



Возрастное развитие соматостатинергических нейронов симпатических превертебральных узлов

А.И. Емануйлов, В.В. Порсева, А.В. Павлов, П.М. Маслюков✉

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия

Аннотация

Цель. Определить содержание нейронов, экспрессирующих соматостатин (SST), и его колокализацию с тирозингидроксилазой (ТН) и нейропептидом Y (NPY) в краниальном шейном ганглии (КШГ) и солнечном сплетении крысы.

Материалы и методы. Работа выполнена на 30 белых крысах-самцах линии Wistar шести возрастных групп (по 5 крыс в каждой): новорожденные, 10-, 20-, 30-, 60-суточные, 24-месячные. Срезы ганглиев инкубировали с первичными антителами к SST, NPY, ТН и вторичными, конъюгированными с флуорохромами. Определяли долю иммунореактивных (IR) нейронов с видимым ядрышком и с флуоресценцией, превышающей фоновое свечение, по отношению к общему числу нейронов, а также среднюю площадь сечения с помощью программы Image J (NIH, США).

Результаты. SST-IR нейроны отсутствовали в КШГ. Иммунореактивный материал обнаруживался в области тел большинства нейронов солнечного сплетения в виде гранул для SST и NPY и располагался относительно гомогенно для ТН. Доля SST-IR нейронов составляла 33% у новорожденных, увеличивалась в два раза в первый месяц жизни и далее оставалась постоянной (70–73%). Не установлено статистически значимых различий по долям SST-IR нейронов между краниальным брыжеечным ганглием (КБГ) и чревным ганглием (ЧГ) во всех возрастных группах. С момента рождения и до 60 суток жизни средняя площадь сечения SST-IR нейронов в ЧГ и КБГ увеличивалась в 3,4–3,9 раза и далее не менялась до 24 мес. С 20-х суток жизни средняя площадь сечения SST-IR нейронов в ЧГ была статистически значимо выше, чем в КБГ. Все SST-IR нейроны во всех возрастных группах содержали ТН и 90–94% нейронов колокализировали NPY.

Заключение. Содержание SST-IR нейронов в различных симпатических узлах гетерохронно: они отсутствуют в КШГ, а их доля и площадь в солнечном сплетении в раннем постнатальном онтогенезе увеличивается. Это может быть связано с особенностями иннервируемых органов-мишеней.

Ключевые слова: соматостатин; колокализация соматостатина; тирозингидроксилаза; нейропептид Y; желудочно-кишечный тракт; моторика

Рубрики MeSH:

ГАНГЛИИ СИМПАТИЧЕСКИЕ – МЕТАБОЛИЗМ

ГАНГЛИИ СИМПАТИЧЕСКИЕ – РОСТ И РАЗВИТИЕ

СОМАТОСТАТИН – МЕТАБОЛИЗМ

ИММУНОГИСТОХИМИЯ

Для цитирования: Емануйлов А.И., Порсева В.В., Павлов А.В., Маслюков П.М. Возрастное развитие соматостатинергических нейронов симпатических превертебральных узлов. Сеченовский вестник. 2023; 14(3): 28–36. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.28-36>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Маслюков Петр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия

Тел.: +7 (910) 972-88-61

E-mail: mpm@ysmu.ru

Соответствие принципам этики. Исследование проведено с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей. Все манипуляции с животными проведены в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 58-16.05.2022).

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу.

Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (РНФ), грант 23-25-00141.

Поступила: 26.06.2023

Принята: 03.08.2023

Дата публикации: 28.09.2023

Age-dependent patterns of somatostatinergic neurons in sympathetic paravertebral ganglia

Andrey I. Emanuilov, Valentina V. Porseva, Alexei V. Pavlov, Petr M. Masliukov✉

*Yaroslavl State Medical University
5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia*

Abstract

Aim. We aimed to determine the content of neurons expressing somatostatin (SST) and their colocalization with cells expressing tyrosine hydroxylase (TH) and neuropeptide Y (NPY) in the cranial cervical ganglion (CCG) and celiac plexus in rats.

Material and methods. We used 30 white male Wistar rats of six age groups (5 rats per group): newborn pups, 10-, 20-, 30-, and 60-day-old pups, and 24-month-old pups. We incubated their ganglia sections with primary antibodies against SST, NPY, and TH, as well as with secondary antibodies conjugated with fluorochromes. We evaluated the ratio between immunoreactive (IR) neurons with a visible nucleolus and excessive fluorescence and the total number of neurons, as well as the average cross-sectional area, by ImageJ software (NIH, USA).

