

УДК 612.327:612.328:612.89

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.1.73

СВЕШНИКОВ Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов (Москва). Автор 50 научных публикаций, в т. ч. двух монографий

СМИРНОВ Виктор Михайлович, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Москва). Автор 300 научных публикаций, в т. ч. 5 монографий

МЯСНИКОВ Игорь Леонидович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов (Москва). Автор 40 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

ТОРШИН Владимир Иванович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов (Москва). Автор 250 научных публикаций, в т. ч. двух монографий

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ МОТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННЫХ РАЗДРАЖЕНИЕМ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ¹

В острых опытах на собаках, выполненных в условиях хирургической стадии нембуталового наркоза (60 мг/кг, в/м), правосторонней торакотомии и искусственной вентиляции легких, изучен механизм усиления сокращений желудка, возникающих при раздражении правого симпатического ствола в грудной полости, где он не содержит анастомозов с блуждающим нервом. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев раздражение симпатического ствола вызывает не угнетение, а усиление сокращений желудка. Данный феномен подчиняется закону силовых отношений: с увеличением амплитуды стимула возрастает число стимуляторных ответов, достигая 90 % при стимуле 15 В, что может свидетельствовать о количественном преобладании волокон, стимулирующих сокращения желудка, над тормозными структурами адренергической природы. Значительное преобладание числа стимуляторных реакций над тормозными при сильном раздражении (10–15 В) позволяет говорить о более низкой возбудимости волокон неизвестной природы (они входят в состав симпатического ствола и стимулируют моторику желудка) по сравнению с тормозными адренергическими волокнами. Изучение возможной роли катехоламинов в усилении сокращений желудка показало, что блокада адренергических механизмов не только не устраняет стимуляторного феномена, а, напротив, способствует проявлению стимуляторных реакций. Так, на фоне действия симпатолитиков и адrenoблокаторов происходит как качественное, так и количественное усиление моторики, доля стимуляторных ответов достигает 100 %, прирост гидростатического давления по сравнению с интактными животными возрастает в 2,5–3 раза, что свидетельствует о неучастии катехоламинов в реализации изучаемого эффекта. Установлено, что стимуляторный феномен исчезает лишь во время блокады

¹Работа рекомендована к печати организационным комитетом XVI Всероссийского симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации».

5-НТ_{1,2}- рецепторов гладких мышц лизерголом. Авторы делают вывод о том, что в составе симпатического ствола имеются серотонинергические нервные волокна, которые в определенных условиях наряду с блуждающим нервом усиливают сокращения желудка.

Ключевые слова: моторные реакции желудка, симпатические нервы, симпатическая нервная система, 5-НТ- рецепторы, регуляция.

Еще в середине XIX века Э.Ф.В. Пфлюгер обнаружил, что раздражение большого чревного нерва может вызвать не только торможение, но иногда и усиление сокращений желудка, однако общепринятого представления о механизмах двойного (стимулирующего и тормозного) влияния одного и того же вегетативного нерва на один и тот же орган до сих пор не сложилось [1, 2].

Известно, что симпатическая нервная система участвует в адаптивных реакциях организма при стрессе, что выражается в торможении моторики, хотя не исключаются и разнонаправленные реакции [1]. Нами установлено, что раздражение симпатического ствола вызывает вопреки ожиданиям главным образом не угнетение, а усиление сокращений желудка, что подтверждают реакции до 90 % подопытных животных.

Материалы и методы. Был выполнен 31 острый опыт на животных в условиях хирургической стадии этиминального наркоза (60 мг/кг, в/м). Подготовка к опытам, содержание животных, наркотизация полностью соответствовали этическим нормам. В эксперименте использовались беспородные собаки обоего пола массой 10-15 кг, средний возраст животных составлял 2-5 лет. Все эксперименты поставлены в межпищеварительный период, кормление животных прекращали за 18-20 часов до начала постановки опытов.

Схема каждого опыта была одинаковой: наркотизирование, установка катетера в бедренную вену, трахеостомия с подключением на искусственную вентиляцию легких, торакотомия справа, шейная стволовая двусторонняя ваготомия для исключения рефлекторных влияний, лапаротомия и введение баллона в желудок для регистрации внутриполостного давления, контрольные раздражения блуждающих и симпа-

тических нервов, выявления противоположной реакции желудка в ответ на стимуляцию нерва и, наконец, фармакологический анализ механизмов реализации изучаемого феномена.

