

Морфология и реактивные изменения в нервных структурах при химической симпатэктомии

Лиман Марина Геннадьевна

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Ординатор

Аннотация

Нейроциты узловатых ганглиев блуждающего нерва взрослых крыс уже через первые сутки после прекращения введения исмелина достоверно изменяют свои метрические и объемные характеристики в направлении их повышения по отношению к контролю, что связано с набуханием, отечностью перикарионов нервных клеток. О повреждающем влиянии симпатолитиков на афферентные нейроны должны знать и клиницисты, особенно при назначении высоких доз этих препаратов и длительном курсе лечения.

Ключевые слова: симпатолитики, десимпатизация, афферентные структуры

Morphology and reactive changes in nervous structures in chemical sympatectomy

Liman Marina Gennad'evna

Pirogov Russian National Research Medical University

Ordinator

Abstract

Neurocytes of the nodular ganglia of the vagus nerve of adult rats already significantly change their metric and volume characteristics in the direction of their increase in relation to control already in the first day after stopping the introduction of ismelin, which is associated with swelling, swelling of the pericarion of nerve cells. The damaging effect of sympatholytics on afferent neurons should be known to clinicians, especially when prescribing high doses of these drugs and a long course of treatment.

Keywords: sympatholytic, sympathectomy, afferent structures.

Мировая литература за последние годы пополнилась многочисленным материалом о фактах экспериментальной иммунологической и химической симпатэктомии. Выявлены клеточные причины гибели нейроцитов симпатических узлов животных, подвергшихся воздействию различных симпатолитических препаратов. Изучаются органы и ткани такого типа подопытных животных. Это внимание обосновано тем, что

симпатэктомированные животные являются важной моделью для оценки механизма появления ряда патологических состояний у людей (гипо- и гипертонии, стресса, тромбозов, склероза, эректильной дисфункции у мужчин и т.д.). Симпатические двигательные нейроны являются лишь составной частью рефлекторной дуги - главного механизма нейрорегуляции. Как воздействуют симпатолитики на чувствительное звено рефлекторных дуг - ответ на этот вопрос звучит пока что не однозначно. Есть информация о том, что препараты из этой группы не производят выраженного влияния на афферентные нейроны. Но вряд ли эта точка зрения имеет достаточной степени оснований. Эта задача, несмотря на явную значимость, остается исследована поверхностно. В частности, в литературе практически отсутствуют данные о реакции нейронов узлового ганглия блуждающего нерва на симпатолитические препараты. А этот ганглий является важным коллектором чувствительной системы, корректирующий жизненно необходимые функции организма.

Симпатэктомия как экспериментальная модель осуществляется различными методами. Показано, что в итоге появляются непоправимые функциональные и морфологические перемены в организме [1].

В настоящее время в арсенале исследователей есть небольшое количество методов симпатэктомии. Хирургическое устранение большинства симпатических узлов - технически трудный процесс [2], не дающая достигнуть полного результата в связи с тем, что часть симпатических нейронов расположена вне узлов, и, кроме того, в составе симпатических нервов не исключено, что в их структуре могут находиться нервные проводники несимпатической природы, которые неизбежно повредятся при хирургической операции. На текущем этапе преимущественно доверяется химическим и иммунным методам распада симпатической нервной системы. Иммунная симпатэктомия проводится с помощью антител к белку - фактору роста нейронов. Химическая симпатэктомия достигается препаратами (гуанетидин, исмелин октадин, санотензин, 6-гидроксидофамин, резерпин и др.), истощающими наличие катехоламинов в нейронах.

Октадин при введении половозрелым крысам скапливается в тканях и органах, в избытке иннервированных симпатической нервной системой, например, в сердечной мышце, надпочечниках, ткани легких, жировой ткани [3], а также в крупных ганглиях, формирующих этот отдел нервной системы [4]. Накопление октадина происходит за счет транспортного сцепления, поглощающего катехоламины. Уменьшение накопления октадина происходит вместе с сокращением числа везикул в адренергических аксонах [5].

Введение небольших дозировок санотензина (5-10 мг/кг веса тела) взрослым крысам в течение срока до 30 суток не приводит к явным морфологическим преобразованиям в адренергических нейронах [6]. Только использование больших доз санотензина (20-100 мг/кг веса) в сроки более 4 недель приводит к дегенеративным явлениям в симпатических узлах [7]. Точкой воздействия действия санотензина оказываются митохондрии нейронов. Сначала происходит увеличение в размерах митохондрий,

деградация крист и дисперсия матрикса. В нейронах встречается распад эндоплазматического ретикулума, уменьшение числа свободных рибосом, перемещение ядер на окраину тела нервной клетки. Затем наблюдается разрушение органелл цитоплазмы с дальнейшей дегенерацией строения нейрона в целом [8].

