

На правах рукописи

Свешников Дмитрий Сергеевич

**ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР В РЕГУЛЯЦИИ
МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

03.03.01 – физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

МОСКВА 2011

Работа выполнена на кафедре нормальной физиологии ГБОУ ВПО Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России, Москва.

Научный консультант –

доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор **Смирнов Виктор Михайлович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Ананьев Владимир Николаевич**, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН

доктор медицинских наук, профессор **Симоненков Алексей Павлович**, ФГБУ Института хирургии имени А.В. Вишневского Минздравсоцразвития России.

доктор медицинских наук, профессор **Юматов Евгений Антонович**, ГОУ ВПО Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

Ведущая организация:

Учреждение Российской Академии Наук Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Защита состоится «__» _____ 2012г. в «__» часов на заседании

Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.203.10 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

С текстом диссертации можно ознакомиться в читальном зале (научная библиотека УНИБЦ) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.)

Автореферат размещён на сайте www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «____» _____ 201_ г

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.203.10,
доктор медицинских наук, профессор

Н.В.Ермакова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Вопросы регуляции функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют важное теоретическое и практическое значение, поскольку нарушения нервной регуляции любого отдела ЖКТ может сопровождаться тяжелыми патологическими последствиями. Кроме этого, точное понимание механизмов регуляции моторики необходимо еще и потому, что в современных условиях урбанизации, нарушения экологии, изменения культуры питания и неконтролируемого потребления антибактериальных препаратов, консервантов и антиоксидантов, повсеместное распространение получил дисбактериоз кишечника, приводящий не только к нарушениям со стороны органов ЖКТ, но и к системным поражениям. Возникающее снижение моторики также ведет к ухудшению переваривания содержимого и к интоксикации организма.

Общеизвестно, что парасимпатические (холинергические) нервы стимулируют моторику и секрецию ЖКТ, а симпатические (адренергические) тормозят их (Н. А. Агаджанян, В. М. Смирнов, 2007; А. А. Кромин, 2010; В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько, 1998). Однако обнаружены и противоположные влияния симпатического и парасимпатического нервов. Так, еще в середине XIX в. Пфлюгер (1857, цит. по Богач П.Г., 1974) обнаружил, что раздражение большого чревного нерва может вызвать не только торможение, но иногда и усиление сокращений ЖКТ. Позже это подтвердили и другие авторы (J. Malmegjac et al., 1940; J. Gillespie, B. Mackenna, 1961; Y. Nakazato, et al., 1970; D. Delbro, B. Lisander 1980; E. Bathon, H. Ormsbee, 1980).

В. М. Смирнов и др. (1986), раздражая симпатический ствол (СС), наблюдали ярковыраженные стимуляторные реакции, однако для их анализа использовались неселективные или недостаточно селективные блокаторы 5-HT- рецепторов (дипразин и атропин), вследствие чего вопрос был изучен недостаточно.

Кроме того, с каким типом серотонинорецепторов образуют преганглионарные, а с каким - постганглионарные нервные волокна, автор не изучал, а судил только по имеющимся противоречивым данным литературы (J. Fozard, 1990; E. Zifa, G. Fillion, 1992; S. Watts, D. Cox, 1994; T. Martin, et al., 1994, R. Glennon, 1990, 1992; M. Gershon, 2009). Необходимо подчеркнуть, что свои опыты, перечисленные авторы выполняли на изолированном кишечнике, не связывая полученные результаты с наличием серотонинергических нервов в организме, поскольку об их существовании указанные авторы не подозревали.

Для более глубокого изучения серотонинореактивных структур и подтверждения их наличия в организме необходимо выяснить – оказывает ли экзогенный серотонин такие же эффекты на моторику ЖКТ, как и раздражение серотонинергического нерва. Необходимо знать, выключается ли действие серотонина на ЖКТ теми же блокаторами, которые выключают стимуляторное влияние, оказываемое серотонинергическими волокнами.

Цель исследования – изучение вклада серотонинергических структур в регуляцию моторной деятельности желудка и кишечника.

Задачи исследования:

1. Изучить степень выраженности влияний нервных волокон, усиливающих и тормозящих моторику ЖКТ, при раздражении их в условиях покоя и активной моторики.
2. Исследовать влияние параметров раздражения симпатического нерва на выраженность стимуляторных эффектов.
3. Изучить природу и локализацию серотонинорецепторов, активация которых ведет к усилению сокращений ЖКТ.

4. Оценить выраженность серотонинергических влияний на моторику желудка и кишечника.
5. Выяснить, вызывает ли экзогенный серотонин такие же моторные реакции ЖКТ, как и раздражение серотонинергического нерва.
6. Определить, участвуют ли адрено- и холинергические механизмы в реализации стимуляторного влияния серотонина на моторику.
7. Исследовать роль разных типов нейронных и гладкомышечных серотонинорецепторов в усилении сокращений стенки пищеварительного канала.
8. Определить варианты взаимодействия серотонинергических, холинергических и адренергических структур в регуляции моторной активности ЖКТ.

Научная новизна. Впервые проведено исследование воздействия серотонинергических нервов на регуляцию моторики ЖКТ. Сделан важный шаг в изучении природы, функционального значения и области распространения влияний обнаруженных в симпатическом стволе животных серотонинергических нервных волокон, усиливающих сокращения желудка и кишечника. Ранее, существование этих нервных волокон в симпатическом стволе только предполагалось.

Впервые изучена функциональная организация серотонинергического нерва, усиливающего сокращения желудка и кишечника: проведено исследование различных типов серотонинорецепторов, с помощью которых он реализует стимулирующие влияния на нейроны ЭНС и гладкие мышцы. При этом вначале установили, что экзогенный серотонин вызывает такие же стимуляторные эффекты на ЖКТ, как и раздражение серотонинергического нерва. Показали также, что адренергические и холинергические механизмы ослабляют стимулирующее действие серотонина на моторику. Установили, что иннервирующие желудок преганглионарные серотонинергические волокна образуют синапсы с $5HT_{1,3}$ -рецепторами нейронов вегетативных ганглиев, а постганглионарные – с $5HT_{2,4}$ -рецепторами волокон гладких мышц. Активация $5HT_{2,4}$ -рецепторов гладких мышц желудка ведет к возбуждению миоцитов и усилению сокращений желудка. Установлено, что преганглионарные нейроны двенадцатиперстной кишки имеют $5HT_{1,3,4}$ -рецепторы, а миоциты – $5HT_2$ -рецепторы.

Научно-практическое значение работы.

Научное значение работы заключается в том, что получены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что в организме имеются серотонинореактивные структуры, усиливающие сокращения желудка и кишечника. Согласно нашим новым данным преганглионарные серотонинергические нервные волокна образуют синапсы на нейронах вегетативных ганглиев и гладких мышечных волокон, активация которых вызывает усиление сокращений ЖКТ, что существенно дополняет современные представления о нервном механизме регуляции моторики.

Практическое значение работы: данные нашего исследования позволят существенно пополнить базу фундаментальных знаний о структурно- функциональной организации ВНС, они будут способствовать формулированию общей концепции регуляции моторной активности ЖКТ, а также формированию новых подходов в профилактике и лечении заболеваний органов пищеварительной системы. Эти данные найдут применение в учебных программах фундаментальной подготовки студентов, врачей общей практики, гастроэнтерологов и хирургов, что может эффективно сказаться на показателях здоровья

населения, улучшит качество жизни больных с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта. Наши данные могут использоваться для разработки новых фармакологических препаратов для лечения распространенных нарушений моторной активности органов пищеварительной системы, таких, как «синдром раздраженной кишки». Кроме перечисленного, наша работа вносит существенный вклад в развитии нового направления в медицине- нейрогастроэнтерологии, что повышает значение проведенного нами исследования.

Апробация работы. Материалы исследований регулярно докладывались на конференциях, съездах и симпозиумах: на конференции “Актуальные вопросы гастроэнтерологии” (Томск, 1993), на XXXIII Всемирном Конгрессе физиологов, (Санкт - Петербург, 1997 г.), на XVII съезде физиологов России (Ростов-на-Дону, 1998) на XVIII, XIX XX Съездах физиологического общества им. И.П. Павлова, (2001, 2003, 2007), “Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины” (Москва, РГМУ, 2003), на VI Сибирском физиологическом съезде (Барнаул, 2008г) и на ежегодных гастроэнтерологических неделях (Москва, 1995-2011). Диссертация апробирована на заседании кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, глав «материалы и методы», «результаты собственных исследований», «обсуждение результатов» и библиографического списка. Материалы диссертации изложены на 294 страницах машинописного текста, иллюстрированы 84 рисунками и 43 таблицами. Библиографический список содержит 265 источников, из которых 78 российских и 187 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В обзоре литературы изложены современные представления о функциях структур, обеспечивающих нервную регуляцию моторики желудочно-кишечного тракта. В обзоре изложены представления о механизмах вегетативной регуляции моторики ЖКТ, о физиологических свойствах и механизме сокращения гладкой мышцы, роли интерстициальных клеток Кахаля и их связи с энтеральными нейронами. Приведены также основные положения о механизмах передачи возбуждения в синапсах периферического отдела вегетативной нервной системы. Дано описание биологически активных веществ, усиливающих моторную деятельность желудка и кишечника, при этом большое внимание уделено участию серотонинергических нервных структур, изучаемых в данной диссертационной работе.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования являлись: 72 беспородные собаки, 624 крысы линии Вистар, 36 кроликов породы Шиншилла. Характеристика проведенных экспериментов по сериям приведена в таблице 1.

Таблица 1 Краткая характеристика проведенных экспериментов, включенных в диссертационную работу

Острые опыты на собаках- 8 серий (объект исследования желудок и двенадцатиперстная кишка)

	число животных
- Методическая серия	10
- Раздражение симпатического ствола стимулами различной амплитуды у интактных животных	31
- Раздражение симпатического ствола стимулами 10В различной частоты у интактных животных	12
- Эксперименты с орнидом (20 мг/кг)	13
- Опыты с фентоламином (2 мг/кг) и пропранололом (4 мг/кг)	7
- Опыты с лизерголом (1 мг/кг)	7
- Опыты с промедолом (10 мг/кг)	13
- Опыты с промедолом (2 мг/кг)	5

Хронические опыты на собаках- 8 серий (объект исследования желудок)

	число животных
- Раздражение симпатического ствола стимулами различной амплитуды и частоты у интактных животных без холодовой блокады центрального участка симпатического нерва	15
- Раздражение симпатического ствола стимулами различной силы и частоты у интактных животных в условиях холодовой блокады центрального участка симпатического нерва	15
- Изучение реакций желудка у интактных животных на раздражение различной силы	7
- Изучение реакций желудка у интактных животных на раздражение различной частоты	7
- Опыты с адrenoблокаторами (фентоламин 0,2 мг/кг и пропранолол 0,4 мг/кг)	7
- Изучение влияния ингибитора МАО-А на стимуляторные реакции желудка (хлоргилин 1 мг/кг)	9
- Исследование реакций желудка в условиях сочетанной блокады адренорецепторов и ингибитора МАО	5
- Опыты с закопридом (0,1 мг/кг)	6

Острые опыты на крысах - 13 серий (объект исследования- желудок и двенадцатиперстная кишка)

	число животных
- Исследование влияния различных доз серотонина на моторику желудка и двенадцатиперстной кишки по 3 серии	160
- Исследование возможной роли адрено- и холинергических механизмов в осуществлении действия серотонина	136
- Исследование роли α - и β - адренорецепторов в реализации стимуляторных эффектов серотонина (проксодолол 1 мг/кг)	96
- Исследование роли α -адренорецепторов в реализации стимуляторных эффектов серотонина (доксазозин 1 мг/кг)	32
- Исследование роли β -адренорецепторов в реализации стимуляторных эффектов серотонина (пропранолол 1 мг/кг)	40
- Изучение возможного участия N-холинорецепторов в осуществлении влияния серотонина (пентамин 1 мг/кг)	60
- Эксперименты с М-холиноблокатором бускопаном (1 мг/кг)	52
- Опыты с миансерином (блокатором 5HT _{1D} , 5HT _{2A} , 5HT _{2C} , 5HT ₃ , 5HT ₆ , 5HT ₇ -рецепторов и α -адренорецепторов (1 мг/кг)	36
- Эксперименты с NAS-181 – блокатором 5HT _{1B} -рецепторов (0,1 мг/кг)	28
- Эксперименты с SB 204741 – блокатором 5HT _{2B} -рецепторов (0,1 мг/кг)	36
- Эксперименты с SB 204741 – блокатором 5HT _{2B} -рецепторов (0,05 мг/кг)	16
- Опыты с MDL 72222 – блокатором 5HT ₃ -рецепторов (1 мг/кг)	36
- Опыты с RS 39604 – блокатором 5HT ₄ -рецепторов (0,1 мг/кг)	36

Острые опыты на кроликах- 6 серий (желудок, двенадцатиперстная, восходящая ободочная кишка)

	число животных
- Изучение моторных реакций желудка и кишечника на раздражение блуждающего нерва стимулами различной интенсивности у интактных животных (3 серии по одной для каждого органа)	36
- Изучение моторных реакций желудка и кишечника на раздражение блуждающего нерва стимулами различной интенсивности у на фоне действия серотонина адипината (0,1 мг/кг) (3 серии по одной для каждого органа)	35

Методика проведения опытов на собаках

Опыты проводились в период с 1997 по 2004 гг. в соответствии с действующими на тот момент правилами и инструкциями обращения с лабораторными животными. В эксперименте использовались беспородные собаки обоего пола, массой 12-25 кг, средний

возраст животных составлял 2-5 лет. Все исследования проводили в межпищеварительный период.

