

## СЕРТОНИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ УСИЛИВАЮТ ВАГУСНЫЕ МОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В острых опытах на 29 кроликах регистрировали механическую активность желудка, двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки. В экспериментах раздражали периферический отрезок блуждающего нерва у интактных животных и на фоне продолжающегося действия серотонина адипината. Установили, что серотонин усиливает моторные вагусные реакции, увеличивая как их выраженность, а в отдельных случаях и продолжительность. Сделали вывод о функциональном взаимодействии серотонинореактивных структур, регулирующих моторику желудочно-кишечного тракта с парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

**Ключевые слова:** серотонинореактивные структуры, желудок, двенадцатиперстная кишка, восходящая ободочная кишка, блуждающий нерв.

Серотонин является одним из значительных факторов регуляции различных функций желудочно-кишечного тракта, его эффекты на моторику стали известны задолго до выявления участия серотонина в деятельности ЦНС [3]. Источниками серотонина в кишечнике служат как энтерохромафинные клетки, так и нейроны энтеральной нервной системы, что убедительно показано рядом авторов [3,5]. Серотонин участвует во многих процессах, его присутствие необходимо для нормальной пролиферации и функционирования интерстициальных клеток Кахаля, определяющих электрический ритм сократительной активности кишки [7]. В клинической практике серотонин и его агонисты в последнее время находят широкое применение [1, 3], что повышает актуальность проведенного нами исследования.

Целью настоящей работы было изучение взаимодействия серотонинореактивных структур, регулирующих сокращения органов желудочно-кишечного тракта с парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

### Материалы и методы

Исследование провели в 6 сериях на половозрелых кроликах породы Шиншилла, обоюго пола, массой тела 2500-3000 г, общим количеством 29 шт., полученных из питомника "Филиал Андреевка" РЦБМТ РАМН. Опыты проводили натощак, последний прием пищи осуществлялся за 12 часов до эксперимента. В день опыта, в виварии животных вводили в состояние хирургической стадии наркоза (небутал 60 мг/кг в/м), после чего животных в транспортном вольере доставляли в лабораторию

и помещали на операционный стол. При выполнении различных оперативных манипуляций, животные не испытывали болевых или иных неприятных ощущений. В течение опытов, средняя продолжительность которых составляла 2,5 часа, наркоз был достаточным и протекал без выраженных осложнений. Контроль деятельности сердца в опыте осуществляли регистрацией ЭКГ во втором стандартном отведении.

Препаровку начинали с трахеостомии, интубации трахеи и перевода животных на ИВЛ. Выделяли и максимально близко к нижней челюсти пересекали блуждающие нервы, на рану шеи накладывали окклюзионный покров для предотвращения высыхания тканей. Дистальный конец правого блуждающего нерва раздражали в ходе опытов прямоугольными импульсами 10 Гц, 1,5 мс 0,1, 0,3, 0,5 мА вначале у интактных животных, а затем у этих же особей на фоне действия раствора серотонина адипината (ЗАО Лорр, Россия) в дозе 0,1 мг/кг. В краевую вену уха устанавливали катетер, предназначенный для введения серотонина и физиологического раствора, используемого в качестве контроля. Инфузию осуществляли в течение 30 с, объем составлял 1 мл.

О сократительной активности желудка и кишечника судили по показателям внутриполостного давления.

Для налаживания записи этих показателей брюшную полость вскрывали срединным лапаротомным разрезом. В полость желудка, двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки через точечный разрез в каудальном направлении вводили миниатюрные катетеры с бал-

лончиком из латексной резины на конце, катетеры фиксировали к стенке кисетным швом, баллончик заполняли стандартным объемом (2,5 мл) теплой (37 °С) дистиллированной воды, напряжения стенок баллончика и деформаций при этом не возникало. Катетеры соединяли с манометрическим датчиком серии DC ASDXAVX001PG7A5 0–50 мм вод.ст. (Honeywell, США).

Сигналы от датчиков давления и ЭКГ поступали на два канала компьютерной установки на базе MacLab 8e (Adinstruments, Австралия), где с помощью программы Chart 4.2.3 вели регистрацию.

