

# Тормозные механизмы в рефлекторных реакциях симпатической нервной системы

А.Г. Чумак, С.А. Руткевич, Т.В. Каравай, К.М. Люзина, И.Ю. Альфер

*Белорусский государственный университет;  
Институт физиологии НАН Беларуси, Минск*

Представление о том, что все полисинаптические симпатические рефлексы спинного мозга являются одновременно полимедиаторными, утвердилось на страницах современных монографий и обзорных статей. Растет число публикаций, обсуждающих роль объемной передачи сигнала в мозгу, вовлекающей в сферу влияния распространяемого током межклеточной жидкости химического фактора многообразные рецепторы, локализованные как в области «классических» синапсов, так и экстрасинаптически. Все это заставляет рассматривать механизмы регуляции функций на сегментарном уровне более сложными, чем полагали ранее. По современным данным, нейроны дорсального рога спинного мозга располагают преимущественно экстрасинаптически расположенными рецепторами, аффинными к разнообразным нейромедиаторам (глицин, ГАМК, NO и др.). Они вовлекаются и в реализацию симпатических рефлекторных реакций, связанных с действием в организме чрезвычайных раздражителей. Поскольку ингибирование гиперактивных реакций симпатической нервной системы может способствовать ограничению последствий висцеральной боли, установление механизмов торможения импульсации в эфферентных волокнах внутренностных нервов должно быть сопряжено с целенаправленным поиском средств, применение которых перспективно для медицинской практики.

Материал получен в острых экспериментах на наркотизированных нембуталом

и уретаном (30 и 500 мг/кг) крысах с помощью компьютерного электрофизиологического анализа импульсации симпатических нервных волокон в нервных стволах при ноцицептивном воздействии (растяжение, ишемия тканей кишки) на рецепторы внутренних органов или электростимуляцию нервов. Препараты вводили интратекально на уровне Th 8-9 через тонкий силиконовый катетер, продвинутый под оболочки спинного мозга через отверстие в атланта-окципитальной мембране.

В результате исследования установлено, что афферентные волокна кожи и мышц вовлечены в реализацию симпатингибирующих рефлекторных реакций на уровне спинного мозга, ограничивающих развитие болевых висцеральных реакций. Получены доказательства того, что глутамат- и NO-ергические нейрхимические процессы вовлечены в формирование проноцицептивных реакций, в то время как ГАМК- и глицинергические предопределяют симпатингибирующие эффекты на спинальном уровне. Подтверждением указанных выводов могут служить следующие данные.

В опытах установлено, что реакции физических эфферентных симпатических волокон в ветвях брюшного аортального сплетения, вызываемые стимуляцией афферентных проводников группы С тонкой кишки, кожи и совместным Аβγ, В и С-афферентов мышц задней конечности, характеризуются длительным последствием, вариативным латентным периодом, отражая активацию фоново неак-

тивных эфферентных симпатических нейронов. Электростимуляция соматических А $\delta$ , В и С афферентных проводников на фоне раздражения висцеральных сопровождается угнетением фазической, но не тонической симпатической эфферентной импульсации, что свидетельствует об активации симпатоингибирующих систем в данных методических условиях. Фармакологический анализ дал основания утверждать, что монооксид азота вовлечен в процессы формирования как тонической, так и рефлекторно вызванной импульсации эфферентных волокон брюшного аортального сплетения крысы. Ингибитор NO синтазы L-NAME, введенный интратекально (20-60 мкг в 0,1 мл), снижал частоту тонической (от 27,0 $\pm$ 3,2 до 17,5 имп./с  $\pm$  1,1 имп./с; P<0,001) и рефлекторно вызванной активности (от 48,6 $\pm$ 3,2 до 32,8 имп./с  $\pm$  5,8 имп./с при активации кожных и от 67,6 $\pm$ 5,7 до 17,3 имп./с  $\pm$  2,7 имп./с; P<0,001 – брыжеечных афферентных волокон). Субстрат NO синтазы L-аргинин (80 мкг/0,2 мл) провоцировал симпатоактивирующий эффект (по частоте импульсации тонической от 25,1 $\pm$ 2,9 до 32,3 имп./с  $\pm$  2,3 имп./с, P<0,01, и фазической от 67,6 $\pm$ 5,7 до 82,8 имп./с  $\pm$  3,2 имп./с, в ответ на стимуляцию чувствительных волокон брыжеечного нерва и от 48,6 $\pm$ 3,2 до 59,8 имп./с  $\pm$  3,1 имп./с, – подкожного нерва бедра). В свою очередь, тоническая активность эфферентных волокон брюшного аортального сплетения дозозависимо (10<sup>-6</sup>–10<sup>-3</sup> моль/л) потенцировалась интратекальным введением L-глутамата натрия в дозе (от 23,9 $\pm$ 1,8 до 34,1 имп./с  $\pm$  2,8 имп./с при введении 10<sup>-4</sup> моль/л) на фоне положительного хронотропного эффекта (от 352 $\pm$ 11 до 404 систол./мин  $\pm$  10 систол./мин). Действие тормозных аминокислот глицина и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (2 · 10<sup>-3</sup> моль/л, объем 0,02 мл) в ликворе спинного мозга проявлялось в ингибировании тонической и вызванной активности эфферентных волокон в составе

нервов брюшного аортального сплетения.

