

# Функциональная характеристика серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника

В.М. Смирнов<sup>1</sup>, Д.С. Свешников<sup>2</sup>, Т.Ч. Кузнецова<sup>1</sup>, М.И. Монгуш<sup>1</sup>, О.С. Раевская<sup>1</sup>

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

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

## Functional characteristics of serotonergic nerves stimulating stomach and intestinal contractions

V. M. Smirnov<sup>1</sup>, D. S. Sveshnikov<sup>2</sup>, T.Ch. Kuznetsova<sup>1</sup>, M. I. Mongush<sup>1</sup>, O.S. Rayevskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal state autonomous educational institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal government-financed institution «Peoples' friendship university of Russia», Moscow, Russian Federation

**Цель обзора.** Подведение итогов изучения серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника.

**Основные положения.** Авторы обзора установили, что раздражение симпатического ствола (СС) в грудной полости собак вызывает в основном не торможение, а усиление сокращений желудка. Стимуляторный эффект усиливается при блокаде симпатического нерва орнидом, а устраняется с помощью блокады серотониновых рецепторов нейронов вегетативных ганглиев промедолом. Это свидетельствует о том, что в составе СС имеются серотонинергические нервные волокна. Стимуляторное влияние их на желудок значительно превосходит тормозное воздействие на него симпатического нерва. Функциональные свойства серотонинергического нерва проанализированы в сравнении с такими симпатического нерва. Серотонинергический нерв (как и симпатический) — понятие собирательное, включающее симпатические стволы, их разветвления и веточки, иннервирующие внутренние органы.

**Заключение.** Поскольку промедол блокирует стимуляторную функцию серотонинергического нерва,

**Aim of review.** To summarize the study of serotonergic nerves stimulating the stomach and intestinal contractions.

**Key points.** The authors established the fact that irritation of sympathetic trunk (ST) in the chest cavity of dogs in most of the cases cause not inhibition, but rather stimulation of stomach contractions. The stimulatory effect is amplified at block of sympathetic nerve by Ornidum, and is eliminated by block of serotonergic receptors of autonomic ganglia neurons by trimeperidine hydrochloride. It demonstrates that ST partially consists of serotonergic nerves. Stimulatory effect for the stomach considerably exceeds brake action of sympathetic nerve. Comparative analysis of serotonergic nerve functional properties versus sympathetic nerve was carried out. Serotonergic nerve (as well as sympathetic) — is complex structure, that includes sympathetic trunks and their branches innervating internal organs.

**Conclusion.** Block of serotonergic nerve stimulation function by trimeperidine hydrochloride to our opinion may be the cause of postoperative constipation in patients who received trimeperidine hydrochloride.

**Смирнов Виктор Михайлович** — доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова». Контактная информация: vmsmirnov1@gmail.com; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Smirnov Victor M.** — Dr. Sci.Biol., professor, chair of physiology, Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: vmsmirnov1@gmail.com; 117997, Moscow, Ostrovityanova Str., 1.

Поступила: 09.12.2016 / Received: 09.12.2016

считаем, что это является причиной возникновения послеоперационного запора у пациентов, которым был введен промедол.

**Ключевые слова:** желудок, кишечник, моторика, регуляция, серотонинергический нерв.

**Key words:** stomach, intestines, motility, regulation, serotonergic nerve.

**Для цитирования:** Смирнов В.М., Свешников Д.С., Кузнецова Т.Ч., Монгуш М.И., Раевская О.С. Функциональная характеристика серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(5):29-38  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-29-38

**For citation:** Smirnov V.M., Sveshnikov D.S., Kuznetsova T.Ch., Mongush M.I., Rayevskaya O.S. Functional characteristics of serotonergic nerves stimulating stomach and intestinal contractions. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(5):29-38  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-29-38

## Введение

В 1986 г. В.М. Смирнов и соавт. [1] открыли новое явление в физиологии — раздражение периферического отрезка *симпатического ствола* (СС) в грудной полости собак вызывает в основном не торможение, а усиление сокращений желудка. Согласно же классическим и современным представлениям, симпатический нерв тормозит моторику *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), что детально описано в современных учебниках и руководствах [2–4]. Следует отметить, что стимуляторный эффект при раздражении симпатического нерва наблюдали ранее и другие экспериментаторы [5, 6]. Однако в подобных опытах раздражали симпатический нерв (большой чревный нерв) в брюшной полости животных, где он содержит примесь парасимпатических нервных волокон *блуждающего нерва* (БН). Естественно, раздражение смешанного нерва могло привести не только к торможению сокращений органов ЖКТ, но и к их усилению. Стимуляторный эффект выявлялся нерегулярно и был слабовыраженным.

Мы [1] впервые раздражали СС в грудной полости, где он не содержит парасимпатических волокон, рассчитывая получить только тормозной эффект и таким образом решить проблему двоякого влияния одного и того же нерва на орган, однако получили неожиданный результат — наблюдался в основном стимуляторный эффект.