Количество нервных клеток в шейных ганглиях у грызунов снижается на 97% по отношению к контролю при использовании октадина ежедневно на протяжении 30 суток в дозировке 20-25 мг/кг веса, либо при использовании октадина в дозе 35 мг/кг веса на протяжении 4,5 недель [9]. Однако, по данным [10], полную симпатэктомию не удавалось произвести даже после 12-недельного введения октадина половозрелым крысам в дозировке 30 мг/кг массы тела животного.

Дегенеративные преобразования в симпатической нервной системе после продолжительного введения симпатолитиков описаны только у грызунов. При использовании санотензина у новорожденных животных в дозе 15-80 мг/кг от 7 до 15 суток выявляются деструктивные явления в симпатических нейронах. Симпатэктомию только что родившихся крысят с использованием гуанетидина как можно лучше хорошо подходит для получения в большом числе крыс с вполне нарушенной симпатической нервной системой [11].

Симпатэктомированные грызуны отличаются высоким процессом развития в симпатических нейронах маркеров старения, в том числе аккумуляцией гранул липофусцина, более показательным падением биосинтеза белка [12] и матричной деятельности [13]. Своя динамика похожих со старческими показателями симпатических нейроцитов симпатэктомированных крыс судя во всему отражает износ компенсационных механизмов нейроцитов [14], прежде всего исчерпанием ими функциональных запасов, что показывает на трансформацию их к постоянной и долгосрочной компенсации на базе гипертрофии нейроцитов в декомпенсацию [15].

Воздействие симпатэктомии на чувствительные микроструктуры: Выявлено, что при оперативной симпатэктомии, повреждаются афферентные структуры. Так, при хирургической экстирпации верхнего шейного узла у крыс, после операции начиная с 3-го дня, в шейных спинномозговых ганглиях установлено уменьшение количества нервных клеток, включающих кальцитонин-ген-родственный пептид. Преобразования имеют возвратный механизм, последующее восстановление количества кальцитонин-ген-родственных иммунореактивных нейроцитов наблюдается к 45 суткам после оперативного вмешательства [16].

Удаление этого симпатического ганглия у кошек приводит к уменьшению Y-иммунореактивных нервных проводников в нижнем альвеолярном нерве [17], уменьшению на 27% количества толстых миелиновых проводников в верхнем гортанном нерве [18]. При хирургическом удалении поясничных спинномозговых ганглиев выявляется уменьшение количества вещества Р-иммунореактивных нервных волокон в

люмбальных кожных нервах [19].

Иммунная десимпатизация беременных грызунов приводила к ярко выявлявшимся преобразованиям в афферентных структурах у новорожденных крысят. Так, использование антител к фактору роста нервной ткани приводит у потомства уменьшение числа чувствительных нервных клеток в поясничных спинномозговых ганглиях на 28,9% [20], изменению размерных параметров нейроцитов в ганглии тройничного нерва, изменению лектиногистохимических характеристик нейроцитов узловатых ганглиев [21]. По сведениям [22] парасимпатические, пуринэргические и чувствительные нервные клетки в следствии хронического использования гуанетидина не повреждаются.

Тем не менее, внутриутробная симпатэктомия приводит у потомства уменьшение количества миелиновых проводников большого калибра в кожно-мышечных нервах [23], уменьшению числа в кожных нервах проводников, имеющих в своем составе кальцитонин-ген-родственный пептид [24], уменьшению численности и изменению метрических параметров нейроцитов узловатого ганглия блуждающего нерва у крысят [25].

Хроническое использование этого препарата, в высоких дозировках, у взрослых крыс приводит к уменьшению числа нейроцитов, имеющих в своем составе вещество P и кальцитонин-ген-родственный пептид, в ганглии тройничного нерва [26], уменьшению численности иммунореактивных терминалей к веществу P и кальцитонин-ген-родственному пептиду в мышечном слое матки [27], уменьшению на 85%, по сравнению с контрольными животными, волокон кальцитонин-ген-родственным пептидом в структуре каудального брыжеечного сплетения [28], уменьшению числа нервных проводников большого диаметра в диафрагмальном нерве [29], мышечных нервах [30], блуждающем нерве [31].