Results. SST-IR neurons were not found in the CCG. However, the immunoreaction (as granules) was revealed in most perikaryons at the celiac plexus for SST and NPY with a rather homogeneous distribution for TH. The ratio of ST-IR neurons reached 33% in pups, doubled during the first month of life, and then remained constant (70–73%). No statistically significant differences were found between the ratios of SST-IR neurons of the cranial mesenteric ganglion (CMG) and celiac ganglion (CG) for all age groups. From the moment of birth to 60 days of life, the average cross-sectional area of SST-IR neurons in the CG and CMG increased by 3.4–3.9 times and then did not change until 24 months. From the 20th day of life, the average cross-sectional area of SST-IR neurons in the CG was significantly higher than that in the CMG. All SST-IR neurons in all age groups expressed TH, while 90–94% of neurons expressed NPY.

Conclusions. The content of ST-IR neurons in different sympathetic nodes is not the same: they are absent in the CCG, and their ratio and area in the celiac plexus increase during early postnatal development. This may be due to the peculiarities of innervated target organs.

Keywords: somatostatin; colocalization of somatostatin; tyrosine hydroxylase; neuropeptide Y; gastrointestinal tract; motility

MeSH terms:

GANGLIA, SYMPATHETIC – METABOLISM

GANGLIA, SYMPATHETIC – GROWTH & DEVELOPMENT

SOMATOSTATIN – METABOLISM

IMMUNOHISTOCHEMISTRY

For citation: Emanuilov A.I., Porseva V.V., Pavlov A.V., Masliukov P.M. Age-dependent patterns of somatostatinergic neurons in sympathetic paravertebral ganglia. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(3): 28–36. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.28-36>

CONTACT INFORMATION:

Petr M. Masliukov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Normal Physiology Department, Yaroslavl State Medical University
Address: 5, Revolucionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia
Tel.: +7 (910) 972-88-61
E-mail: mpm@ysmu.ru

Ethics statements. The study complies with the standards of the EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. All manipulations with animals were approved by the Local Bioethics Committee of the Yaroslavl State Medical University, No. 58 of 16.05.2022.

Data availability. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors on reasonable request. Data and statistical methods used in the article were examined by a professional biostatistician on the Sechenov Medical Journal editorial staff.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was supported by RSF, grant 23-25-00141.

Received: 26.06.2023

Accepted: 03.08.2023

Date of publication: 28.09.2023

Список сокращений:

CY3 – indocarbocyanine, индокарбоцианин
 FITC – fluorescein isothiocyanate, флуоресцеин-изо-
 тиоцианат
 IR – immunoreactive, иммунореактивные
 NPY – neuropeptide Y, нейропептид Y
 PBS – phosphate buffered saline, фосфатно-солевой
 буфер

SST – somatostatin, соматостатин
 SSTR – somatostatin receptor, рецептор к соматоста-
 тину
 TH – tyrosine hydroxylase, тирозингидроксилаза
 КБГ – краниальный брыжеечный ганглий
 КШГ – краниальный шейный ганглий
 ЧГ – чревной ганглий

Соматостатин (somatostatin, SST) представляет собой полипептид, относящийся к гормонам и нейропептидам. Существует в двух биологически активных формах: SST-14 и SST-28, которые различаются, соответственно, числом входящих в состав молекулы аминокислот [1]. Физиологические функции опосредованы 5 типами рецепторов к соматостатину: SSTR1–SSTR5 (somatostatin receptor), которые имеют похожую структуру и механизмы передачи сигналов, но отличаются своей клеточной и субклеточной локализацией и способом регуляции [1, 2].

SST прежде всего рассматривается как сильный ингибирующий фактор в эндокринной системе и желудочно-кишечном тракте; влияет на деление клеток, сократимость гладких мышц внутренних органов, обмен питательными веществами. В качестве нейропептида SST оказывает прямое действие на центральную нервную систему и передачу нервных импульсов [1, 3]; также играет роль трофического фактора в развитии нейронов в эмбриогенезе [4]. В недавних исследованиях обнаружено присутствие SST в автономной нервной системе млекопитающих – в части нейронов симпатических узлов [5]. В подавляющем большинстве этих нейронов содержится медиатор норадреналин и фермент его синтеза тирозингидроксилаза (tyrosine hydroxylase,

TH), две трети нейронов содержат нейропептид Y (neuropeptide Y, NPY) [6, 7].

Нейромедиаторный состав симпатических нейронов изменяется в онтогенезе, а также различен по локализации в ганглиях [8–10]. В частности, у крысы в эмбриогенезе на 16 сутки эмбрионального развития наблюдается транзитная экспрессия SST в большинстве симпатических ганглионарных нейронов [10, 11].

Во время эмбрионального развития морской свинки в солнечном сплетении SST-иммунореактивные (immunoreactive, IR) нейроны появляются позже, чем NPY-IR, причем большинство (75%) SST-IR нейронов на поздних эмбриональных стадиях продолжают экспрессировать NPY, что в неонатальном периоде наблюдается редко (<2%) [8, 12].

