

DOI: 10.15690/vramn570

В.М. Смирнов<sup>1</sup>, Д.С. Свешников<sup>2</sup>, И.Л. Мясников<sup>2</sup>, Т.Е. Кузнецова<sup>1</sup>, Ю.Н. Самко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

# Доказательства наличия серотонинергических нервных волокон, усиливающих сокращения двенадцатиперстной кишки

*Обзор посвящен анализу механизма усиления сокращений двенадцатиперстной кишки (ДПК) симпатическим нервом. Авторы обзора установили, что раздражение симпатического ствола в грудной полости у собак в большинстве случаев вызывает не ослабление, а усиление сокращений ДПК. Блокада 5HT-рецепторов промедолом и лизерголом предотвращает развитие стимуляторного эффекта. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в составе симпатического ствола имеются серотонинергические нервные волокна, которых, согласно гистохимическим и физиологическим исследованиям, в несколько раз больше, чем адренергических, и их раздражение ведет к усилению сокращений ДПК. Серотонинергический нерв, как и симпатический, — понятие собирательное: это симпатические стволы, их разветвления и веточки, иннервирующие внутренние органы. Промедол блокирует серотонинергические нервы, это, очевидно, является причиной развития запоров у пациентов после хирургического лечения и с применением данного препарата.*

**Ключевые слова:** серотонинергический нерв, двенадцатиперстная кишка, моторика, регуляция.

*(Для цитирования):* Смирнов В.М., Свешников Д.С., Мясников И.Л., Кузнецова Т.Е., Самко Ю.Н. Доказательства наличия серотонинергических нервных волокон, усиливающих сокращения двенадцатиперстной кишки. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (6): 718–726. Doi: 10.15690/vramn570

718

## Введение

Известно, что симпатический нерв оказывает тормозное влияние на моторику желудочно-кишечного тракта, что подробно описано в учебной литературе [1–3], однако раздражение симпатического нерва может вызывать и усиление сокращений желудка и кишечника [4].

Результаты наших ранних исследований [4] показали, что раздражение периферического отрезка симпатического ствола (СС; большой чревный нерв) средней интенсивности в грудной полости у собак (10 В, 20–30 Гц, 2 мс) вызывает двойкий эффект: у 10 из 19 животных возникали тормозные, а у 9/19 — стимуляторные реакции двенадцатиперстной кишки (ДПК). Слабые раздражения (0,5–3 В, 10 Гц, 0,1–0,5 мс), которые применяли

у 10 других животных, как правило (8 опытов), вызывали угнетение и значительно реже (2 опыта) — усиление сокращений кишки.

В 83 случаях при раздражении СС средней интенсивности тормозные реакции наблюдались в 28, стимуляторные — в 30 наблюдениях; в 25 пробах реакции кишки отсутствовали, что, с нашей точки зрения, свидетельствует о равной степени активности возбуждающих и тормозящих механизмов. При слабых раздражениях (37 случаев) зарегистрировано 25 тормозных, 4 стимуляторных реакций; в 8 случаях реакция отсутствовала.

Хорошая перистальтика кишки способствовала развитию тормозных, слабая — стимуляторных реакций исследуемого органа. Мы полагаем, что в составе СС имеются не только тормозящие симпатические волокна

V.M. Smirnov<sup>1</sup>, D.S. Svshnikov<sup>2</sup>, I.L. Myasnikov<sup>2</sup>, T.E. Kuznetsova<sup>1</sup>, Yu.N. Samko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

## Evidences of Existence of Serotonergic Nerves, Enhancing Duodenal Motility

*The review is devoted to the mechanism of duodenal motility activation caused by sympathetic nerves. The authors have found that stimulation of the sympathetic trunk in the thoracic cavity in dogs in most cases provide not inhibitory but excitatory motor responses of the duodenum. Excitatory effects were eliminated during 5HT-receptors blockade by promedol and lysergol. Analysis of publications showed that sympathetic trunk contains serotonergic fibers, providing excitatory motor responses of the duodenum to electrical nerve stimulation. According to histochemical and physiological studies, amount of serotonergic fibers in the sympathetic trunk is several times more than the adrenergic. This means that the body has serotonergic nerves. Serotonergic nerve as well as the sympathetic is a collective notion. There are: sympathetic trunks, their ramifications and branches that innervate the internal organs. Since promedol blocks serotonergic nerves, this is plausible cause of constipation in patients after surgical treatment along with the application of this drug.*

**Key words:** serotonergic nerve, duodenum, motility, regulation.

*(For citation):* Smirnov V.M., Svshnikov D.S., Myasnikov I.L., Kuznetsova T.E., Samko Y.N. Evidences of Existence of Serotonergic Nerves, Enhancing Duodenal Motility. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (6): 718–726. Doi: 10.15690/vramn570



**Рис. 1.** Реакция двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола 10 В, 20 Гц, 1,5 мс

*Примечание.* На фрагменте — запись давления в полости кишки и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 20 мм рт.ст.

(их возбудимость, по-видимому, выше), но и волокна, стимулирующие сокращения кишки (их возбудимость, очевидно, ниже) [4].

Различная степень выраженности возбудимости тормозящих и стимулирующих нервных элементов доказывается тем, что при более слабых раздражениях нерва сокращения кишки угнетаются, а при более интенсивных — усиливаются. Далее мы выяснили, что блокада симпатической нервной системы орнидом (Ornidum), препятствующим высвобождению катехоламинов, напротив, способствует развитию стимуляторного эффекта, который выявлялся при раздражении СС средней интенсивности у 15 из 19 собак.

Результаты опытов свидетельствуют и о том, что постганглионарные симпатические волокна не участвуют в реализации усиления сокращений кишки, возникающих при раздражении СС [4].

Кроме того, показано, что раздражение СС в условиях выключения N-холинорецепторов вегетативных ганглиев бензогексонием, диколином, димеколином или арфонадом (вводимыми совместно или порознь) также вызывало стимуляторные эффекты (рис. 1). Надежность блокады N-холинорецепторов проверяли по исчезновению стимулирующего влияния блуждающего нерва на деятельность кишки, возникающего обычно до инъекции ганглиоблокаторов.