Острые эксперименты. Схема каждого опыта, как правило, была одинаковой в подавляющем большинстве серий, а именно: наркотизирование (этаминал натрия 60 мг/кг, внутримышечно, что обеспечивало наркоз в хирургической стадии), трахеостомия с подключением на искусственную вентиляцию легких, шейная стволовая двусторонняя ваготомия для исключения рефлекторных влияний этих нервов, контрольные раздражения блуждающих нервов, установка катетера в бедренную вену, симпатических нервов, налаживание регистрации необходимых для данного опыта показателей, контрольные раздражения нервов с целью проверки обычного (согласно сложившимся представлениям) влияния нервов на исследуемые органы, а также с целью определения их функционального состояния, выявления противоположной реакции желудка или кишки в ответ на стимуляцию нерва и, наконец, фармакологический анализ механизмов реализации изучаемого феномена. Брюшную полость вскрывали срединным разрезом, в операционную рану выводили желудок и двенадцатиперстную кишку. Стенку желудка и кишки вскрывали поперечным разрезом, в зонах с наименьшей васкуляризацией. Размер отверстия не превышал 0,5 см. Баллончик на эластичной трубке вводили в полость в анальном направлении, отверстие ушивали кисетным швом же лигатурой фиксировали и трубку, выходящую из полости желудка и кишки. Производили контроль гемостаза и герметичности шва. Баллончик, , заполняли через трубку 50 мл теплой (38⁰ C) дистиллированной водой, попадание воздуха исключали, деформации стенки органов в месте наложения шва и проекции баллончика не происходило. Трубку выводили наружу, соединяли с датчиком давления и фиксировали в верхнем углу лапаротомной раны. Доступ к симпатическому стволу осуществляли торакотомией в 9-ом межреберьи справа. Отпрепарированный на протяжении 3,5-4 см периферический отрезок правого симпатического ствола (СС) на лигатуре помещали жестко закрепленные раздражающие биполярные вилочковые электроды с межэлектродным расстоянием 2 мм. Контакт электродов с другими органами и тканями полностью исключали. Для предохранения нерва от высыхания торакотомный разрез прикрывали прозрачной полиэтиленовой пленкой. Все фармакологические препараты, используемые в ходе опыта (за исключением наркоза) вводили посредством катетера в бедренную вену.

Раздражение вегетативных нервов. Раздражение СС в грудной полости необходимо для того, чтобы исключить возбуждение парасимпатических волокон вагусного происхождения. Ранее все исследователи (Malmegjac J.,Donnet V.,1940, Gillespie J.E.,Mackenna B.R.,1961, Nakazato Y.,Saito K.,Ohga A.1970, Delbro D.,Lisander B.1980) для этой цели стимулировали чревные или периаортальные нервы в брюшной полости. Однако подобный опыт не является чистым в методическом отношении, так как эти нервы содержат не только симпатические, но и парасимпатические волокна (Богач П.Г.1974, Губкин В.А.1983, Булыгин И.А.и др 1976; Tarnowska C, Teresinska E., Matyja G., 2002, возбуждение которых могло вызвать усиление сокращений желудка и кишечника, особенно в условиях блокады симпатической нервной системы. Раздражения наносили на периферический отрезок симпатического ствола прямоугольными электрическими импульсами, длительностью 1,5 мс различной интенсивности, в зависимости от серии опыта:1-3-5-10-15 В, 20 Гц; 5-10-15 В, 20 Гц, и 10В 1,3,5,7 Гц, с помощью стимулятора ЭСЛ-2. Длительность раздражающей серии во всех экспериментах составляла 30 с. Аналогичные параметры раздражения применяли и для контрольных раздражений правого блуждающего нерва.

Оборудование и материалы

О механической деятельности желудка и кишки судили по изменению давления в баллоне, которое регистрировали на полиграфе "П6Ч01" с помощью блока "УПТ", чернильнопишущего самописца "Н30301-6" и внешнего, высокой чувствительности электронного датчика "ЕМТ-35;0-30 mm Hg." Датчик соединяли неспадающей трубкой из термопластичной пластмассы с наружным и внутренним диаметрами соответственно 2,5 и 2 мм с баллончиком, введенным в полость желудка или кишки, что позволяло регистрировать моторную активность стенок органа, прилегающих к баллончику.

Используемые фармакологические препараты и реактивы

Орнид. Химическое название: (Орто-бромбензил-N-этилдиметиламмония бромид), химическая формула $C_{11}H_{17}BrN^+$. Относится к группе симпатолитических веществ продолжительного действия, не оказывает самостоятельного блокирующего влияния на адренорецепторы. Его эффект связан с блокированием выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и уменьшением, таким образом, влияния медиатора на адренорецепторы. Эффекты, связанные с непосредственным влиянием на гладкие мышцы в литературе не отмечены. Доза препарата составляла 20 мг/кг. Показано (В.М.Смирнов 1988, 1991), что применение данного препарата в дозе 20-30 мг/кг устраняет симпатические эффекты на сердце, возникающие при раздражении звездчатого ганглия.

Фентоламин. Химическое название: (2-[N-пара-толил -N-(мета-оксифенил)-аминометил] имидазолина гидрохлорид. Использовали в форме раствора фентоламина гидрохлорида в диметилсульфоксиде (ДМСО). Выбор растворителя регламентировался плохой растворимостью препарата в полярных растворителях. Относится к группе альфа-адреноблокаторов продолжительного действия, одновременно блокирует постсинаптические альфа-1 и пресинаптические альфа-2 рецепторы, которые обнаружены на нервных окончаниях и телах адренергических, серотонинергических, холиннергических нейронов. Механизм действия фентоламина как на пре-, так и на постсинаптические альфа-адренорецепторы, связан с ингибированием систем вторичных посредников (кальмодулина, инозитолтрифосфата и др.) через снижение связывания Ca^{2+} с аденилатциклазой. (П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, 2002). Доза препарата составляла 2 мг/кг.

Пропранолол. Химическое название: 1-[(1-метилэтил) амино]-3-(1-нафталенилокси)-2-пропанол. Химическая формула: $C_{16}H_{21}NO_2$. Фармакологическое действие: Неселективный β -адреноблокатор. Обладает антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектом. Неселективно блокируя β -адренорецепторы (75% β_1 - и 25% β_2 -адренорецепторов), уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате чего снижает внутриклеточное поступление Ca^{2+} . Применяли в виде раствора пропранолола в 0,9 % NaCl в дозе 4 мг/кг.

Промедол. Химическое название: (1,2,5-Триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид)- синтетическое производное пиперидина и по химическому строению рассматривается как аналог фенил-N-метилпиперидино вой части молекулы морфина. Химическая формула : $C_{17}H_{25}NO_2$. В комплекс свойств данного препарата входит и блокада 5-HT₃ серотонинорецепторов вегетативных ганглиев, связанная с открытием Na^+ / K^+ лиганд-зависимых ионных каналов (A.Maricq et al.1991). Препарат применяли в ампулированном виде (ампулы 1 и 2% водного раствора). Дозы варьировали в зависимости от серий: в одной доза препарата составляла 10мг/кг (в этой серии промедол вводили на фоне продолжающегося действия орнида), в другой он вводился изолированно в дозе 2 мг/кг.

Лизергол. Химическое название: (9,10- Дидегидро-6-метилэрголин-8-бета-метанол) - метилированное производное лизергиновой кислоты, конкурентный антагонист 5-HT₁-серотонинорецепторов (R.Glennon 1990), эфир лизергиновой кислоты. Химическая формула C₁₆H₁₈N₂O. Фармакологический препарат также разводили в неполярном растворителе ДМСО и вводили в дозе 1 мг/кг, добавляя физиологический раствора NaCl. Все препараты для фармакологического анализа, вводили внутривенно.

Этаминал натрия. Химическое название: 5-Этил-5-барбитурат. Формула вещества: C₁₁H₁₈N₂O₃. Средство для наркоза у лабораторных животных. Обладает щадящим воздействием на вегетативную нервную систему. Препарат вводили внутримышечно в дозе 60 мг/кг.

В работе, за исключением орнида, премедола, нембутала использовали препараты производства фирмы "Sigma" (США).

Хронические опыты на собаках

Схема постановки каждого опыта состояла из следующих этапов: выдерживания животных в течение 2 недель в виварии и адаптации к пребыванию в станке Павлова, премедикации, оперативного вмешательства: правосторонней торакотомии в асептических условиях, выхаживания в послеоперационном периоде, налаживания регистрации необходимых для данного опыта показателей у выздоровевшего животного в станке Павлова, регистрации голодной периодической деятельности желудка, раздражения симпатического нерва в различных условиях с целью проверки влияния симпатического нерва на моторику в межпищеварительный период.

Особенности препаровки. В подавляющем большинстве серий опытов схема препаровки была одинаковой. После интубации, подключения к ИВЛ с использованием дыхательного аппарата РО-6, в асептических условиях осуществляли торакотомию в 9 межреберья справа, осуществляя доступ к СС, который мы мобилизовали на уровне XI грудного позвонка, Отпрепарированный на протяжении 3,5-4 см непорезанный СС укладывали на проволочные электроды из серебра в виде колец с разрезом (диаметр проволоки 0,5 мм, межэлектродное расстояние 1 мм). СС с электродами изолировали от плевры с помощью полукольца тефлонового катетера диаметром 2,5 мм, фиксированного лигатурами к ребрам. Для предотвращения распространения петель тока при раздражении нерва, в стенку тефлонового катетера был вмонтирован заземленный экран из серебряной пластины. Выше электродов размещали устройство для охлаждения нервов, препятствуя тем самым распространению возбуждения в ЦНС. Основу устройства составляет элемент Пелтье, 25х 5х 2мм мощностью 1,5 Вт. Принцип действия элемента основан на одноименном физическом эффекте.

Брюшную полость вскрывали срединным лапаротомным разрезом, рану расширяли, выводя желудок в лапаротомную рану. На переднюю поверхность антрального отдела желудка устанавливали тензометрический и электромиографические датчики ориентируя их параллельно продольному мышечному слою. Провода от датчиков, от раздражающих электродов, термопар, провода для питания холодильника с силиконовыми трубками для отведения тепла от элемента Пелтье проводили под кожей на холку, где соединяли с разъемом DB-25, который надежно закрепляли на шлейке. Торакотомную рану герметично ушивали, устраняли пневмоторакс. Послойно наглухо ушивали брюшную полость. Период реконвалесценции сопровождался антибактериальной, обезболивающей и симптоматической терапией на протяжении 5-6 суток после операции. Кожные швы снимали на 10 сутки, исследование начинали спустя 2 недели после препаровки.

Регистрация механической активности. Тензодатчик небольших размеров, закрепленный на серозной поверхности органа, не вызывает сильного механического раздражения стенок ЖКТ и поэтому является наиболее физиологичным в условиях хронического опыта. Недостатком этого метода считалась недолговечность, вследствие попадания внутрь влаги. Мы разработали оригинальный и надежный способ гидроизоляции датчика, который позволял снимать показания с тензодатчиков в течение 1,5- 2 месяцев. (Тензодатчик - патентное изобретение № 2192164; Российская Федерация; 2002 год). Датчики фиксировали к поверхности желудка серозно- мышечными швами.

Регистрация электрической активности. В опытах использовали биполярные шариковые электроды по Папазовой в модификации А.А. Кромина. Фиксацию электродов к поверхности желудка также осуществляли серозно- мышечными швами.

Регистрацию показателей начинали, в среднем, на 10 сутки после реконвалесценции и снятия швов. Однако уже на 2 сутки после вмешательства ежедневно продолжали адаптировать животное в станке Павлова. О моторике желудка во всех сериях судили по механо- или электромиограмме. Схема установки для регистрации напоминала регистрацию в остром опыте, за исключением того, что вместо самописца использовали АЦП MacLab8e (ADInstruments, Австралия) с интегрированными усилителями и электростимулятором «Stimulus isolator», который переводил всю графическую запись на компьютер Macintosh Performa 6400/180. Калибровку всех датчиков осуществляли несколько раз до вживления, а также после окончания опытов, создавая калибровочные файлы в компьютерной программе «Chart 3.6.8». Запись исследований проводили непрерывно с частотой записи 100 точек в 1 секунду.

Особенности раздражений симпатического ствола. В 7 сериях опытов мы наносили раздражения СС в условиях временной холодовой блокады, охлаждая выше расположенный участок нерва до 0,5-1,5 °С, что гарантировало блокаду проведения возбуждения в ЦНС по чувствительным волокнам. Параметры раздражения мало отличались от используемых в острых опытах, за исключением интенсивности стимулов: изменялось не напряжение а сила тока.

Используемые фармакологические препараты и реактивы

Помимо адреноблокаторов фентоламина (2 мг/кг) и пропранолола (4 мг/кг), характеристика которых приведена выше, использовали:

Хлоргилин. Химическое название: ХА-N-3-(2,4-дихлорфенокси)пропил-N-метил-2-пропинамин. Селективный необратимый ингибитор моноаминоксидазы А (МАО-А) (Murphy, DL et al., 1998, Krishnamoorthy S et al., 2010). Химическая формула $C_{13}H_{15}Cl_2NO$. Препятствует расщеплению 59 моноаминов, в особенности серотонина, в синаптической щели. Применяли водный раствор в дозировке 1 мг/ кг/ч во время опыта.

Закоприд (S-закоприд). блокатор 5-HT₃, агонист 5-HT_{4,5} рецепторов (Chong Y, Choo H., 2010). Применяли водный раствор в дозе 0,1 мг/кг.

Все препараты для фармакологического анализа вводили внутривенно. По сравнению с предыдущими исследованиями использовали препараты обладающие более селективным воздействием на рецепторы.