После рождения у мыши в превертебральных узлах выявляется малое число SST-IR нейронов [13]. тогда как у морской свинки их количество в превертебральных узлах солнечного сплетения достигает 25%, а у свиней 12–15%, в отличие от паравертебральных узлов [14, 15]. Так, в паравертебральном звездчатом ганглии крысы самая высокая доля нейронов, содержащих SST, наблюдается у новорожденных (7% от общего числа нейронов), позже количество SST-IR нейронов снижается

до 4% и остается постоянным, начиная с 10 дней жизни [9].

В литературных источниках отсутствуют данные о постнатальных изменениях состава нейромедиаторов в других симпатических узлах, в частности паравертебральном краниальном шейном ганглии (КШГ), а также в солнечном сплетении: превертебральных чревных ганглиях (ЧГ) и краниальном брыжеечном ганглии (КБГ).

Целью исследования является определение содержания SST-IR нейронов в КШГ и солнечном сплетении крысы в постнатальном онтогенезе, а также колокализации соматостатина с другими нейротрансмиттерами, включая фермент синтеза катехоламинов TH и NPY.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 30 белых крысах-самцах линии Wistar следующих шести возрастных групп (по 5 крыс в каждой): новорожденные, 10-, 20-, 30-, 60-суточные, 24-месячные.

Животных выводили из эксперимента путем инъекции летальной дозы уретана (3 г/кг, внутривенно). Далее проводилась транскардиальная перфузия раствором стандартного фосфатно-солевого буфера (phosphate buffered saline, PBS) 0,01 М, pH 7,4 (ООО «БиолоТ», РФ) объемом от 20 до 500 мл в зависимости от возраста, а затем таким же объемом фиксирующей смеси 4% раствора параформальдегида (Sigma, США) в PBS. Далее извлекались: КШГ, ганглии солнечного сплетения (правый и левый ЧГ и КБГ) и помещались на 2 часа при комнатной температуре в ту же фиксирующую смесь, в которой проводили перфузию. Затем ганглии три раза промывались в PBS по 10 минут с интервалом в 5 минут и перемещались в 30% раствор сахарозы на PBS на 12 часов при температуре 4 °С. Серии срезов толщиной 12 мкм изготавливали на криостате.

На следующем этапе проводили прединкубацию срезов в течение 30 мин при комнатной температуре в PBS с добавлением 10% ослиной сыворотки (Jackson ImmunoResearch, США), 1% тритона X-100, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 0,05% тимерозола. После этого срезы инкубировали с первичными антителами: козьими против SST, 1:200 (Santa Cruz, sc-7819), овечьими против TH, 1:1000 (Abcam, ab113), кроличьими против NPY, 1:500 (Abcam, ab30914), в течение 24 ч при комнатной температуре. После кратковременной промывки в PBS срезы инкубировали со вторичными антителами в течение 2 ч. Вторичные антитела были конъюгированы с флуорохромами – флуоресцеин изотиоцианатом (fluorescein isothiocyanate, FITC), дающим зеленую флуоресценцию, и индокарбозинином (indocarbocyanine, Cy3), дающим красную флуоресценцию (разведение 1:150, Jackson ImmunoResearch, США).

Окраску клеток всей популяции нейронов проводили зеленым флуоресцентным красителем NeuroTrace™ Green Fluorescent Nissl Stains (Molecular Probes, США) – разведение 1:200. После этого срезы отмывали в PBS и заключали в среду для флуоресцентной микроскопии VectaShield (Vector Laboratories, США). Для исключения неспецифической реакции часть срезов инкубировали без первичных и/или вторичных антител.

Анализ препаратов проводился с использованием программно-аппаратного комплекса, включающего флуоресцентный микроскоп Olympus BX43 (Olympus, Япония) с набором фильтров (модуль зеркал UFBWA – синее возбуждение, фильтр возбуждения BP460-495, барьерный фильтр BA510-550 – зеленая флуоресценция; модуль зеркал U-FGWA – зеленое возбуждение, фильтр возбуждения BP530-550, барьерный фильтр BA575-625 – красная флуоресценция), охлаждаемую CCD камеру Tucsen FL-20 (Xintu Photonics, Китай) и компьютер на базе процессора Intel Core i7 (Intel, США). Получение и последующая обработка изображений проводилась с использованием программы Mosaic, версия 2.1 (Xintu Photonics, Китай).

Полученные мультисканальной флуоресценцией с различными спектрами флуорохромов изображения препаратов комбинировали при помощи программы Paint Shop Pro 7.02 (Jasc Software, Inc., США), при этом накладывали снимки одного и того же поля зрения. Объединенный рисунок отображал зеленый и красный цвета и зоны их перекрытия в виде градиента желто-зеленого цвета.