Опыты на 13 собаках с применением блокаторов никотинового ацетилхолинового рецептора свидетельствуют о том, что N-холинорецепторы нейронов вегетативных ганглиев не участвуют в реализации стимуляторного эффекта. Однако природа стимулирующих сокращения кишки нейронов не ясна. Мы предположили, что в этих опытах раздражение СС стимулирует деятельность кишки с помощью серотонина. В экспериментах было обнаружено, что раздражения СС в условиях двусторонней ваготомии на фоне совместного действия бензогексония/его аналогов и орнида вызывали усиление сокращений кишки, а такие же раздражения после дополнительного введения блока-

тора M-холинорецепторов и M-серотонинорецепторов вегетативных ганглиев (атропин, 10 собак) или блокатора D-серотонинорецепторов гладких мышц (дипразин) изменением деятельности кишки не сопровождалось. В большом черевном нерве (в грудном его отделе) нами обнаружен серотонин, содержание которого, определяемое по методике Г.Ф. Оксенкруга [5], составило  $3,19 \pm 0,006$  мкг на 1 г ткани, что так же косвенно подтверждает нашу гипотезу.

Таким образом, установлен следующий феномен: раздражение симпатического ствола в грудной полости у собак в большинстве случаев вызывает не торможение, а усиление сокращений ДПК. Полученные данные свидетельствуют о наличии в грудном отделе СС нехолинергических и неадренергических нервных волокон, оказывающих стимулирующее влияние на сокращение гладких мышц ДПК. На основании этих результатов авторы полагают, что медиатором таких волокон служит серотонин. Волокна являются преганглионарными, они синаптически связаны с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев.

Следует, однако, заметить, что используемые на ранних этапах наших исследований препараты являлись недостаточно селективными. Это было учтено в дальнейших экспериментах.

### Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола различной силы

Выше отмечалось [4], что от силы раздражения нерва зависит не только степень выраженности ответной реакции органа, но и ее направленность (угнетение или усиление). Для выяснения причины подобных ответов изучено 155 реакций ДПК (опыты выполнены на 31 собаке) на раздражение СС в грудной полости (20 Гц, 1–15 В) без применения каких-либо фармакологических препаратов, кроме наркоза. Эффекты раздражения, которые действительно зависели от силы стимула, были распределены в 3 группы (табл. 1) [6].

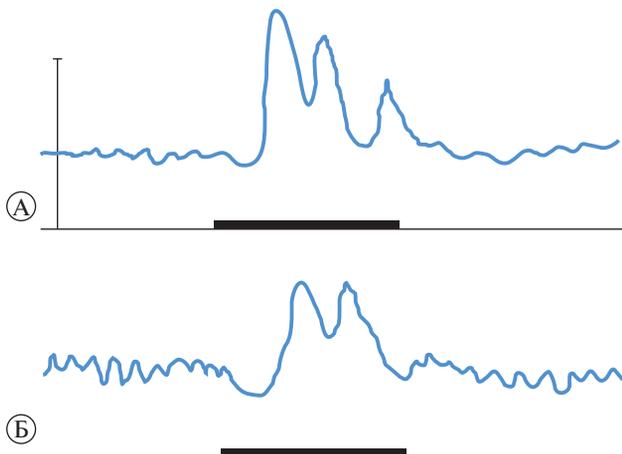
Из табл. 1 видно, что с увеличением силы раздражения СС возрастает процент животных, у которых возникают стимуляторные (до 55%) и тормозные (до 39%) реакции, но уменьшается число животных (до 6%), у которых реакции отсутствуют.

Исследования [6] показали, что усиление сокращений ДПК, возникающее при раздражении СС в грудной полости носит не случайный, как считалось ранее, а закономерный характер, причем стимуляторные реакции доминируют над тормозными. Направленность ответных реакций, зарегистрированных у 8 животных, имела свои особенности (рис. 2): они начинались со слабовыраженного торможения, которое быстро сменялось мощным усилением сокращений, о чем свидетельствовало быстрое

**Таблица 1.** Частота встречаемости различных реакций двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола в грудной полости импульсами различной интенсивности частотой 20 Гц (без применения фармакологических препаратов)

Характер ответа	Число животных с однотипной реакцией (%)				
	Амплитуда раздражающих импульсов				
	1 В	3 В	5 В	10 В	15 В
Стимуляторные реакции	1 (3)	2 (7)	9 (29)	15 (48)	17 (55)
Тормозные реакции	4 (13)	9 (29)	9 (29)	12 (39)	12 (39)
Отсутствие реакций	26 (84)	20 (64)	13 (42)	4 (13)	2 (7)

*Всего изучено 155 реакций (31 животное)*



**Рис. 2.** Стимуляторные реакции двенадцатиперстной кишки (ДПК) собаки на многократные повторные раздражения симпатического ствола (10 В, 20 Гц): А — в начале опыта, Б — через 6 ч от начала опыта

*Примечание.* На каждом фрагменте показаны давление в полости ДПК и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 20 мм рт.ст.

нарастание внутриполостного давления. В целом, по результатам 155 реакций, полученных у 31 животного, латентный период тормозных и стимуляторных реакций составлял  $2 \pm 1,5$  с. Реакции сопровождались последствием (постепенное исчезновение стимуляторного эффекта) продолжительностью  $12 \pm 4,3$  с.

Необходимо особо подчеркнуть, что стимуляторные эффекты отличаются стойкостью: об этом свидетельствуют не только результаты всех серий экспериментов (средняя продолжительность которых с периодическим раздражением нерва составляла 3–3,5 ч), но и результаты специальных опытов, устойчивость эффекта в которых наблюдалась на протяжении 6–8 ч (рис. 2Б).

Кроме того, мы [6, 7] подтвердили, что частота встречаемости стимуляторных реакций и степень их выраженности подчиняются закону силы. Так, при раздражении 1 В и 3 В (20 Гц) существенных изменений двигательной активности кишки не отмечалось.

Однако при стимуле 5 В, 20 Гц гидростатическое давление в полости кишки возрастало с  $11,2 \pm 2,3$  до  $14,3 \pm 0,8$  ( $+27\%$ ;  $p < 0,05$ ).

При раздражении 10 В с частотой 20 Гц давление возрастало с  $11,5 \pm 2,7$  до  $17,4 \pm 2,5$  мм рт.ст., прирост  $5,9 \pm 1,0$  мм рт.ст. ( $+51\%$ ;  $p < 0,05$ ). Раздражение 15 В, 20 Гц вызывало примерно такие же эффекты, как и применение стимула 10 В.