О механической деятельности желудка и кишки судили по изменению давления в баллоне, которое регистрировали на полиграфе «П6Ч-01» с помощью блока УПТ, самописца «Н30301-6» и внешнего, высокой чувствительности электронного датчика «ЕМТ-35;0-30 mm Hg». Датчик соединяли неспадающейся трубкой с баллончиком, введенным в полость желудка.

Результаты и обсуждение. Проведено исследование частоты встречаемости стимуляторных реакций желудка при раздражении симпатического ствола. Изучены 155 подобных реакций двигательной активности желудка у 31 животного (у каждого по 5 реакций), выявленных в ответ на раздражение прямоугольными электрическими импульсами различной величины (1, 3, 5, 10, 15 В), одинаковой частоты (20 Гц) и продолжительности (1,5 мс). Продолжительность каждой серии раздражения составляла 30 с. В этой серии анализировали нативные эффекты без применения каких-либо фармакологических препаратов, кроме наркоза. Все ответные реакции разделили на 5 групп в соответствии с параметрами раздражения. В группах наблюдались стимуляторные и тормозные ответы, в ряде случаев реакции отсутствовали (*табл. 1*).

Согласно полученным данным, следует заключить, что описанный ранее феномен симпатического усиления сокращений желудка отнюдь не редкое, а закономерное, легко воспроизводимое явление при раздражении нерва в грудной полости. При этом мы предполагаем, что разная частота встречаемости и степень

Таблица 1

**РЕАКЦИИ ЖЕЛУДКА У СОБАК НА РАЗДРАЖЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА
БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Характер ответа	Амплитуда раздражающих импульсов				
	1 В	3В	5 В	10 В	15 В
Стимуляторный	1 (3,2 %)	5 (16,1 %)	12 (38,7 %)	27 (87,2 %)	28 (90,4 %)
Тормозной	2 (6,4 %)	5 (16,1 %)	8 (25,8 %)	2 (6,4 %)	2 (6,4 %)
Отсутствие реакции	28 (90,4 %)	21 (67,8 %)	11 (35,5 %)	2 (6,4 %)	1 (3,2 %)

Примечание: в таблице представлены число животных и их процент с одинаковым типом реакций от общего числа животных.

выраженности тормозных и стимуляторных ответов зависят от различной возбудимости или неодинакового числа тормозящих адренергических и возбуждающих (предположительно серотонинергических) волокон, входящих в состав симпатического ствола.

Стимуляторный эффект желудка, возникающий при раздражении симпатического ствола, подчиняется закону силы: с увеличением силы стимула возрастает и амплитуда ответов.

Выраженное преобладание числа стимуляторных реакций над тормозными при сильном раздражении (10–15 В) позволяет сделать вывод о более низкой возбудимости волокон неизвестной природы, входящих в состав симпатического ствола и стимулирующих моторику желудка, по сравнению с тормозными адренергическими волокнами, а также о количественном преобладании в составе симпатического ствола стимуляторных волокон над тормозными адренергическими волокнами.

Орнид, как известно, блокирует выброс катехоламинов симпатическими терминалами. Основываясь на этом факте, мы поставили серию экспериментов на 14 животных, в которой

изучили 42 реакции желудка на раздражение симпатического ствола (5, 10, 15 В – 20 Гц, продолжительность каждой серии импульсов – 30 с) до введения орнида и на фоне действия орнида (20 мг/кг). Результаты опытов приведены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, частота встречаемости стимуляторных ответов желудка при раздражении симпатического нерва на фоне блокады выброса катехоламинов не только не уменьшилась, но, напротив, возросла по сравнению с интактными животными – стимуляторный эффект наблюдался у 100 % животных. Обращает на себя внимание полное исчезновение тормозных эффектов при раздражении симпатического нерва на фоне действия орнида, что является следствием фармакологической блокады симпатических окончаний и доказательством неучастия катехоламинов постганглионарных симпатических волокон в реализации изучаемого эффекта. Однако медиаторная природа нервных волокон, усиливающих сокращения желудка, пока неясна, изучение этого вопроса было продолжено в следующей серии опытов.