Для выявления меченых нейронов использовали каждый третий из серийных срезов. Число меченых нейронов определяли на изображениях срезов площадью 0,14 мм², полученных под объективом 20x/0,50. Долю SST-IR нейронов определяли как их отношение к общему количеству нейронов, выявленных с помощью NeuroTrace™ Fluorescent Nissl Stains, которое принимали за 100%. Анализу подлежали нейроны, срез которых прошел через ядро с видимым ядрышком и с флуоресценцией, превышающей фоновое свечение. Число меченых нейронов, а также среднюю площадь сечения SST-IR нейронов определяли с помощью программы Image J (NIH, США). Для определения средней площади сечения при увеличении 200 вручную обводили границы IR клеток. Всего для анализа брали 200 нейронов в каждом ганглии каждой возрастной группы.

Статистическая обработка данных

Проверка на нормальность распределения случайных величин проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий средних величин оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для парных сравнений использовался *t*-критерий Стьюдента,

для множественных межгрупповых сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия принимались как значимые при $p < 0,05$. Для статистического анализа данных использовалась программа Sigma Plot (Systat Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты показали, что иммуномечение к SST и NPY было представлено в виде гранул, заполняющих цитоплазму, в то время как иммунореактивность к TH была относительно гомогенной.

В большинстве нейронов иммунореактивный материал обнаруживался в области тел, тем не менее у отдельных клеток он выявлялся и в области проксимальных дендритов.

Меченые нейроны были распределены по поверхности среза относительно равномерно. Мы не обнаружили количественных различий между левым и правым ЧГ, поэтому далее представлены усредненные данные по обоим узлам.

SST-IR нейроны не обнаруживались в КШГ, но выявлялись в солнечном сплетении. Начиная с периода