Результаты этих исследований свидетельствуют также и о том, что возбудимость нервных волокон, усиливающих сокращения ДПК, действительно, ниже возбудимости тормозящих симпатических (адренергических) волокон. Это доказывается тем, что с увеличением силы

раздражения нерва процент стимуляторных реакций кишки возрастает значительно больше, чем тормозных (см. табл. 1). Вследствие того, что при применении в экспериментах раздражающего стимула амплитудой 10 В процент тормозных и стимуляторных реакций различался незначительно, была предпринята попытка исследования реакций ДПК импульсами 10 В с изменяющимися параметрами частоты (от 1 до 10 Гц).

### Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола различной частоты

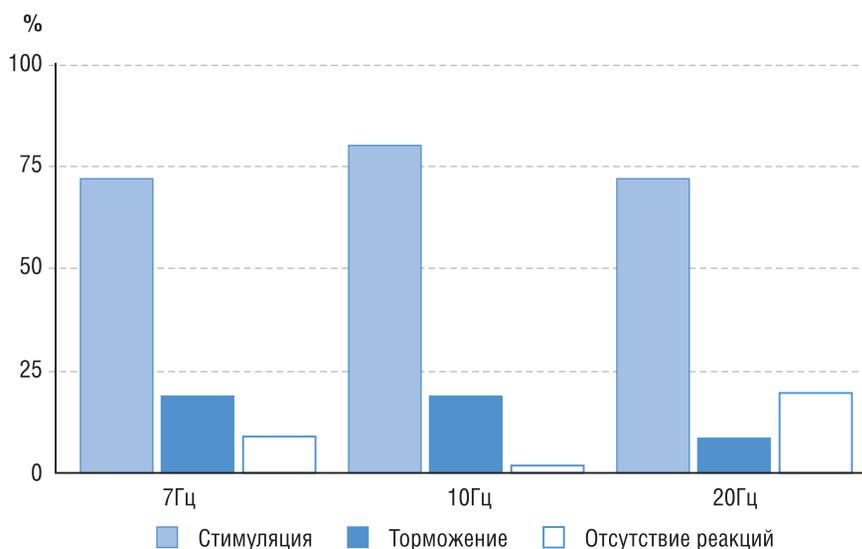
Исследования выполнены на 12 животных в отдельной серии (табл. 2).

Как видно из табл. 2, с увеличением частоты раздражения от 1 до 10 Гц при одной и той же интенсивности (10 В) в прямоугольных электрических импульсах частота встречаемости стимуляторных реакций возрастает и достигает максимума (84%) уже при частоте раздражения 3 Гц. Число тормозных реакций при различных частотах раздражения было одинаковым и составляло ~16%, а при частоте 20 Гц — еще меньше (рис. 3). Следует отметить, что в общей группе животных ( $n = 31$ ) при частоте раздражения 20 Гц максимальная частота встречаемости стимуляторных реакций составляла 55%, что значительно ниже, чем при частоте раздражения в пределах 3–10 Гц. Данная частота импульсации ближе к естественной. Результаты этой серии опытов [6, 7] свидетельствуют о том, что возникновение стимуляторного эффекта мало зависит от частоты раздражения нерва и подчиняется закону силы, поскольку увеличение частоты раздражения при одной и той же силе раздражающих стимулов равноценно также и увеличению интенсивности раздражения.

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о более низкой возбудимости нервных волокон СС, усиливающих сокращения кишки (по сравнению с тормозными адренергическими волокнами): с увеличением частоты раздражающих стимулов (при неизменной их силе) интенсивность раздражения возрастает, возрастает также и процент стимуляторных реакций, в то время как процент тормозных реакций остается неизменным. Что касается степени выраженности ответных реакций на раздражение 10 В с частотой импульсов 1 и 3 Гц, то различия в изменении давления не были достоверны из-за большого разброса данных, а на частотах 7 и 10 Гц различия выявлены с высокой степенью достоверности. Гидростатическое давление в полости кишки при раздражении 10 В частотой 10 Гц возрастало с  $13 \pm 1,5$  до  $17,3 \pm 2,8$  мм рт.ст. ( $+33\%$ ;  $p < 0,01$ ), при раздражении 10 В частотой 7 Гц — с  $11,9 \pm 1,6$  до  $17,8 \pm 2,6$  мм рт.ст. ( $+49\%$ ;  $p < 0,01$ ), при раздражении 10 В с частотой 20 Гц — с  $11,5 \pm 1,9$  до  $18,4 \pm 2,5$  мм рт.ст. ( $+60\%$ ;  $p < 0,01$ ). Этот показатель также свидетельствует о

**Таблица 2.** Частота встречаемости различных реакций двенадцатиперстной кишки на раздражения симпатического ствола в грудной полости у собак импульсами 10 В, частотой 1–10 Гц (без применения фармакологических препаратов)

Характер ответа	Число животных с однотипной реакцией (%)			
	Частота раздражения нерва и реакции кишки			
	1 Гц	3 Гц	7 Гц	10 Гц
Стимуляторные реакции	5 (42)	10 (84)	9 (76)	10 (84)
Тормозные реакции	2 (16)	2 (16)	2 (16)	2 (16)
Отсутствие реакций	5 (42)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
<i>Всего изучено 80 реакций (12 животных)</i>				



**Рис. 3.** Частота встречаемости различных реакций двенадцатиперстной кишки у интактных животных на раздражение симпатического ствола импульсами 10 В различной частоты

более низкой возбудимости нервных волокон симпатического нерва, стимулирующих сокращения ДПК.

Описанный ранее в литературе как нестабильный стимуляторный феномен, возникающий при раздражении симпатического нерва [8], в действительности — закономерное, легко воспроизводимое явление, причем стимуляторные реакции значительно преобладают по частоте встречаемости над тормозными [4, 6, 7]. Различная частота встречаемости стимуляторного эффекта и степень его выраженности в разных сериях опытов может зависеть от многих факторов: глубины наркоза, возможной гипотермии, состояния раздражаемого нерва, параметров его раздражения, различного числа животных в серии [9].