Реализация моносинаптического Н-рефлекса при кондиционирующем раздражении афферентных волокон брыжеечного и большеберцового нерва характеризовалось снижением, а подкожного нерва бедра – его потенцированием. Интратекальное действие тормозных аминокислот уменьшало рефлекторные эффекты, а глутамата – их усиливало. При этом введение в спинномозговой ликвор ингибиторов синтазы NO (L-NAME, L-NNA) и L-аргинина снижало (на 30–50%) амплитуду Н-ответов, вызываемых отдельно и при обуславливающей стимуляции висцеральных и соматических афферентных волокон. Полученные данные свидетельствуют об участии монооксида азота в модуляции возбудимости мотонейронов, в том числе при осуществлении висцеросоматических рефлексов.

Как выявлено после анализа результатов следующих серий опытов, NO эффективно влиял на протекание рефлекторных реакций, реализуемых волокнами брыжеечных нервов. Действие предшественника NO L-аргинина в ликворе заключается в обратимом, дозозависимом (10<sup>-6</sup>–10<sup>-4</sup> моль/л) ингибировании тонической импульсации симпатических эфферентных волокон в составе краниального брыжеечного нерва, адресующихся к регуляции электрической и моторной активности кишки. Интратекальное введение ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинина (L-NAME, 60 мкг, в 0,1 мл искусственного ликвора) угнетает тоническую эфферентную импульсацию в брыжеечных эфферентных волокнах (от 34,2 $\pm$ 3,5 до 23,4 имп./с  $\pm$  2,3 имп./с, P<0,05). Введение в ликворноспинную систему спинного мозга донора NO нитропруссид натрия (10<sup>-6</sup>–10<sup>-3</sup> моль/л) и L-глутамата натрия дозозависимо (10<sup>-6</sup>–10<sup>-4</sup> моль/л) воспроизводит симпатоактивирующий эффект.

Напротив, инфузия в спинномозговой ликвор ингибитора синтазы NO L-NAME

(20 мкг/0,1 мл) отменяло угнетение сократительной активности кишки при растяжении петли тонкой кишки (симпатический тормозной кишечно-кишечный рефлекс). Введение в полость кишки донора NO нитропруссид натрия, его предшественника L-аргинина и органического нитрата нитроглицерина приводило к ингибированию спонтанной электрической активности гладких мышц тонкой кишки, но не препятствовало реализации тормозного кишечно-кишечного рефлекса. Электростимуляция кишечного нерва на фоне внутрипросветного введения L-NAME (20 мг/мл) не оказывала тормозного действия на потенциалы кишечника. Интратекальное введение  $\gamma$ -аминомасляной кислоты дозозависимо ингибировало тоническую и фазическую активность эфферентных волокон брыжеечного нерва. Действие глицина в ликворе спинного мозга проявлялось в дозозависимом снижении частоты тонической импульсации брыжеечного нерва. Эффект фенильного производного ГАМК – фенибута (РУП Белмедпрепараты, 0,15 и 15 мкг/0,1 мл), введенного под оболочки спинного мозга, заключался в отмене рефлекторно вызванной ноцицептивным стимулом реакции симпатических эфферентных волокон в брыжеечном нерве.

В экспериментах также получены результаты, подтверждающие зависимость активности сенсорных глюкорцепторов эфферентных окончаний блуждающего нерва от наличия глюкозы во внутренней среде организма (крови и ликворе) и существование специфического симпатизирующего спинального рефлекторного механизма, снижающего уровень активности эфферентных волокон вагуса.

Установлено, что эмоциональный и тепловой стресс, сопровождаемый активацией эфферентного звена симпатической нервной системы, повышая афферентную сигнализацию в иннервирующих двенадцатиперстную кишку волокна блуждающего нерва и усиление их реакции на действие глюкозы. Получены доказательства того, что уровень текущей афферентной сигнализации в блуждающем нерве, вызываемой активацией глюкорцепторов, обусловлен совместным всасыванием и действием глюкозы и натрия на чувствительные окончания. Ингибирование всасывания сахаров в кишке флоридином (2,5 мг/0,5 мл, внутрипросветно) оказывало тормозное влияние на активность сенсорных хемо- и механорецепторов кишки. Получены свидетельства того, что содержание продукции монооксида азота служит лимитирующим фактором для осуществления хемо- и механорецепции афферентными окончаниями блуждающего нерва в кишке. Кроме того, выявлено, что тормозные аминокислоты глицин и ГАМК (10 мг/0,5 мл) при их совместном всасывании с глюкозой десенситизируют механо- и хеморецепторы кишки, в то время как глутамат натрия потенцирует действие глюкозы и хлорида натрия на уровне сенсорных рецепторов.

На основании полученных результатов предлагается концепция, согласно которой торможение вегетативного эффекта висцеральной боли может вызываться возбуждением соматических афферентных проводников кожи, а также использованием препаратов, созданных на основе тормозных аминокислот, например глицина или фенибута.