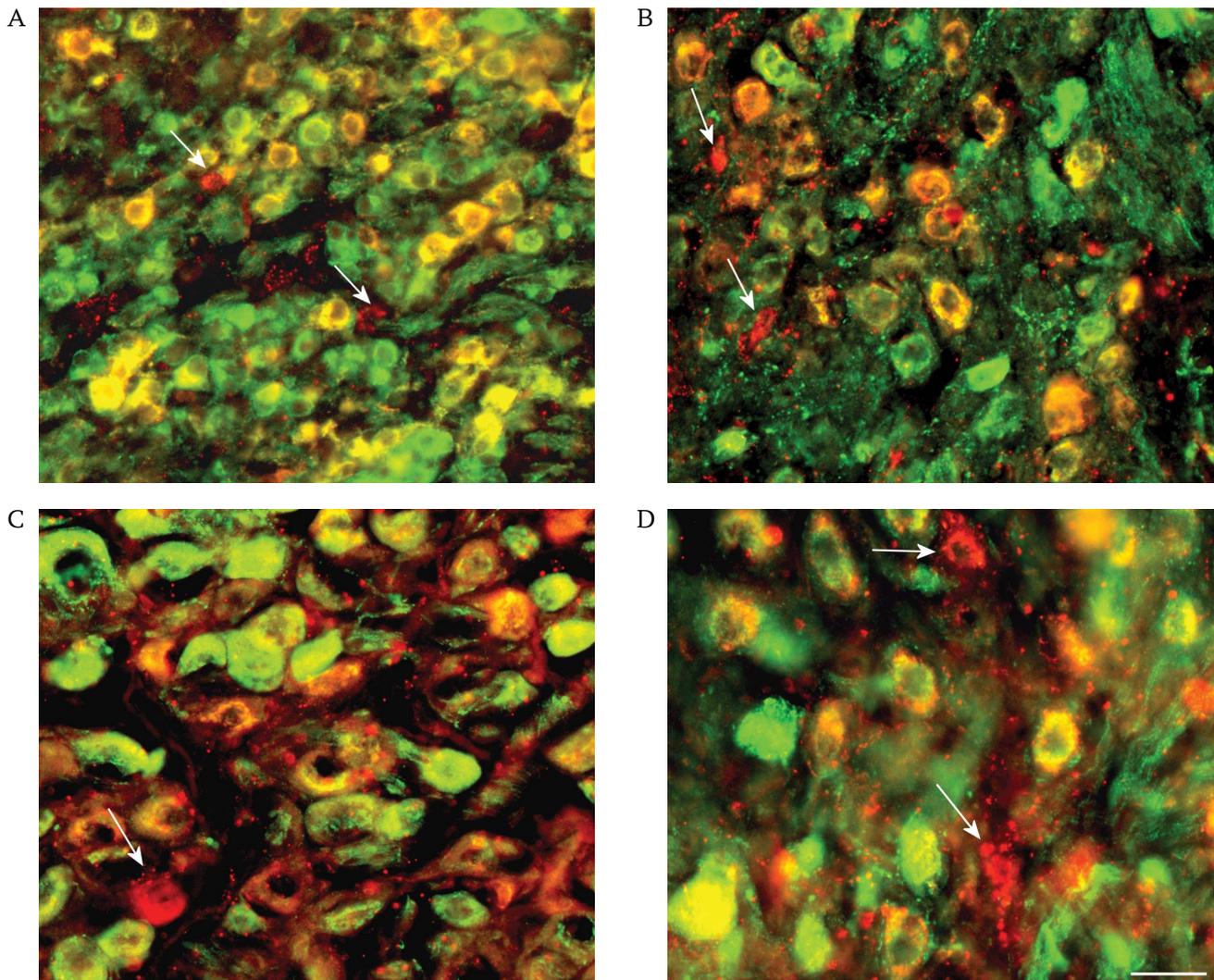


РИС. 1. Содержание в чревном ганглии у крыс разных возрастов нейронов, экспрессирующих соматостатин (красные) и нейропептид Y (зеленые), и их колокализация (желтый цвет).

Микрофото: об. 20, ок. 10. Масштаб: 30 мкм.

Иммунонегативные к нейропептиду Y соматостатинергические нейроны указаны стрелкой. Флуоресценция: флуоресцеин-изотиоцианат и индокарбоцианин.

Возраст крысы: А – новорожденная, В – 10-суточная, С – 60-суточная, D – 24-месячная.

FIG. 1. Content of neurons expressing somatostatin (red) and neuropeptide Y (green) and their colocalization (yellow) in celiac ganglia of rats at different ages.

Microphotograph: ob. 20, oc. 10. Scale: 30 μ m.

Somatostatinergic neurons immunonegative for neuropeptide Y are indicated by arrows. Fluorescence: fluorescein isothiocyanate and indocarbocyanine.

Age of the rat: A – newborn pup, B – 10-day-old, C – 60-day-old, D – 24-month-old.

новорожденности и до 24 мес. часть нейронов и в ЧГ, и в КБГ была SST-IR (рис. 1).

У новорожденных треть нейронов в ЧГ и КБГ была с IR. Доля SST-IR нейронов удваивалась в онтогенезе в обоих узлах в течение первых 30 суток жизни и сохранялась на уровне 70–73% до 24 мес. (табл. 1). Мы не наблюдали значимых различий по долям SST-IR между КБГ и ЧГ в каждой из возрастных групп.

Средняя площадь сечения SST-IR нейронов увеличивалась в ЧГ и КБГ с момента рождения до 60 суток жизни (табл. 2). С 20-х суток жизни у крыс средняя площадь сечения SST-IR нейронов в ЧГ была статистически значимо выше, чем в КБГ.

Во всех возрастных группах, с момента рождения и до 24 мес., все SST-IR нейроны ЧГ и КБГ

колокализовали фермент синтеза катехоламинов TH. При этом, независимо от возраста, подавляющее большинство SST-IR нейронов (90–94%) содержали NPY (рис. 1, 2). Не было обнаружено значимых различий между долями SST-IR нейронов, колокализирующих NPY, в различных возрастных группах (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие SST-IR нейронов в превертебральных ЧГ и КБГ к моменту рождения, при этом в паравертебральном КШГ SST-IR нейроны не обнаружены. Доля SST-IR нейронов в превертебральных узлах у крысы превосходит аналогичный показатель у других млекопитающих, включая мышь, морскую

Таблица 1. Доля соматостатинергических нейронов в симпатических узлах крыс в постнатальном онтогенезе
Table 1. The content of somatostatinergic neurons in postnatal sympathetic ganglia of rats

Возраст / Age	Доля SST-IR нейронов, % / The content of SST-IR neurons, %		Значение p / p value
	Чревный ганглий / Celiac ganglion	Краниальный брыжеечный ганглий / Cranial mesenteric ganglion	
Новорожденный / Newborn pup	34 ± 3,1 ^a	33 ± 3,3 ^a	n.s.
10 суток / 10-day-old	42 ± 2,7 ^a	45 ± 4,1 ^a	n.s.
20 суток / 20-day-old	55 ± 4,9 ^a	53 ± 5,8 ^a	n.s.
30 суток / 30-day-old	70 ± 6,2	72 ± 7,9	n.s.
60 суток / 60-day-old	73 ± 5,9	73 ± 6,2	n.s.
24 месяца / 24-month-old	71 ± 5,6	71 ± 7,1	n.s.

Примечание: доля соматостатинергических нейронов представлена в процентах от общего числа нейронов. Данные по чревному ганглию представлены усредненными значениями по правому и левому узлам.

^ap < 0,05 по сравнению с 60-суточным.

SST-IR – somatostatin immunoreactive, соматостатин иммунореактивные; n.s. – not significant (не значимо).

Note: the content of somatostatinergic neurons is given as a percentage of the total number of neurons. Data for celiac ganglia are presented as average values for right and left nodes.

^ap < 0,05 compared to 60-day-old.

SST-IR – somatostatin immunoreactive; n.s. – not significant.