Следует отметить, что мы, в отличие от других экспериментаторов, раздражали симпатический нерв не в брюшной полости, где он содержит примесь парасимпатических волокон блуждающего нерва, а в грудной полости, где, согласно данным литературы [10] и собственным наблюдениям, не содержатся парасимпатические волокна блуждающего нерва, которые могли бы вызвать усиление сокращения кишки (именно поэтому мы раздражали нерв в грудной полости). В наших опытах при раздражении СС исключалось рефлекторное усиление сокращений кишки с помощью блуждающих нервов, т.к. они были перерезаны. Выявленность стимуляторных реакций как до, так и после перерезки блуждающих нервов была одинаковой, что соответствует полученным ранее данным [4]. А блокада N-холинорецепторов вегетативных ганглиев не только не препятствовала, а, напротив, способствовала выявлению стимуляторного эффекта ДПК при раздражении СС в грудной полости [4].

### Симпатические нервы препятствуют развитию стимуляторного эффекта двенадцатиперстной кишки

721

В этом мы убедились при постановке опытов с блокадой  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов [6, 7, 11].

Эксперименты с блокаторами  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов фентоламином и пропранололом выполнили на 7 собаках (35 реакций ДПК). Полученные результаты распределены в три группы (стимуляторные, тормозные, отсутствие реакций).

В опытах при усилении раздражения СС наблюдался прирост числа стимуляторных ответов, причем их частота сильно возрастала и при слабых раздражениях нерва на фоне совместного действия фентоламина и пропранолола. А при раздражении 10 В в условиях блокады  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов стимуляторный эффект регистрировался у 100% животных! При импульсах 10 В частотой 20 Гц на фоне действия адреноблокаторов давление в полости кишки возрастало с  $10,2 \pm 3,8$  до  $23,4 \pm 3$  мм рт.ст. (+123% (!);  $p < 0,01$ ).

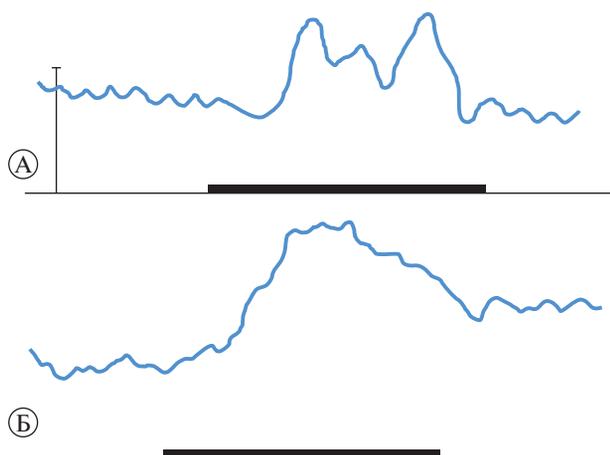
Раздражение 15 В, 20 Гц вызывало возрастание гидростатического давления с  $10,19 \pm 3,9$  до  $24,5 \pm 8,36$  мм рт.ст. (+140% (!);  $p < 0,05$ ). Результаты реакций ДПК на раздражение СС с разными эффектами представлены на рис. 4.

Подробнее результаты этой серии представлены в табл. 3.

Таким образом, блокада  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов не только не препятствует, а, напротив, способствует возникновению стимуляторных реакций ДПК на раздражение СС.

**Таблица 3.** Частота встречаемости стимуляторных реакций двенадцатиперстной кишки у собак при раздражении симпатического ствола импульсами различной интенсивности частотой 10 Гц в условиях блокады адренергических механизмов

Условия эксперимента (число животных)	Число животных (%), у которых наблюдался стимуляторный эффект при данной силе раздражения				
	Амплитуда раздражающих импульсов				
	1 В	3 В	5 В	10 В	15 В
Интактные (n =12)	-	-	-	10 (84)	-
На фоне действия орнида (n =13)	2 (15)	1 (8)	7 (54)	11 (84)	13 (100)
На фоне действия фентоламина и пропранолола (n =7)	-	3 (43)	5 (71)	7 (100)	7 (100)



**Рис. 4.** Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражение симпатического ствола (10 В, 20 Гц) в различных условиях

*Примечание.* А — до введения фармакологических препаратов, Б — на фоне совместного действия  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов фентоламина и пропранолола. На каждом фрагменте показаны давление в полости кишки и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 20 мм рт.ст. для всех фрагментов.

722

### Катехоламины не участвуют в реализации стимуляторных эффектов двенадцатиперстной кишки

К подобному заключению мы пришли на основании результатов экспериментов с симпатолитиком орнидом (рис. 5). Механизм действия орнида, как известно, заключается в ингибировании высвобождения катехоламинов симпатическими терминалями. Установлено [12], что применение орнида в дозе 20–30 мг/кг устраняет симпатические эффекты на сердце, возникающие при раздражении звездчатого ганглия [12]. Основываясь на этом факте, мы [6, 11, 12] поставили серию экспериментов на 13 животных, в которых изучили 65 реакций ДПК на раздражение СС на фоне действия орнида в дозе 20 мг/кг.

Параметры раздражения использовали те же, что и в предыдущей серии (10 В, 7–20 Гц), на том основании, что при данных значениях амплитуды и частоты раздражающего стимула были выявлены реакции с максимальным приростом гидростатического давления. Все реакции ДПК распределились следующим образом: стимуляторные отмечены при 34 раздражениях, ответ отсутствовал в 31 пробе, реакции торможения моторной активности вообще не отмечались, что стало следствием фармакологической блокады тормозных симпатических (адренергических) нервных волокон.

В опытах с орнидом, ингибирующим выброс катехоламинов симпатическими нервными окончаниями, отмечается увеличение частоты встречаемости стимуляторного феномена у животных до 100% случаев при раздражении импульсами тока 15 В. Более подробно результаты этих исследований см. в табл. 3. Частота встречаемости стимуляторного эффекта при раздражении СС 5–10 В в условиях действия орнида была ниже, чем при действии  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторов, потому, что орнид, по-видимому, не полностью блокировал высвобождение норадреналина симпатическими окончаниями (частично сохранялось тормозное влияние норадреналина на кишку).