Исследование моторики начинали не ранее чем через 45 мин. после закрытия раны брюшной полости, что обеспечивало стабилизацию деятельности органов.

Моторные реакции пищеварительной трубки в экспериментах исследовали по следующей схеме: вначале у интактных животных (группа I) изучали реакции на раздражение блуждающего нерва стимулами различной силы, затем, этим же животным вводили раствор серотонина адипината (0,1 мг/кг), а спустя пять минут после завершения реакций вновь изучали ответы на раздражения блуждающего нерва (II группа животных) (см. таблицу 1).

Статобработку начинали с проверки нормальности распределения признаков по критерию Колмогорова-Смирнова, степень достовер-

ности оценивали с помощью Т-теста Стьюдента в зависимой и независимой выборках. Критическое значение уровня значимости, принималось равным 5% ( $p < 0,05$ ). Для вычислений использовали бесплатную компьютерную программу Plainstat для MacOS X.

### Результаты исследования и их обсуждение

На первом (контрольном) этапе у животных I группы исследовали 261 реакции желудка, двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки. У всех особей зарегистрировали стимуляторные ответы (см. таблицу 2).

Средняя продолжительность реакций по результатам всех раздражений на желудке составила  $58,02 \pm 7,9$  с, на двенадцатиперстной кишке –  $66,54 \pm 10,32$  с, на восходящей ободочной кишке  $61,14 \pm 7,45$  с.

После выполнения контрольных раздражений, животным вводили раствор серотонина адипината (0,1 мг/кг). На двенадцатиперстной кишке у 23 животных инфузия сопровождалась стимуляторными реакциями: гидростатическое давление в полости кишки возрастало с  $2,68 \pm 0,9$  до  $29,24 \pm 5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), продолжительность реакций составила  $94,7 \pm 34,9$  с. На восходящей ободочной кишке у всех 29 особей отмечали усиление моторики: гидростатическое давление в полости кишки возрастало с  $2,93 \pm 0,78$  до  $9,11 \pm 1,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), продол-

Таблица 1. Характеристика экспериментальных групп, в которых проводилось изучение реакций двенадцатиперстной кишки в ответ на раздражение блуждающего нерва

Наименование группы	Используемые фармакологические агенты	Число особей	Число раздражений блуждающего нерва (мА)		
			0,1	0,3	0,5
I (Контрольная)	Наркоз – нембутал (60 мг/кг)	29	по 29 для каждого параметра раздражения		
II (Опытная)	Наркоз – нембутал (60 мг/кг), серотонин адипинат (0,1 мг/кг)	29	по 29 для каждого параметра раздражения		

Таблица 2. Моторные реакции желудка и кишечника на раздражение блуждающего нерва у интактных животных ( $M \pm m$ )

Сила раздражающего стимула	I группа					
	Желудок		Двенадцатиперстная кишка		Восходящая ободочная кишка	
	1	2	1	2	1	2
0,1 мА	$3,25 \pm 0,11$	$4,11 \pm 0,13^*$	$2,54 \pm 0,19$	$7,42 \pm 0,63^*$	$2,54 \pm 1,02$	$12,42 \pm 1,18^*$
0,3 мА	$3,25 \pm 0,91$	$12,70 \pm 0,97^*$	$2,44 \pm 0,24$	$10,70 \pm 0,67^*$	$2,44 \pm 0,24$	$15,24 \pm 2,68^*$
0,5 мА	$3,21 \pm 0,60$	$26,73 \pm 2,18^*$	$2,43 \pm 0,23$	$12,70 \pm 1,28^*$	$3,41 \pm 0,9$	$24,70 \pm 3,11^*$

1 – фоновая моторика; 2 – результат раздражения блуждающего нерва

\* – звездочкой помечены реакции с уровнем значимости  $p < 0,05$

жительность реакций составила  $120,7 \pm 23,1$  с. Введение серотонина не оказывало существенного влияния на моторику желудка: внутриполостное давление до введения серотонина составляло  $3,25 \pm 0,45$  мм рт ст., после инфузии  $3,23 \pm 0,45$  мм рт ст.