Основываясь на полученных данных, В.М. Смирнов [3] сделал заключение, что в составе СС имеются серотонинергические нервные волокна, усиливающие сокращения желудка. Они являются преганглионарными и образуют синаптические контакты с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев. Эти нейроны посылают постганглионарные волокна к гладкомышечным волокнам желудка, активация которых ведет к усилению сокращения органа. Стимуляторный эффект на раздражения правого СС сохранялся и в опытах с предварительной перерезкой правого БН (за 2–3 нед до проведения основной части

эксперимента [3]). Позже мы получили дополнительные факты, подтверждающие наличие в организме серотонинергического нерва, усиливающего сокращения желудка, и изучили его функциональную характеристику. В данном обзоре предоставлены также материалы, дающие ответ на вопрос, являются серотонинергические волокна СС пре- или постганглионарными.

### Серотонинергические волокна симпатического ствола в грудной полости являются преганглионарными

К данному заключению мы пришли на основании результатов проведенных нами экспериментов с блокадой промедолом 5НТ-рецепторов, локализующихся преимущественно на нейронах вегетативных ганглиев. Выполнены две серии опытов. Каждый параметр электрической стимуляции правого СС в этих сериях дублировали раздражением правого БН с целью выяснения, не блокируются ли промедолом холинергические механизмы, что повышало надежность результатов экспериментов.

В первой серии опытов 14 животным промедол (10 мг/кг) вводили на фоне действия симпатолитика орнида. В этих опытах изучили 84 реакции желудка на раздражение СС, половину из них — на фоне совместного действия орнида и промедола, которые вводили внутривенно за 10 мин до раздражения [7]. На фоне совместного действия орнида и промедола частота возникновения стимуляторных ответов желудка на раздражение СС (15 В) уменьшилась в 2 раза, а при раздражении амплитудой до 10 В стимуляторные реакции вообще не наблюдали.

Кроме того, в случае сохранения стимуляторных реакций при раздражении нерва (15 В; 20 Гц) на фоне действия промедола степень их выраженности была низкой — давление в желудке увеличивалось с  $9,2 \pm 1,22$  до  $10,05 \pm 1,21$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), т.е. всего на 9,2% (до введения промедола — на 116%). Прирост давления в желудке на 2–4% при раздражении нерва на фоне действия

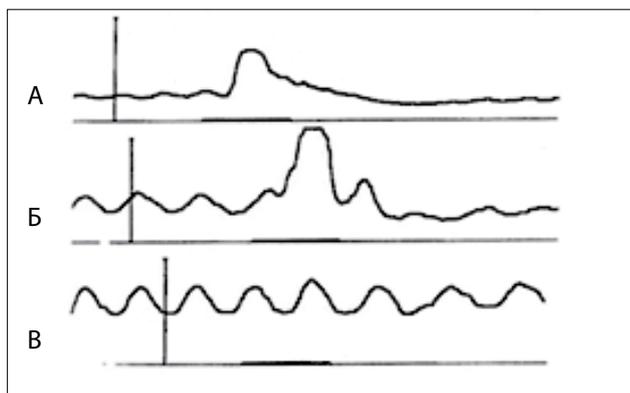


Рис. 1. Реакции желудка на раздражение СС (10 В; 20 Гц) в различных условиях.

А — до введения фармакологических препаратов; Б — на фоне действия орнида; В — на фоне совместного действия орнида и промедола (10 мг/кг) — блокатора 5НТ-рецепторов нейронов вегетативных ганглиев. На каждом фрагменте показаны давление в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 1. Stomach response to ST irritation (10 V; 20 Hz) in various conditions. А - before injection of pharmacological agents; Б - at the background of Ornidum action; В - at the simultaneous action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride (10 mg/kg) — the blocker of 5HT-receptors of autonomic ganglia neurons. Each fragment demonstrates the stomach luminal pressure and the zero line with irritation mark (the bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale for all fragments is presented (computer scanning of the polygraph recorded curves)

блокаторов 5НТ-рецепторов оценивали как отсутствие реакции.

На рис. 1 и 2 приведены характерные реакции желудка в двух опытах при раздражении СС на фоне действия орнида и совместного действия орнида и промедола. Особенностью результатов двух этих опытов было различие направленности реакций на раздражение СС до инъекции фармакологических препаратов.

В первом из них до введения фармакологических препаратов наблюдался обычный стимуляторный эффект при раздражении СС (рис. 1, А), который усиливался орнидом, при этом наблюдалось даже «зашкаливание» самописца (рис. 1, Б), и устранялся промедолом (рис. 1, В).

Во втором опыте зарегистрирована редко встречаемая слабая тормозная реакция желудка на раздражение СС до введения фармакологических препаратов (рис. 2, А), которая трансформировалась в ярко выраженную стимуляторную реакцию (самописец «зашкаливало») при таком же раздражении СС на фоне действия орнида (см. рис. 2, Б) и устранялась промедолом (рис. 2, В).

