
ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО СЕРТОНИНА НА УСИЛЕНИЕ ВАГУСНЫХ РЕАКЦИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

В.И. Торшин

Кафедра нормальной физиологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 10, к. 1, Москва, Россия, 117198

В.М. Смирнов, Д.С. Свешников,

А.В. Кучук, И.Л. Мясников

Кафедра нормальной физиологии
Российский государственный медицинский университет
ул. Островитянова, 1, Москва, Россия, 117997

Работа посвящена изучению серотонинергических структур толстой кишки. Опыты поставили на 35 кроликах: в условиях хирургической стадии наркоза, ИВЛ, двухсторонней ваготомии. Регистрировали механическую и электрическую активность восходящей ободочной кишки. В эксперименте раздражали периферический отрезок блуждающего нерва у интактных животных и на фоне продолжающегося действия серотонина адипината. Установили, что серотонин усиливает вагусные эффекты толстой кишки, не влияя при этом на продолжительность стимуляторных реакций. Сделали вывод о взаимодействии серотонинореактивных структур толстой кишки с парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: серотонинреактивные структуры, толстая кишка, блуждающий нерв.

Одним из значительных факторов регуляции моторики желудочно-кишечного тракта является серотонин. В 60-х годах прошлого века E. Vulbring показала, что при повышении внутриполостного давления в кишке серотонин выделяется в просвет из энтерохромаффинных клеток слизистой, активируется сенсорный нейрон подслизистого слоя и запускается перистальтический рефлекс. Энтерохромаффинные клетки — не единственный источник серотонина в кишечнике, его содержат и нейроны энтеральной нервной системы, что убедительно показано рядом авторов [1, 2]. Ранее нами [3, 4] показано, что электрическое раздражение симпатического ствола вызывает усиление сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки, в механизме реализации которых лежат серотонино-реактивные структуры. Серотонин участвует во многих процессах, его присутствие необходимо также для нормальной пролиферации интерстициальных клеток Кахаля, определяющих электрический ритм сократительной активности толстой кишки [5]. В клинической практике серотонин и его агонисты в последнее время находят широкое применение [6, 7], что повышает актуальность проведенного нами исследования.

Целью настоящей работы было изучение взаимодействия серотонино-реактивных структур с парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Материалы и методы. Исследование провели в 6 сериях на половозрелых кроликах породы Шиншилла, обоего пола, массой тела 2500—3000 г, общим количеством 35 шт., полученных из питомника «Филиал Андреевка» РЦБМТ РАМН.

Опыты проводили натощак, последний прием пищи осуществлялся за 12 часов до эксперимента. В день опыта, в виварии, животных вводили в состояние хирургической стадии наркоза (нембутал 60 мг/кг в/м), после чего животных в транспортничном 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 в опыте осуществляли регистрацией ЭКГ во втором стандартном отведении.

Во время препаровки срединным разрезом на шее рассекали кожу, выделяли трахею, которую пересекали на $\frac{1}{3}$ длины в области 5 полукольца, куда вводили интубационную трубку, после чего животных переводили на ИВЛ. Тупым способом разделяли фасции шеи, отпрепаровывая правый и левый сосудисто-нервный пучки, под которые подводили лигатуры. Блуждающие нервы перевязывались максимально близко к нижней челюсти, затем пересекались, дистальный конец правого блуждающего нерва длиной 20—35 мм, закрепленный на лигатурах для предотвращения высыхания, обкладывали марлевыми салфетками, смоченными физиологическим раствором. 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. Инфузию осуществляли в течение 30 с.

О сократительной активности толстой кишки судили по показателям внутриполостного давления и ЭМГ, что повышало надежность получаемых данных.

Для налаживания записи этих показателей давления брюшную полость вскрывали срединным лапаротомным разрезом, выводя восходящую ободочную кишку в операционную рану. В полость кишки через точечный разрез в анальном направлении вводили миниатюрный катетер с баллончиком из латексной резины на конце, катетер фиксировали к стенке кишки кисетным швом, баллончик заполняли стандартным объемом (2,5 мл) теплой (37 °С) дистиллированной воды, напряжения стенок баллончика и деформаций при этом не возникало. Катетер соединяли с манометрическим датчиком серии DC ASDXAVX001PG7A5 0—50 мм вод. ст. (Honeywell, США), снабженным встроенным усилителем и механизмом термокомпенсации.

Биполярный миографический электрод по Папазовой в модификации А.А. Кроммина фиксировали циакрилом к серозной поверхности кишки над taenia в проекции баллончика, тем самым уменьшая травматизацию и предотвращая развитие гематом. Провода от электрода соединяли с усилителем BioAmp ML132 (Adinstruments, Австралия). 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 ра-

нее чем через 45 мин. после закрытия раны брюшной полости, что обеспечивало стабилизацию деятельности органа.

Сигналы от датчика давления и электродов ЭМГ и ЭКГ одновременно и независимо друг от друга поступали на три канала аналого-цифрового преобразователя MacIab 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 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. Обсчет полученных данных учитывал усредненные показатели внутриполостного давления, а также усредненное значение амплитуды медленных электрических волн.