Таблица 2

**РЕАКЦИИ ЖЕЛУДКА У СОБАК НА РАЗДРАЖЕНИЯ СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА
ДО ВВЕДЕНИЯ И НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ОРНИДА**

Характер ответа	Амплитуда раздражающих импульсов					
	До введения орнида			На фоне действия орнида		
	5 В	10 В	15 В	5 В	10 В	15 В
Стимуляторный	8 (57,1 %)	12 (85,7 %)	13 (92,9 %)	10 (71,4 %)	13 (92,9 %)	14 (100 %)
Тормозной	3 (21,4 %)	1 (7,1 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Отсутствие реакции	3 (21,4 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)	4 (28,6 %)	1 (7,1 %)	0 (0 %)

См. прим. к *табл. 1*.

В экспериментах на 9 собаках изучено 27 реакций желудка на раздражение 5, 10 и 15 В, частотой 20 Гц. Продолжительность каждой стимуляции, как обычно, составляла 30 с. Раздражения начинали через 5-10 минут после внутривенного введения лизергола – блокатора 5-НТ_{1,2}-рецепторов. Исключение влияния симпатической нервной системы на моторику желудка в этих опытах обеспечивали с помощью блокады α -адренорецепторов фентоламином (2 мг/кг) и β -адренорецепторов пропранололом (4 мг/кг).

Контрольные раздражения симпатического ствола у интактных животных импульсами 5 В вызывали усиление сокращений только у 44 %, а 10 и 15 В – у 89 % животных. Такое же раздражение нерва на фоне действия α - и β -адреноблокаторов вызывало стимуляторные реакции у 100 % животных, и степень выраженности их была значительно выше.

При раздражении 5 В, на фоне совместного действия адреноблокаторов и лизергола – блокатора 5НТ_{1,2}-рецепторов, стимуляторные реакции вообще не выявлялись, а при раздражении нерва 10 и 15 В стимуляторный эффект желудка у 7 из 9 животных уменьшился в 4,5 и 1,9 раза соответственно по сравнению с тем, который был до введения лизергола, а у двух животных выключался полностью (табл. 3).

Сравнение величин прироста давления в желудке на раздражение симпатического ствола до и на фоне действия лизергола показало, что эти различия достоверны. Показана типичная реакция желудка (ярко выраженное усиление сокращений) на раздражение симпатического

нерва до введения фармакологических препаратов, которое максимально проявилось при раздражении симпатического нерва в условиях блокады α - и β -адренорецепторов. Такое же раздражение симпатического нерва в условиях дополнительной блокады 5НТ_{1,2}-рецепторов стимуляторным ответом не сопровождалось.

Таким образом, блокада 5НТ_{1,2}-рецепторов желудка лизерголом препятствует выявлению стимуляторных реакций желудка при раздражении симпатического нерва, потому сделан вывод о том, что нервные волокна, с помощью которых усиливаются сокращения желудка при раздражении симпатического ствола, имеют серотонинергическую природу.

Наш вывод о серотонинергической природе стимуляторных реакций желудка подтверждает ряд исследований [3–6]. Авторы указывают, что серотонин участвует в 3 пищеварительных функциях: моторике, секреции, всасывании. Серотонин является фактором паракринной регуляции, высвобождаясь из энтерохромаффинных клеток, он необходим для восстановления клеточных структур и развития кишечника в онтогенезе. Исследователи подчеркивают, что серотонин оказывает воздействие с помощью различных подтипов рецепторов на клетки энтеральной нервной системы, гладких мышц и интерстициальные клетки Кахаля, определяющие ритм сокращений.