**Результаты этих опытов свидетельствуют о том,** что усиление сокращений

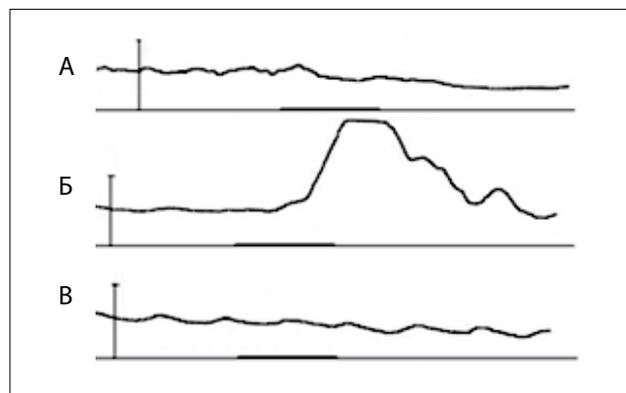


Рис. 2. Реакции желудка на раздражение СС (15 В; 20 Гц) в различных условиях.

А — до введения фармакологических препаратов; Б — на фоне действия орнида; В — на фоне совместного действия орнида и промедола (10 мг/кг). На каждом фрагменте показаны давление в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 2. Stomach response to ST irritation (15 V; 20 Hz) in various conditions. А — before injection of pharmacological agents; Б — at the background of Ornidum action; В — at the background of simultaneous action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride (10 mg/kg). Each fragment demonstrates the stomach luminal pressure and zero line with irritation mark (the bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale for all fragments is presented (computer scanning of the polygraph recorded curves)

желудка при раздражении СС осуществляется с помощью преганглионарных серотонинергических волокон, содержащихся в нем.

### Раздельное влияние на орган и взаимодействие вегетативных нервов

Авторы [8] изучали их в опытах на собаках с раздражением БН и СС до введения и на фоне действия промедола (рис. 3).

**Результаты этих экспериментов показали,** что блокада любого из трех нервов (серотонин-, холин- или адренергического) не влияет на функцию двух других нервов. При блокаде любой пары нервов функция третьего нерва также не нарушается. Полученные данные подтверждают наше мнение, что холинергические нейроны не участвуют в усилении сокращений желудка при раздражении СС [8]. Следует отметить, что введение промедола в низкой дозировке практически не вызывает изменений фоновой моторики желудка, однако блокада 5НТ-рецепторов устраняет изучаемый стимуляторный эффект или значительно уменьшает его выраженность [8]. На рис. 3, А и В показано также, что возбуждение адренергического нерва ослабляет стимуляторное влияние серотонинергического нерва (рис. 3, А), о чем свидетельствует резкое уси-

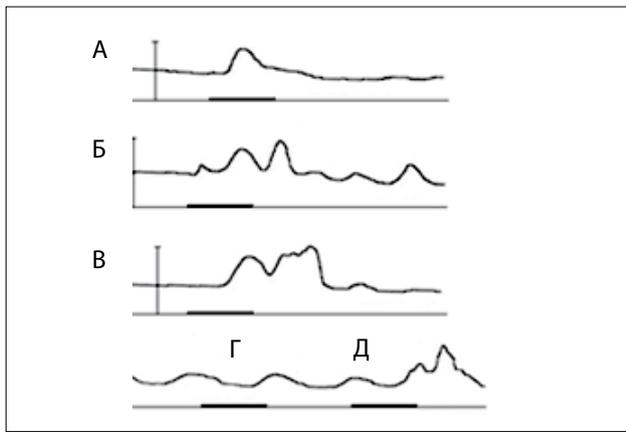


Рис. 3. Реакции желудка на раздражение СС и БН (15 В; 20 Гц) в различных условиях. А, Б – раздражение СС и БН до введения фармакологических препаратов; В – раздражение СС на фоне действия орнида; Г – раздражение СС на фоне совместного действия орнида и промедола; Д – раздражение БН на фоне совместного действия орнида и промедола. На каждом фрагменте – запись давления в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения («жирная» ее части, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 3. Stomach response to ST and VN irritation (15 V; 20 Hz) in various conditions. A, B – irritation of ST and VN prior to injection of oncological agents; B – ST irritation in the background of Ornidum action, Г – ST irritation at simultaneous action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride, Д – VN irritation at combined action of Ornidum and trimeperidine hydrochloride. Each fragment demonstrates the stomach luminal pressure record and zero line with irritation mark (the bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale is presented (computer scanning of the polygraph recorded curves)

ление стимуляторного эффекта раздражения СС при блокаде адренергического нерва (рис. 3, В). Взаимодействие адрен- и холинергического нервов показано на рис. 4. Взаимодействие серотонин- и холинергического нервов не изучено.