В ходе опыта раздражали периферический отрезок блуждающего нерва вначале у интактных животных, а затем на фоне действия серотонина адипината (ЗАО Лорр) в дозе 0,1 мг/кг внутривенно. В качестве контроля использовали аналогичное количество физиологического раствора.

При статистическом анализе использовали проверку нормальности распределения количественных признаков по критерию Колмогорова—Смирнова, степень достоверности оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента в зависимой и независимой выборках. Обработка данных в зависимой выборке предусматривала анализ типа «до и после после воздействия раздражителя», а в независимой выборке обрабатывались данные прироста давления у интактных животных и на фоне серотонина. Статистическую обработку данных производили с помощью бесплатной компьютерной программы Plainstat для MacOS X. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования. Изучили 105 реакций восходящей ободочной кишки на раздражение блуждающего нерва у интактных животных. Раздражение стимулом силой 0,1 мА у всех животных сопровождалось увеличением гидростатического давления с $2,54 \pm 1,02$ до $12,42 \pm 1,18$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) (рис. 1, А). Амплитуда медленных волн возрастала с $0,26 \pm 0,08$ мВ до $0,35 \pm 0,05$ мВ ($p < 0,05$).

Стимул 10 Гц, 1,5 мс 0,3 мА также во всех случаях сопровождался усилением моторики: гидростатическое давление увеличивалось с $2,44 \pm 0,24$ до $15,24 \pm 2,68$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Электрическая активность изменялась с $0,21 \pm 0,05$ мВ до $0,39 \pm 0,06$ мВ ($p < 0,05$).

Затем блуждающий нерв раздражали стимулом 10 Гц, 1,5 мс 0,5 мА: гидростатическое давление увеличивалось с $3,41 \pm 0,9$ до $24,7 \pm 3,11$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); амплитуда медленных волн возрастала с $0,23 \pm 0,03$ мВ до $0,49 \pm 0,05$ мВ ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность стимуляторных реакций по результатам всех раздражений составила $61,14 \pm 7,45$ с ($p < 0,05$).

На следующем этапе животным вводили раствор серотонина в дозе 0,1 мг/кг. Экзогенный серотонин реализует свое влияние на моторику, действуя на гладкие мышцы, энтеральные нейроны, а также клетки Кахала [5].

Сама инъекция сопровождалась стимуляторными реакциями: их продолжительность, по данным механограммы, составила $120,7 \pm 23,1$ с, гидростатическое дав-

ление в полости кишки возрастало с $2,93 \pm 0,78$ до $9,11 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), электрическая активность увеличивалась с $0,23 \pm 0,03$ до $0,35 \pm 0,04$ мВ ($p < 0,05$).

На фоне продолжающегося действия серотонина, спустя 5 минут после завершения реакций, изучили 105 ответов на электрическую стимуляцию блуждающего нерва. Использование параметров раздражения 10 Гц, 1,5 мс, 0,1—0,5 мА во всех случаях сопровождалось выраженными стимуляторными реакциями (рис. 1, Б).

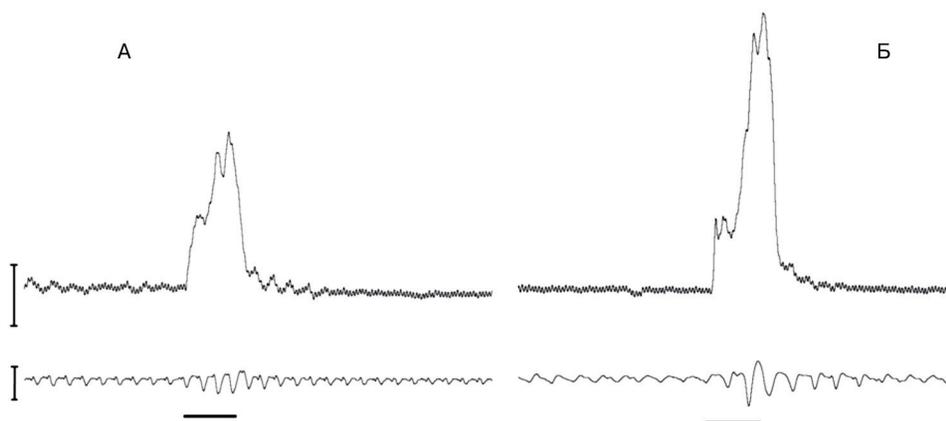


Рис. 1. Реакция восходящей ободочной кишки на раздражение периферического отрезка правого блуждающего нерва стимулом 10 Гц, 1,5 мс, 0,1 мА:

А — у intactных животных; Б — на фоне продолжающегося действия серотонина. Верхняя кривая — гидростатическое давление в полости восходящей ободочной кишки, нижняя кривая — ЭМГ. Шкалы: 5 мм рт. ст. и 0,5 мВ соответственно. Жирная линия внизу — отметка раздражения, она же — отметка времени 30с.

Так, применение стимула 10 Гц, 1,5 мс, 0,1 мА у всех животных сопровождалось повышением гидростатического давления с $2,75 \pm 0,4$ до $22,36 \pm 3,54$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Амплитуда медленных волн возростала с $0,21 \pm 0,03$ мВ до $0,48 \pm 0,04$ мВ ($p < 0,05$).

