функции желудочно-кишечного тракта [1, 2, 7, 8, 14]. Несмотря на большое количество работ в области изучения сократительной деятельности ЖКТ при остром стрессе, динамика моторики тракта при хроническом стрессе, возможности адаптивных изменений моторной функции ЖКТ изучены недостаточно, что и послужило предметом данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование моторной функции желудочно-кишечного тракта проведено в условиях *in vivo* (хронический эксперимент) на 4 экспериментальных животных (беспородные собаки-самцы, сопоставимой массы – 5–6 кг). Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правила проведения работ с использованием лабораторных животных» (приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755). Выбор животных обусловлен возможностью моделировать у них психогенный стресс и получать воспроизводимые результаты [17].

На первом этапе, за 10–14 дней до опыта, животным при соблюдении стерильных условий под

управляемым эфирным наркозом проводилась имплантация биполярных серебряных с 5 мм межэлектродным расстоянием неполяризующихся электродов к гладким мышцам средней части двенадцатиперстной кишки и проксимального участка тощей кишки. Нейтральный электрод подшивался к сальнику. Брюшная полость послойно ушивалась. Провода подкожно выводились на спину собаки и припаивались к штырям коллектора во фторопластовом ложе. Коллектор фиксировался к мышцам вблизи остистых отростков грудных позвонков.

В послеоперационном периоде проводилась обработка раны. У всех собак осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Как до операции, так и в послеоперационном периоде, проводилось приучение собак к условиям экранированной камеры.

Через 14 дней после операции начинали эксперимент. Накануне опыта животных не ограничивали в пище и еде. За 30 минут до опыта собаке давали 100 г мяса, чтобы исключить влияние голода на моторику желудочно-кишечного тракта.

Для стандартизации стрессорного воздействия опыты проводились в одни и те же утренние часы. Одночасовой иммобилизационный стресс моделировали ежедневно в течение 7 дней жесткой фиксацией животного к станку на животе для исключения повреждения коллектора.

Запись миоэлектрической активности исследуемых отделов кишечника проводилась на 16-канальном электроэнцефалографе EEG-16X (фирма «Микромед», Hungary) со скоростью записи 2 и 13 мм/ч, при чувствительности 100 мкВ на 1 см отклонения пера самописца. Одновременно проводилась запись ЭКГ во втором стандартном отведении.

За сутки до стрессорного воздействия в течение 1 часа 5 минут каждые 15 минут проводилась запись фоновой миоэлектрической активности (контроль). Запись в условиях стресса проводилась на 1-й, 3-й и 7-й день иммобилизации в следующие временные отрезки: с 1-й по 5-ю минуту, с 15-й по 20-ю минуту, с 30-й по 35-ю минуту, с 45-й по 50-ю минуту и с 60-й по 65-ю минуту. Для оценки моторной функции исследуемых отделов кишечника был использован индекс сократительной активности (ИСА) по методике Т.П. Березиной и В.И. Овсянникова [1, 2, 7, 8]. Его вычисляли как произведение двух показателей: количества потенциалов действия за 40-секундный временной отрезок и средней амплитуды (мм) пачек потенциалов действия для того же временного интервала. Индекс сократительной активности выражали в условных единицах.

После окончания исследования электроды были реимплантированы. Животные переданы в питомник.

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica 6» с использованием непараметрических методов. Сравнение в выборках одной серии проводилось с помощью дисперсионного анализа по Фридмену (p_F) для связанных групп, при $p \leq 0,05$ проводилось попарное сравнение с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (p_W) для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 1 в виде медианы и интерквартильного интервала (25 – 75-й процентиля).