Стимуляторные реакции желудка, возникающие при раздражении СС, выключаются также с помощью блокады мышечных серотониновых рецепторов лизерголом. Это свидетельствует о том, что и постганглионарные волокна, усиливающие сокращения желудка, являются серотонинергическими, они формируют серотонинергический нерв. **Серотонинергический нерв** (как и симпатический) – понятие собирательное, включающее симпатические стволы, их разветвления и веточки, иннервирующие внутренние органы. Функциональные свойства его проанализируем в сравнении с таковыми симпатического нерва.

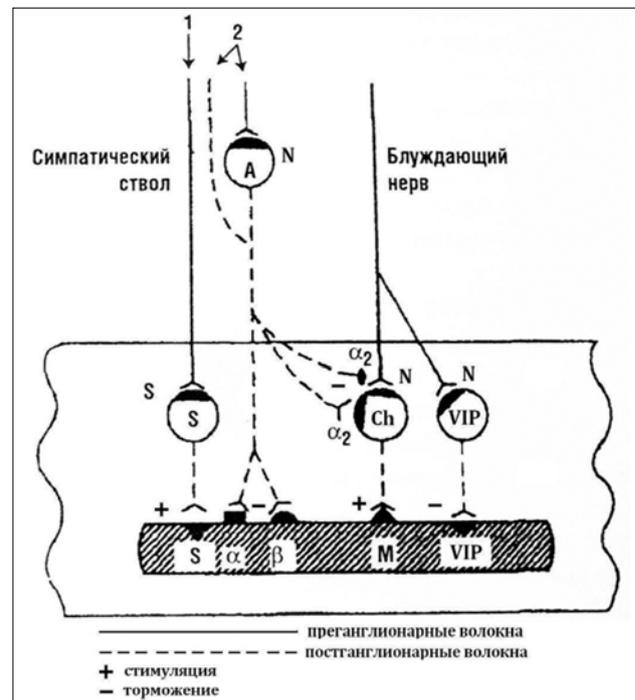


Рис 4. Функциональная организация эфферентной части вегетативной нервной системы (на примере желудка и тонкой кишки). Нейроны: А – адренергические, S – серотонинергические, Ch – холинергические, VIP – ВИПергические, и соответствующие их медиаторам рецепторы:  $\alpha$ ,  $\beta$ , S, N, M и VIP (VIP – вазоактивный пептид). 1 – серотонинергические нервные волокна; 2 – симпатические

Fig 4. The functional framework of efferent part of autonomic nervous system (demonstrated by the example of the stomach and small intestine). Neurons: A - adrenergic, S – serotonergic, Ch – cholinergic, VIP-ergic, and corresponding mediators:  $\alpha$ ,  $\beta$ , S, N, M and VIP (VIP – vasoactive peptide). 1 – serotonergic nerve fibrils; 2 – sympathetic;

### Эффекты от раздражения серотонинергического нерва подчиняются «закону силы»

Группа исследователей [9] изучили 155 реакций двигательной активности желудка у 31 животного (у каждого по 5 реакций), выявленных в ответ на раздражение СС прямоугольными электрическими импульсами различной величины (1, 3, 5, 10 и 15 В) при одинаковых частоте (20 Гц) и продолжительности (1,5 мс) импульса. Проанализированы нативные эффекты без применения фармакологических препаратов, кроме наркоза. Все ответные реакции разделили на 5 групп в соответствии с параметрами раздражения. В группах наблюдались стимуляторные и тормозные реакции, в ряде случаев реакция отсутствовала.

Число реакций различного направления зависело от силы стимула: при его увеличении с 1 до 5 В возрастало число стимуляторных и тормозных реакций и уменьшалось число случаев, когда

Таблица 1

Частота встречаемости различных реакций желудка на раздражение СС импульсами разной амплитуды с частотой 20 Гц (в каждой графе указаны число животных и процент собак с ответом одинакового типа от общего числа животных в опытах на 31 собаке)

Характер ответов	Амплитуда раздражающих импульсов, В				
	1	3	5	10	15
Стимуляторные	1 (3,2)	5 (16,1)	12 (38,7)	27 (87,2)	28 (90,4)
Тормозные	2 (6,4)	5 (16,1)	8 (25,8)	2 (6,4)	2 (6,4)
Отсутствие реакций	28 (90,4)	21 (67,8)	11 (35,5)	2 (6,4)	1 (3,2)

реакция желудка на раздражение отсутствовала. При дальнейшем увеличении амплитуды раздражающего стимула с 5 до 15 В частота возникновения стимуляторных реакций продолжала возрастать до 90%, а тормозных реакций начала снижаться до 6%, и лишь в 4% случаев реакция желудка на раздражение отсутствовала. Следует также отметить, что при применении раздражителя амплитудой 3 В частота встречаемости исследуемого стимуляторного феномена и реакций тормозного типа была одинаковой – 16% (более подробно см. табл. 1).