Таблица 2. Площадь поперечного сечения соматостатинергических нейронов в симпатических узлах крыс разных возрастов

Table 2. Cross-sectional area of somatostatinergic neurons in the sympathetic ganglia of rats at different ages

Возраст / Age	Площадь поперечного сечения SST-IR нейронов, мкм ² / Cross-sectional area of SST-IR neurons, μm ²		Значение p / p value
	Чревный ганглий / Celiac ganglion	Краниальный брыжеечный ганглий / Cranial mesenteric ganglion	
Новорожденный / Newborn pup	172 ± 7,2 ^a	167 ± 8,1 ^a	n.s.
10 суток / 10-day-old	272 ± 10,7 ^a	273 ± 12,6 ^a	n.s.
20 суток / 20-day-old	453 ± 11,2 ^a	382 ± 15,5 ^a	<0,05
30 суток / 30-day-old	574 ± 22,2 ^a	485 ± 19,8 ^a	<0,05
60 суток / 60-day-old	673 ± 33,3	576 ± 21,4	<0,05
24 месяца / 24-month-old	735 ± 34,3	622 ± 38,5	<0,05

Примечание: представлена средняя площадь 200 нейронов. Данные по чревному ганглию представлены усредненными значениями по правому и левому узлам.

^ap < 0,05 по сравнению с 60-суточным.

SST-IR – somatostatin immunoreactive, соматостатин иммунореактивные; n.s. – not significant (не значимо).

Note: represents the average area of 200 neurons. Celiac ganglion data are presented as average values for the right and left nodes.

^ap < 0.05 compared to 60-day-old.

SST-IR – somatostatin immunoreactive; n.s. – not significant.

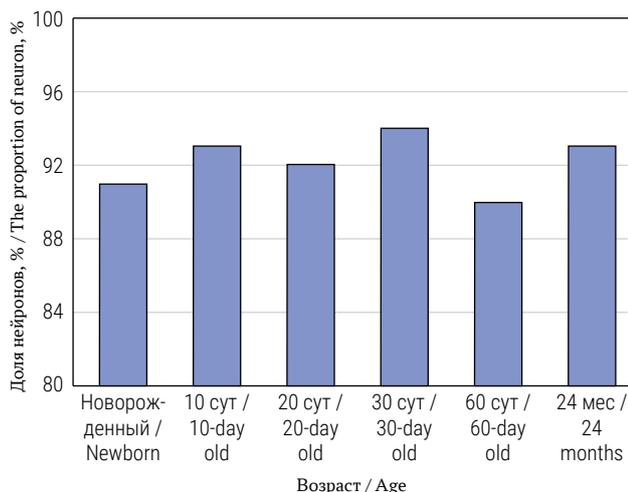


РИС. 2. Процент соматостатинергических (SST) нейронов в чревном ганглии в постнатальном онтогенезе, колокализирующих нейрпептид Y (NPY).

FIG. 2. Percentage of somatostatinergic (SST) neurons of the celiac ganglion colocalizing neuropeptide Y (NPY) in postnatal ontogenesis.

свинку, свинью и человека: у мыши и человека обнаруживались лишь отдельные SST-IR нейроны, а у свиней и морской свинки количество SST-IR нейронов в превертебральных узлах доходит до 12–15 и 25% соответственно [5, 6, 13, 14].

Наши более ранние данные свидетельствуют о том, что у крысы в узлах солнечного сплетения содержится больше SST-IR нейронов по сравнению с другими узлами, включая звездчатый узел [9]. Мы впервые обнаружили, что в онтогенезе крысы в первые 30 суток жизни доля SST-IR нейронов увеличивается в превертебральных симпатических узлах, в частности ЧГ и КБГ. В отличие от этого в паравертебральном звездчатом ганглии крыс наибольшее количество нейронов, содержащих SST, обнаруживалось у новорожденных животных и составляло 7% [9]. В постнатальном онтогенезе в данном узле доля SST-IR нейронов уменьшается в первые 10 суток жизни до 4% [9]. Таким образом, в различных симпатических узлах доля SST-IR нейронов изменяется гетерохронно, что может быть связано с особенностями иннервируемых органов-мишеней. КШГ обеспечивает симпатическую иннервацию головы, звездчатый ганглий – органов грудной полости и шеи, а превертебральные узлы – органов брюшной полости [16, 17]. Ранее нами было показано, что SST-IR нейроны, иннервирующие сердце, выявляются в звездчатом узле только у новорожденных крыс и не наблюдаются у более взрослых [18].

В данной работе мы установили, что доля SST-IR нейронов в превертебральных симпатических узлах крысы начиная с возраста 30 суток далее не изменяется до 2 лет. Согласно литературным данным,

в гипоталамусе доля SST-IR нейронов у возрастных особей (2–2,5 года) этого вида животных также оставалась постоянной [19].