Методика проведения острых опытов на крысах

Исследование провели в 13 сериях опытов на крысах линии Вистар, использовались половозрелые лабораторные животные, обоего пола, массой тела 250-450 г, общим количеством 624 шт., полученных из питомника “Филиал Андреевка” РЦБМТ РАМН (ветеринарное свидетельство 250 № 0054557)

Опыты также проводили натощак, последний прием пищи осуществлялся за 12 часов до эксперимента. В день опыта, в виварии животных вводили в состояние хирургической стадии наркоза (нембутал 60 мг/кг в/м), после чего животных в транспортировочном 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 витальных функций во время опыта осуществляли с помощью записи ЭКГ в первом стандартном отведении.

Особенности препаровки. После трахеостомии и перевода на ИВЛ, на шее выделяли правый и левый сосудисто-нервный пучки. Блуждающие и языкоглоточные нервы перевязывали максимально близко к нижней челюсти, затем пересекались, принимали меры для предотвращения высыхания дистальных концов блуждающих нервов. В ходе экспериментов, с целью подтверждения блокады холинорецепторов, выполняли контрольные раздражения периферического отрезка правого блуждающего нерва прямоугольными импульсами 1 мА, 10 Гц, 1,5 мс. Отсутствие моторных реакций свидетельствовало о надежной блокаде холинорецепторов.

Правую общую сонную артерию выделяли на протяжении 10-15 мм, кровоток в данной области прекращали с помощью серфинов. Сосуд пересекали поперечно на 1/3 ширины, в разрез по направлению к дуге аорты вводили в гепаринизированный тefлоновый катетер диаметром 0,3 мм. Катетер, предназначенный для введения препаратов, герметично закрепляли с помощью лигатур, его ответную часть подсоединяли к дозирующей системе и снимали серфин. В ходе эксперимента через катетер осуществляли введение 0,9 % NaCl, растворов серотонина и его антагонистов: NAS-181, SB 204741, MDL 72222, RS 39604, миансерина. Объем однократного введения не превышал 0,25 мл, что соответствовало систолическому объему желудочка крысы (C. Cerutti, M. P. Gustin, P. Molino, C. Z. Paultre, 2001). Инфузию препаратов осуществляли в течение 30 с, что соответствовало 150-180 сокращениям сердца животного. Такие параметры введения уменьшали риск развития повреждений полулунных клапанов и нарушений гемодинамики, связанных с нагрузкой объемом, обеспечивая доставку препарата в область дуги аорты. Для регистрации механической и электрической активности брюшную вскрывали срединным разрезом как и при острых опытах на собаках, с тем отличием, что баллончик заполняли меньшим объемом дистиллированной воды. Для регистрации ЭМГ на переднюю поверхность стенки желудка, и двенадцатиперстной кишки в проекции баллончика, параллельно продольному мышечному слою, фиксировали серебряный биполярный регистрирующий электрод (межэлектродное расстояние – 0,3 мм)- уменьшенный вариант датчика по Папазовой в модификации А. А. Кромина. В отличие от предыдущего исследования, датчики к поверхности органа не подшивали, а приклеивали на серозную поверхность циакрилатным клеем. По завершении препаровки рана передней брюшной стенки ушивались, на другие раны накладывали окклюзионный покров для сохранения тканей в естественном функциональном состоянии. Исследование моторики начинали не ранее чем через 45 мин. после закрытия раны брюшной полости, что обеспечивало стабилизацию деятельности органа.

Механическую активность желудка и кишечника исследовали с помощью манометрических датчиков серии DC ASDXAVX001PG7A5 0 - 50 мм вод.ст. (Honeywell, США), снабженных встроенным усилителем и механизмом термокомпенсации. Электрическую активность продольного слоя гладких мышц регистрировали с помощью электрода и усилителя BioAmp

ML132 (Adinstruments, Австралия), соединенного с электродом. Усиленные сигналы поступали на аналого-цифровой преобразователь MacLab 8e (Adinstruments, Австралия), соединенного с компьютером Macintosh Performa 6400/180, где с помощью программы Chart 4.2.3 вели регистрацию. Скорость оцифровки для каждого канала составляла 1000 точек/с.

Фармакологические препараты и реактивы

Бускопан. Химическое название: [7(S)-(1-альфа,2-бета,4-бета,5-альфа,7-бета)] -9-Бутил-7-(3-гидрокси-1-оксо-2-фенилпропокси)-9-метил-3-окса-9-азониятри-цикло[3.3.1.0^{2,4}]нонана бромид. Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide). Формула вещества: C₂₁H₃₀BrNO₄. Фармакологическое действие: М-холиноблокатор. Доза составила 1 мг/кг. Производитель: "Берингер Ингельхайм", Франция

Доксазозин: Химическое название: (RS)-2-{4-[(2,3-дигидро- 1,4-бензодиоксин-2-илил) карбонил] пиперазин-1-ил} -6,7-диметоксиквиназолин-4-амин. Формула вещества: C₂₃H₂₅N₅O₅ • CH₄O₃S. Фармакологическое действие: α₁-адреноблокатор. Селективный конкурентный блокатор постсинаптических α₁-адренергических рецепторов (сродство к α₁-рецепторам в 600 раз выше, чем к α₂) Доза составляла 1 мг/кг, введение в/м. Производитель: "Pfizer Inc", США.

Пропранолол. (см. описание выше). Доза составляла 1 мг/кг, введение в/м. Производитель: GlaxoSmithKline, Великобритания.

Пентамин. Химическое название: Метилиминодиэтилен-бис этилдиметиламмония бромид. (Azamethonium bromide). Формула вещества: C₁₃H₃₃Br₂N₃. Фармакологическое действие: ганглиоблокирующее средство, блокирует N-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических). Доза составила 1 мг/кг, введение в/м. Производитель: "Дальхимфарм ОАО", Россия.

Проксодолол. Химическое название: Бутиламиногидроксипропокси-феноксиметил метилоксадиазол (Butylaminohydroxypropoxyphenoxymethyl methyloxadiazole). Неселективный α- и β-адреноблокатор. Доза составила 1 мг/кг, введение в/м. Производитель: Био-Фарм Россия

Серотонина адипинат. Химическое название: 3-(2-аминоэтил)-1-гидро-5- индолола адипинат) (5-гидрокситриптамина адипинат). Формула вещества: C₁₆H₂₁N₂O₄. 1% раствор. Препарат вводили в различных дозах (0,05, 0,1, 0,15 мг/кг) внутриартериально. Производитель: ЗАО Лорр, Россия.

Блокаторы серотонинорецепторов:

Миансерин. Химическое название: 1,2,3,4,10,14-гексагидро-2-метилдобензопиразино [1, 2] азепин гидрохлорид (Mianserin hydrochloride). Формула вещества: C₁₈H₂₀N₂ • HCl Миансерин является антагонистом H₁, 5HT_{1D}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT₇, α₁-адренорецепторов, и α₂-адренорецепторов, а также действует как ингибитор обратного захвата норадреналина (T. Kitazawa, H. Ukai, S. Komori, T. Taneike, 2006). Доза составляла 1 мг/кг. Производитель: "Tocris bioscience", Великобритания

NAS-181. Химическое название: (2R)-2-[[[3-(4-метилморфолинил)-2Н-1-бензопиран-8] оксиметилморфолин диметансульфонат. Фармакологическое действие: мощный селективный блокатор 5-HT_{1b}-рецепторов. Формула вещества: C₁₉H₂₆N₂O₄CH₃SO₃H. Доза составляла 0,1 мг/кг. Производитель: "Tocris bioscience", Великобритания.

SB 204741. Химическое название: N-(1-метил-1Н-индолил-5)-N''-(3-метил-5- изотиазол) мочевины. Мощный селективный блокатор 5-HT_{2b}-рецепторов. Формула вещества: C₁₄H₁₄N₄O Молекулярная масса 286.35. Растворим в ДМСО и этаноле, используется только как химический реагент. Доза составляла 0,05 и 0,1 мг/кг. Производитель: "Tocris bioscience",

Великобритания.

MDL 72222. Химическое название: Тропанил 3,5-дихлорбензоат. Фармакологическое действие: 5HT₃-блокатор, обладающий модулирующим воздействием на процессы моторики и секреции в желудке. Формула вещества: C₁₅H₁₇Cl₂NO₂. Доза составляла 0,1 мг/кг. Производитель: “Tocris bioscience”, Великобритания.

RS 39604 гидрохлорид. Химическое название: 1-[4-амино-5-хлор-2-(3,5-диметоксифенил) метилокси]-3-[1-[2-метилсульфанил] этил] пиперидин-4-ил] пропан-1-гидрохлорид. Формула вещества: C₂₆H₃₆ClN₃O₆S • HCl. Фармакологическое действие: мощный и избирательный 5HT₄-антагонист, доза составляла 0,1 мг/кг. Производитель: “Roche Bioscience”, Франция.

Введение перечисленных блокаторов и серотонина осуществлялось внутриартериально с использованием контрольных инъекций аналогичного количества физиологического раствора, который вводили за 2-3 минуты до инъекции препаратов. Ни в одном из случаев, введение физиологического раствора на моторную активность желудка и кишечника существенного влияния не оказывало.

Острые опыты на кроликах

Исследование провели в 6 сериях опытов на кроликах породы Шиншилла, использовались половозрелые лабораторные животные, обоего пола, массой тела 2500-3000 г, общим количеством 36 шт., полученных из питомника “Филиал Андреевка” РЦБМТ РАМН (ветеринарное свидетельство 250 № 0054557). Опыты проводили натощак, последний прием пищи осуществлялся за 12 часов до эксперимента. Наркотизирование, подготовка к опыту и препаровка проходила по аналогичной с острыми опытами на собаках схеме. В течение опытов, средняя продолжительность которых составляла 2,5 часа, наркоз (небутал 60 мг/кг). Широко выделяли блуждающие нервы на шее, пересекали, их дистальные концы размещали на раздражающих электродах, принимая меры, предотвращающие высыхание. В ходе экспериментов выполняли раздражения периферического отрезка правого блуждающего нерва 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 в дозе 0,1 мг/кг. В краевую вену уха устанавливали катетер, предназначенный для введения серотонина и физиологического раствора.

О сократительной деятельности желудка и кишечника, также, как и в опытах на крысах, судили по показателям внутриполостного давления и ЭМГ. С этой целью действовали по отработанной ранее в опытах на крысах схеме. Катетер заполняли стандартным объемом (2,5 мл) теплой (37 °С) дистиллированной воды, напряжения стенок баллончика и деформаций органов при этом не возникало. Регистрацию ЭМГ проводили с помощью электродов, аналогичным по дизайну и методам фиксации, использовавшимся на крысах.

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

Механическую и электрическую активность желудка и кишечника исследовали с помощью оборудования, используемого в острых опытах на крысах. Частота оцифровки для каждого канала составляла 100 точек/с. Каждый опыт сохранялся в виде отдельного файла. Затем, полученные данные обрабатывали и анализировали с помощью встроенного в программу Chart редактора Data Pad.

Фармакологические препараты и реактивы

Серотонина адипинат (описание см. выше). Препарат вводили в дозах 0,1 и 0,15 мг/кг внутривенно. Введению препарата предшествовала контрольная инфузия физиологического раствора.

Обработка результатов

Обработка полученных экспериментальных данных во всех сериях проводилась методом статистического анализа, в ходе которого вначале проводили проверку нормальности распределения количественных признаков по критерию Колмогорова-Смирнова, степень достоверности оценивали с помощью Т-теста Стьюдента в зависимой и независимой выборках. Изучали механические и электрические моторные реакции желудка, двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки. Активность моторики ЖКТ оценивали по показателям внутриполостного давления, выраженных в мм рт. ст. или г/силы и по амплитуде медленноволновой электрической активности в мВ. Обсчет отдельных реакций, вызванных раздражением СС и блуждающих нервов проводили, рассчитывая усредненные показатели во время реакции и за равный по времени период до начала электрической стимуляции (до введения препарата). Обработка данных в зависимой выборке предусматривала анализ типа «до и после воздействия раздражителя», а в независимой выборке обрабатывались данные прироста давления у интактных животных и на фоне действия различных препаратов. Расчеты осуществлялись автоматически с помощью утилиты «Data Pad», встроенной в интерфейс программы- регистратора «Chart» 3 и 4 версий. Окончательную статистическую обработку данных производили с помощью бесплатной компьютерной программы Plainstat для Макинтош. Критическое значение уровня значимости, принималось равным 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ феномена усиления сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающих при раздражении симпатического ствола в остром опыте

Разнонаправленное влияние симпатического и парасимпатического нервов на деятельность внутренних органов известно еще с середины 19 века, однако механизмы его осуществления до настоящего времени были изучены недостаточно.

В выполненных нами исследованиях на 41 животном установлено, что данное явление – усиление сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающее при раздражении СС носит не случайный, а закономерный характер: стимуляторные реакции у интактных животных доминируют над тормозными. У интактных животных на желудке частота стимуляторных ответов, при использовании стимулов 10 и 15В составляла, соответственно, 85-90%, а на кишке- 49-55%. Напротив, считавшееся ранее закономерным тормозное влияние симпатических нервов на сокращения ЖКТ, в наших опытах встречались реже - не более 25% случаев при средней силе раздражения (5В, 20Гц) и лишь 6%- при сильных раздражениях (10В, 15В, 20Гц). На кишке, торможение встречается несколько чаще, но все равно не превышает частоты стимуляторных реакций, составляя, соответственно 29% и 39% (см. таблицу 2).

В то же время, как показали опыты на желудке, число тормозных эффектов достигнув пика на 5В, значительно снижалось при использовании стимулов 10 и 15В. Это позволяет предположить, что уже на 5В все тормозные волокна, иннервирующие желудок, оказываются вовлеченными в процесс возбуждения.