Из вышеприведенного литературного обзора показано, что в настоящее время в литературе есть противоречивые сведения о воздействии на чувствительные структуры химической симпатэктомии. Поэтому представляет важным исследование нейроцитов узловатого ганглия блуждающего нерва при введении симпатолитика исмелина взрослым крысам.

Материал и методы: Все эксперименты были проведены на взрослых крысах линии Вистар массой 150-200 г., 6-ти месячного возраста. Объектом изучения являлись *ganglion nodosum n.vagus (GNV)*. Экспериментальная часть исследования проведена с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Формировалась схема «полной» химической симпатэктомии и выявление изменений в нервных клетках GNV в условиях недостатка симпатической иннервации. Все опыты были поставлены на взрослых крысах (n=25) линии Вистар массой 150-200 г. Грызунам в течении 45 дней внутрибрюшинно вводили препарат «Исмелин» фирмы «Ciba-Geigy» (Базель, Швейцария) в дозе 40 мг/кг. Именно ведение таких высоких доз симпатолитиков приводит к практически полной симпатэктомии, при которой наблюдается гибель 99% симпатических

нейронов. Интактной группе животных вводили физиологический раствор. Животных выводили из опыта на 1-е сутки после прекращения введения препарата. Извлекались GNV и заливались в эпон-аралдитовую смесь по общепринятой методике. Полутонкие срезы готовили на ультрамикротоме LKB-3 (Швеция), окрашивали 1% водным раствором тионина или метиленовой синью. Гистологические препараты подвергали видеоанализу. Использовали видеоанализатор MICROPTIC SL, (company based in Barcelona, Spain). Оценивались следующие параметры нейронов: 1. Diameter of an equivalent circle (DEC) - Диаметр эквивалентного круга - диаметр круга, площадь которого равна площади объекта, измеряется в μkm . 2. Circular Form Factor (CFF) – Круговой фактор формы, равен 1 для круга и уменьшается при отклонении фигуры от круговой формы. Измеряется в относительных единицах. 3. Degree of convexity of the neuron (DCN) - Степень выпуклости - топологический показатель объекта. Равна 1 у абсолютно выпуклых объектов и уменьшается с появлением в контуре вогнутостей, вычисляется в относительных единицах. Измерения производили в автоматическом или ручном режиме с использованием планшетного дигитайзера. В ряде случаев изображения гистологических препаратов предварительно подвергали специальной компьютерной обработке - пороговой сегментации, дефрагментации, контрастирования и др., для чего был разработан специальный алгоритм. Проведена статистическая обработка первичных числовых данных (использовали тест Колмогорова-Смирнова).

Результаты исследования: При изучении метрических показателей нейроцитов GNV крыс интактной группы выявлено, что средний показатель DEC нервных клеток составляет $X_{\text{cp}}=27,1\pm 0,23 \mu\text{km}$, CFF - $X_{\text{cp}}=0,82\pm 0,008$, DCN $X_{\text{cp}}=0,97\pm 0,004$. Средняя плотность распределения нейроцитов в GNV на 1 мм^2 составляет $X_{\text{cp}}=562\pm 9$ клеток. Изучение расположения нейроцитов по показателю DEC показало, что нервных клеток с размерными референциями менее $10 \mu\text{km}$ и более $35 \mu\text{km}$ в составе GNV нет.

Нервных клеток с показателем DEC $10-15 \mu\text{km}$ составляет 7,3% (наибольшее их число расположено в средней трети GNV - 9,1%, наименьшее в зоне каудального полюса GNV - 3,8%). Нейроцитов с показателем DEC - $15-20 \mu\text{km}$, в средний показатель - 19,8%, их относительная численность меняется ростра-каудально, наибольшее их число расположено в средней трети GNV - 24,8%, наименьшее в зоне каудального полюса GNV - 14,6%. Нейроциты с показателем DEC $20-25 \mu\text{km}$ представляют самую большую субпопуляцию - 33,2%, их наибольшее число находится в области нижнего полюса GNV - 38,4%, наименьшее в месте отхождения возвратного гортанного нерва - 31,1%. Максимальное число нейронов с показателем DEC расположено в зоне каудального полюса GNV - 35,9%, минимальное в середине узла - 22,3%. Среднее число нервных клеток данной метрической группы - 28,1%. Самые большие нейроны с показателем DEC - $30-35 \mu\text{km}$, их составная часть - 12,3% от всего числа нейроцитов, преимущественно расположены в ростральной зоне GNV, их абсолютное и относительное

число изменяется в сторону уменьшения в каудальную сторону.