Продемонстрированная в данной работе более высокая средняя площадь сечения SST-IR нейронов в ЧГ по сравнению с КБГ у 20-суточных и более взрослых крыс подтверждает обнаруженные ранее данные о больших размерах NPY-IR нейронов в ЧГ относительно КБГ [8]. Нами установлено, что практически все SST-IR нейроны превертебральных узлов крыс в различные возрастные периоды также содержат TH и NPY. Нейромедиаторы SST и NPY подавляют перистальтику и секрецию в желудочно-кишечном тракте [7]. Предполагается, что NPY-IR нейроны солнечного сплетения, не содержащие SST, являются вазомоторными, а NPY/SST-IR – висцеромоторными [20]. Наибольшее число висцеромоторных волокон направляется к интрамуральным узлам межмышечного сплетения желудочно-кишечного тракта [7].

Экспрессия SST может изменяться при патологии – например, у свиньи при воспалении желудочно-кишечного тракта, включая язвенный колит и химически индуцированное воспаление нисходящей ободочной кишки, увеличивается количество данного пептида в ганглионарных нейронах [21]. Имеются данные о том, что SST подавляет воспалительные реакции в кишечнике путем двунаправленной коммуникации между нейронами и тучными клетками, также модулирует активность лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником [22]. SST стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, при этом ингибирует активность Т-лимфоцитов, пролиферацию гранулоцитов, синтез провоспалительных цитокинов [23]. SST также участвует в соматостатинергической противовоспалительной петле (somatostatinergic anti-inflammatory loop) [24]: когда повреждающие агенты раздражают пептидергические нейроны, это вызывает высвобождение вещества P и/или кальцитонин-ген-родственного пептида (calcitonin gene-related peptide, CGRP). Последние индуцируют локальное нейрогенное воспаление, которое, в свою очередь, вызывает выброс SST из тех же нейронов. SST замыкает круг, останавливая высвобождение вышеуказанных нейрпептидов, и ингибирует воспалительные процессы [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В раннем постнатальном онтогенезе крысы в превертебральных узлах наблюдается увеличение доли нейронов, содержащих SST, что важно для становления симпатической иннервации желудочно-кишечного тракта. SST не только тормозит моторику и секрецию, но и оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие в органах пищеварения. Дальнейшие эксперименты

с изучением в различные возрастные периоды состава SST-рецепторов в органах-мишенях позволят уточнить особенности симпатической регуляции

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Емануйлов и В.В. Порсева участвовали в сборе материала, проведении экспериментов и статистической обработке данных. А.В. Павлов и П.М. Маслюков разработали идею и дизайн исследования, а также участвовали в написании рукописи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