На основании вышеизложенного следует, что использование стимула уже равного 10В, ведет к вовлечению в процесс возбуждения практически всех (тормозящих и возбуждающих) нервных волокон СС, поскольку при этом наблюдается подавляющее преобладание стимуляторных эффектов и выраженный подъем внутриполостного давления, то следует

сделать общий вывод о количественном преобладании стимуляторных волокон, входящих в состав симпатического нерва, над тормозными адренергическими, либо о большей степени выраженности влияний стимулирующих нервных волокон.

Таблица 2. Частота встречаемости различных реакции желудка и двенадцатиперстной кишки на раздражение СС импульсами различной амплитуды, частотой 20Гц (в каждой графе указано число животных с однотипными реакциями и их процент).

ХАРАКТЕР ОТВЕТОВ	АМПЛИТУДА РАЗДРАЖАЮЩИХ ИМПУЛЬСОВ									
	1В		3В		5В		10В		15В	
	желудок	кишка	желудок	кишка	желудок	кишка	желудок	кишка	желудок	кишка
СТИМУЛЯТОРНЫЕ	1 (3,2%)	1 (3%)	5 (16,1%)	2 (7%)	12 (38,7%)	9 (29%)	27 (87,2%)	15 (49%)	28 (90,4%)	17 (55%)
ТОРМОЗНЫЕ	2 (6,4%)	4 (13%)	5 (16,1%)	9 (29%)	8 (25,8%)	9 (29%)	2 (6,4 %)	12 (39%)	2 (6,4 %)	12 (39%)
ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИЙ	28 (90,4%)	26 (84%)	21 (67,8%)	20 (64%)	11 (35,5%)	13 (42%)	2 (6,4%)	4 (12%)	1 (3,2%)	2 (6%)

На основании этих фактов следует сделать также вывод о том, что плотность иннервации желудка и двенадцатиперстной кишки изучаемыми нервными волокнами различна: в нервных стволах, снабжающих желудок, эти волокна преобладают.

Применение низкочастотных раздражений- 7-10 Гц и 10В, увеличивало амплитуду стимуляторных реакций, а частота их встречаемости на желудке, практически не зависела от частоты раздражителя, составляя, соответственно составляя высокую величину- 83-87%. Что же касается двенадцатиперстной кишки, то низкочастотные раздражения значительно увеличивали частоту встречаемости стимуляторных реакций, которая достигала 84% на применение стимула 10В (см. табл.3).

Эти данные также подтверждают нашу гипотезу о более высокой плотности иннервации волокон, обеспечивающих реализацию стимуляторного феномена на желудке.

Анализ выраженности изучаемого эффекта в зависимости от исходного состояния двигательной активности, проведенный на желудке показал, что при использовании стимулов низкой амплитуды (3 и 5 В) частота встречаемости стимуляторного эффекта обратно пропорциональна исходной двигательной активности. Применение же более сильных раздражителей 10 и 15 В уменьшало зависимость встречаемости эффекта от исходного фона.

Стимуляторный феномен- явление нервной природы. К этому выводу мы пришли на основании следующих наблюдений: стимуляторные реакции начинались через $2 \pm 1,5$ с после нанесения раздражения, в опытах на двенадцатиперстной кишке нередко наблюдали развитие кратковременного торможения (рис. 1), сменявшееся через 2-3 с стимуляторным эффектом, который обычно сопровождался последствием (постепенное исчезновение стимуляторного эффекта), его продолжительность составляла $12 \pm 4,3$ с. Факт развития торможения перед началом стимуляторной реакции представляет собой интересное явление, обсуждение данного процесса приведем ниже, в подразделе, посвященном воздействию экзогенного серотонина на моторику желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 3. Частота встречаемости различных реакций желудка и двенадцатиперстной кишки на раздражение СС импульсами 10В 1-10 Гц (в каждой графе указано число животных и их процент с одинаковым типом ответа от общего числа животных)

ХАРАКТЕР ОТВЕТОВ	ЧАСТОТА РАЗДРАЖАЮЩИХ ИМПУЛЬСОВ							
	1Гц		3Гц		7Гц		10Гц	
	желудок	кишка	желудок	кишка	желудок	кишка	желудок	кишка
СТИМУЛЯТОРНЫЕ	12 (54,5%)	5 (42%)	18 (81,9%)	10 (84%)	19 (86,4%)	9 (76%)	19 (86,4%)	10 (84%)
ТОРМОЗНЫЕ	1 (4,5 %)	2 (16%)	1 (4,5 %)	2 (16%)	2 (9,1%)	2 (16%)	2 (9,1%)	2 (16%)
ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИЙ	9 (41,0%)	5 (42%)	3 (13,6%)	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (8%)	1 (4,5%)	0 (0%)

Стимуляторные эффекты отличаются стойкостью; об этом свидетельствуют как результаты всех серий экспериментов, средняя продолжительность основной части которых составляла 3-3,5 часа, так и результаты наблюдений, где специально исследовали устойчивость эффекта на протяжении 8 часов. В опытах на желудке и двенадцатиперстной кишке обнаружена зависимость частоты встречаемости данного феномена от амплитуды раздражающего стимула, это касается также выраженности (амплитуды) возникающих стимуляторных реакций (рис. 2, I). Таким образом нами выявлена тенденция подчинения изучаемого феномена закону силовых отношений, что было доказано позднее в хроническом эксперименте.

Тот факт, что увеличение амплитуды раздражителя с 10 до 15 В не приводит к более выраженной ответной реакции, позволяет предположить, что практически все стимулирующие волокна при использовании стимула 10В были вовлечены в процесс возбуждения. Поскольку частота встречаемости и выраженность эффектов возрастала с увеличением амплитуды стимула, а частота тормозных эффектов при этом снижалось, как на желудке, или оставалось на прежнем уровне (двенадцатиперстная кишка) мы пришли к заключению, что возбудимость нервных волокон, с помощью которых реализуются реакции стимуляции сокращений желудка и кишечника, ниже возбудимости тормозных симпатических волокон. Таким образом, следует заключить, что описанный ранее в литературе стимуляторный феномен отнюдь не редкое (К.М.Быков 1954), а вполне закономерное, легко воспроизводимое явление нервной природы. Главный вывод, который можно сделать на основании описанных результатов заключается в том, что усиление сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающие при раздражении симпатического нерва в грудной полости у собак, осуществляется либо с помощью нервных волокон неизвестной природы, идущих в составе СС (в частности, согласно гипотезе В. М. Смирнова (1986), имеющих серотонинергическое происхождение); либо –с помощью пре- или постганглионарных симпатических волокон, активирующих возбуждающие элементы внутриорганной нервной системы.

Естественно было ожидать, что и адренорецепторы не участвуют в осуществлении изучаемого стимуляторного феномена, что нашло подтверждение в экспериментах, где симпатический нерв раздражали на фоне блокады с α - и β - бета- адренорецепторов фентоламином и пропранололом.

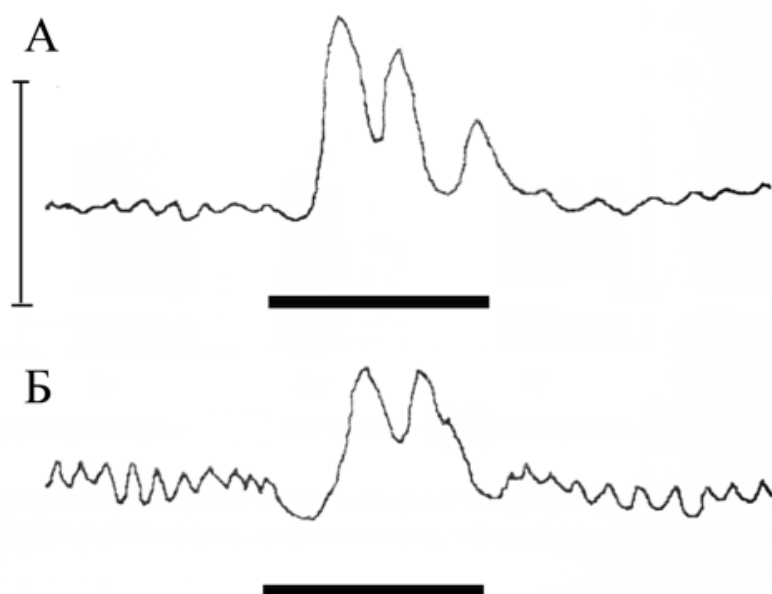


Рис. 1. Реакции двенадцатиперстной кишки у интактных животных на раздражения СС (10 В, 20 Гц) в различных условиях: А- в начале опыта; Б- спустя 6 часов после начала эксперимента. На каждом фрагменте - запись внутриполостного давления. Шкала 0-20 мм рт. ст. на всех фрагментах. Жирная линия внизу - отметка раздражения, она же отметка времени 30с.

Помимо того, что частота встречаемости стимуляторных эффектов возрастала при использовании сильных раздражений до 100% (см. таблицу 5 и 6), выраженность реакций достигала высоких величин не только на желудке (см. рис. 2 II, табл. 2), но и на двенадцатиперстной кишке: приросты гидростатического давления превышали показатели у интактных животных более, чем в 2 раза. Необходимо отметить, что изменился и характер стимуляторных ответов: реакции на желудке и двенадцатиперстной кишки, как у интактных животных, более не сопровождалось начальным слабовыраженным торможением, таким образом утратив двухфазный характер (ср. рис. 1А,Б и рис.3А).

Таблица 4. Степень выраженности прироста гидростатического давления в полости желудка в мм.рт.ст., ($M \pm m$) на раздражение СС в различных условиях.

АМПЛИТУДА И ЧАСТОТА РАЗДРАЖАЮЩЕГО СТИМУЛА	ПРИРОСТ ДАВЛЕНИЯ (мм рт ст)	
	ДО ВВЕДЕНИЯ ОРНИДА	НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ОРНИДА
5В,20Гц	+1,45±0,47	+2,60±0,63 (p<0,01) (+39%)
10В,20Гц	+3,95±0,88	+5,39±0,65 (p<0,01) (+82%)
15В,20Гц	+4,33±0,87	+7,2±0,94 (p<0,01) (+116%)

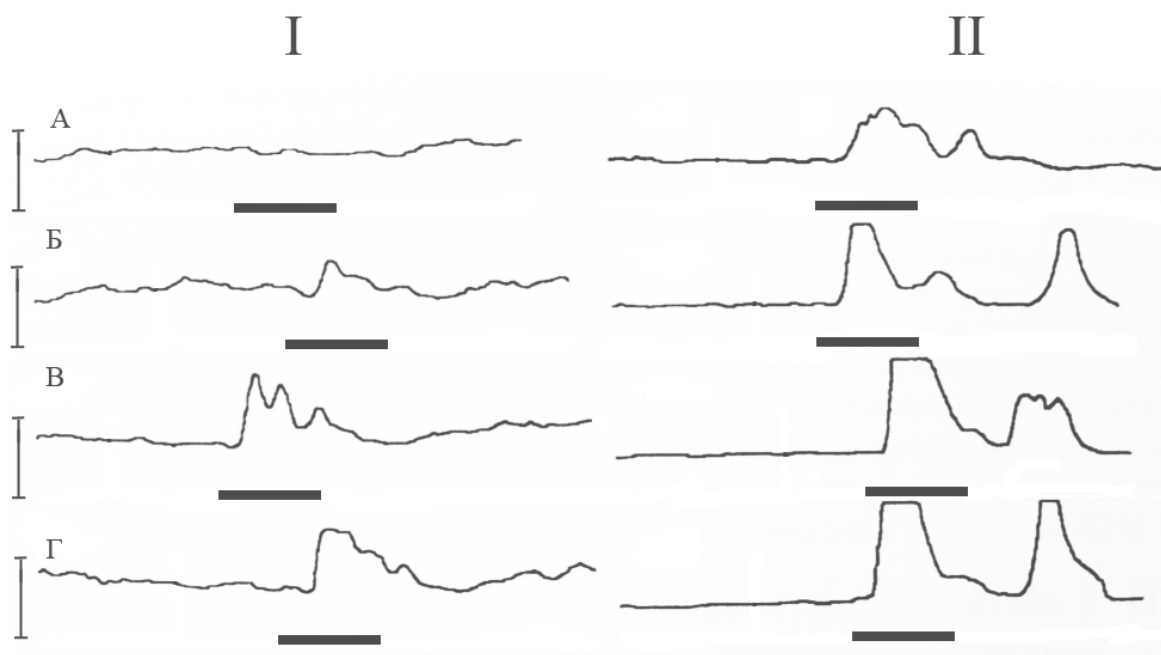


Рис. 2. Реакции желудка на раздражения СС в различных условиях: I- до введения фармакологических препаратов, II- на фоне действия α - адреноблокатора фентоламина и β -адреноблокатора пропранолола. А-Г -раздражения 20Гц: А- 1В, Б- 3В, В- 5В, Г- 10В, Д-15В. На каждом фрагменте - запись внутриполостного давления. Шкала 0-20 мм рт. ст. на всех фрагментах. Жирная линия внизу- отметка раздражения, она же отметка времени 30с.

Таблица 5. Частота встречаемости различных реакций желудка на раздражения СС в различных условиях (в каждой графе указано число животных и их процент с одинаковым типом реакций от общего числа в серии на 9 собаках)

ХАРАКТЕР ОТВЕТОВ	АМПЛИТУДА РАЗДРАЖАЮЩИХ СТИМУЛОВ					
	ДО ВВЕДЕНИЯ ФЕНТОЛАМИНА И ПРОПРАНАЛОЛА			НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ФЕНТОЛАМИНА И ПРОПРАНАЛОЛА		
	5В	10В	15В	5В	10В	15В
СТИМУЛЯТОРНЫЕ	4 (44,4%)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	7 (77,8%)	9 (100 %)	9 (100 %)
ТОРМОЗНЫЕ	3 (33,3%)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ОТСУТСТВИЕ РЕАКЦИИ	2 (22,2%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	0 (0 %)	0 (0%)

Таблица 6. Частота встречаемости стимуляторных реакций двенадцатиперстной кишки у собак при раздражении СС импульсом различной интенсивности частотой 10 Гц в различных условиях.

УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И ЧИСЛО ЖИВОТНЫХ (УКАЗАНО В СКОБКАХ)	АМПЛИТУДА РАЗДРАЖАЮЩИХ ИМПУЛЬСОВ И ЧИСЛО ЖИВОТНЫХ (В СКОБКАХ ИХ ПРОЦЕНТ), У КОТОРЫХ НАБЛЮДАЛСЯ СТИМУЛЯТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ДАННОЙ СИЛЕ РАЗДРАЖЕНИЯ.				
	1 В	3 В	5 В	10 В	15 В
ИНТАКТНЫЕ (31)	1 (3%)	2 (6 %)	9 (29%)	15 (48%)	17 (55%)
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ОРНИДА (13)	2 (15%)	1 (8 %)	7 (54%)	11 (84%)	13 (100 %)
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ ФЕНТОЛАМИНА И ПРОПРАНОЛОЛА (7)	0	3 (43%)	5 (71 %)	7 (100 %)	7 (100 %)

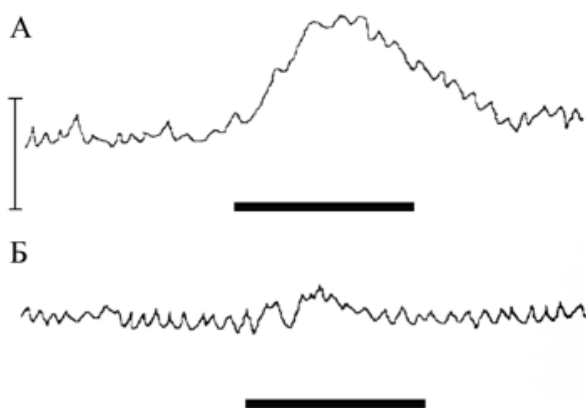


Рис. 3. Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражения СС (10 В, 20 Гц) в различных условиях: А- на фоне совместного действия α - адреноблокатора фентоламина и β - адреноблокатора пропранолола. Б- на фоне совместного действия адреноблокаторов и лизергола - блокатора 5 НТ_{1,2} рецепторов. На каждом фрагменте - запись внутриполостного давления. Шкала 0-20 мм рт. ст. на всех фрагментах. Жирная линия внизу- отметка раздражения, она же отметка времени 30с

Анализируя результаты этих опытов, пришли к заключению, что препятствие выброса катехоламинов и блокада α - и β - адренорецепторов не только не препятствует, а напротив, способствует возникновению стимуляторных реакций желудка и кишки, возникающих при раздражении симпатического ствола. Это позволило сделать вывод о том, что адренергические нервные волокна СС не участвуют в развитии стимуляторных реакций.

Согласно другой гипотезе стимуляция сокращений желудка при раздражении чревного нерва осуществляется за счет возбуждения холинергических парасимпатических волокон входящих в состав чревного нерва. Действительно установлено, что в составе симпатических нервов в брюшной полости имеются парасимпатические волокна (Булыгин И.А. и др., 1976) и их возбуждение, естественно, может сопровождаться усилением сокращений органов пищеварения. К такому выводу в своих исследованиях пришли E.Bathon, H.Ormsbee (1980) установив, что резерпинизация и совместное ведение фентоламина и пропранолола не устраняют сократительные эффекты, что совпадает с нашими результатами. Введение ганглиоблокатора гексония ослабляло моторные эффекты, а введение атропина полностью их исключало. Похожие результаты получили J.Gillespie и B.Mackenna (1961) которые считали, что усиление перистальтики кишки, возникающее при раздражении симпатического нерва на фоне действия резерпина, является следствием возбуждения холинергических волокон блуждающего нерва, проходящих в брыжейке. Обращает на себя внимание то, что главным фактом, склонившим исследователей к выводу о холинергическом (парасимпатическом) механизме реализуемого эффекта явилось его блокирование при введении атропина. В нашем исследовании стимуляторный эффект выключался или значительно снижался введением промедола (рис. 4Г) и лизергола- препаратов, не оказывающих блокирующего действия на холинергическую передачу возбуждения. В тоже время, атропин, промедол и лизергол являются блокаторами серотониновых рецепторов. Кроме того, в нашем исследовании мы раздражали СС в грудной полости, где он не содержит парасимпатических волокон вагусного происхождения (Абашидзе В.С., 1963; И.А.Булыгин и др. 1976, В.М. Смирнов и др. 1986, 1987), а рефлекторный парасимпатический механизм исключался, поскольку методикой была предусмотрена перерезка обоих блуждающих нервов. Все это позволяет исключить участие парасимпатических волокон в осуществлении изучаемого эффекта. Это также подтверждают и данные наших собственных исследований (Кучук А.В., 2011), в которых изучались воздействия экзогенного серотонина на моторику желудка, двенадцатиперстной и

восходящей ободочной кишки. В этих опытах мы доказали, что холинергические механизмы либо не принимают участия, либо, напротив, препятствуют реализации стимулирующих воздействий экзогенного серотонина.

Усиление сокращений желудочно-кишечного тракта, возникающее при раздражении симпатического ствола, осуществляется с помощью серотонинореактивных структур

Данные следующих двух серий экспериментов с промедолом-блокатором 5-НТ₃-серотонинорецепторов и лизерголом -антагонистом 5НТ_{1,2} рецепторов подтвердили нашу гипотезу о серотонинергической природе исследуемого явления. Изучаемый стимуляторный эффект практически полностью блокировался промедолом на двенадцатиперстной кишке, либо существенно уменьшался под воздействием препарата, так при использовании стимула 10В, частота встречаемости стимуляторных эффектов снижалась более, чем в три раза, степень же выраженности оставшихся реакций не превышала на желудке 5 % (рис 4 Г-1). Усиления сокращений желудка практически полностью устранялись и лизерголом -антагонистом 5НТ_{1,2} рецепторов, наличие которых на гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта и на нейронах ЭНС выявлено многими авторами: M.Gershon, D.Sherman, 1990; J.Christine et al.,1988; M.Gershon, 1981; E.Zifa and G.Fillion, 1992; T.Martin, M.Cohen, J.Drasen,1994; A.Walcourt-Ambardermo,W.Winlow, 1994; R.Glennon, 2000; M.Gershon, Tack, 2007; K. Neal, L. Parry, J. Bornstein, 2009.

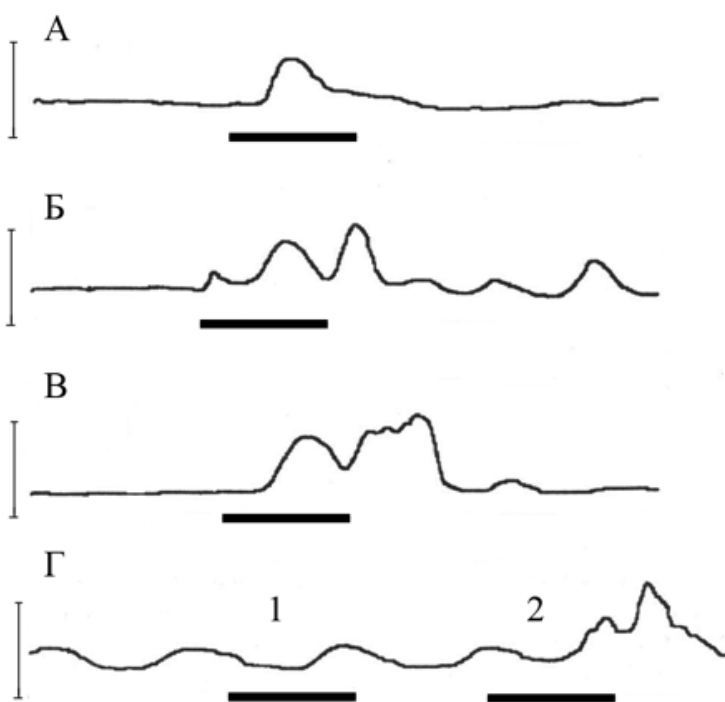


Рис. 4. Реакции желудка на раздражение СС и блуждающего нерва (15 В; 20 Гц) в различных условиях. А — раздражение симпатического ствола у intactных животных; Б — раздражение блуждающего нерва у intactных животных; В — раздражение СС на фоне действия симпатолитика орнида; Г — раздражение СС на фоне совместного действия орнида и блокатора 5 НТ_{3,4}-рецепторов промедола (1) ; (2) — раздражение блуждающего нерва на фоне совместного действия орнида и промедола. На каждом фрагменте - запись внутриполостного давления. Шкала 0-20 мм рт. ст. на всех фрагментах. Жирная линия внизу - отметка раздражения, она же отметка времени 30с.

В наших экспериментах под действием лизергола количество стимуляторных ответов желудка уменьшилось более чем в 3 раза, двенадцатиперстной кишки более чем в 2 раза, а степень выраженности оставшихся стимуляторных реакций была незначительной и составляла около 10% реакций, полученных на фоне адreno-блокаторов (рис.3Б). Кроме того, дополнительное подтверждение участия серотонинореактивных структур в реализации механизмов стимулирующих влияний получено нами в опытах с экзогенным серотонином, в

которых мы вводили серотонин на фоне тех же адrenoблокаторов, среди которых был и другой препарат- проксодолол, что исключало возможность прямого взаимодействия фентоламина и пропранолола и серотониновых рецепторов, хотя в доступной литературе такие сведения отсутствуют.

Важным прямым подтверждением нашей гипотезы о наличии серотонинергического нервного пути являются данные о содержании серотонина в симпатическом стволе, обнаруженного биохимическим методом Фалька-Хилларпа в модификации Крохиной (В.М.Смирнов, С.Ф.Волынцева, 1995). Дальнейшие подтверждения в пользу серотонинергической гипотезы мы получили в хронических опытах на собаках.

Результаты хронических экспериментов на желудке у собак

Большую часть хронических опытов мы провели в условиях временной холодовой блокады. Температура нерва в месте холодового блока составляла 0,5 - 2⁰С, что полностью исключало возможность распространения возбуждения по афферентным волокнам, входящим в состав симпатического ствола (Cardin S., Walmsley K., Neal D.W., Williams P.E., Cherrington A.D., 2002), что исключало рефлекторные реакции. В этих условиях при раздражении СС стимулами различной силы и частоты, в 20 % случаев выявляли усиление моторики, а в 60% торможение. Причем стимуляторные ответы, возникали как на фоне низкого, так и на фоне высокого тонуса желудочной стенки.

Таблица 7. Реакции антрального отдела желудка в ответ на раздражение неперерезанного симпатического ствола, в условиях холодовой блокады его центрального участка (в скобках указано количество животных)

Частота (Гц)	0,1мА	0,3мА	0,5мА	0,7мА	0,9мА
1	0(15)	0(15)	0(15)	0(15)	0(15)
3	0(15)	0(15)	0(12)Т(3)	0 (6) Т (9)	0(10)Т(5)
5	0(15)	0(15)	0(12)Т(2) С(1)	0 (6)Т(8) С(1)	0 (6) Т(8) С(1)
10	0(15)	0(15)	0 (3) Т (9) С(3)	0 (3) Т (9) С(3)	0 (5) Т (8) С (2)
20	0(15)	0(15)	0 (3) Т (9) С(3)	0 (4) Т (8) С(3)	0 (6) Т (7) С (2)

0- отсутствие реакции; Т-торможение; С- усиление моторики

Степень выраженности стимуляторных реакций была высокой, абсолютный прирост механической активности превышал фоновые показатели более чем 2 раза. Анализ применения стимулов различной амплитуды показал, что оптимальными параметрами раздражения, при которых повышались как частота встречаемости, так и абсолютные значения стимуляторных ответов, были раздражения в пределах 0,5-0,7 мА. Применение же более слабых стимулов способствовало выявлению тормозных ответов.

С целью повышения надежности получаемых данных, исследовали реакции антрального отдела желудка на раздражение симпатического ствола стимулами различной частоты от 7 до 15 Гц, используя стимулы 0,5 и 0,7 мА. При этом, максимальная частота встречаемости стимуляторных реакций (примерно у трети животных) наблюдалась, начиная с 9 Гц. Варьирование же силой тока существенными изменениями выраженности стимуляторных эффектов не сопровождалось. Следует однако отметить, что минимальное

число и меньшая выраженность тормозных реакций соответствовали амплитуде раздражения 0,5 мА и частоте 9 Гц. При таких параметрах раздражения выявлено, что частота встречаемости стимуляторного феномена выше числа реакций тормозного типа. Полученные данные противоречат существующему мнению о том, что главным влиянием симпатического нерва на моторику желудочно-кишечного тракта являются тормозные эффекты, что впервые показано в хроническом опыте. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что возбудимость нервных структур, определяющих развитие стимуляторных реакций, несколько ниже возбудимости адренергических элементов, обеспечивающих торможение моторики желудка, что впоследствии учитывалось нами при раздражении симпатического ствола.