При изучении функциональной и морфологической организации вегетативной иннервации желудка [7] показано, что симпатический нерв усиливает вагусные эффекты моторной активности

Таблица 3

**ПРИРОСТ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ПОЛОСТИ ЖЕЛУДКА У СОБАК
В ОТВЕТ НА РАЗДРАЖЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКОГО СТВОЛА
ДО И НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, М±m**

Показатель	Давление, мм рт. ст.		
	До введения адреноблокаторов	На фоне действия адреноблокаторов фентоламина и пропранолола	На фоне совместного действия адреноблокаторов и лизергола
5 В, 20 Гц	+0,48±0,58	+4,75±1,16	+0,3±0,38 (p > 0,05)
10 В, 20 Гц	+2,51±0,62	+7,26±1,57	+1,62±0,48 (p < 0,05)
15 В, 20 Гц	+2,66±0,55	+8,12±1,12	+4,37±1,09 (p < 0,01)

различных отделов желудка. В реализации данного феномена участвуют преганглионарные серотонинергические волокна, передающие возбуждение на ганглионарные серотонинергические нейроны. Кроме того, установлено, что стимуляция блуждающего нерва приводит к дегрануляции серотонинсодержащих ЕС-клеток, обладающих 5-HT_{3,4}-рецепторами.

Заключение. Учитывая описанные другими авторами тесные связи парасимпатической иннервации с серотонинреактивными структурами желудочной стенки, представляют особый интерес новые данные о задействовании

5-HT-рецепторов в механизмах реализации мигрирующего моторного комплекса [8]. Полученные данные позволяют нам выдвинуть гипотезу о значимой роли серотонинреактивных структур стенки желудка в организации голодной моторики, что в перспективе может иметь важное прикладное значение для хирургической клиники при восстановлении моторной функции ЖКТ в послеоперационный период, а также разработке новых схем фармакологической коррекции моторики у больных с широким спектром дискинетических состояний.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Петров В.И., Радыш И.В., Крайушкин С.И. Хронофизиология, хронофармакология и хрономедицина. Волгоград, 2005.
2. Свешников Д.С., Торшин В.И., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Кучук А.В. Значение различных серотонинорецепторов в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта // Патол. физиология и эксперим. терапия. 2014. Т. 58, № 3. С. 45–52.
3. Tharayil V.S., Wouters M.M., Stanich J.E., Roeder J.L., Lei S., Beyder A., Gomez-Pinilla P.J., Gershon M.D., Maroteaux L., Gibbons S.J., Farrugia G. Lack of Serotonin 5-HT_{2B} Receptor Alters Proliferation and Network Volume of Interstitial Cells of Cajal *in vivo* // Neurogastroenterol. Motil. 2010. Vol. 22, № 4. P. 462–469.
4. Okamoto T., Barton M.J., Hennig G.W., Birch G.C., Grainger N., Corrigan R.D., Koh S.D., Sanders K.M., Smith T.K. Extensive Projections of Myenteric Serotonergic Neurons Suggest They Comprise the Central Processing Unit in the Colon // Neurogastroenterol. Motil. 2014. Vol. 26, № 4. P. 556–570.
5. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in the Gastrointestinal Tract // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2013. Vol. 20, № 1. P. 14–21.
6. Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M. 5-HT Receptors on Interstitial Cells of Cajal, Smooth Muscle and Enteric Nerves // Neurogastroenterol. Motil. 2007. Vol. 19, № 2. P. 5–12.
7. Youn Y.H., Choi E.J., Lee Y.H., Oshima T., Miwa H., Park H. The Effects of 5-Hydroxytryptamine_{1a} Receptor Agonist, Buspirone on the Gastric Fundus Accommodation in an Animal Model Using Guinea Pigs // Neurogastroenterol. Motil. 2015. Vol. 27, № 4. P. 532–541.
8. Takahashi T.J. Mechanism of Interdigestive Migrating Motor Complex // Neurogastroenterol. Motil. 2012. Vol. 18, № 3. P. 246–257.

References

1. Agadzhanian N.A., Petrov V.I., Radysh I.V., Krayushkin S.I. *Khronofiziologiya, khronofarmakologiya i khronomeditsina* [Chronophysiology, Chronopharmacology and Chronomedicine]. Volgograd, 2005.
2. Sveshnikov D.S., Torshin V.I., Smirnov V.M., Myasnikov I.L., Kuchuk A.V. Znachenie razlichnykh serotoninoretseptorov v regulyatsii motoriki zheludochno-kishechnogo trakta [The Significance of Various 5-HT Receptors in Gastrointestinal Motility Regulation]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2014, vol. 58, no. 3, pp. 45–52.
3. Tharayil V.S., Wouters M.M., Stanich J.E., Roeder J.L., Lei S., Beyder A., Gomez-Pinilla P.J., Gershon M.D., Maroteaux L., Gibbons S.J., Farrugia G. Lack of Serotonin 5-HT_{2B} Receptor Alters Proliferation and Network Volume of Interstitial Cells of Cajal *in vivo*. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2010, vol. 22, no. 4, pp. 462–469.