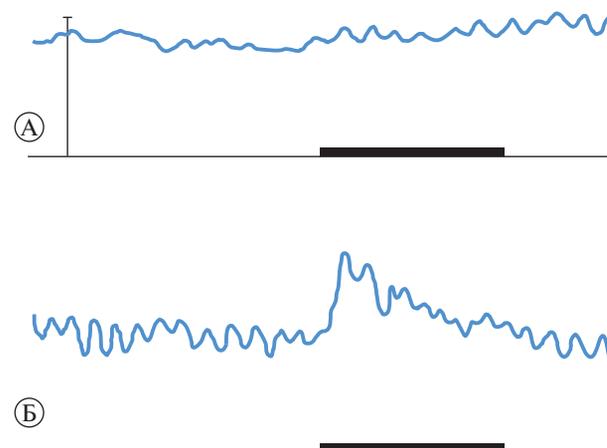
Степень выраженности стимуляторных эффектов кишки на раздражение СС в условиях блокады адренергических механизмов представлена в табл. 4.

**Таблица 4.** Прирост гидростатического давления в полости двенадцатиперстной кишки (в мм рт.ст.) в ответ на раздражение симпатического ствола в условиях блокады адренергических механизмов

Условия опыта (число животных)	Параметры раздражения и ответные реакции (%)	
	10 В, 20 Гц	15 В, 20 Гц
Интактные животные (n=20)	5,9±1,0 (+51)	6±3,1 (+52)
На фоне действия орнида (n=13)	5,9±1,4 (+70)	6,7±2,9 (+82)
На фоне совместного действия фентоламина и пропранолола (n=7)	13,2±2,8 (+123)	14,3±2,5 (+140)

Полученные нами результаты [6, 7, 11] исключают предположение об участии катехоламинов и, соответственно,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов в реализации стимуляторных влияний СС на ДПК. Эти данные исключают также гипотезу некоторых авторов [8] о возможном переходе возбуждения с преганглионарных симпатических нервных волокон на нейроны иной природы, в частности на холинергические, стимулирующие моторику кишки. Это доказывается тем, что ганглиоблокаторы (антагонисты N-холинорецепторов) вегетативных ганглиев не только не устраняют стимуляторного эффекта СС, а, напротив, способствуют его возникновению, что позже было подтверждено и нами [4]. Результаты собственных исследований и данные литературы позволяют также исключить и парасимпатический путь в реализации изучаемого феномена, поскольку в опытах раздражали СС, не содержащий примеси парасимпатических волокон блуждающего нерва. Кроме того, исключалось и рефлекторное усиление сокращений кишки посредством блуждающих нервов, поскольку в опыте они перерезались.

Перечисленные выше результаты, с нашей точки зрения, убедительно свидетельствуют о том, что в составе СС имеются нехолинергические и неадренергические нервные волокна, усиливающие сокращения ДПК, при этом влияние на кишку гораздо более выражено в сравнении с тормозным влиянием адренергических нервных волокон.



**Рис. 5.** Реакции двенадцатиперстной кишки собаки на раздражение симпатического ствола (10 В, 20 Гц) в различных условиях

*Примечание.* А — до введения фармакологических препаратов, Б — на фоне действия симпатолитика орнида. На каждом фрагменте показаны давление в полости кишки и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 10 мм рт.ст.

Исследование природы нервных волокон, с помощью которых реализуется стимуляторный эффект, проводили в сериях экспериментов [6, 7] с промедолом и лизерголом, основываясь на серотонинергической гипотезе о механизме осуществления данного феномена [4].

### Стимуляторный эффект двенадцатиперстной кишки осуществляется с помощью серотонинергических нервных волокон

Это установлено в исследованиях с лизерголом — блокатром 5НТ-рецепторов, локализующихся преимущественно на гладких мышцах [7, 13, 14]. В экспериментах обнаружили, что усиление сокращений ДПК на раздражения СС устраняется лизерголом (1 мг/кг) практически полностью. На фоне лизергола число стимуляторных ответов ДПК на раздражения нерва уменьшилось более чем в 3 раза, а степень выраженности оставшихся стимуляторных реакций была незначительной. Так, при раздражении 5 В, 10 Гц только у одного животного (14%) зарегистрирован стимуляторный ответ. Однако при более сильных импульсах — 10 и 15 В — эффект сохранился у 3 животных (43%), у 4 (59%) стимуляторный феномен был полностью выключен. Кроме того, сохранившиеся реакции были выражены слабо: гидростатическое давление в ответ на раздражение нерва 10 В, 10 Гц в 3 пробах повысилось всего лишь с  $11,6 \pm 4,2$  до  $12,9 \pm 3,92$  мм рт.ст. (+11%;  $p > 0,05$ ); при стимуле 15 В, 10 Гц внутриполостное давление повысилось с  $12,0 \pm 5,3$  до  $16 \pm 6,0$  мм рт.ст., что также недостоверно (рис. 6).

Следует отметить, что введение в организм лизергола не оказывало существенного влияния на фоновую моторную активность ДПК, поэтому результаты фармакологического анализа являются убедительными. Лизергол не влиял и на функцию блуждающего нерва: его раздражения сопровождалось, как обычно, усилением сокращений кишки, что доказывает нехолинергическое происхождение стимуляторного эффекта и является до-

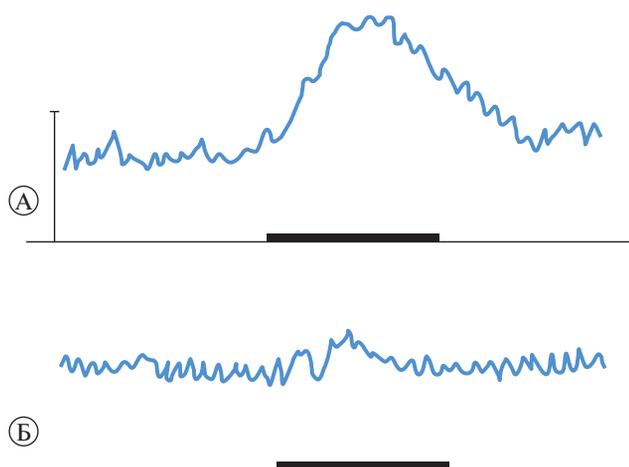


Рис. 6. Реакции двенадцатиперстной кишки собаки на раздражение симпатического ствола в грудной полости (10 В, 20 Гц) в различных условиях

*Примечание.* А — на фоне действия  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокаторов фентоламина и пропранолола, Б — на фоне совместного действия адреноблокаторов и лизергола — блокатора 5НТ-рецепторов гладких мышц. На каждом фрагменте показаны давление в полости кишки и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 10 мм рт.ст. (для обоих фрагментов).