Исследуя возможную роль адренергических механизмов, мы впервые в условиях хронического опыта установили, что применение фармакологической блокады адренорецепторов не препятствует, а напротив, способствует выявлению стимуляторного феномена. Использование адреноблокаторов еще и увеличивает степень выраженности эффекта по абсолютным показателям, что согласуется с проведенными ранее острыми опытами. Все эти факты исключают как предположение об участии катехоламинов, альфа- и бета-адренорецепторов в реализации стимуляторных влияний симпатического ствола на моторику желудка, так и гипотезу о переходе возбуждения с преганглионарных адренергических нервных волокон на нейроны иной природы. В опытах с ингибитором МАО-А хлоргилином выявили, что несмотря на отсутствие увеличения частоты встречаемости, выраженность стимуляторных реакций была выше, чем у интактных животных. Ингибиторы моноаминоксидазы-А препятствуют разрушению серотонина (Geha RM, Rebrin I, Chen K, 2001; Klimek V, Roberson G, Stockmeier CA, Ordway GA, 2003), что является еще одним доказательством в пользу серотонинергической природы стимуляторных эффектов. Опыты, в которых ингибитор МАО-А применяли на фоне блокады альфа- и бета-адренорецепторов показали, что препятствие разрушению серотонина и практически полное исключение адренергических механизмов, ведет к развитию мощнейших стимуляторных реакций желудка при раздражении симпатического нерва. Так, доля стимуляторных реакций превысила 85%, показатели моторной активности увеличились почти в 3 раза. Для сравнения, у интактных животных частота встречаемости стимуляторных реакций составляла 20-40%.

Использование блокатора серотониновых рецепторов закоприда в хроническом опыте подтверждает серотонинергическую гипотезу В.М. Смирнова и соавторов (1986, 1987). Так, фармакологическая блокада 5НТ₃ рецепторов закопридом на фоне продолжающегося действия ингибитора МАО-А хлоргилина и адреноблокаторов также в 1/3 случаев приводила к полному выключению стимуляторных эффектов, а в 2/3 проб сопровождалась существенным уменьшением показателей моторной активности, которые изменялись более, чем наполовину. Можно предположить, что число и выраженность оставшихся стимуляторных реакций было бы меньшим, если бы доза закоприда была бы увеличена, однако мы не применяли высокие дозы препарата в связи с возможными системными и неспецифическими эффектами. Таким образом, результаты наших экспериментов с раздражением симпатического ствола в условиях блокады рецепторов различной природы, убедительно свидетельствуют о наличии серотонинергических волокон в составе симпатических нервов, иннервирующих желудок и кишечник. Однако однозначного заключения о том, с помощью каких серотонинорецепторов реализуется передача возбуждения с преганглионарных волокон на нейроны ЭНС и на гладкую мышцу, по результатам данных опытов сделать не представляется возможным. В условиях раздражения

преганглионарных волокон, стимуляторный эффект может выключаться как при блокаде ганглионарных рецепторов, так и при блокаде 5-НТ- рецепторов гладких мышц. Определить преимущественную локализацию серотонинорецепторов различного типа возможно с помощью опытов с введением в организм экзогенного серотонина и фармакологического анализа полученных реакций в условиях использования селективной блокады различных рецепторов. Данные эксперименты мы поставили на ЖКТ крысы.

Результаты опытов с введением экзогенного серотонина

В опытах, обсуждение которых приведено выше, стимуляторный эффект желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающий при раздражении серотонинергического нерва (его волокна идут в составе симпатического ствола) устранялся предварительным введением в организм подопытного животного (собаки) блокаторов 5НТ- рецепторов.

По мнению некоторых авторов (Derkach V. et al., 1989), 5НТ₃-рецепторы локализуются преимущественно на нейронах вегетативных ганглиев. Другие авторы считают, что и в вегетативных ганглиях и на гладких мышцах имеются по три – четыре типа 5НТ-рецепторов. В частности в ганглиях вегетативной нервной системы обнаружены три подтипа серотониновых рецепторов: 5НТ₁, 5НТ₂, 5НТ₃ (J. Fozard, 1987, 1990; E. Zifa, G. Fillion, 1992). В ЖКТ выявлено пять подтипов: 5НТ₁, 5НТ₂, 5НТ₃, 5НТ₄, 5НТ₇ (E. Zifa, G. Fillion, 1992, M. Gershon 2003, 2007, 2010). Серотонинорецепторы локализуется на гладких мышцах пищевода крысы, кролика и собаки, а активация 5НТ₄-рецепторов гладких мышц вызывает их расслабление (M. Cohen et al., 1994, Matsuyoshi H, Kuniyasu H, Okumura M et al., 2010). Эти данные ежегодно обновляются, однако работ, которые точно определяют локализацию рецепторов крайне мало.

Экзогенный серотонин реализует свое влияние на сокращения ЖКТ, действуя как непосредственно на гладкие мышцы, так и на нейроны ЭНС, а также связанных с теми и другими ИКК (Wouters MM, Farrugia G, Schemann M., 2007).

В первую очередь необходимо было выяснить вызывает ли экзогенный серотонин такие же стимуляторные реакции желудка и кишечника как и раздражение серотонинергического нерва.

Среди способов введения экзогенного серотонина самые простые – внутримышечный, подкожный или внутрибрюшинный. Однако в наших опытах все они исключались, поскольку были несопоставимы с быстрыми эффектами, возникающими при раздражении нерва. Поэтому серотонин вводили внутриартериально – в общую сонную артерию по направлению и максимально близко к аорте, что давало такой же быстрый ответ, как и при раздражении нерва. Такой способ введения избран еще и для того, чтобы минимизировать воздействие его на системную гемодинамику. Внутриартериальное введение серотонина, безусловно, активирует серотонинорецепторы аорты и ее ветвей, при этом развиваются и иные, менее выраженные системные эффекты (Zhang Bo, Li Zhi-chao, Liu Yi et al, 2007), но при этом, показано J. A. Lopez, B. P. Brown, M. L. Armstrong et al. (1988), что серотонин не оказывал существенного влияния непосредственно на просвет мезентериальных сосудов. Воздействие на серотонинорецепторы синокаротидной зоны и дуги аорты, способное вызывать рефлекторные изменения гемодинамики (M. С. Dvorakova, W. Kummer, 2007) предотвращалось двусторонним пересечением блуждающих и языкоглоточных нервов на шее. Таким образом, использование нашего экспериментального подхода ограничивало влияние серотонина на системный кровоток и повышало надежность получаемых результатов.

При подборе оптимальной дозы серотонина путем многократного внутриартериального его введения на желудке и кишке использовали три дозы: 0,05; 0,1; 0,15 мг/кг веса. Для дальнейших экспериментов выбрали дозу 0,1 мг/кг, поскольку она обеспечивала получение выраженных стимуляторных реакций желудка и двенадцатиперстной кишки, усиливая моторику, по сравнению с фоном соответственно на 26% и 27%.

Кроме того, при подборе дозы обнаружился еще один новый факт – в большинстве опытов малые дозы серотонина (0,05 мг/кг) вызывают не усиление, а угнетение сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки. На кровеносные сосуды серотонин также оказывает двойное влияние, но это связано не с вводимыми в организм дозами препарата, а с уровнем артериального давления – при низком давлении действие серотонина приводит к его увеличению (нормализации), при высоком давлении серотонин вызывает противоположный эффект – снижение давления. Механизм этого феномена изучен недостаточно (В. М. Смирнов, 2010).

Возникает, естественно, вопрос – почему же, малые дозы экзогенного серотонина вызывают не только усиление, но чаще угнетение сокращений? С нашей точки зрения, это объясняется тем, что на симпатических (адренергических) терминалях имеются пресинаптические серотонинорецепторы, чувствительность которых к серотонину выше, постсинаптических серотонинорецепторов, локализующихся на гладкомышечных волокнах. Поэтому малые дозы серотонина активируют только пресинаптические серотонинорецепторы, что ведет к высвобождению норадреналина симпатическими терминалями и к расслаблению гладких мышц под действием норадреналина. Более высокие дозы серотонина активируют и постсинаптические серотонинорецепторы, при этом прямое стимулирующее действие серотонина на гладкие мышцы преобладает над тормозным (опосредованным), что ведет к сокращению гладкой мускулатуры. Представляет также интерес мнение Talley NJ, 2001, (цит. по M. Feldman, L. Friedman, L. Brandt, 2010) который описывал модулирующее влияние серотонина на моторику ЖКТ. Автор, в частности предположил, что серотонин оказывает воздействие на серотонинергический нейрон, который посредством 5-HT₄ рецепторов возбуждает тормозный нейрон ЭНС. Возможно, что тормозные реакции развиваются также вследствие активации 5HT₇- рецепторов, вызывающих расслабление гладких мышц толстой кишки (Z. Baicang, D. Lei, W. Yan, et al., 2007), однако упоминаний о наличии этих рецепторов в составе стенки желудка или двенадцатиперстной кишки в литературе пока нет.

На этом основании, для получения более надежных результатов при изучении роли различных типов серотонинорецепторов в усилении сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимо было заблокировать холино- и адренергические механизмы. Подопытным животным вначале вводили блокаторы адрено- и холинорецепторов (доксазозин, пропранолол, пентамин и бускопан), затем на фоне их действия - серотонин.

Результаты вновь оказались неожиданными – серотонин усиливал моторику желудка у этих крыс в значительно большей степени (на 59,7%), чем у интактных животных (на 26%) (на двенадцатиперстной кишке, соответственно на 121% против 27,5%. После этих исследований возникала необходимость изучить, какой же из четырех перечисленных препаратов приводил к усилению эффектов серотонина.

Роль адренергических и холинергических механизмов в реализации стимуляторных эффектов, вызванных экзогенным серотонином

Блокада α - и β - адренорецепторов порознь или совместно значительно усиливала сократительный эффект на последующее введение серотонина. Причем наиболее выраженное

усиление сокращений наблюдалось при введении серотонина на фоне действия блокатора β -адренорецепторов пропранолола (практически вдвое на желудке и более, чем в два раза на двенадцатиперстной кишке см. табл 8 и 9).

Таблица 8. Абсолютный прирост гидростатического давления в полости желудка, вызванный введением серотонина (0,1 мг/кг) на фоне действия различных адреноблокаторов.

Адреноблокатор	Фон до введения препаратов (мм рт.ст.)	Результат на введение адреноблокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)	Прирост гидростатического давления (%)
Проксодолол – α - и β -адреноблокатор	11,54 $\pm$ 2,14	11,53 $\pm$ 3,34 $p > 0,05$	11,73 $\pm$ 3,27,	18,23 $\pm$ 1,87 $p < 0,05$	58
Доксазозин – α -адреноблокатор	12,34 $\pm$ 1,26	12,02 $\pm$ 2,34 $p > 0,05$	12,02 $\pm$ 2,34	19,43 $\pm$ 1,14 $p < 0,05$	62%
Пропранолол – β -адреноблокатор	10,03 $\pm$ 2,02	13,47 $\pm$ 1,74 $p < 0,05$	13,47 $\pm$ 1,74	25,43 $\pm$ 4,14 $p < 0,05$	89%

Таблица 9. Абсолютный прирост гидростатического давления в полости двенадцатиперстной кишки, вызванный введением серотонина (0,1 мг/кг) на фоне действия различных адреноблокаторов.

Адреноблокатор	Фон до введения препаратов (мм рт.ст.)	Результат на введение адреноблокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)	Прирост гидростатического давления (%)
Проксодолол – α - и β -адреноблокатор	11,42 $\pm$ 1,56	11,47 $\pm$ 1,19 $p > 0,05$	11,47 $\pm$ 1,19	15,01 $\pm$ 1,428 $p < 0,05$	30,8%
Доксазозин – α -адреноблокатор	10,22 $\pm$ 2,01	10,31 $\pm$ 1,51 $p > 0,05$	10,34 $\pm$ 1,51	14,95 $\pm$ 1,58 $p < 0,05$	44,5%
Пропранолол – β -адреноблокатор	11,03 $\pm$ 1,21	8,56 $\pm$ 1,51 $p < 0,05$	8,56 $\pm$ 1,51	18,92 $\pm$ 2,09 $p < 0,05$	121 %

В условиях блокады α -адренорецепторов доксазозином стимуляторный эффект серотонина на желудке составлял 62%, на кишке 45%. Полученные нами данные имеют большое значение для клиники: в настоящее время серотонин используется в клинической практике, в частности для восстановления моторики ЖКТ у больных при послеоперационном парезе кишечника (А. П. Симоненков, В. Д. Федоров 2003; Г. И. Синенченко, В. Г. Вербицкий, А. В. Колунов 2006). Наши данные показывают, что стимуляторный эффект был бы в 2-3 раза больше в случае применения серотонина в условиях блокады β -адренорецепторов.

Что касается более слабого стимулирующего действия серотонина (как и при введении его малых доз) на сокращения желудка и кишки, его можно объяснить наличием пресинаптических серотонинорецепторов на симпатических (адренергических) нервных окончаниях. Вводимый в организм серотонин активирует не только серотонинорецепторы серотонинергических нейронов и гладких мышц, но и пресинаптические 5-НТ-рецепторы симпатических нервов, активация которых ведет к высвобождению норадреналина, который, как известно, угнетает сокращения гладких мышц внутренних органов. Более сильный стимуляторный эффект серотонина в условиях блокады β -адренорецепторов можно объяснить прекращением прямого тормозного влияния симпатических терминалей на гладкие мышцы желудка и кишечника.

Изучение возможной роли холинергических механизмов в усилении сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки под действием вводимого в организм серотонина проводили в опытах с блокадой N-холинорецепторов пентамином и блокадой М-холинорецепторов бускопаном. Результаты также оказались для нас неожиданными, поскольку на фоне действия этих блокаторов стимуляторный эффект на введение серотонина был значительно больше (на фоне действия пентамина – блокатора N-холинорецепторов +40% на желудке и +61% на двенадцатиперстной кишке, бускопана – блокатора М-холинорецепторов +56% на желудке и +33% на двенадцатиперстной кишке), чем при интактных холинорецепторах (+26% на желудке и +14% на двенадцатиперстной кишке). При этом следует отметить, что пентамин сам по себе усиливал сокращения желудка на 32%, и снижал тонус двенадцатиперстной кишки на 26%. По-видимому серотонин активирует интактные холинергические нейроны, а они действуют на тормозные адренергические или ВИП-ергические нейроны, что и снижает эффект действия серотонина.