На первые сутки стресса на первых минутах иммобилизации в двенадцатиперстной кишке

индекс сократительной активности был достоверно выше, чем в соответствующем временном промежутке контрольного исследования. Мы не получили торможения моторной активности двенадцатиперстной кишки на первых минутах иммобилизационного стресса, отмеченного другими авторами [2], что, возможно, связано с тем, что цитируемые авторы проводили эксперименты на кроликах с фиксацией их на спине, и которые несколько отличаются по экологии от собак. Индекс сократительной активности оставался стабильно высоким в течение всего часа иммобилизации и достоверно превышал контрольные опыты во всех временных интервалах. В целом на первые сутки стресса в течение часа ИСА превысил уровень контроля на 36,64 %, что говорит о значительной активации сократительной активности двенадцатиперстной кишки, что согласуется с данными других исследований [7, 8, 17].

В тощей кишке на первых минутах иммобилизации в первые сутки стресса также наблюдался высокий индекс сократительной активности, но затем отмечалось снижение ИСА на 15-й и 30-й минуте стресса (100,98 (88,00 – 115,49) и 90,54 (82,52 – 114,00) соответственно), однако это снижение не достигало уровня контроля в соответствующем временном промежутке ($p < 0,05$). Снижение моторной активности в тощей кишке в течение первых 30 минут иммобилизационного стресса отмечено и другими авторам [1]. В последующие 30 минут фиксации животных отмечалось постепенное увеличение индекса сократительной активности с максимальным значением на 60-й минуте. За час опыта ИСА превысил уровень контроля на 33,75 %. Таким образом, и в двенадцатиперстной,

Таблица 1
Динамика моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки (проксимальный отдел) по индексу сократительной активности (ИСА) в контроле и в состоянии стресса

Условия		Время регистрации моторной функции					ИСА за 1 час опыта
		0-5 мин	15-20 мин	30-35 мин	45-50 мин	60-65 мин	
N		16	16	16	16	16	80
Индекс сократительной активности в условных единицах							
КОНТРОЛЬ	ДПК	44,52 (38,00–46,96)	36,52 (31,49–46,02)	43,43 (39,00–49,00)	42,52 (35,52–47,47)	45,98 (37,47–59,47)	43,91 (36,03–48,46)
	ТК	90,50 (70,49–102,50)	76,51 (71,75–85,03)	76,51 (69,98–90,48)	78,00 (66,00–94,00)	84,52 (80,25–91,99)	81,48 (70,95–92,46)
1 ДЕНЬ	ДПК	58,99* (53,52–68,96)	59,99* (55,98–72,00)	58,55* (55,98–67,90)	60,00* (54,01–72,54)	63,02* (55,31–75,54)	60,00* (55,78–69,52)
	ТК	109,49* (104,00–112,49)	100,98* (88,00–115,49)	90,54* (82,52–114,00)	110,50* (106,50–127,01)	113,02* (98,54–127,01)	108,98* (88,51–120,98)
3 ДЕНЬ	ДПК	63,48* (58,51–68,52)	64,98* (57,98–70,50)	59,48* (54,01–67,56)	56,81* (54,01–62,55)	66,99* (62,52–69,48)	63,00* (56,52–68,94)
	ТК	107,50* (98,98–108,08)	102,53* (85,02–111,99)	94,05* (89,50–104,00)	95,10*** (87,50–104,52)	115,70* (97,99–122,51)	99,99*** (90,05–110,99)
7 ДЕНЬ	ДПК	49,98 (44,50–60,02)	48,96*** (45,97–57,97)	47,98** (46,29–53,52)	45,49** (35,50–60,48)	52,53** (46,50–60,48)	48,96*** (45,00–56,54)
	ТК	89,98** (85,35–93,03)	88,50*** (85,55–100,50)	83,52 (75,03–99,99)	76,02** (71,61–85,71)	89,50** (85,03–96,97)	88,00*** (79,49–95,04)

Примечание: n – количество эпох записи; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ТК – тощая кишка; 1-й, 3-й, 7-й день – дни стресса; * – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с контролем в соответствующем временном интервале; ** – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с первым днем стресса соответствующем временном интервале.

и в тощей кишке наблюдалось усиление сократительной активности.