полнительным подтверждением серотонинергической природы изучаемого феномена.

Результаты экспериментов с лизерголом [7, 14] свидетельствуют о том, что эффекторный нейрон, с помощью которого реализуется стимуляторный феномен, является серотонинергическим, его влияния осуществляются с помощью 5НТ-рецепторов, локализующихся преимущественно на гладких мышцах. Серотонинергический нерв — понятие собирательное, как и симпатический нерв, представляет собой симпатические стволы, их разветвления и веточки.

### Серотонинергические нервные волокна симпатического ствола, усиливающие сокращения двенадцатиперстной кишки, являются преганглионарными

Это установлено в экспериментах с промедолом, блокирующим преимущественно 5НТ-рецепторы вегетативных ганглиев. Опыты выполнены в двух сериях. В одной из них вводился только промедол, в другой — орнид и промедол [13, 15].

Эксперименты с промедолом без других препаратов выполнили на 5 собаках, у которых стимуляторный эффект выявлялся без введения орнида. Контрольные раздражения у интактных животных импульсами 10 В, 20 Гц вызывали повышение гидростатического давления в полости кишки с  $11,79 \pm 2,86$  до  $18,40 \pm 3,31$  мм рт.ст. (+56%;  $p < 0,05$ ). Раздражение нерва импульсами 15 В вызывало еще большее усиление сокращений кишки. Раздражение СС импульсами 10 В на фоне действия промедола (10 мг/кг) изменением деятельности кишки не сопровождалось (стимуляторный эффект включен полностью). При раздражении импульсом 15 В в 2 опытах стимуляторный эффект устранен промедолом неполностью, в 3 — полностью.

Эксперименты с орнидом и промедолом выполнили на 13 животных. Промедол (блокирует преимущественно 5НТ-рецепторы нейронов вегетативных ганглиев) вводили в дозе 10 мг/кг на фоне действия орнида (20 мг/кг).

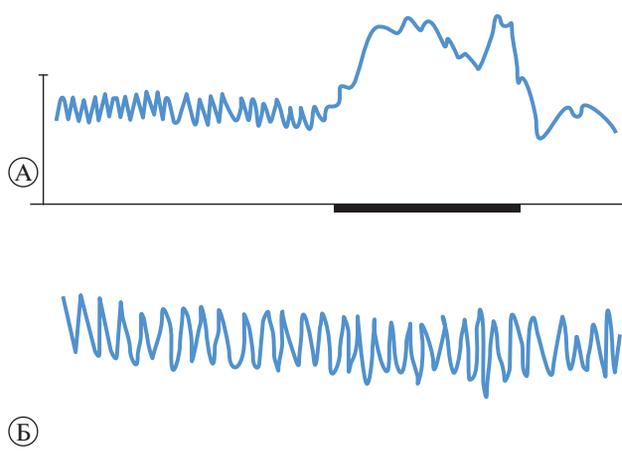
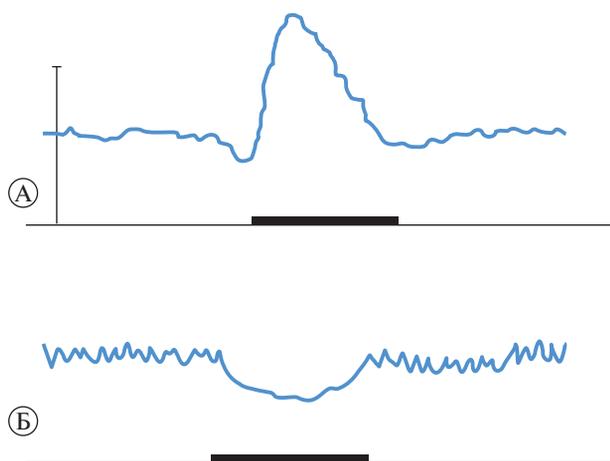


Рис. 7. Реакции двенадцатиперстной кишки собаки на раздражение симпатического ствола (15 В, 20 Гц) в различных условиях

*Примечание.* А — на фоне действия симпатолитика орнида, Б — на фоне совместного действия орнида и промедола — блокатора 5НТ-рецепторов нейронов вегетативных ганглиев. На каждом фрагменте показаны давление в полости кишки и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 10 мм рт.ст. для обоих фрагментов.



**Рис. 8.** Реакции двенадцатиперстной кишки на раздражения симпатического ствола (10 В, 20 Гц) в различных условиях  
*Примечание.* А — у интактной собаки, Б — на фоне действия промедола — блокатора 5НТ-рецепторов нейронов вегетативных ганглиев. На каждом фрагменте показаны давление в полости кишки и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала давления — 20 мм рт.ст. для обоих фрагментов.

724

Вначале убедились в том, что раздражение СС на фоне действия орнида и в этих опытах, как и в предыдущих, сопровождается ярко выраженным усилением сокращений кишки (рис. 7). Далее в условиях совместного действия орнида и промедола изучили 39 реакций ДПК на раздражение СС импульсами 5, 10 и 15 В, частотой 20 Гц. При раздражении нерва импульсами 5 и 15 В исследуемый феномен был устранен во всех 39 пробах (см. рис. 7), а в случае действия стимула амплитудой 10 В незначительный эффект сохранился лишь в 2 случаях (+5,1%), причем прирост гидростатического давления в этих опытах составил всего  $2,1 \pm 0,9$  мм рт.ст. Хотя промедол не является специфичным блокатором только серотонинорецепторов, его побочные воздействия не исказили результаты проведенного фармакологического анализа.