**Результаты исследований показали,** что описанный ранее в литературе феномен «симпатической» стимуляции сокращений желудка как нестабильный и редко встречаемый является закономерным и легко воспроизводимым при раздражении СС в грудной полости [8, 9]. Наоборот, считавшееся ранее закономерным тормозное влияние симпатических нервов на сокращения желудка в проведенных нами опытах наблюдалось реже – не более чем в 25% случаев при средней силе раздражения СС (5 В, 20 Гц) и лишь в 6% случаев при сильных раздражениях (10 и 15 В, 20 Гц). При этом мы предположили, что разные частота встречаемости и степень выраженности тормозных и стимуляторных реакций обусловлены различной возбудимостью или неодинаковым числом тормозящих адренергических и возбуждающих серотонинергических волокон, входящих в состав СС. Характерные реакции на раздражение СС возрастающей силы в одном из опытов представлены на рис. 5. Итоговые данные о силе сокращений желудка во всей серии приведены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что увеличение силы раздражения СС приводит к увеличению силы сокращения желудка. **Во-первых,** это свидетельствует о том, что эффект от раздражения серотонинергического нерва также **подчиняется «закону силы»,** как и эффекты от раздражения других нервов. **Во-вторых,** возбуждающее влияние серотонинергического нерва в несколько раз сильнее тормозного влияния адренергического нерва на желудок. **В-третьих,** сила стимула 10 В для серотонинергического нерва является оптимальной. Об

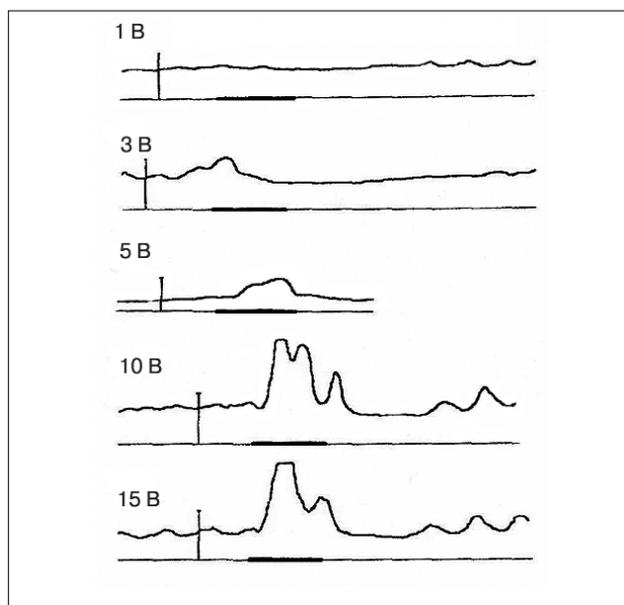


Рис. 5. Усиление сокращений желудка интактной собаки при увеличении силы раздражения СС (1, 3, 5, 10 и 15 В) импульсами с частотой 20 Гц. На каждом фрагменте показаны давление в полости желудка и нулевая линия с отметкой раздражения (жирная ее часть, 30 с). Шкала 20 мм рт. ст. для всех фрагментов (компьютерное сканирование с кривых, записанных полиграфом)

Fig. 5. Enhancement of the stomach contractions at intact dog alone with increase of ST irritation intensity (1, 3, 5, 10 and 15 V) by 20 Hz impulses. Each fragment demonstrates gastric luminal pressure and zero line with irritation mark (it's bold part, 30 s). A 20 mm Hg scale for all fragments is presented (computer scanning over the polygraph recorded curves)

этом свидетельствует тот факт, что при такой силе стимула сократительный эффект желудка лишь незначительно меньше такового при раздражении силой 15 В. **В-четвертых,** возбудимость серотонинергических волокон ниже возбудимости адренергических. Это следует из того, что с увеличением силы раздражения число стимуляторных реакций желудка возрастает, а тормозных уменьшается до нуля. В процессе усиления раздражения СС возбуждается все больше серотонинергических нервных волокон.

Таблица 2

Прирост гидростатического давления в полости желудка в ответ на раздражения СС различной силы в опытах на 31 собаке

Амплитуда раздражающих импульсов (В) при частоте 20 Гц	Гидростатическое давление, мм. рт. ст.		Прирост давления, мм рт. ст. (%)
	фоновое	после раздражения СС	
1	11,62±0,67	11,6±0,67	0
3	8,76±1,54	9,94±1,48	+1,18 (13,5), p<0,05
5	10,84±1,1	12,36±1,02	+1,52 (14), p<0,01
10	11,8±0,69	14,89±0,74	+3,09 (26,2), p<0,01
15	12,37±0,76	16,16±0,75	+3,79 (30,6), p<0,01

Таблица 3

Частота встречаемости различных реакций желудка на раздражение СС импульсами 10 В с различной частотой (1–20 Гц) (в каждой графе указано число животных и процент собак с ответом одинакового типа от общего числа животных в опытах на 22 собаках)

Характер ответов	Частота раздражающих импульсов, Гц				
	1	3	7	10	20
Стимуляторные	12 (54,5)	18 (81,9)	19 (86,4)	19 (86,4%)	20 (90,9)
Тормозные	1(4,5)	1 (4,5)	2 (9,1)	2 (9,1)	0 (0)
Отсутствие реакций	9 (41,0)	3 (13,6)	1 (4,5)	1 (4,5)	2 (9,1)

В следующей серии экспериментов изучали лабильность серотонинергических нервных волокон с помощью их раздражения электрическими импульсами постоянной величины (согласно результатам предыдущих опытов, 10 В — это величина стимула), но с различной частотой.