Параметры нервных клеток GNV на первые сутки после окончания введения исмелина: При исследовании морфологических препаратов выявляются преобразования нейронов GNV. Вещество Ниссля окрашивается в меньшей степени, частички тигроидного вещества нейронов сокращаются в объеме и имеют более блеклую окраску, цвет перикариона делается буроватым, а не голубым, как в интактной группе. В отдельных нейроцитах наблюдается гидропическая дистрофия, характеризующаяся возникновением в перикарионе нейронов небольших каверн, которые не окрашиваются красителем. Возрастает число нейроцитов с диспергированными ядрышками. Ядра клеток соединительно-тканной ткани, главным образом внекапсулярной, отекают, перикарион их оказывается в большей степени базофилен.

Происходят и количественные преобразования в GNV. Достоверно, по отношению к интактным животным достоверно возрастает показатель DEC - $X_{cp}=29,2\pm 0,21$ μm ($p<0,05$). Снижается средняя плотность размещения нейроцитов в GNV на 1 мм^2 до $X_{cp}=465\pm 13$ ($p<0,05$). Характеристики формы тел нейронов достоверно не меняются и составляют: CFF - $X_{cp}=0,83\pm 0,004$, DCN - $X_{cp}=0,96\pm 0,003$.

При изучении расположения нейроцитов по параметру DEC в GNV у крыс опытной группы были выявлены субпопуляции очень мелких (показатель DEC менее $10\text{ }\mu\text{m}$) и очень крупных нейроцитов (показатель DEC более $35\text{ }\mu\text{m}$), составляющие 1,8% и 4,8%, соответственно, по отношению к общему количеству нейроцитов. Наибольшее число субпопуляций этих клеток приходилось на зоны формирования возвратного гортанного нерва (2,5% и 6,4%, соответственно), наименьшее - в зоне формирования глоточных ветвей (0,8% и 2,1%, соответственно). По отношению к контролю достоверно, в 1,51 раза уменьшается относительное число нейроцитов с DEC $10-15\text{ }\mu\text{m}$ ($p<0,05$). Их среднее количество составляет 4,1%, максимальная величина совпадает с зоной образования глоточных ветвей, а наименьшее совпадает с областью формирования возвратного гортанного нерва (7,4% и 2,9%, соответственно). Так же, статистически достоверно ($p<0,05$), по отношению к интактной группе, в 1,66 раза уменьшается число нейроцитов с DEC $15-20\text{ }\mu\text{m}$. Максимальное снижение их отмечено в краниальном полюсе GNV (в 2,3 раза). Среди этой субпопуляции нейроцитов, их наибольшее число выявлялось в средней трети GNV, наименьшее в зоне каудального полюса GNV (17,4% и 7,8%, соответственно). Число нейроцитов с DEC $20-25\text{ }\mu\text{m}$ падает по отношению к интактной группе в среднем в 1,21 раза ($p<0,05$). Равномерное уменьшение числа данной субпопуляции нейронов отмечено во всех изученных зонах, их среднее число составляло 29,2% по отношению к общему количеству нейронов. Относительное количество нервных клеток с DEC $25-30\text{ }\mu\text{m}$, наоборот, нарастает по отношению к интактным животным. Их среднее число равно 32,5%. Субпопуляция крупных нейроцитов с DEC $30-35\text{ }\mu\text{m}$, достоверно растет ($p<0,05$) в 1,61 раза, по отношению к интактной группе.

Самая большая прибыль нейроцитов этой размерной группы выявлена нами в зоне образования глоточных ветвей и каудального полюса GNV.

Как видим, нейроциты GNV взрослых крыс уже через 24 часа после прекращения введения исмелина достоверно меняют свои метрические и объемные значения по сравнению с группой контрольных животных, в сторону их повышения. Растут показатели CFF и DCN. В итоге относительное содержание и абсолютное число мелких нейронов уменьшается, а средних и крупных повышается. Эти процессы трактуются как отечность, набухание нейроцитов GNV. Обнаруживаются процессы гидропической дистрофии, фокального хроматолиза, гиперхроматоза ядра нейронов, повышение размеров или диспергирование ядрышек.

Хронология морфологических изменений нейронов узловатых ганглиев после введения животным исмелина, не оставляет сомнения в том, что данный симпатолитик вызывает определенные реактивные изменения в афферентных нейронах. Важно и то, что афферентные нейроны взрослых животных повреждаются исмелином так же, как у новорожденных.