Спустя 5 минут после введения серотонина и завершения реакций, у животных II (опытной) группы изучили 261 ответа на электрическую стимуляцию блуждающего нерва. Использование аналогичных параметров раздражения, что и у животных I группы во всех случаях сопровождалось стимуляторными реакциями (см. таблицу 3).

Средняя продолжительность стимуляторных реакций по результатам всех раздражений на желудке и восходящей ободочной кишке существенно не отличалась от таковой у интактных животных и составила, соответственно  $59,35 \pm 6,93$  и  $63,12 \pm 4,59$  с ( $p > 0,05$ ). На двенадцатиперстной кишке продолжительность реакций была существенно выше, чем у интактных животных составив  $93,08 \pm 16,2$  с ( $p < 0,05$ ).

Совокупные данные, отражающие относительный прирост внутриполостного давления в различных условиях приведены в таблице 4.

Роль блуждающих нервов как стимуляторов двигательной активности ЖКТ хорошо изучена, материал изложен в фундаментальных руководствах и учебниках [2]. Однако действие

экстраорганных нервов на моторику в конечном итоге определяется состоянием энтеральных нейронов, в частности серотонинергических [3,6]. Используемый нами методический подход позволил выявить новые аспекты в хорошо изученной проблеме взаимодействия холинергических и серотонинергических механизмов в регуляции моторной активности органов желудочно-кишечного тракта.

Раздражение блуждающих нервов у интактных животных, как видно из таблицы 2, вызвало хорошо выраженные стимуляторные реакции, которые подчинялись закону силы. При этом необходимо отметить, что использование стимулов 0,3 и 0,5 мА вызывало выраженные ответы, однако относительные приросты давления отличались незначительно, что можно было истолковать как достижение максимальных значений моторики для данного отдела пищеварительной системы. Однако это предположение не подтвердилось: введение экзогенного серотонина увеличивало моторную активность в 2-3 раза по сравнению с фоном. Экзогенный серотонин реализует свое влияние на моторику комплексно, действуя на гладкие мышцы, энтеральные нейроны, а также клетки Кахаля [7].

У животных II группы на фоне продолжающегося действия серотонина, как видно из табл. 3, абсолютный прирост внутриполостно-

Таблица 3. Моторные реакции желудка и кишечника на раздражение блуждающего нерва на фоне продолжающегося действия серотонина адипината в дозе 0,1 мг/кг ( $M \pm m$ )

Сила раздражающего стимула	II группа					
	Желудок		Двенадцатиперстная кишка		Восходящая ободочная кишка	
	1	2	1	2	1	2
0,1 мА	$3,23 \pm 0,68$	$12,90 \pm 1,47$	$2,52 \pm 0,29$	$12,48 \pm 1,23$	$2,75 \pm 0,40$	$22,36 \pm 3,54$
0,3 мА	$3,54 \pm 0,76$	$19,89 \pm 1,45$	$2,55 \pm 0,31$	$14,85 \pm 1,60$	$2,34 \pm 0,42$	$24,85 \pm 1,34$
0,5 мА	$3,57 \pm 0,26$	$36,63 \pm 3,38$	$2,59 \pm 0,42$	$18,45 \pm 1,50$	$2,24 \pm 0,21$	$33,16 \pm 3,17$

1 – фоновая моторика; 2 – результат раздражения блуждающего нерва

\* – звездочкой помечены реакции с уровнем значимости  $p < 0,05$

Таблица 4. Значения относительного прироста гидростатического давления при раздражении правого блуждающего нерва в различных условиях ( $M \pm m$  в %)\*

Сила раздражающего стимула	I группа			II группа		
	Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Восходящая ободочная кишка	Желудок	Двенадцатиперстная кишка	Восходящая ободочная кишка
0,1 мА	$26,5 \pm 6,1$	$93,02 \pm 62,67$	$289 \pm 43,3$	$299,30 \pm 43,0$	$295,31 \pm 53,48$	$613,09 \pm 78,90$
0,3 мА	$290,7 \pm 31,2$	$209,98 \pm 29,76$	$424,5 \pm 59,8$	$461,20 \pm 99,11$	$381,52 \pm 69,65$	$718,50 \pm 31,60$
0,5 мА	$732,7 \pm 71,3$	$321,67 \pm 50,95$	$462,17 \pm 104,39$	$926,23 \pm 99,30$	$511,63 \pm 69,62$	$1280,35 \pm 78,5$