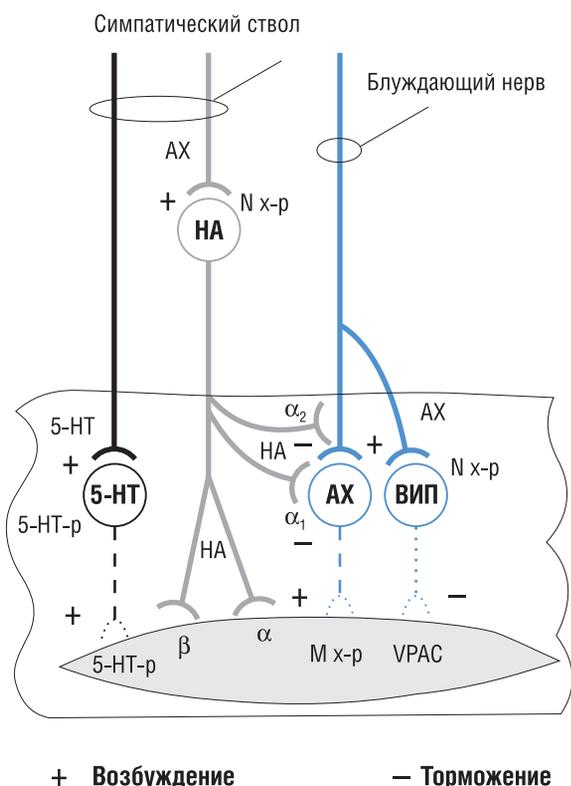
Необходимо отметить, что блокада 5НТ-рецепторов вегетативных ганглиев промедолом не только устраняла ярко выраженный стимуляторный эффект кишки на раздражение СС, но вела также к появлению тормозной реакции на раздражение нерва (рис. 8). Данный факт является важнейшим доказательством наличия в составе СС в грудной полости стимулирующих волокон (наличие тормозных адренергических нервных волокон хорошо известно). Поскольку при блокаде стимулирующих серотонинергических нервных волокон лучше выявляется действие тормозных адренергических волокон, это доказывает, что свои влияния они реализуют независимо друг от друга. При этом функция блуждающего нерва, стимулирующего сокращение кишки, как показали результаты наших специальных экспериментов [4, 6, 16], также не нарушается при полной блокаде функции серотонинергических нервных волокон.

Таким образом, блокада 5НТ-рецепторов, локализующихся преимущественно на нейронах вегетативных ганглиев, устраняет стимуляторный эффект раздражения СС. Это означает, что стимуляторный феномен реализуется с помощью преганглионарных серотонинергических нервных волокон, синаптически связанных с нейронами, возбуждение которых ведет к усилению сокращений кишки.

## Выводы

Наше заключение о серотонинергическом механизме стимуляторного эффекта подтверждается также косвенно результатами биохимических (методика Оксенкруга [5]) и гистохимических исследований, с помощью которых в СС был обнаружен серотонин (методика Фалька–Хилларпа в модификации Крохиной).

- Результаты наших экспериментов [13, 14, 16] согласуются с многочисленными данными ряда других исследователей и свидетельствуют о том, что преганглионарные серотонинергические нервные волокна выходят из спинного мозга вместе с преганглионарными симпатическими волокнами и образуют синаптические контакты с помощью 5НТ-рецепторов с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев. От ганглионарных серотонинергических нейронов отходят постганглионарные серотонинергические волокна, образующие синаптические контакты с гладкомышечными клетками ДПК с помощью 5НТ-рецепторов, активация которых ведет к усилению сокращений кишки. Доказательством такого представления являются следующие экспериментальные факты, приведенные не только в настоящем, но также в обзоре, посвященном изучению регуляции моторики желудка, в котором показано наличие серотонинергических нервов, оказывающих сильное стимулирующее влияние на сокращения желудка и ДПК.
- Стимуляторные эффекты желудка и ДПК впервые получены с помощью раздражения СС в грудной полости у собак, где он не содержит парасимпатических волокон.
- Раздражение СС в грудной полости у собак без применения фармакологических препаратов, кроме наркоза, чаще вызывает не угнетение, а усиление сокращений ДПК.
- Усиление сокращений желудка и ДПК становится более выраженным при усилении раздражения нерва (закон силовых отношений).
- Независимость появления стимуляторного эффекта при раздражении симпатического нерва от фоновой активности органа.
- Блокада фармакологическими препаратами адренергических окончаний,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов или N-холинорецепторов вегетативных ганглиев не только не устраняет, а, напротив, усиливает стимуляторный эффект, возникающий при раздражении симпатического нерва.
- Исключение возбуждения парасимпатических нервных волокон блуждающего нерва при раздражении симпатического нерва не влияет на степень выраженности и частоту встречаемости стимуляторного эффекта.
- Раздельная блокада 5-НТ<sub>3,4</sub>-рецепторов вегетативных ганглиев и 5-НТ<sub>1,2</sub>-рецепторов гладких мышц устраняет стимуляторный эффект желудка и кишки, возникающий при раздражении симпатического нерва, что доказывает последовательное расположение 5-НТ<sub>3,4</sub>- и 5-НТ<sub>1,2</sub>-рецепторов по ходу изученного нервного пути.
- Блокада серотонинорецепторов вегетативных ганглиев и гладких мышц не влияет на функции симпатического и парасимпатического нерва (точнее, адренергического и холинергического отделов вегетативной нервной системы, ВНС).
- Согласно данным других авторов, экзогенный серотонин также усиливает сокращения желудка и кишки.



**Рис 9.** Функциональная организация периферической части вегетативной нервной системы (на примере желудка и тонкой кишки)

*Примечание.* Нейроны: АХ — адренергические, 5НТ — серотонинергические, АХ — холинергические, ВИП — ВИПергические и соответствующие их медиаторам рецепторы:  $\alpha$ -,  $\beta$ -, 5НТ-р, N x-p, M x-p и VPAC-рецепторы (ВИП-рецепторы). Сплошными линиями обозначены преганглионарные волокна, прерывистыми — постганглионарные.

- С помощью биохимической и гистохимической методики в составе грудного отдела СС обнаружен серотонин, концентрация которого в 10–15 раз превосходит концентрацию катехоламинов.
- Серотонинергические волокна распространяются от ядер шва (продолговатый мозг), проходя в латеральном и дорсолатеральном пучках спинного мозга вниз, по направлению к симпатическим центрам спинного мозга, где обнаружены серотониновые рецепторы. Это доказано и другими исследователями [17–19].
- Нами впервые тщательно был изучен механизм усиления сокращений ДПК, возникающий при раздражении симпатического нерва. При этом обнаружили, что при раздражении симпатического нерва в грудной полости в подавляющем большинстве случаев возникает не торможение, как следовало ожидать, согласно классическим представлениям, а усиление сокращений ДПК.

- Материалы о серотонинергической регуляции моторики ДПК свидетельствуют о том, что в организме, кроме адренергического и холинергического отделов ВНС, имеется и серотонинергический отдел ВНС, схема периферической части которого в упрощенном виде представлена на рис. 9.
- Аfferентные пути серотонинергического отдела, как мы полагаем, являются общими с симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС.
- Наше заключение о наличии серотонинергических нервов подтверждается результатами многолетних исследований [20–22], в которых доказано, что интраорганный нервная система содержит серотонинергические нейроны.