Таким образом, блокада порознь N-холинорецепторов и β -адренорецепторов ведет к усилению сокращения желудка и двенадцатиперстной кишки, а блокада М-холинорецепторов сама по себе не сопровождается изменением моторной активности, что свидетельствует о наличии тонуса симпатического нерва и отсутствии тонуса блуждающего нерва для желудка и двенадцатиперстной кишки.

Роль различных типов 5-НТ-рецепторов в реализации эффектов серотонина

В проведенных опытах (см. табл. 10 и 11), во-первых, установили, что введение в организм серотонина в условиях 5НТ_{2,4}-рецепторов не вызывает обычного усиления сокращений желудка, что свидетельствует о преимущественном расположении 5НТ_{2,4}-рецепторов на мышечных волокнах желудка. На двенадцатиперстной же кишке введение 5НТ₄ рецепторов полной блокады не вызывало, что может объясняться расположением данных рецепторов на мембране ганглионарных нейронов, либо крайне низким содержанием данных рецепторов на мембранах миоцитов. Во-вторых, подобные опыты с блокадой 1-го и 3-го типа серотонинорецепторов показали, что 5НТ_{1,3}-рецепторы локализуются на нейронах вегетативных ганглиев и миоцитах желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, мы впервые установили, что преганглионарные серотонинергические нервные волокна образуют синапсы на ганглионарных нейронах с помощью 5НТ_{1,3}-рецепторов желудка и 5НТ_{1,3,4} рецепторов двенадцатиперстной кишки, а на миоцитах желудка – посредством 5НТ_{2,4}-рецепторов.

Следует также отметить, что с появлением новых более селективных блокаторов или открытием иных 5НТ-рецепторов данные выводы могут быть уточнены. Таким образом, нами установлено, что введение в организм экзогенного серотонина вызывает схожий сократительный эффект желудка и двенадцатиперстной кишки, как возникающий при раздражении «симпатического» (большого чревного) нерва, что подтверждает представление о наличии серотонинергических волокон в его составе. Поскольку интактные холинергические механизмы препятствовали реализации действия экзогенного серотонина, что было для нас неожиданностью, в следующей серии мы изучили эффекты раздражения блуждающих нервов и введения экзогенного серотонина.

Таблица 10. Реакции желудка на введение серотонина (0,1 мг/кг) на фоне действия блокаторов серотонинорецепторов различных типов

Название препарата	Фон до введение блокаторов (мм рт.ст.)	Результат на введение блокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)	Прирост гидростатического давления (%)
Миансерин – блокатор 5HT _{1D} , 2A, 2C, 3, 6, 7-рецепторов	13,01 ± 2,34	12,48 ± 2,53 p > 0,05	12,48 ± 2,53	12,51 ± 2,4 p > 0,05	–
NAS-181 – блокатор 5HT _{1b} -рецепторов	12,08 ± 2,12	12,1 ± 1,95 p > 0,05	12,1 ± 1,95	17,32 ± 1,17 p < 0,05	43%
SB 204741 – блокатор 5HT _{2b} -рецепторов (0,1 мг/кг)	12,13 ± 1,52	12,13 ± 1,18 p > 0,05	12,13 ± 1,52	12,14 ± 1,58 p > 0,05	–
SB 204741 – блокатор 5HT _{2b} -рецепторов (0,05 мг/кг)	12,13 ± 1,52	12,13 ± 1,18 p > 0,05	12,09 ± 1,51	14,23 ± 1,08 p < 0,05	18%
MDL 72222 – блокатор 5HT ₃ -рецепторов	13,9 ± 2,33	13,82 ± 2,29 p > 0,05	13,82 ± 2,29	17,9 ± 2,28 p < 0,05	29,5%
RS 39604 – блокатор 5HT ₄ -рецепторов	13,95 ± 2,55	17,35 ± 2,48 p > 0,05	12,81 ± 2,12	12,9 ± 2,19 p > 0,05	–

Таблица 11. Реакции двенадцатиперстной кишки на введение серотонина (0,1 мг/кг) на фоне действия блокаторов серотонинорецепторов различных типов

Название препарата	Фон до введение блокаторов (мм рт.ст.)	Результат на введение блокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)	Прирост гидростатического давления (%)
Миансерин – блокатор 5HT _{1D} , 2A, 2C, 3, 6, 7-рецепторов	8,16 ± 1,25	8,11 ± 1,68 p > 0,05	8,16 ± 1,25	8,21 ± 2,08 p > 0,05	-
NAS-181 – блокатор 5HT _{1b} -рецепторов	8,12 ± 1,43	8,14 ± 1,35	8,12 ± 1,5	17,35 ± 1,14 p < 0,05	113 %
SB 204741 – блокатор 5HT _{2b} -рецепторов (0,1 мг/кг)	8,04 ± 1,35	8,07 ± 2,11 p > 0,05	8,05 ± 1,21	8,3 ± 2,91 p > 0,05	-
SB 204741 – блокатор 5HT _{2b} -рецепторов (0,05 мг/кг)	8,03 ± 1,07	8,03 ± 1,32 p > 0,05	8,03 ± 1,32	12,21 ± 2,14 p < 0,05	52 %
MDL 72222 – блокатор 5HT ₃ -рецепторов	8,03 ± 1,07	8,03 ± 1,43 p > 0,05	8,03 ± 1,40	12,5 ± 1,17 p < 0,05	56 %
RS 39604 – блокатор 5HT ₄ -рецепторов	8,14 ± 1,04	11,21 ± 0,93 p < 0,05	8,19 ± 0,52	11,09 ± 0,43 p < 0,05	35,4%

Воздействие экзогенного серотонина на моторные реакции ЖКТ, полученные при раздражении блуждающего нерва

Экзогенный серотонин во всех опытах способствовал усилению проявлений эффекта раздражений блуждающего нерва. Так, в опытах на желудке, раздражение 0,1мА сопровождалось увеличением амплитуды ответов в 7,6 раза, 0,3мА- 1,9, 0,5мА-1,3 раза. На двенадцатиперстной кишке, раздражение 0,1мА сопровождалось увеличением амплитуды ответов в 2,04 раза, 0,3мА- 1,5, 0,5мА-1,45 раза. На восходящей ободочной кишке, раздражение 0,1мА сопровождалось увеличением амплитуды ответов в 1,8 раза, 0,3мА- 1,56, 0,5мА-5,2 раза.

Анализ полученных данных показал, что введение серотонина адипината в дозе 0,1 мг/кг способствует увеличению степени выраженности стимуляторных реакций желудка, двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки, вызванных раздражением

блуждающего нерва- так называемый «облегчающий эффект серотонина». Обнаруженный нами эффект проявляется наиболее ярко на желудке и двенадцатиперстной кишке при слабых раздражениях- 0,1 мА, а на восходящей ободочной кишке при сильных раздражениях- 0,5мА. Исследуя показатели гидростатического давления мы также показали, что данный эффект сохраняет картину «закона силовых отношений» при стимуляции периферического отрезка блуждающего нерва стимулами возрастающей силы (рис.5)

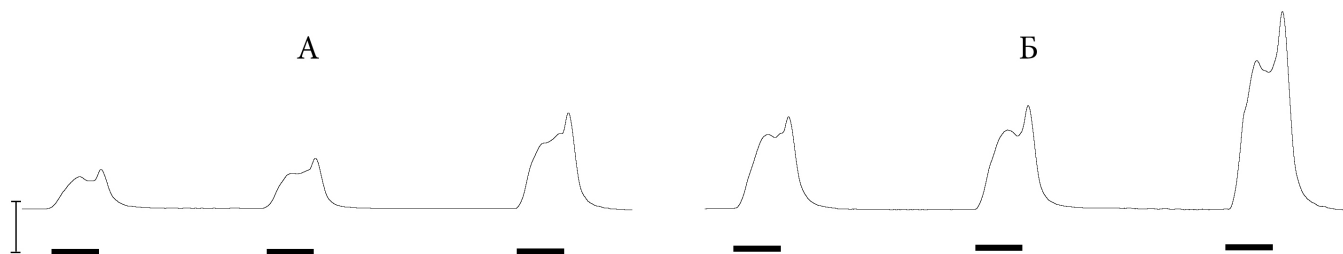


Рис. 5 Реакции желудка на раздражение периферического отрезка правого блуждающего нерва стимулами 0,1, 0,3, 0,5 мА, 10 Гц, 1,5 мс А- у интактных животных, Б- на фоне продолжающегося действия серотонина. На кривых показано изменение гидростатического давления в полости желудка. Шкала: 5 мм рт. ст. Жирная линия внизу- отметка раздражения, она же - отметка времени 30с.

Помимо высокой амплитуды, реакции полученные на фоне действия серотонина характеризует большая продолжительность, выраженная наиболее значительно при реакциях на двенадцатиперстной кишке, при этом на восходящей ободочной кишке различия были несущественны.

Обращает на себя внимание тот факт, что реакции на внутривенную инфузию раствора серотонина адипината в дозе 0,1 мг/кг развивались только на восходящей ободочной кишке, и только в половине случаев на двенадцатиперстной кишке. Реакции развивались, в среднем спустя 25 с, причем их выраженность лишь на двенадцатиперстной кишке была сопоставима по амплитуде с раздражением нерва, на толстой кишке она составляла не более 10% от исходного уровня. В аналогичных опытах на крысах, где серотонин вводили внутриартериально, реакции на серотонин в указанной дозе развивались как на на желудке и так и на двенадцатиперстной кишке, что нельзя объяснить лишь недостаточностью дозы серотонина, которую вводили кроликам. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, однако имеющиеся данные уже сейчас позволяют оценить правильность выбора метода внутриартериального введения серотонина при изучении моторных реакций органов желудочно- кишечного тракта. Интересным фактом, полученным при внутривенных реакциях на толстой кишке является некоторое уменьшение амплитуды и частоты МВ на введение серотонина. Объяснить данный факт можно, основываясь на данных литературы (Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL et al., 2007, Tharayil VS, Wouters MM, Stanich JE et al., 2007, Wouters MM, Farrugia G, Schemann M. 2007) согласно которым ИКК обладают серотонинорецепторами, на основании чего можно предположить, что данные рецепторы также необходимы для генерации медленноволновой активности, а в конечном счете для моторики толстой кишки.

Таким образом, по результатам проведенных серий экспериментов на кроликах мы установили, что введение экзогенного серотонина способствует реализации вагусных эффекторных реакций на моторную активность желудка, двенадцатиперстной и восходящей

ободочной кишки. При этом увеличиваются как абсолютные показатели внутриполостного давления, так и продолжительность стимуляторных ответов желудка и двенадцатиперстной кишки. Нами также установлено, что внутривенное введение раствора серотонина адипината в дозе 0,1 мг/кг само по себе вызывает выраженное усиление моторики двенадцатиперстной кишки, сопоставимое с раздражением блуждающего нерва, в опытах же на толстой кишке, введение раствора серотонина в указанной дозе вызывало продолжительные, но менее выраженные реакции. Эти данные существенно дополняют исследования Talley NJ (2001), А.Э. Лычковой (2003, 2009), изучавшими вопросы синергизма серотонинореактивных структур и парасимпатического отдела ВНС.

Серотонинореактивные структуры, согласно многочисленным морфологическим, физиологическим, а также клиническим исследованиям представляют собой весьма важные данные в теоретическом и практическом отношениях. Мы надеемся, что и наша работа, посвященная исследованиям серотонинореактивных структур, оказывающих мощное регулирующее влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта внесет соответствующий вклад в данном направлении медицинских исследований.

Выводы

1. Стимуляторные эффекты желудка и двенадцатиперстной кишки впервые получены с помощью раздражения симпатического ствола в грудной полости у собак, где он не содержит парасимпатических волокон.
2. Раздражение симпатического ствола в грудной полости у собак без применения фармакологических препаратов кроме наркоза чаще вызывает не угнетение, а усиление сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Эффект усиления сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки становится более выраженным при увеличении силы стимула (закон силовых отношений), этот эффект также не зависит от фоновой активности органов.
4. Блокада фармакологическими препаратами адренергических окончаний, α - и β -адренорецепторов или N-холинорецепторов вегетативных ганглиев не только не устраняет, а, напротив, усиливает стимуляторный эффект, возникающий при раздражении симпатического нерва, а также исключение возбуждения парасимпатических нервных волокон блуждающего нерва не влияет на степень выраженности и частоту встречаемости стимуляторного эффекта.
5. Парасимпатический отдел ВНС имеет тесную функциональную связь с серотонинореактивными структурами пищеварительного канала, которые оказывают облегчающее действие на вегетативную регуляцию моторики: серотонинергические влияния увеличивают возбудимость парасимпатических структур.
6. Блокада серотонинорецепторов вегетативных ганглиев и гладких мышц не устраняет воздействий симпатического и парасимпатического нервов.
7. Введение экзогенного серотонина вызывает ответы, сопоставимые с раздражением серотонинергического нерва. Эффекторными структурами гладкой мускулатуры, которые воспринимают сигналы серотонинергических нейронов желудка, преимущественно являются 5-HT_{2,4}, а двенадцатиперстной кишки 5-HT₂ - серотонинорецепторы.
8. Серотонинергические нейроны вегетативных ганглиев желудка обладают 5-HT_{1,3} рецепторами, а двенадцатиперстной кишки – 5-HT_{1,3,4}- серотонинорецепторами.