Можно высказать следующие гипотезы о механизме действия исмелина на афферентные нейроны узловатых ганглиев. Не исключено прямое токсическое действие препарата на чувствительные клетки, которые реагируют изменением своих морфометрических констант уже через сутки после окончания введения исмелина взрослым животным. Чувствительные клетки могут страдать в результате нарушения трофики через систему микроциркуляции. Надо иметь в виду и неоднородность гистохимической организации афферентных нейронов, которая объясняет разную чувствительность к исмелину. Известна причастность определенных популяций нейронов или к веществу P, или к кальцитонин-ген-родственному пептиду. Наконец нельзя исключить вторичный характер дистрофии чувствительных нейронов после гибели симпатических эффекторных клеток. В этом случае чувствительные клетки становятся “лишними” и погибают, утратив функциональный контакт с погибшим двигательным симпатическим нейроном, вместе с которым составляют целостную конструкцию рефлекторной дуги. Поскольку явления дистрофических изменений нейронов развертываются в течение длительного времени после введения исмелина, влияние совокупности перечисленных выше факторов исключить нельзя. А возможность включения нейронов узловатых ганглиев в структуру рефлекторных дуг с участием симпатических эффекторных нейронов остается плодотворной гипотезой на данном этапе исследования.

Так или иначе, но каждый из этих факторов исключить нельзя. Включаясь одновременно или последовательно они, в конце концов, завершают цикл дистрофических изменений нейронов узловатых ганглиев. Влияние производных гуанетидина на чувствительные нейроны должны учитываться при трактовке результатов экспериментальных работ, а о повреждающем влиянии симпатолитиков на афферентные нейроны должны знать и клиницисты, особенно при назначении высоких доз этих препаратов и длительном курсе лечения.

Библиографический список

1. Абрамян А., Чумбуридзе И., Штильман М., Андреев Е. Возможности лечения хронической ишемии нижних конечностей в дневном стационаре//Врач. 2018. Т. 29. № 1. С. 71-72.
2. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А., Аракелян В.С. Современное состояние хирургического лечения артериальных гипертензий в России//Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2005. Т. 6. № S5. С. 110.
3. Doner J., Schuli R., Lemeck F. Influence of capsaicin-induced denervation on neurogenic//Naumyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. -1999. -V. 360. -N 6 (Pt 2). -P. 740-743.
4. Jool P. Guanethidine determination in rat simpathetic ganglia following prolonged administration//Acta Pharmacol. 1991. V. 79. No. 4. P. 25.
5. Tomlynson D.R. The effects of guanethidine, bretilin and debrisoquine on the accumulation of noradrenaline in constricted postganlionic simpatheic nerves in vitro//Europ. J. Pharmacol. 2003. V. 31. No. 1. P. 161-170.
6. Nozdrachev A.D., Sabanov V.S., Shilkin V.V., Accuratov E.G., Worobjeva O.B., Obraschikova M.N., Rumjanceva T.A., Filimonov V.J. The changes in the nervous structures under the chemical sympathectomy with guanethidine//Journal of the Autonomic Nervous System. 1998. T. 74. № 2-3. С. 82-85.
7. Аккуратов Е.Г., Ноздрачев А.Д. Нейроморфологический анализ нейронов узлового ганглия крысы, иннервирующих органы пищеварительного тракта//Сенсорные системы. 2003. Т. 17. № 4. С. 307-312.
8. Dovning O.A., Joil P. The effect of guanethidine pretreatment on transmission in the superior cervical ganglion//Acta Pharmacol et Tocsicol. 2003. V. 132. No. 5. P. 369-381.
9. Denas G.E., Bartess T.J. Method for localized, functional sympathetic nervous system denervation of peripheral tissue using guanethidine//J. Neurosci. Methods. 2001. V. 112. No 1. P.21-28.
10. Suzuki N., Hardebo J.E. Galanin-positive nerves of trigeminal origin innervate rat cerebral vessels//Neurosci Lett. 1999. V. 110. No. 1-3. -P. 123-129.
11. Nielsen G.D. Guanethidine induced simpatectomy in the adalt rat. II. Functional effects following chronic administration//Ibid. -1997. -V. 61. -N 3. P. 209-216.
12. Аккуратов Е.Г., Ноздрачев А.Д. Лектиногистохимическая характеристика афферентных нейроцитов каудального узла блуждающего нерва белой крысы на этапах постнатального онтогенеза//Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2003. № 1. С. 61-67.
13. Nozdrachev A.D., Akkuratov E.G. The effect of chemical sympathectomy on the conducting system of the white rat vagus nerve//Doklady Biological Sciences. 2002. T. 385. № 1-6. С. 346-348.
14. Nozdrachev A.D., Akkuratov E.G. Projections of the gastrointestinal tract organs on afferent ganglions of the vagus nerve in rats//Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2003. Т. 89. № 11. С. 1329-