Одновременно в первые сутки стресса наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у испытуемых животных на 44 % по сравнению с исходными данными (75 (72–78) ударов в минуту – контроль; 108 (104–110) ударов в минуту – первый день стресса). Тахикардия отмечалась на протяжении всего времени фиксации собак, что говорит о стабильно высоком возбуждении симпатoadреналовой системы.

Усиление сократительной активности желудочно-кишечного тракта можно объяснить следующими механизмами. При стрессе происходит активация висцеромоторных нейронов блуждающего нерва, расположенных в продолговатом мозге, что может стать возможной причиной усиления моторики [7]. Кортикотропин-рилизинг фактор, воздействуя через CRF-1-рецепторы, также может участвовать в активации сократительной функции кишечника [15]. Не исключается и влияние таких гастроинтестинальных гормонов, как холецистокинин, мотилин, гастрин, серотонин, секретин [6] и других гуморальных факторов (нейромедины, энкефалины, тиреотропин-рилизинг фактор) [13, 16].

В ряде работ, проведенных на фоне часового иммобилизационного стресса у кроликов, изучалось влияние стрессорного воздействия на моторику желудочно-кишечного тракта [1, 2, 7, 8]. Авторы отмечают усиление моторной активности 12-перстной кишки при стрессе, наступающее после кратковременного торможения [7]. Повышение активности было более выражено во второй половине часа в постпилорическом отделе по сравнению с более дистальными участками двенадцатиперстной кишки (более 70 % по отношению к исходному фону). Сохраняющееся усиление моторики проксимального участка двенадцатиперстной кишки при часовой иммобилизации на фоне блокады М- и Н-холинорецепторов метацином и бензогексонием позволило авторам высказать гипотезу, что активация не имеет хо-

линергического происхождения, так как блокада делает невозможной передачу возбуждающего сигнала как посредством ацетилхолина, так и с помощью субстанции Р, которая также считается медиатором энтеральной нервной системы. Тем самым усиление индекса сократительной активности, наиболее вероятно, является результатом воздействия гуморального фактора [7, 8].

Существует точка зрения, что в механизме активации сократительной функции гладкой мускулатуры дистального отдела 12-перстной кишки и проксимального участка тощей кишки участвуют также возбуждающие бета-адренорецепторы, локализующиеся на холинергических интернейронах энтерального сплетения [8, 9].

По данным M.S. Muelas с соавт. (1993), при иммобилизационном стрессе у собак наблюдалось усиление сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки, и, по мнению авторов, оно имело нейрогенную природу и устранялось перерезкой блуждающего нерва [17].

На 3-й день иммобилизационного стресса в двенадцатиперстной кишке в течение всего опыта сохранялось достоверное увеличение уровня индекса сократительной активности по сравнению с контролем. Максимальный уровень ИСА наблюдался на 60-й минуте (66,99 (62,52–69,48)), минимальный – на 45-й минуте (56,81 (54,01–62,55)). В тощей кишке на третий день стресса также отмечалось достоверное увеличение уровня индекса сократительной активности с максимумом на 60-й минуте по сравнению с контролем (115,70 (97,99–122,51)). Таким образом, на третьи сутки иммобилизации у животных сохранялось усиление сократительной активности в тощей и двенадцатиперстной кишки, но в тощей кишке наблюдалась тенденция к снижению ИСА в отличие от двенадцатиперстной кишки. Возможно, более длительное сохранение высокого уровня индекса сократительной активности двенадцатиперстной кишки при стрессе связано с большим влиянием на деятельность этого отдела модулирующих влияний ЦНС, в отличие от тощей