Практические рекомендации

1. Результаты проведенного исследования можно использовать в фундаментальных исследованиях, посвященных структурно- функциональной организации вегетативной нервной системы и новому, развивающемуся направлению медицины - нейрогастроэнтерологии.
2. Полученные данные будут способствовать формулированию общей концепции регуляции моторной активности органов желудочно- кишечного тракта.
3. Результаты проведенных исследований необходимо учитывать при разработке новых подходов в профилактике и лечении ряда заболеваний органов пищеварительной системы, особенностью патогенеза которых является связь с нарушением моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ.
4. С целью улучшения фундаментальной подготовки студентов, врачей общей практики, гастроэнтерологов и хирургов, необходимо внедрять полученные данные в курсы нормальной физиологии, терапии и хирургии, что существенным образом повлияет на показатели здоровья населения, улучшит качество жизни больных с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта.
5. Результаты проведенного исследования следует внедрять и в фармацевтическую отрасль, поскольку полученные данные могут использоваться для разработки новых препаратов для фармакологической коррекции таких распространенных нарушений моторной активности органов пищеварительной системы, как «синдром раздраженной кишки».

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Мясников И. Л. Стимуляция сокращений желудка серотонинергическими нервными волокнами /И. Л. Мясников, Свешников Д.С., Смирнов В.М. // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — Т.VII, № 5. — С. 51.
2. Смирнов В.М. Исследование механизма усиления сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического ствола /Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И. Л. // Бюлл. эксп. биол. медицины. — 1997. — №1. — С. 11-14.
3. Свешников Д.С. Нехолинергическое усиление сокращений двенадцатиперстной кишки / Свешников Д.С. // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998. — Т.VIII, №5. — С. 258.
4. Смирнов В.М. Изучение механизма стимуляторного влияния симпатического нерва на сокращения желудка / Смирнов В.М., Мясников И. Л., Берсенева Е. А., Свешников Д.С. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1999. — №8. — С. 1095-1102.
5. Свешников Д.С. Возможная роль серотонинореактивных структур в усилении двигательной активности двенадцатиперстной кишки, вызванной раздражением симпатического ствола / Свешников Д.С., Смирнов В.М., Берсенева Е. А., // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 1999. — Т.33, №5. — С. 40-45.
6. Свешников Д.С. Исследование зависимости стимуляторного эффекта желудка от частоты и силы раздражения симпатического нерва /Свешников Д.С., Смирнов В.М., Юрасова И.А, Монгуш М.И., Мясников И.Л., Трофимова Ю.Е., Вольный С.А. // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2010. — № 6. — С. 68-72.

7. Смирнов В.М. Влияние серотонина адипината на вагусные реакции желудка /Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И.Л., Кучук А. В. // Российский медицинский журнал. — 2011. — №4 — С. 44-46
8. Смирнов В.М. Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка / Смирнов В.М., Свешников Д.С., Киричук В.Ф., Мясников И.Л., Кучук А.В. // Саратовский научно — медицинский журнал. — 2011. — Т. 7. — № 2. — С. 392-395.
9. Торшин В.И. Серотонинореактивные структуры усиливают вагусные моторные реакции желудочно-кишечного тракта / Торшин В.И., Свешников Д.С., Смирнов В.М., Юрасова И.А.) // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2011. — Т. 7. — №5 — С. 115-118.
10. Свешников Д.С. Устранение стимуляторных реакций желудка, вызванных введением экзогенного серотонина, путем блокады 5 — НТ4 рецепторов /Свешников Д.С., Зефилов Р.А., Смирнов В.М. // Неврологический вестник. — 2011 — Т. XLIII, вып.2. — С. 62-65.
11. Свешников Д.С. Возможная роль катехоламинов, альфа — и бета — адренорецепторов в усилении сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического нерва / Свешников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Монгуш М.И., Юрасова И.А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2011. — Т.152. — № 7. — С. 8-12.
12. Свешников Д.С. Устранение стимуляторных реакций восходящей ободочной кишки на экзогенный серотонин путем блокады 5 — НТ2в рецепторов / Свешников Д.С., Зефилов Р.А., Смирнов В.М. // Казанский медицинский журнал. — 2011. — N 4. — С.569-572.
13. Свешников Д.С. Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка /Свешников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Кучук А.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2011. — Т.152. — № 9. — С. 249-252.
14. Свешников Д.С. Роль холино — и адренорецепторов в осуществлении вагусных моторных реакций желудка на введение серотонина адипината / Свешников Д.С. // Естественные и технические науки. — 2011. — №3 — С. 174-178.
15. Свешников Д.С. Влияние экзогенного серотонина на моторные реакции восходящей ободочной кишки, возникающие при раздражении блуждающего нерва / Свешников Д.С., Трофимова Ю.Е., Кучук А.В. // Естественные и технические науки. — 2011. — №3 — С. 179-182.
16. Свешников Д.С. Модуляция усиления двигательной активности двенадцатиперстной кишки блуждающим нервом, осуществляемая серотонинореактивными структурами / Свешников Д.С., Эттингер А.П., Поливода М.Д., Мясников И.Л. // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2011. — № 4 — С. 68-71.
17. Трофимова Ю.Е. Серотонин стимулирует моторику восходящей ободочной кишки с помощью 5 — НТ4 — рецепторов / Трофимова Ю.Е., Свешников Д.С., Смирнов В.М., Помазан И. А. // Естественные и технические науки. — 2011. — №5 — С. 171-173.
18. Трубецкая М.А. Изучение роли разных типов серотонинорецепторов в усилении сокращений двенадцатиперстной кишки с помощью серотонина /Трубецкая М.А., Смирнов В.М., Свешников Д.С., Кучук А.В. // Естественные и технические науки. — 2011. — №5 — С. 174-176.

19. Свешников Д.С. Исследование природы нервных волокон, вызывающих усиление сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического нерва / Свешников Д.С., Киричук В.Ф., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Трофимова Ю.Е., Трубецкая М.А. // Саратовский медицинский журнал. — 2011. — Т.7, №3 — С. 580-583.
20. Торшин В.И. Устранение стимуляторного влияния экзогенного серотонина на двенадцатиперстную кишку блокадой 5 — HT2 — рецепторов / Торшин В.И., Свешников Д.С., Смирнов В.М., Кучук А.В. // Технологии живых систем. — 2011. — Т. 8, №6 — С. 25-28.
21. Трофимова Ю.Е. Исследование локализации различных типов 5 — HT — рецепторов на нейронах вегетативных ганглиев и на гладкомышечных волокнах толстой кишки / Трофимова Ю.Е., Смирнов В.М., Свешников Д.С., Кучук А.В. // Технологии живых систем. — 2011. — Т.8, №6 — С. 69-73.
22. Свешников Д.С. Моторные реакции желудка, вызванные введением экзогенного серотонина, устраняются блокадой 5-HT₂в рецепторов /Свешников Д.С., Смирнов В.М., Юрасова И.А., Мясников И.Л. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение № 38, материалы семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. — 2011. Т. 21, №5. — С. 134.
23. Смирнов В.М. Вагусные реакции восходящей ободочной кишки усиливаются на фоне введения экзогенного серотонина / Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И.Л., Трофимова Ю.Е. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, приложение № 38, материалы семнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. — 2011. Т. 21, №5. — С.135.
24. Свешников Д.С. Серотонинергические волокна симпатического ствола, усиливающие сокращения двенадцатиперстной кишки, являются преганглионарными / Свешников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л.,Трофимова Ю.Е., Кучук А.В.,Трубецкая М.А. // Журнал теоретической и практической медицины. — 2010. — Т.8, № 2. — С. 221-225.
25. Смирнов В.М. Проблема двоякого влияния вегетативного нерва на орган и серотонинергический нерв / Смирнов В.М., Мясников И.Л., Свешников Д.С. //Монография. Элиста: ЗАОр «НПП «Джангар», 2008. — 192 С.
26. Смирнов В.М. Двойное влияние вегетативного нерва на орган и серотонинергический нерв / Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И.Л., Кучук А.В., Шиманский П.И. // VI Сибирский физиологический съезд: тезисы докладов, Барнаул, 2008. Т.I. — С. 17-18.
27. Смирнов В.М. Серотонинергический нерв – понятие собирательное / Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И.Л., Лычкова А.Э., Кучук А.В // Материалы XX съезда физиологического общества им. И.П.Павлова: тезисы докладов. — М, 2007. — С. 424.
28. Смирнов В.М. Доказательства наличия серотонинергического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) / В.М. Смирнов, Лычкова А.Э., Свешников Д.С., И.Л.Мясников, Степанюк Н.Н., Иванченко Л.М., Комаров А.С // XIX съезд физиологического общества им. И.П.Павлова: материалы съезда. — Екатеринбург, 2004, — С. 200-201.
29. Свешников Д.С. Изучение природы нервных волокон симпатического ствола, усиливающих сокращение тела и антрального отделов желудка у беспородных собак / Свешников Д.С., Мясников И.Л., Смирнов В.М., Степанюк Н.Н., Комаров А.С., Кирьянов М.А. // Сборник тезисов докладов научно-практической конференции «Медико — биологические науки для теоретической и клинической медицины». — М: РГМУ, 2003. — С. 63.

30. Свешников Д.С. Тензодатчик / Свешников Д.С., Смирнов В.М., Степанюк Н.Н., Лычкова А.Э // Патент на изобретение № 2192164, Российская Федерация. — 2002.
31. Смирнов В.М. Стимуляция сокращений желудка и тонкой кишки с помощью серотонинергических нервных волокон /Смирнов В.М., Мясников И. Л., Свешников Д.С., Степанюк Н.Н. // Материалы XVII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. — Казань, 2001. — С. 227.
32. Смирнов В.М. Экспериментальные данные о существовании серотонинергического отдела вегетативной нервной системы / Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И. Л. // Материалы XVII съезда физиологов России. Ростов-на-Дону, 1998. — С. 60.
33. Smirnov V.M. Study of the nature of sympathetic trunk's nerve fibers increasing gastric motility / Smirnov V.M., Miasnikov I.L., Sveshnikov D.S., Berseneva E.A., Stepaniyk N.N. // XXXIII Int. Congr. of Physiological Sciences. — St.Petersburg, 1997. — P. 070-077

Список сокращений:

5-НТ-рецепторы – 5-гидрокситриптаминовые (серотониновые) рецепторы

АЦП- аналого- цифровой преобразователь

ВИП- вазоинтестинальный пептид

ВНС – вегетативная нервная система

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

ИКК- интерстициальные клетки Кахаля

СС- симпатический ствол

ЭМГ – электромиограмма

ЭНС- энтеральная нервная система

Свешников Дмитрий Сергеевич (Россия)

Исследование роли серотонинергических структур в регуляции моторной функции органов желудочно-кишечного тракта

Исследование было проведено в острых и хронических опытах на собаках, крысах Вистар и кроликах Шиншилла. Было показано, что электрическая стимуляция симпатического ствола в грудной полости чаще вызывает не торможение, усиление моторики в желудка и двенадцатиперстной кишки. Возбуждающие влияния усиливаются при увеличении амплитуды стимула (закон силовых отношений), эффект является относительно независим от фоновой моторики.

Фармакологическая блокада α -и β -адренорецепторов или N-холинорецепторы вегетативных ганглиев, не устраняет, а напротив, усиливает возбуждающий эффект, возникающий при раздражении симпатического нерва. Парасимпатический отдел ВНС имеет тесную функциональную связь с серотонинергическими структурами желудочно-кишечного тракта, модулирующими парасимпатические влияния. Внутриаартериальная инфузия экзогенного серотонина сопровождается стимуляторными ответами, сопоставимыми с электрической стимуляцией серотонинергической нерва. Блокада 5HT-рецепторов вегетативных ганглиев и гладких мышц не препятствует проявлению ответов симпатического и парасимпатической нервов. Стимулирующее воздействие на гладкую мускулатуру желудка и двенадцатиперстной кишки обеспечивается, соответственно, за счет эффекторных 5-HT_{2,4} и 5-HT₂-рецепторов. Вегетативные ганглии, иннервирующие желудок, реализуют свои воздействия главным образом с помощью 5-HT₁-рецепторов, а двенадцатиперстной кишки - за счет 5-HT_{1,3,4}-рецепторов.

Таким образом, главный вывод исследования заключается в том, что в организме млекопитающих имеются серотонинреактивные структуры, обеспечивающие 5-HT-оказывающие мощное регулирующее влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Sveshnikov Dmitry, (Russia)

The study of the role of serotonergic structures in the regulation of gastrointestinal motility

The study was performed in acute and chronic experiments in dogs, Wistar rats and Chinchilla rabbits. It was shown that electrical stimulation of sympathetic trunk in thoracic cage often causes no inhibition, but stimulation of motility in the stomach and duodenum. Excitatory effect becomes stronger if the stimulus strengthens (the law of power relations), this effect is relatively independent of the background motility.

Pharmacological blockade of α -and β -adrenergic receptors or N-cholinergic receptors of autonomic ganglia, does not eliminate, but rather strengthens excitatory effect occurring during stimulation of the sympathetic nerve. Parasympathetic division of ANS has a functional relationship with serotonergic structures of alimentary canal, which modulate the parasympathetic regulation. Intraarterial infusion of exogenous serotonin causes responses, that comparable with electrical stimulation of serotonergic nerve.

Blockade of 5HT- receptors in autonomic ganglia and smooth muscle did not eliminate the effects of sympathetic and parasympathetic nerves. In smooth muscle of the stomach and duodenum the effector provide excitatory action mainly by 5-HT_{2,4}, and 5-HT₂ -receptors respectively. Ganglionic receptors of ANS, managing stomach mostly possessed 5-HT₁ - receptors, duodenal control is provided by 5-HT_{1,3,4} -receptors.

Thus the major conclusion of the study is that the body contained specific 5-HT- dependent structures provide powerful control effect on GI motility in mammals.