4. Okamoto T., Barton M.J., Hennig G.W., Birch G.C., Grainger N., Corrigan R.D., Koh S.D., Sanders K.M., Smith T.K. Extensive Projections of Myenteric Serotonergic Neurons Suggest They Comprise the Central Processing Unit in the Colon. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2014, vol. 26, no. 4, pp. 556–570.

5. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in the Gastrointestinal Tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 14–21.

6. Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M. 5-HT Receptors on Interstitial Cells of Cajal, Smooth Muscle and Enteric Nerves. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2007, vol. 19, no. 2, pp. 5–12.

7. Youn Y.H., Choi E.J., Lee Y.H., Oshima T., Miwa H., Park H. The Effects of 5-Hydroxytryptamine_{1a} Receptor Agonist, Buspirone on the Gastric Fundus Accommodation in an Animal Model Using Guinea Pigs. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2015, vol. 27, no. 4, pp. 532–541.

8. Takahashi T.J. Mechanism of Interdigestive Migrating Motor Complex. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012, vol. 18, no. 3, pp. 246–257.

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.1.73

Sveshnikov Dmitry Sergeevich

Peoples' Friendship University of Russia
8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;
e-mail: dmsveshnikov@gmail.com

Myasnikov Igor Leonidovich

Peoples' Friendship University of Russia
8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;
e-mail: mil@mail.ru

Smirnov Viktor Mikhailovich

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation;
e-mail: vmsmirnov1@gmail.com

Torshin Vladimir Ivanovich

Peoples' Friendship University of Russia
8 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russian Federation;
e-mail: V.I.Torshin@mail.ru

SEROTONINERGIC MECHANISM OF MOTOR RESPONSES OF THE STOMACH CAUSED BY ELECTRICAL STIMULATION OF SYMPATHETIC NERVES

The mechanism of enhancing gastric motility by electrical stimulation of sympathetic nerves was studied in acute experiments on dogs under general Nembutal anaesthesia (60 mg/kg, IM), right-sided thoracotomy, and artificial lung ventilation. The right sympathetic trunk was stimulated in the thoracic cavity, where it does not have vagus nerve branches. Contrary to our expectations, in most cases electrical stimulation of the sympathetic nerves did not cause inhibition but activation of gastric motility. This phenomenon complies with the power law: more stimuli caused more responses, reaching 90 % when 15V stimulus was applied, probably due to predominance of stimulatory fibres in comparison with adrenergic structures. Such a significant predominance of stimulatory responses over inhibitory ones during strong stimulation (10–15V) suggests lower excitability of the fibres of unknown nature (contained in the sympathetic trunk and stimulating gastric motility) compared to inhibitory adrenergic fibres. The research on the possible role of catecholamines in increasing gastric motility showed that blockade of adrenergic mechanisms does not eliminate the excitatory phenomenon but rather enhances

motor responses of the stomach. Injection of sympatholytic and adrenoblocking agents improved both qualitative and quantitative parameters of motility: the share of stimulatory responses reached 100 %, while the hydrostatic pressure increased by the factor of 2.5–3 compared to the intact animals, indicating that catecholamines are not involved in the phenomenon under study. We found that this excitatory phenomenon is only eliminated by the blockade of 5-HT_{1,2} smooth muscle receptors by lysergol. We came to the conclusion that the sympathetic trunk contains serotonergic fibres, which, in concert with the vagus nerve, under certain conditions are able to activate gastric motility.

Keywords: motor responses of the stomach, sympathetic nerves, sympathetic nervous system, 5-HT receptors, regulation.

Контактная информация:

Свешников Дмитрий Сергеевич

адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8;

e-mail: dmsveshnikov@gmail.com

Мясников Игорь Леонидович

адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8;

e-mail: mil@mail.ru

Смирнов Виктор Михайлович

адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

e-mail: vmsmirnov1@gmail.com

Торшин Владимир Иванович

адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8;

e-mail: V.I.Torshin@mail.ru