#### Лабильность серотонинергического нерва

Исследования с целью оценки лабильности серотонинергического нерва выполнили на 22 собаках (изучили 110 реакций в ответ на раздражение СС с частотой 20, 10, 7, 3, 1 Гц) в опытах без применения фармакологических препаратов, кроме наркоза [8]. Все ответные реакции разделены на 5 групп в соответствии с частотой применяемого раздражения (табл. 3).

**Как видно из данных, представленных в табл. 3, изменение частоты раздражающих стимулов в диапазоне от 3 до 20 Гц не вызвало существенного изменения частоты встречаемости стимуляторных реакций, причем эти реакции были преобладающими при всех частотах раздражения СС. Тормозные реакции и случаи, когда реакция отсутствовала, наоборот, отмечались редко. Только при стимуляции с частотой 1 Гц наблюдались уменьшение числа стимуляторных ответов до 54,5% и увеличение числа случаев, когда реакция на раздражение отсутствовала (41%), что объясняется низкой интенсивностью раздражения СС. Сила сокращений желудка, о чем судили [8] по величине гидростатического давления в его полости, достоверно возрастала при раздражении любой частоты, однако степень выраженности**

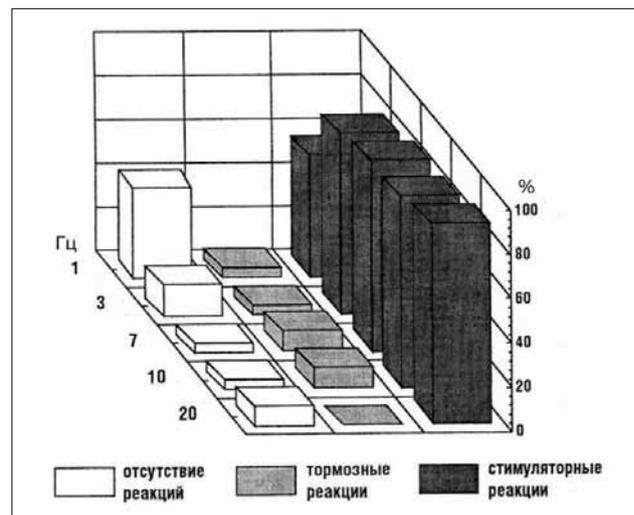


Рис. 6. Частота встречаемости различных реакций желудка у интактных собак в ответ на раздражение СС импульсами величиной 10 В с различной частотой

Fig. 6. The rate of different patterns of stomach response to ST irritation by 10 V impulses with various frequency at intact dogs.

усиления сокращений желудка зависела от частоты раздражения.

**Наибольший прирост силы сокращения желудка наблюдался при частоте раздражения СС 3–7 Гц. Наиболее высокой частота встречаемости исследуемого эффекта (90,9%) была при раздражении 20 Гц (рис. 6). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что**

серотонинергические нервные волокна проводят возбуждения в довольно широком диапазоне частот — от 1 до 20 Гц, что характерно для вегетативной нервной системы в естественных условиях деятельности.

### Направление реакций на раздражения серотонинергического нерва не зависит от фоновой активности желудка

По мнению некоторых авторов [10, 11], степень выраженности и направление ответных реакций органа может зависеть не только от того, какой нерв раздражается, но и от исходного, фонового состояния двигательной активности органа. В тех случаях, когда исходная активность незначительная, имеется большая вероятность получить стимуляторную реакцию на раздражение нерва, и наоборот, если исходная активность органа высокая, больше вероятность возникновения тормозной реакции или снижения амплитуды имевшейся активности.

В связи с этим мнение следующие эксперименты выполнены с целью установить зависимость частоты встречаемости стимуляторного эффекта и его амплитуды от исходного состояния двигательной активности органа [8, 9, 12]. Для этого все полученные реакции были разделены на 3 группы в зависимости от исходного внутриполостного давления: первая группа — реакции на фоне низкого давления (0–8 мм рт. ст.), вторая — реакции на фоне среднего давления (8,1–15 мм рт. ст.), третья группа — реакции на фоне высокого давления (выше 15 мм рт. ст.).

**Реакции желудка на раздражение СС стимулами различной амплитуды с частотой 20 Гц на фоне низкой двигательной активности.** Результаты проведенных нами экспериментов [8, 9, 13] свидетельствуют, что по мере повышения амплитуды раздражающего импульса увеличивалось число стимуляторных реакций, однако при низком исходном давлении в желудке стимуляторные реакции возникали легче (при более слабом раздражении). Так, уже при раздражении импульсами амплитудой 3 В число

стимуляторных ответных реакций достигало 57% против 16% в общей группе. Раздражение же силой 10 и 15 В вызывало только стимуляторные реакции, т.е. практически такие же, как в общей группе (90%).