пищеварительной системы и разработать возможные пути фармакологической коррекции заболеваний желудочно-кишечного тракта.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Andrey I. Emanuilov and Valentina V. Porseva participated in the collection of material, experiments and statistical data processing. Alexei V. Pavlov and Petr M. Masliukov developed the idea and design of the study, and contributed to the writing of the manuscript. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kumar U., Singh S. Role of somatostatin in the regulation of central and peripheral factors of satiety and obesity. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(7): 2568. <https://doi.org/10.3390/ijms21072568>
- Günther T., Tulipano G., Dournaud P., et al. International union of basic and clinical pharmacology. CV. Somatostatin receptors: structure, function, ligands, and new nomenclature. *Pharmacol Rev.* 2018; 70: 763–835. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015388>
- Ampofo E., Nalbach L., Menger M.D., Laschke M.W. Regulatory mechanisms of somatostatin expression. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11): 4170. <https://doi.org/10.3390/ijms21114170>
- Singh S., Somvanshi R.K., Kumar U. Somatostatin-mediated regulation of retinoic acid-induced differentiation of SH-SY5Y cells: neurotransmitters phenotype characterization. *Biomedicines.* 2022; 10(2): 337. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020337>
- Ernsberger U., Deller T., Rohrer H. The diversity of neuronal phenotypes in rodent and human autonomic ganglia. *Cell Tissue Res.* 2020; 382(2): 201–231. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03279-6>
- Palus K., Bulc M., Czajkowska M., et al. Neurochemical characteristics of calbindin-like immunoreactive coeliac-cranial mesenteric ganglion complex (CCMG) neurons supplying the pre-pyloric region of the porcine stomach. *Tissue Cell.* 2018; 50: 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.12.002>
- Furness J.B., Di Natale M., Hunne B., et al. The identification of neuronal control pathways supplying effector tissues in the stomach. *Cell Tissue Res.* 2020; 382(3): 433–445. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03294-7>
- Masliukov P.M., Emanuilov A.I., Budnik A.F. Sympathetic innervation of the development, maturity, and aging of the gastrointestinal tract. *Anat Rec (Hoboken).* 2022; 306 (9): 2249–2263. <https://doi.org/10.1002/ar.25015>
- Маслюков П.М., Емануйлов А.И., Ноздрачев А.Д. Возрастные изменения нейротрансмиттерного состава нейронов симпатических узлов. *Успехи геронтологии.* 2016; 29(3): 442–453. PMID: 28525692 / Masliukov P.M., Emanuilov A.I., Nozdrachev A.D. Developmental changes of neurotransmitter properties in sympathetic neurons. *Adv. Gerontol.* 2016; 29(3): 442–453 (In Russian). PMID: 28525692
- Ernsberger U., Deller T., Rohrer H. The sympathies of the body: functional organization and neuronal differentiation in the peripheral sympathetic nervous system. *Cell Tissue Res.* 2021. 386(3): 455–475. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03548-y>
- Huang T., Hu J., Wang B., et al. Trk3 controls cholinergic transmitter and Peptide phenotypes in a subset of prenatal sympathetic neurons. *J Neurosci.* 2013; 33(26): 10667–10675. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0192-13.2013>. PMID: 23804090
- Anderson R.L., Morris J.L., Gibbins I.L. Neurochemical differentiation of functionally distinct populations of autonomic neurons. *J Comp Neurol.* 2001. 429(3): 419–435. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20010115\)429:3<419::aid-cne5>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20010115)429:3<419::aid-cne5>3.0.co;2-d). PMID: 11116229
- Kaestner C.L., Smith E.H., Peirce S.G., Hoover D.B. Immunohistochemical analysis of the mouse celiac ganglion: An integrative relay station of the peripheral nervous system. *J Comp Neurol.* 2019; 527(16): 2742–2760. <https://doi.org/10.1002/cne.24705>
- Szurszewski J.H., Linden D.R. Physiology of prevertebral sympathetic ganglia in: physiology of the gastrointestinal tract (Johnson L.R., ed). San Diego: Academic Press, 2012. P 583–627. ISBN 9780123820266. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382026-6.00020-8>
- Furness J.B. Integrated neural and endocrine control of gastrointestinal function. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 891: 159–173. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27592-5_16
- Martinez-Sanchez N., Sweeney O., Sidarta-Oliveira D., et al. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity. *Neuron.* 2022; 110(21): 3597–3626. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.017>
- Li Y.L. Stellate Ganglia and cardiac sympathetic overactivation in heart failure. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(21): 13311. <https://doi.org/10.3390/ijms232113311>
- Емануйлов А.И., Маслюков П.М., Ноздрачев А.Д. Симпатическая иннервация сердца в раннем постнатальном онтогенезе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019; 105(9): 1133–1141. <https://doi.org/10.1134/S086981391909005X> / Emanuilov A.I., Masliukov P.M., Nozdrachev A.D. The heart sympathetic innervation in the early postnatal development. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2019; 105(9): 1133–1141 (In Russian). <https://doi.org/10.1134/S086981391909005X>
- Vishnyakova P.A., Moiseev K.Y., Porseva V.V., et al. Somatostatin-expressing neurons in the tuberal region of rat hypothalamus during aging. *J Evol Biochem Phys* 2021; 57: 1480–1489. <https://doi.org/10.1134/S0022095021060247>
- Lomax A.E., Sharkey K.A., Furness J.B. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22(1): 7–18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01381.x>
- Palus K., Bulc M., Calka J. Changes in somatostatin-like immunoreactivity in the sympathetic neurons projecting to the prepyloric area of the porcine stomach induced by selected pathological conditions. *Biomed Res Int.* 2017; 9037476. <https://doi.org/10.1155/2017/9037476>
- Van Op den Bosch J., Adriaensen D., Van Nassauw L., Timmermans J.P. The role(s) of somatostatin, structurally related peptides and somatostatin receptors in the gastrointestinal tract: a review. *Regul Pept.* 2009; 156(1–3): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2009.04.003>

23. *Gonkowski S., Rytel L.* Somatostatin as an active substance in the mammalian enteric nervous system. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(18): 4461. <https://doi.org/10.3390/ijms20184461>. PMID: 31510021

24. *Ameri P., Ferone D.* Diffuse endocrine system, neuroendocrine tumors and immunity: what's new? *Neuroendocrinology.* 2012; 95(4): 267–276. <https://doi.org/10.1159/000334612>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Емануйлов Андрей Игоревич, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3685-270X>

Порсева Валентина Вячеславовна, д-р мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2814-7656>

Павлов Алексей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-9997>

Маслюков Петр Михайлович✉, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>

Andrey I. Emanuilov, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy Department, Yaroslavl State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3685-270X>

Valentina V. Porseva, Dr. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Pathology Department, Yaroslavl State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2814-7656>

Alexei V. Pavlov, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Histology Department, Yaroslavl State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8227-9997>

Petr M. Masliukov✉, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Normal Physiology Department, Yaroslavl State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6230-5024>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author