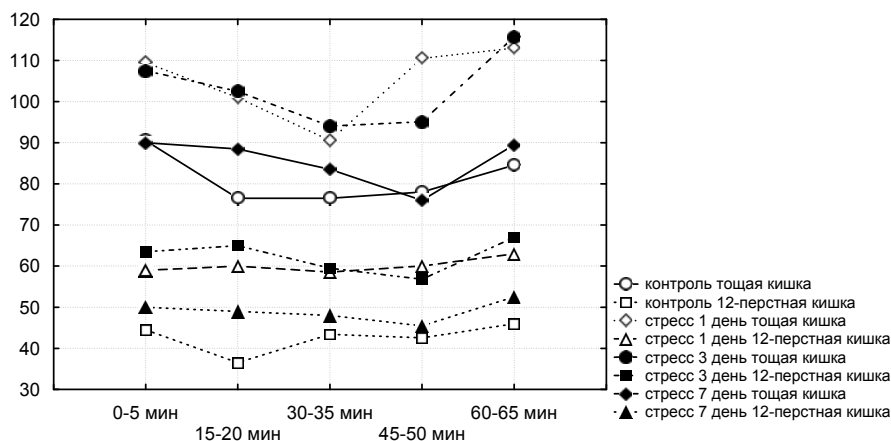


Рис. 1. Динамика индекса сократительной активности в 15-ти минутных интервалах опыта в контроле и при стрессе. По оси ординат: ИСА – индекс сократительной активности, по оси абсцисс: время забора материала в минутах в течение часа иммобилизации во время контрольных опытов и на 1-й, 3-й, 7-й день стресса; контроль – контрольный опыт.

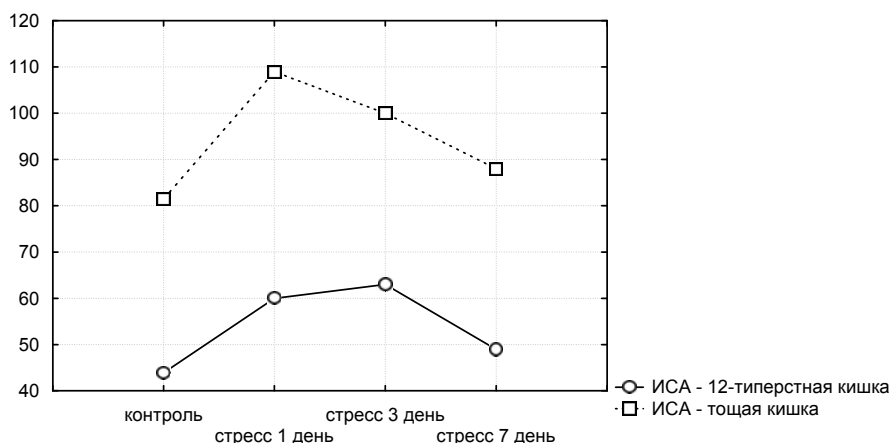


Рис. 2. Индекс сократительной активности за один час опыта в контроле и при стрессе. По оси ординат: индекс сократительной активности; по оси абсцисс: день забора материала.

кишки, где имеет место превалирование местных механизмов регуляции сократительной функции.

На третьи сутки стресса у всех испытуемых животных ЧСС на 30,67 % превышала контрольные данные, что свидетельствовало о повышении тонуса симпатoadренальной системы.

На 7-е сутки стресса наблюдалось приближение как частоты сердечных сокращений (73 (67–76) ударов в минуту), так и индекса сократительной активности обоих исследуемых отделов кишечника к уровню контроля практически во всех временных промежутках, кроме 15-минутного отрезка времени опыта. Однако в целом, за час уровень ИСА в двенадцатиперстной кишке на 7-й день стресса превышал данные контроля на 11,5 %, а в тощей на 8 %, но при этом также достоверно отличался от первого и третьего дня стресса (рис. 2).