*Следует отметить*, что лучшая выявляемость исследуемого эффекта и его больший прирост при слабой деятельности органа — явление, с нашей точки зрения, закономерное и объясняется наличием большего функционального резерва, однако направление реакций было обычным во всех опытах — усиление сокращений желудка в ответ на раздражение СС.

**Выявляемость стимуляторного эффекта на фоне среднего давления в желудке** (8,1–15,0 мм рт. ст.) была несколько ниже, чем в предыдущей группе животных, однако направление реакций — усиление сокращений органа в ответ на раздражение СС — совпадало с таковым в предыдущей серии опытов.

**Реакции желудка на раздражение СС на фоне ярко выраженной двигательной активности** (гидростатическое давление в желудке 15,1 мм рт. ст. и выше). *Распределение ответных реакций в этой группе изменилось.* Раздражители амплитудой 1 и 3 В не вызывали стимуляторные ответы на фоне повышенного внутриполостного давления, хотя при применении этих же раздражителей на фоне низкого и среднего исходного давления такие реакции возникали. При стимуляции импульсами амплитудой 5 В возникало больше тормозных реакций, чем стимуляторных, хотя во всех ранее изученных группах эта зависимость была обратной. Раздражители амплитудой 10 и 15 В вызвали обычное число стимуляторных реакций — 83 и 90% соответственно. Данные *сравнительной оценки прироста внутриполостного давления ( $\Delta P$ )* в зависимости от его исходного уровня представлены в табл. 4.

**Причина возникновения разнонаправленных (тормозных и стимуляторных) реакций** органа при раздражении нерва заключается, с нашей точки зрения, не в различной фоновой активности органа, а в том, что в составе нервов

Таблица 4

Зависимость степени выраженности стимуляторного эффекта от исходного внутриполостного давления (приведены абсолютные значения и прирост гидростатического давления в полости желудка, полученные в ответ на раздражение СС разной силы)

Фоновое давление, мм рт. ст.	Прирост давления [мм рт. ст. (%)] при раздражении СС стимулами амплитудой (В)				
	1	3	5	10	15
0,0–8,0	-0,07±0,07 (-1,8)	+0,64±0,31 (+16)	+1,34±0,56 (+34)	+5,14±1,1* (+129)	+6,48±1,24* (+162)
8,1–15,0	-0,02±0,02 (-0,2)	-0,28±0,19 (-2)	+0,1±0,28 (+0,9)	+2,26±0,57* (+20)	+3,15±0,73* (+27)
Выше 15	0	-0,2±0,2 (-1,3)	-0,41±0,39% (+2,7)	+3,18±0,8** (+21)	+3,14±0,74* (+21)

\*p<0,01, \*\*p<0,05

имеются волокна разной медиаторной природы: поскольку степень выраженности влияния их на орган и возбудимость различны, как показали проведенные нами исследования [8, 9, 12], разная сила раздражения нерва и различная фоновая деятельность лишь способствуют выявлению разнонаправленных реакций органа, но не раскрывают механизм их осуществления. Степень выраженности стимуляторного эффекта на фоне низкого внутриполостного давления самая высокая, при этом чем сильнее раздражение, тем больше прирост давления в полости желудка (+129 и +162% при раздражении стимулами 10 и 15 В соответственно). Это вполне закономерно, так как функциональные резервы органа значительно больше, чем при высокой активности, при которой прирост давления составил всего 20–27%. Однако направленность реакций остается прежней — усиление сокращений желудка в ответ на раздражение СС.

**В заключение следует отметить, что исследуемый стимуляторный эффект выявляют при любой фоновой двигательной активности желудка, однако его амплитуда и частота встречаемости выше при низкой фоновой активности.** Хотя феномен «симпатической» стимуляции моторики ЖКТ известен еще с середины XIX в., природа этого явления до последних лет не была установлена. Кроме того, ранее считали, что данный феномен неустойчив, основным ответом на раздражение симпатических нервов является тормозная реакция. **В проведенных нами исследованиях [8, 9, 13] на желудке были получены диаметрально противоположные результаты** — раздражение СС значительно чаще (до 90% животных!) вызывает не торможение, а усиление сокращений желудка. Естественно, возник закономерный вопрос: не являются ли полученные «неклассические» реакции следствием ошибок в использованных нами методиках исследования? Один из возможных вариантов возникновения артефактов — действие электрического поля раздражающих электродов на парасимпатические нервные элементы и гладкие мышцы желудка.

Распространение электрического поля при раздражениях, по амплитудно-частотным характеристикам подобных применявшимся в проведенных нами опытах, составляет, как показали специальные исследования [1], не более 2–3 мм. В опытах на собаках периферический отрезок СС выделяли на протяжении 3,5–4 см, отпрепарированный нерв не касался окружающих тканей, что, как мы установили в тех же опытах, исключало действие электрического поля раздражающих электродов на другие нервные элементы. Кроме того, в 5 опытах провели контрольные перевязки СС на 2,5 см дистальнее места перерезки. После данной манипуляции неоднократно раздражали СС в проксимальном от места перевязки отделе.