### Заключение

При изучении механизмов регуляции моторики ДПК авторы обзора обнаружили новое явление в физиологии: раздражение СС в грудной полости у собак вызывает в основном не торможение, а усиление сокращений ДПК. Авторы также установили, что предварительная блокада  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов и N-холинорецепторов ведет к усилению стимуляторного эффекта. Блокада же 5НТ-рецепторов промедолом и лизерголом предотвращает возникновение стимуляторного эффекта ДПК при раздражении СС. С помощью физиологических, биохимических и гистохимических методик показано, что в симпатических нервах имеются серотонинергические нервные волокна: их там в несколько раз больше, чем адренергических, они оказывают сильные стимуляторные влияния на моторику ДПК.

Блокирующее действие промедола на серотонинергические нервы, очевидно, является одной из причин развития запоров в послеоперационном периоде. Нельзя также исключить, что используемые в клинике для лечения диареи агонисты опиатных рецепторов действуют и на серотонинергические нейроны. Дальнейшее изучение этого вопроса имеет важное значение как для фундаментальной науки, так и практической медицины.

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, гранты: 93-04-0740-а (1993-95) и 97-04-48715-а (1997-99).

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Судаков КВ. Нормальная физиология. Учебник. М.: МИА. 2006. 920 с.
2. Гайтон АК. Медицинская физиология. М.: Логосфера. 2008. 1296 с.
3. Агаджанян НА. Нормальная физиология. Учебник. 3-е изд. Под ред. НА Агаджаняна, ВМ Смирнова. М.: МИА. 2012. 576 с.
4. Смирнов ВМ, Клевцов ВА, Смирнова НА, Лычкова АЭ. Механизм стимуляции двигательной активности двенадцатиперстной кишки большим чревным нервом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1987;9:270–273.
5. Оксенкруг ГФ. Применение нингидриновой реакции для флуориметрического определения тканевого серотонина, экстрагированного из кислой среды. *Вопросы медицинской химии.* 1969;15(3):317–326.
6. Смирнов ВМ, Свешников ДС, Мясников ИЛ. Природа нервных волокон, усиливающих сокращения желудка и

- кишечника. *Успехи физиологических наук*. 1994;25(3):118–119.
7. Смирнов ВМ, Мясников ИЛ, Свешников ДС. Тезисы докладов XVII съезда физиологов России. *Ростов-на-Дону*. 1998. 60 с.
  8. Bathon E, Ormsbee H. *Gastroenterology*. Cholinergic response of the gastroduodenal junction to splanchnic nerve stimulation. 1980;78(5 Pt.2):1528–1600.
  9. Смирнов ВМ. Проблема двоякого влияния вегетативного нерва на орган и серотонинергический нерв. Под ред. ВМ Смирнова, ИЛ Мясникова, ДС Свешникова. *Элиста: Джангар*. 2008. 192 с.
  10. Абашидзе ВС. К сравнительной анатомии спинномозговых нервных сплетений и симпатических стволов позвоночных. *М*. 1962. 176 с.
  11. Свешников ДС, Смирнов ВМ, Мясников ИЛ, Монгуш МИ, Юрасова ИА. Возможная роль катехоламинов, альфа- и бета-адренорецепторов в усилении сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического нерва. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(7):8–12.
  12. Свешников ДС. Нехолинергическое усиление сокращений двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1998;VIII(5):258.
  13. Свешников ДС, Киричук ВФ, Смирнов ВМ, Мясников ИЛ, Трофимова ЮЕ, Трубецкая МА. Исследование природы нервных волокон, вызывающих усиление сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического нерва. *Саратовский медицинский журнал*. 2011;7(3):580–583.
  14. Свешников ДС. Исследование роли серотонинергических структур в регуляции моторной функции органов желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис... докт. мед. наук. *М*. 2011. 36 с.
  15. Смирнов ВМ, Свешников ДС, Мясников ИЛ. Исследование механизма усиления сокращений двенадцатиперстной кишки при раздражении симпатического ствола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997;1:11–14.
  16. Смирнов ВМ, Мясников ИЛ, Свешников ДС, Степанюк НН. Материалы XVIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. *Казань*. 2001. 227 с.
  17. Bancila M, Giuliano F, Rampin O, Mailly P, Brisorgueil MJ, Calas A, Verge D. Evidence for a direct projection from the paraventricular nucleus of the hypothalamus to putative serotonergic neurons of the nucleus paragigantocellularis involved in the control of erection in rats. *Eur J Neurosci*. 2002;16(7):1240–1248.
  18. Araneda S, Magoul R, Calas A. [3H]-serotonin retrograde labelling in serotonergic fibers. *Brit Res Bull*. 1989;22(6):951–958.
  19. Araneda S, Magoul R, Calas A. Gaba innervation of serotonergic neurones innervating the thoracic marrow of the rat. Immunocytochemical and autoradiographic combination after retrograde axonal transport with tritiated serotonin. *Bull. Assoc. Anat. (Nancy)*. 1991;75(229):81–84.
  20. Gershon M. Properties and development of peripheral serotonergic neurons. *J Physiol*. 1981;77(2–3):257–265.
  21. Gershon M. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(Suppl.5):184–193.
  22. Gershon M. Enteric serotonergic neurones ... finally! *J Physiol*. 2009;587(Pt.3):507.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Смирнов Виктор Михайлович**, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физиологии Российского национального исследовательского медицинского университета  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (495) 434-62-29, **e-mail:** vmsmirnov1@gmail.com

**Свешников Дмитрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов  
**Адрес:** 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, **e-mail:** dmsveshnikov@gmail.com

**Мясников Игорь Леонидович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии медицинского института Российского университета дружбы народов  
**Адрес:** 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, **e-mail:** asktomil@yandex.ru

**Кузнецова Татьяна Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры физиологии Российского национального исследовательского медицинского университета  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (495) 434-62-29, **e-mail:** tek@rsmu.ru

**Самко Юрий Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры физиологии Российского национального исследовательского медицинского университета  
**Адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **тел.:** +7 (495) 434-62-29, **e-mail:** vmsmirnov1@gmail.com