\*за 100% принимали фоновые значения гидростатического давления

го давления превышал величину фоновых показателей в 4-7 раз, что было выше, чем у животных в I группе. При этом, однако, действие серотонина на желудок и кишечник не нарушало закона силы во всех без исключения случаях: чем интенсивнее стимул, тем более выраженной была амплитуда ответов.

Сравнение приростов гидростатического давления в ответ на электрическую стимуляцию блуждающего нерва у интактных животных и на фоне продолжающегося действия серотонина показало, что серотонин способствовал увеличению данных показателей на желудке и двенадцатиперстной кишке в среднем, в 1,5 раза, а на восходящей ободочной кишке 2,1 раза.

Механизм усиления моторики может объясняться как наличием 5-HT-рецепторов на пресинаптических окончаниях холинергических энтеральных нейронов, облегчающих синаптическую передачу [3], так и вовлечением серотонинергических нейронов в процесс активации гладких мышц стенки двенадцатиперстной кишки [5,7].

Полученные нами данные существенно дополняют представления о синергизме серотонинореактивных структур и различных отделов вегетативной нервной системы [6,2], что

необходимо принимать во внимание при медикаментозной коррекции расстройств моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны и толстой кишки в клинике, в частности, в раннем послеоперационном периоде, когда активно используются средства, обладающие свойствами блокировать холинергические и серотонинергические механизмы регуляции моторики.

#### **Выводы**

1. Парасимпатический отдел ВНС имеет функциональную связь с серотонинореактивными структурами пищеварительного канала, которые оказывают облегчающее действие на вегетативную регуляцию моторики.

2. Введение экзогенного серотонина способствует реализации вагусных эффекторных реакций на моторную активность желудка и кишечника, увеличивая амплитуду сокращений, а на двенадцатиперстной кишке и на продолжительность стимуляторных ответов.

3. Серотонинергические влияния увеличивают возбудимость парасимпатических структур, обеспечивающих усиление моторной активности желудочно-кишечного тракта при раздражении блуждающих нервов.

11.05.2011 г.

#### **Список литературы:**

1. Симоненков А.П., Федоров В.Д. Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных // Хирургия. – 2003. – №3. – С.76–80.
2. Feldman, L. Friedman, L. Brandt Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 9 ed. // Saunders.-2010.-2480P.
3. Gershon MD., Liu M.-T. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders // Neurogastroenterol Motil. – 2007. – V.19 – Suppl 2. – P.19–24.
4. Gershon MD., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // Gastroenterology. – 2007. – V.132. – №1. – P.397–414.
5. Neal KB., Parry L.J., Bornstein J.C. Strain-specific genetics, anatomy and function of enteric neural serotonergic pathways in inbred mice // J Physiol. – 2009. – V.587(Pt 3). – P.567–586.
6. Talley N. Serotonergic neuroenteric modulators // Lancet. – 2001. – V.358. – P.2061–2068.
7. Wouters MM., Farrugia G., Schemann M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves // Neurogastroenterol Motil. – 2007. – V.19 Suppl 2. – P.5–12.

Сведения об авторах:

**Торшин Владимир Иванович**, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Российского университета дружбы народов, доктор биологических наук, профессор 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел. (495)4345266, e-mail: vtorshin@mail.ru

**Свешников Дмитрий Сергеевич**, доцент кафедры нормальной физиологии Российского Государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1, тел. (495)4342511, e-mail: dss@rsmu.ru

**Смирнов Виктор Михайлович**, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Российского Государственного медицинского университета, доктор биологических наук, профессор 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1, тел. (495)4342511, e-mail: vsmirnov1@gmail.com

**Юрасова Инна Анатольевна**, доцент кафедры нормальной физиологии Российского Государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, доцент 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, 1, тел. (495)4342511, e-mail: physiologist@rsmu.ru