Динамика изменения индекса сократительной активности на протяжении 15-минутных интервалов часовой ежедневной фиксации животных в течение 7 дней показана на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при хроническом иммобилизационном стрессе у собак наблюдается усиление сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки. В динамике изменений в течение часа в первые сутки стресса отмечалась следующая особенность: в тощей кишке на 15-й и 30-й минутах иммобилизации наблюдалось снижение ИСА, а в 12-перстной кишке этот показатель оставался стабильно высоким. На третий день стресса сохранялся высокий ИСА в исследуемых отделах кишечника, но в тощей кишке имелась тенденция к его снижению. На 7-е сутки стресса, несмотря на снижение индекса сократительной активности, он остается повышенным. Механизмы изменений моторики могут быть как нейрогенного, так и гуморального происхождения и нуждаются в дальнейшем изучении [1, 2, 7, 8]. Определенную роль могут играть процессы перикисного окисления липидов [5, 11], закономерно развивающегося при стрессе, следствием которых является нарушение

окислительно-восстановительных процессов [11], угнетение Na, K-АТФазы [5], которое приводит к повышению чувствительности гладкомышечных клеток к контрактильным веществам за счет накопления внутриклеточного кальция [5]. В связи с этим представляет интерес изучение влияния на моторную функцию желудочно-кишечного тракта мембраностабилизирующих препаратов при стрессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березина Т.П., Овсянников В.И. Механизм торможения сократительной активности тощей и подвздошной кишки при психогенном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2009. — № 6. — С. 639–651.
2. Березина Т.П., Овсянников В.И. О механизмах торможения сократительной активности гастродуоденальной зоны при психогенном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2007. — № 1. — С. 76–89.
3. Гуска Н.И., Шептицкий В.А., Разлован Т.А. О роли дофамина в механизме регуляции пищеварительно-транспортных функций мембраны эритроцитов при стрессе // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1993. — № 6. — С. 40–47.
4. Закономерности изменения скорости всасывания глюкозы в тонком кишечнике при иммобилизационном стрессе (экспериментальное исследование) / М.И. Сусликова, И.А. Мирошниченко, Л.И. Корытов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 36–38.
5. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2005. — № 11. — С. 1320–1327.
6. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в ЖКТ. Интегративные аспекты. — СПб., 2003. — 136 с.
7. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной кишки при эмоциональном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2006. — № 7. — С. 852–862.

8. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2008. — № 6. — С. 689–699.

9. Овсянников В.И., Ткаченко Б.И. Механизм сопряжения адренергических и холинергических влияний на гладкую мускулатуру тонкой кишки // Вестн. АМН СССР. — 1989. — № 1. — С. 45–54.

10. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. — М.: Медицина, 1960. — 311 с.

11. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под ред. С.И. Колесникова. — Иркутск, 2009. — С. 64–66.

12. Шептицкий В.А. Роль катехоламинов в регуляции всасывания глюкозы в тонкой кишке // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2003. — № 8. — С. 1001–1009.

13. Bond E.F., Heitcemper M.M., Bailey S.L. Estrogen supresses gastric motility response to thyrotropin-releasing hormone and stress in awake rats // Res. Nurs. Health. — 1998. — Vol. 3. — P. 221–228.

14. Enck P., Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. — 1992. — Vol. 1 — P. 83–90.

15. Martinez V., Tache Y. Role of CRF receptor 1 in central CRF-induced stimulation of colonic propulsion in rats // Brain Res. — 2001. — Vol. 893. — P. 29–35.

16. Neuromedin U acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via CRH system / M.S. Mondal, Y. Date, N. Murakami [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2003. — Vol. 284. — P. 963–969.

17. Vagal system involvement in changes in small bowel motility during restraint stress: an experimental study in the dog / M.S. Muelas, P. Ramirez, P. Parilla [et al.] // Brit. J. Surg. — 1993. — Vol. 80. — P. 479–483.

Сведения об авторах

Сусликова Мария Игоревна – ассистент кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 47-92-52; e-mail: smibalis2@rambler.ru)

Корытов Леонид Иннокентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (950) 077-43-13; e-mail: koritov@yandex.ru)

Колбовская Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета

Губина Марина Иннокентьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета