

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

ДИНАМИКА МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ТЕЛА ЖЕЛУДКА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (Иркутск)

В хроническом эксперименте на собаках была изучена динамика сократительной активности тела желудка во время ежедневного хронического иммобилизационного одночасового стресса. Было выяснено, что стресс приводит к снижению индекса сократительной активности желудка, которое сохраняется и на 3-и сутки эксперимента. К 7-м суткам стресса наблюдалось приближение индекса сократительной активности к контрольным данным.

Ключевые слова: стресс, моторика желудка

DYNAMICS OF MOTOR FUNCTION IN THE STOMACH DURING IMMOBILIZED STRESS

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

Irkutsk state medical university of Roszdav, Irkutsk

In the chronic experiment on dogs has been studied the dynamics of the contractile activity of the stomach during the daily one-hour immobilization chronic stress. It was found that stress leads to a decrease in the index of the contractile activity of the stomach that persists for 3 days of the experiment. By 7 days of stress approaching the index of contractile activity to the control data was observed.

Key words: stress, motility of the stomach

Реакция на стресс со стороны пищеварительной системы является обязательным компонентом ответных реакций организма [3] и затрагивают все функции ЖКТ [1, 3, 8, 14, 12, 15]. Многочисленными исследованиями установлено, что при остром стрессе отмечаются задержка опорожнения желудка и усиление моторики толстой кишки в эксперименте у животных, так и у человека [1, 3, 6]. Однако динамика сократительной активности желудка при хроническом стрессе, возможности развития адаптивных изменений 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-х 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 [15, 18].

За 10–14 дней до опыта животным при соблюдении стерильных условий под управляемым эфирным наркозом проводилась имплантация биполярных серебряных с 5-миллиметровым межэлектродным расстоянием неполяризующихся электродов к гладким мышцам тела желудка. Ней-

тральный электрод подшивался к сальнику. Брюшная полость послойно ушивалась. Проводники от электродов подкожно выводились на спину собаки и припаивались к штырям коллектора во фторопластовом ложе. Коллектор фиксировался к мышцам вблизи остистых отростков грудных позвонков. Через 14 дней после операции начинали эксперимент. Накануне опыта животных не ограничивали в корме. За 30 минут до опыта собаке давали 100 г мяса, чтобы исключить влияние голода на моторику желудочно-кишечного тракта.

Запись миоэлектрической активности исследуемого отдела желудка проводилась на 16-канальном электроэнцефалографе EEG-16X (фирма «Микромед»; Hungary) со скоростью записи 2 мм/ч и 13 мм/ч, при чувствительности 100 мкВ на 1 см отклонения пера самописца. Одновременно проводилась запись ЭКГ во втором стандартном отведении. Запись фоновой миоэлектрической активности тела желудка (контроль) проводилась у животных при свободном их поведении в первую половину дня. Регистрация электрической активности велась на протяжении первых 5 минут, затем с 15 по 20, с 30 по 35, с 45 по 50 и с 60-й по 65-ю минуту опыта.

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 гладких мышц тела желудка в условиях иммобилизации проводилась в те же временные интервалы, как и в контрольных опытах, на 1-й, 3-й и 7-й день опыта.

Для оценки сократительной функции желудка был использован индекс сократительной

активности (ИСА) по методике Т.П. Березиной и В.И. Овсянникова [1, 4, 7]. Его вычисляли как произведение двух показателей: количества потенциалов действия за 40-секундный временной отрезок и средней амплитуды (мм) пачек потенциалов действия за этот временной интервал. 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 каждого варианта опыта 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.

На первые сутки стресса у собак отмечалось наименьшее значение индекса сократительной активности в первые минуты фиксации. ИСА был достоверно ниже, чем в соответствующем временном промежутке контрольного исследования. Мы не получили на первых минутах полного торможения моторной деятельности желудка, отмеченного другими авторами в опытах, проведенных при иммобилизации кроликов [1, 6]. Эти различия, возможно, связаны с тем, что авторы использовали несколько другие условия эксперимента (более жесткий стресс в положении на спине, существенные отличия по экологии кроликов от собак). Однако отмечалось четко выраженное снижение сократительной активности, сохраняющееся на 15-й и 30-й минуте часового стресса. ИСА тела желудка приблизилась к контрольным данным

только к 45-й минуте иммобилизации, на 60-й минуте исследования он достоверно не отличался от уровня контрольного исследования. В целом, в первые сутки стресса, в течение часа индекс сократительной активности тела желудка был ниже уровня контроля на 12,45 %. Торможение моторики желудка во время часовой иммобилизации наблюдалось также и другими авторами [1, 4, 6] в опытах, проведенных на кроликах.

На первые сутки стресса наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у всех животных на 44 % по сравнению с исходными данными: 75 (72 – 78) ударов в минуту – контроль; 108 (104 – 110) ударов в минуту – первый день стресса. Колебания ЧСС в течение часа были в пределах от 130 до 170 уд./мин. Тахикардия отмечалась на протяжении всего времени фиксации собак, что указывало на стабильно высокое возбуждение симпатoadренальной системы.

На третьи сутки стресса индекс сократительной активности тела желудка оставался ниже уровня контрольных опытов как в среднем за час, так и в начале часовой иммобилизации (1 – 5-я и 15 – 20-я минуты опыта). В целом, за час в третьи сутки фиксации, индекс сократительной активности желудка соответствовал уровню первого дня стресса, однако был достоверно выше на 1 – 5; 15 – 20 и 60 – 65 минутах иммобилизации, чем в первые сутки иммобилизации собак. На третьи сутки стресса у всех испытуемых животных ЧСС на 30,67 % превышала контрольные данные.

На 7-е сутки стресса наблюдалось приближение к уровню данных контроля, как индекса сократительной активности желудка, так и частоты сердечных сокращений (73 (67 – 76) ударов в минуту), кроме первых пяти минут иммобилизации. За час уровень ИСА тела желудка на 7-й день стресса достоверно не отличался от контрольных опытов.

Динамика изменения индекса сократительной активности желудка на протяжении 15-и минут-

Таблица 1
Динамика моторной функции тела желудка по индексу сократительной активности в контроле и в состоянии стресса

Условия опыта	Время регистрации моторной функции					
	0–5 мин	15–20 мин	30–35 мин	45–50 мин	60–65 мин	ИСА за 1 час опыта
	Количество эпох записей					
	16	16	16	16	16	80
	Индекс сократительной активности в условных единицах					
Контроль	10,49 (9,03–12,00)	10,44 (9,10–12,26)	10,26 (9,51–12,26)	9,81 (8,51–11,02)	10,28 (9,99–10,88)	10,28 (9,03–11,57)
1-й день стресса	6,00 (5,33–6,84)*	7,30 (6,54–8,38)*	9,19 (8,53–10,32)*	10,40 (8,79–11,46)	9,77 (9,11–13,75)	9,00 (6,84–10,16)*
3-й день стресса	7,4 (6,26–9,00) */**	8,44 (7,85–10,54) */**	9,15 (8,37–11,16)	9,06 (8,41–11,42)	9,94 (8,84–11,76) */**	9,00 (8,04–11,36)*
7-й день стресса	8,68 (8,06–10,07) */**	9,56 (8,08–10,60) **	9,28 (8,92–12,00)	11,66 (10,01–12,50)	12,00 (9,59–12,84)	10,00 (8,52–12,00) **

Примечание: * – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с контролем в соответствующем временном интервале, ** – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с 1-ми сутками стресса.

ных интервалов часовой ежедневной фиксации животных в течение 7 дней исследования показана на рисунке 1.

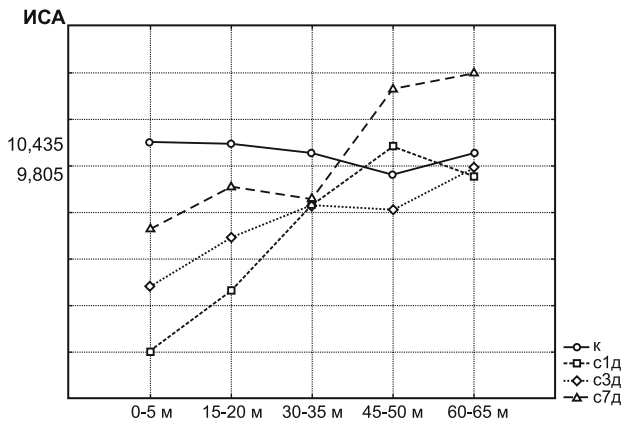


Рис. 1. Динамика индекса сократительной активности тела желудка в контрольных опытах и при стрессе.

Динамика индекса сократительной активности тела желудка за 1 час опыта приведена на рисунке 2.

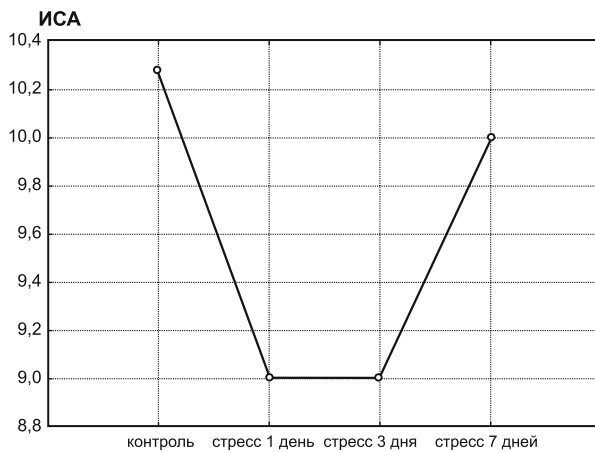


Рис. 2. Индекс сократительной активности тела желудка за один час опыта в контроле и при стрессе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование функционального состояния органов ЖКТ необходимо в теоретических и в клинических аспектах, так как от этого зависит выбор наиболее правильного подхода к лечению [11]. Изменения моторной функции ЖКТ сопровождают многие состояния и заболевания организма, такие как неспецифический язвенный колит, язвенная болезнь желудка, синдром раздраженного кишечника [6, 11]. Стресс не является исключением. При стрессорных воздействиях задержка опорожнения желудка является наиболее распространенным симптомом, как у экспериментальных животных, так и у человека [1, 6, 7, 9, 15, 18], что подтверждают и наши исследования. Механизмы торможения сократительной активности желудка при стрессе до настоящего времени недостаточно изучены и нуждаются в уточнении. Классическими являются представления о тормозном влиянии на моторику

симпатоадреналовой системы. Тормозные эффекты норадреналина на сократительную активность гладких мышц, обозначаемые как «адренергическое холинергическое» торможение, опосредованы через альфа-адренорецепторы, расположенные на холинергических эффекторных нейронах [1, 6, 8]. Катехоламины, циркулирующие в крови, и повышение которых характерно для стресса, могут оказывать тормозное действие на гладкомышечные клетки посредством альфа₁-, бета₁- и бета₂-адренорецепторов («адренергическое» торможение) [1, 6, 8]. Активация симпатоадреналовой системы, оценивая по ЧСС, сохранялась в наших исследованиях на третьи сутки стресса и сопровождалась снижением индекса сократительной активности тела желудка. Однако в настоящее время подвергается сомнению роль симпатоадреналовой системы как исключительно тормозного фактора в сократительной функции гладкой мускулатуры желудка [6, 8].

В современной литературе имеются сведения о влиянии гормонов, регуляторных пептидов и физиологически активных веществ на моторную деятельность желудочно-кишечного тракта [6, 14, 16 – 18]. Однако эти сведения недостаточны и порой противоречивы, а механизмы их действия нуждаются в уточнении. В частности, показано, что эффекты брадикинина и гистамина вызывают сократительные реакции с участием возбуждающих β-адренорецепторов холинергических нейронов [8]. Важнейшим посредником регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта является допамин [4], который, действуя через допаминергические рецепторы, угнетает моторику желудка. Антагонист D₂-допаминовых рецепторов метоклопрамид нашел широкое применение в клинике как прокинетики [4]. Серотонин (5-HT) способен оказывать разнонаправленные эффекты на моторную деятельность ЖКТ [16], в частности, дозозависимо ослаблять моторную деятельность желудка [14]. Холинергические эффекторные нейроны угнетаются соматостатином и энкефалинами («неадренергическое холинергическое» торможение) [6]. Недостаточно изучено и действие на моторную функцию желудочно-кишечного тракта таких гормонов и нейропептидов, как окситоцин, вазопрессин, тиреотропин-рилизинг фактор, нейромедин, урокортины и кортикотропин-рилизинг фактор, оказывающих стимулирующее и тормозное влияние на гладкую мускулатуру органов ЖКТ [14, 17, 18].

В настоящее время большое значение придается кортикотропин-рилизинг (CTR) фактору как ключевому компоненту стресса, координирующего все многообразие стрессорной реакции [1, 7, 12, 18]. Семейство нейропептидов, имеющее сродство к CRF-рецепторам, включает кортикотропин-рилизинг фактор и урокортины 1, 2, 3. Они реализуют свои эффекты через два типа рецепторов CRF₁ и CRF₂, имеющие несколько подтипов. Кортикотропин-фактор имеет большее сродство к CRF₁-рецепторам, а урокортины 2 и 3

к рецепторам CRF₂ [18]. Использование антагонистов CRF-рецепторов позволило оценить важную роль участия кортикотропин-рилизинг фактора в организации поведения, стимуляции секреции АКТГ и эндорфинов, активации симпатической нервной системы, изменении работы сердечно-сосудистой, иммунной и пищеварительной систем. Было доказано, что центральные рецепторы к этим нейропептидам локализованы в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, в области моторного ядра блуждающего нерва, сакральном отделе парасимпатической нервной системы, а периферические рецепторы располагаются на нейронах мизентерального сплетения [1, 18]. Показано, что центральное и периферическое введение кортикотропин-рилизинг фактора и урокортина 1 тормозит моторику желудка при одновременной активации сократительной активности толстой кишки [18].

Исследование механизмов изменений сократительной активности различных отделов ЖКТ при иммобилизационном стрессе у кроликов проведено в ряде работ [1, 5, 7, 9]. Отмечено, что под действием стресса в желудочно-кишечном тракте развиваются разнонаправленные процессы, которые реализуются посредством адренергических, холинергических и «нехолинергических неадренергических» механизмов.

При остром иммобилизационном стрессе у кроликов отмечено торможение активности антрального и пилорического отдела желудка [1, 9]. В начальный период опыта авторы наблюдали полное угнетение моторики указанных отделов желудка — около 7–10 минут в среднем, однако у отдельных животных оно составляло от 2 до 43 мин [9]. Торможение сменялось постепенным восстановлением моторной функции, но в течение часовой иммобилизации сократительная активность оставалась сниженной. Это снижение было более выражено в антральном отделе желудка. Была высказана гипотеза, что торможение связано с «адренергическим механизмом» за счет катехоламинов надпочечников или «адренергическим холинергическим» торможением. Однако блокада α_1 - и α_2 -адренорецепторов не устраняла торможение моторной активности желудка [1]. Снижение моторики желудка отмечено не только после иммобилизационного стресса, но и после гиповолемии, операционного стресса, высоких доз серотонина и пентагастрина, при повышенном уровне тревожности [6, 9, 13, 18]. Авторы связывают угнетение сократительной активности желудка с так называемым «неадренергическим нехолинергическим» торможением — воздействием гуморальных факторов на тормозные эффекторные нейроны энтеральной нервной системы. В качестве такого фактора, по мнению авторов, может выступать кортикотропин-рилизинг гормон или нейропептиды урокортина [1], а в качестве медиатора может выступать оксид азота.

Оксид азота (NO), выполняющий в энтеральной системе роль тормозного медиатора, привлекает внимание исследователей в связи с его разнообразным влиянием на физиологические функции

организма. Показано, что оксид азота участвует в расслаблении гладких мышц сосудов, является нейротрансмиттером в ЦНС, тесно связанным с глутаматергической передачей, способен влиять на синтез клеточных белков, угнетает спонтанную активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта [3]. Его сигнальная, цитопротекторная и цитотоксическая роль так же нуждаются в уточнении.

Таким образом, при остром и хроническом стрессе отмечается снижение сократительной активности гладкой мускулатуры тела желудка, которое наиболее выражено в первые минуты фиксации животных. Снижение сократительной активности сохраняется на третьи сутки иммобилизации и сопоставимо с первым днем стресса. На 7-е сутки отмечено приближение индекса сократительной активности тела желудка к контрольным данным. Механизмы торможения моторики желудка при стрессе, как и возможности фармакологической коррекции стрессорных изменений моторики, недостаточно изучены и нуждаются в дальнейшем уточнении. Одним из перспективных направлений является использование стресс-протективных препаратов, обладающих способностью нивелировать влияние различных неблагоприятных воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березина Т.П., Овсянников В.И. О механизмах торможения сократительной активности гастродуоденальной зоны при психогенном стрессе у кроликов // Российский физиологический журнал им. Сеченова. — 2007. — № 1. — С. 76–89.
2. Гуска Н.И., Шептицкий В.А., Разлован Т.А. О роли дофамина в механизме регуляции пищеварительно-транспортных функций мембраны энтероцитов при стрессе // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1993. — № 6. — С. 40–47.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 4. — С. 16–21.
4. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 5. — С. 4–10.
5. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2008. — № 6. — С. 689–699.
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 // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2006. — № 7. — С. 852–862.

8. Овсянников В.И., Ткаченко Б.И. Механизм сопряжения адренергических и холинергических влияний на гладкую мускулатуру тонкой кишки // Вестник АМН СССР. — 1989. — № 1. — С. 45–54.
9. Овсянников В.И., Шемеровский К.А., Никульшина С.А. Влияние иммобилизационного стресса на гастродуоденальную миоэлектрическую активность кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1996. — № 3. — С. 131–140.
10. Сусликова М.И. и др. Закономерности изменения скорости всасывания глюкозы в тонком кишечнике при иммобилизационном стрессе (экспериментальное исследование) // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 1. — С. 36–38.
11. Чернякевич С.А. Моторная функция верхних отделов пищеварительного тракта в норме и патологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 2. — С. 33–39.
12. Шашкова О.Н. и др. Стресс и отравление прижигающими ядами. — Иркутск, 2009. — 255 с.
13. Шемеровский К.А., Овсянников В.И. Роль β -адренорецепторов в реакциях гладких мышц желудка, пилорического сфинктера и двенадцатиперстной кишки на введение серотонина кишечнику // Физиологический журнал СССР. — 1988. — № 12. — С. 1786–1793.
14. Bond E.F., Heitcemper M.M., Bailey S.L. Estrogen suppresses gastric motility response to thyrotropin-releasing hormone and stress in awake rats // Res. Nurs. Health. — 1998. — Vol. 3. — P. 221–228.
15. Enck P., Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. — 1992. — Vol. 1. — P. 83–90.
16. Hansen M.B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility // Physiological Res. — 2003. — N 52. — P. 1–30.
17. Martinez V., Wang L., Rivier J., Vale W. et al. Differential actions of peripheral corticotrophin-releasing factor (CRF), Urocortin II, and Urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtype 1 and 2 // J. Pharm. Exp. Therap. — 2002. — Vol. 301. — P. 611–617.
18. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (1). — P. 33–40.

Сведения об авторах

Сусликова Мария Игоревна – ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: (3952) 24-38-25; e-mail: smibalis2@rambler.ru)
Корытов Леонид Иннокентьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Губина Марина Иннокентьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
Колбовская Татьяна Михайловна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»