Раздражение 10 Гц, 1,5 мс, 0,3 мА вызывало усиление моторной активности: гидростатическое давление увеличивалось с $2,34 \pm 0,4$ до $24,85 \pm 1,34$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Амплитуда медленных волн возростала с $0,21 \pm 0,04$ до $0,48 \pm 0,06$ мВ ($p < 0,05$).

Таблица 1

Прирост гидростатического давления при раздражении правого блуждающего нерва в различных условиях

Сила раздражающего стимула	Раздражения у intactных животных (%)	Раздражения на фоне действия серотонина 0,1 мг/кг (%)
0,1 мА	$289 \pm 43,3$	$613,09 \pm 78,9$
0,3 мА	$424,5 \pm 59,8$	$718,5 \pm 31,6$
0,5 мА	$462,17 \pm 104,39$	$1280,35 \pm 78,57$

Примечание: за 100% принимали фоновые значения гидростатического давления.

Стимул 10 Гц, 1,5 мс, 0,5 мА у всех животных также вызывал усиление моторики: гидростатическое давление возростало с $2,24 \pm 0,21$ до $33,16 \pm 3,17$ мм рт. ст.

($p < 0,05$). Амплитуда медленных волн возрастала с $0,22 \pm 0,04$ мВ до $0,49 \pm 0,03$ мВ ($p < 0,05$).

Средняя продолжительность стимуляторных реакций по результатам всех раздражений составила $63,12 \pm 4,59$ с ($p < 0,05$), существенно не отличаясь у интактных животных. Совокупные данные, отражающие относительный прирост гидростатического давления, приведены в табл. 1.

На фоне продолжающегося действия серотонина, как видно из табл. 1, относительный прирост внутриполостного давления превышал величину стимуляторных ответов в отдельных случаях более чем в 2,5 раза. Серотонин не нарушает закономерности закона силы: чем интенсивнее стимул, тем выраженной амплитуда ответа. Таким образом, по результатам проведенных серий экспериментов на кроликах мы установили, что введение экзогенного серотонина способствует реализации вагусных эффекторных реакций на моторную активность восходящей ободочной кишки.

Вывод. Парасимпатический отдел ВНС имеет функциональную связь с серотонино-реактивными структурами пищеварительного канала, которые оказывают облегчающее действие на парасимпатическую регуляцию. Эти данные существенно дополняют исследования ряда авторов, изучавших вопросы синергизма серотонино-реактивных структур с различными отделами вегетативной нервной системы [8, 9].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Gershon M.D., Tack J.* The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // *Gastroenterology*. — 2007. — V. 132. — № 1. — P. 397—414.
- [2] *Neal K.B., Parry L.J., Bornstein J.C.* Strain-specific genetics, anatomy and function of enteric neural serotonergic pathways in inbred mice // *J Physiol*. — 2009. — V. 587 (Pt 3). — P. 567—586.
- [3] *Смирнов В.М., Свешиников Д.С., Мясников И.Л.* Исследование механизма усиления сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического ствола // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. — 1997. — № 1. — С. 11—14.
- [4] *Смирнов В.М., Мясников И.Л., Свешиников Д.С.* Исследования механизма усиления сокращений желудка возникающих при раздражении симпатического ствола // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. — 1994. — № 10. — С. 355—359.
- [5] *Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M.* 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves // *Neurogastroenterol Motil*. — 2007. — V. 19. — Suppl. 2. — P. 5—12.
- [6] *Симоненков А.П., Федоров В.Д.* Профилактика и лечение серотониновой недостаточности у хирургических больных // *Хирургия*. — 2003. — № 3. — С. 76—80.
- [7] *Gershon M.D., Liu M.-T.* Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders // *Neurogastroenterol Motil*. — 2007. — V. 19. — Suppl. 2. — P. 19—24.
- [8] *Talley N.* Serotonergic neuroenteric modulators // *Lancet*. — 2001. — V. 358. — P. 2061—2068.
- [9] *Лычкова, А.Э.* Серотонинергическая нервная система: градиенты нервных влияний в норме и патологии // *Экспер. клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 6. — С. 114—120.

EXOGENOUS SEROTONIN POTENTIATES VAGAL REACTION OF THE COLON

V.I. Torshin

Department of Normal Physiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

V.M. Smirnov, D.S. Sveshnikov,

I.L. Myasnikov, A.V. Kuchuk

Department of Normal Physiology
Russian State Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russia, 117997

This study is dedicated to serotonergic structures of the colon. Experiments were performed in 35 Chinchilla rabbits under general anesthesia, mechanical ventilation, bilateral vagotomy. Mechanical and electrical activity of the ascending colon was recorded during electrical stimulation of the peripheral part of the right n. vagi in intact animals and after serotonin adipate injection. It was found that serotonin potentiates vagal effects of the colon, but without effect on duration of reaction. Concluded that the serotonergic structures of the colon are able to control the parasympathetic portion of the autonomic nervous system.

Key words: serotonergic structures, large intestine, the vagus nerve.