- 1333.
15. Аккуратов Е.Г., Ноздрачев А.Д. Структурно-функциональная характеристика каналов связи системы блуждающего нерва белой крысы при десимпатизации//Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2004. № 2.-С. 35-39.
 16. Bolden D.A., Sterni C., Kriger L. GAP-43 mRNA and calcitonin gene-related peptide mRNA expression in sensory neurons are increased following sympathectomy//Brain. Res. Bull. 2007. V. 142. No. 1. P.39-50.
 17. Youn S.H. Regeneration of periodontal primary afferents of the rat incisor following injury of the inferior alveolar nerve with special reference to neuropeptide Y-like immunoreactive primary afferents//Brain. Res. 2007. V. 852. No. 1-2. P. 161-169.
 18. Меркулов М.В., Голубев И.О., Крупаткин А.И. Влияние симпатэктомии на регенерацию периферических нервов после аутонейропластики у человека//Физиология человека. 2015. Т. 41. № 2. С. 91-97.
 19. Li J.Y., Jahnn R. Synaptotagmin I is present mainly in autonomic and sensory neurons of the rat peripheral nervous system//Neuroscience. 1999. V. 73. No. 3. P. 837-850.
 20. Rich K.M. Role of nerve growth factor in the adult dorsal root ganglia neuron and its response to injury//J. Comp. Neurol. -2004. -V. 280. -N 1. -P. 110-118.
 21. Akkuratov E.G., Nozdrachev A.D. Selective histochemical identification of nerve cell populations using fucose-specific lectins//Biology Bulletin. 2004. T. 31. № 2. С. 164-167.
 22. Johnson E.M. Evaluation of the permanent sympathectomy produced by the administration of guanethidine to adult rats//J. Pharmacol, and Exp. Ther. 2006. V. 266. No. 1. P. 53-61.
 23. Colada M.I., Rio J., Perata E. Neonatal guanethidine sympathectomy suppresses autotomy in spinal and supraspinal monoamine induced by peripheral deafferentation in rats//Pain. 1994. V. 56. No. 1. P. 3-8.
 24. Accili D., Gabelli M.G., Matterazi G., Menhi G. Sialoglycoconjugate expression in acinar cells of rat developing//J. Histochem. 2001. V. 33. No. 6. - P. 355-361.
 25. Nozdrachev A.D., Akkuratov E.G., Fateev M.M. The distribution pattern of galactose-specific lectin receptors in sensory ganglia of mature white rats//Doklady Biological Sciences. 2002. T. 386. № 1-6. С. 445-447.
 26. Родионов И.М., Ярыгин В.Н., Мухаммедов А.А. Иммунологическая и химическая десимпатизация. М.: Наука, 1988. 152 с.
 27. Braer M.M., Lincoln J.A., Miler P., Blundel D., Pasaro M.A., Coraco A., Bumstock G. Plasticity of autonomic nerves: differential effects of long-term guanethidine sympathectomy on the sensory innervation//Int. J. Dev. Neurosci. -1994. V. 12. No. 6. P.579-586.
 28. Takaki M. Possible involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in noncholinergic non adrenergic relaxation induced by mesenteric nerve stimulation in guinea pig ileum//Brain Res. -1989. -V. 478. -N 1. -P.199-203.
 29. Фуканова О.А., Румянцев Т.А. Морфологические характеристики NADPH-

- D-позитивных нейронов интрамуральных узлов прямой кишки крыс разного возраста в норме и при химической десимпатизации//Успехи современной науки. 2017. Т. 6. № 12. С. 163-166.
- 30.Исаева И.А. Строение и развитие проводникового аппарата мышечно-кожного нерва в норме и при дефиците симпатической иннервации: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 1991. 23 с.
- 31.Akkuratov E.G. Parameters of neurocytes in vagal caudal ganglia innervating various organs of the gastrointestinal tract in rats//Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2003. Т. 136. № 5. С. 438-440.