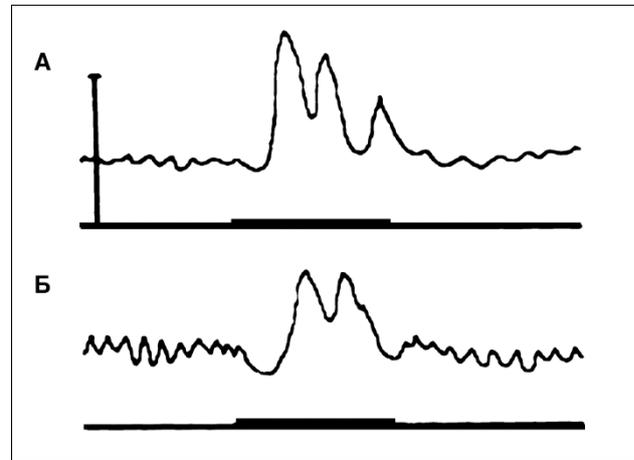


Рис. 7. Стимуляторные реакции ДПК собаки на многократные повторные раздражения СС (10 В, 20 Гц).

А — в начале опыта, Б — через 6 ч после начала опыта. На каждом фрагменте показано давление в полости ДПК и нулевая линия с отметкой раздражения («жирная» ее часть, 30 с). Шкала давления — 20 мм рт. ст.

Fig. 7. In duodenum stimulate responses at dock to repeated ST irritations (10 V, 20 Hz). A — at the beginning of experiment, B — in 6 h after experiment onset. Each fragment demonstrates duodenal luminal pressure and zero line with irritation mark (it's bold part, 30 s). Pressure scale is — 20 mm Hg

Выявленные ранее в тех же опытах тормозные или стимуляторные эффекты исчезали и возобновлялись в прежнем виде при стимуляции нерва ниже места перевязки, что доказывает надёжность полученных нами результатов.

#### **Сила влияния, возбудимость, проводимость и устойчивость работы серотонинергического нерва**

**Сила стимуляторного влияния** серотонинергического нерва на сокращения желудка значительно превосходит силу тормозного влияния адренергического (симпатического) нерва. Об этом свидетельствует тот факт, что одновременное одинаковой силы раздражение этих нервов (СС — смешанный нерв) в большинстве случаев дает не тормозной, а стимуляторный эффект (см. рис. 1, А; 3, А и 5).

**Возбудимость серотонинергического нерва** ниже возбудимости адренергического (симпатического) нерва. Доказательством этого служит тот факт, что при слабых раздражениях (1–3 В) регистрируется слабый тормозной эффект или реакция желудка отсутствует, а с увеличением силы раздражения с 3 до 10 В стимуляторная реакция возрастает (см. рис. 5), что свидетельствует об увеличении числа возбужденных серотонинергических нервных волокон, которые не возбуждались при слабых раздражениях.

**Проводимость серотонинергических нервных волокон** и синаптической передачи ниже таковых адренергических (симпатических) волокон, о чем свидетельствует более раннее возникновение тормозного эффекта при раздражении СС (см. рис. 5,10 В) — видно, что вначале возникает слабый тормозной эффект, а затем — мощный стимуляторный!).

**Устойчивость стимуляторного серотонинергического эффекта** очень высокая (рис. 7)! Это свойство продемонстрировано в опыте на двенадцатиперстной кишке (ДПК), в котором СС кратковременно, по 30 с, раздражали через каждые полчаса в течение 6 ч: как видно на рис. 7, стимуляторный эффект был ярко выражен и в начале, и в конце опыта. В целом же функциональные свойства серотонинергического нерва близки к таковым симпатического нерва.

**Результаты всех проведенных нами исследований по изучению механизма усиления сокращений желудка, возникающих при раздражении СС**, свидетельствуют о том, что в его составе имеются преганглионарные серотонинергические нервные волокна. Они образуют посредством 5НТ-рецепторов контакты с серотонинергическими нейронами вегетативных ганглиев, постганглионарные волокна которых подходят к миоцитам желудка и образуют с ними синаптические контакты посредством 5НТ-рецепторов гладких мышц. Активация 5НТ-рецепторов миоцитов при раздражении СС вызывает мощное усиление сокращений желудка.

Наше заключение о наличии серотонинергических нервов подтверждается результатами многолетних исследований [14–17], в которых доказано, что интраорганный нервная система содержит серотонинергические нейроны.

Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ, гранты 93-04-0740-а (1993–1995); 97-04-48715-а (1997–1999).

The study was conducted with financial support of the Russian Federal Property Fund, grant No. 93-04-0740-a (1993-1995); 97-04-48715-a (1997–1999).

#### Список литературы / References

1. *Смирнов В.М.* Механизм стимуляции сокращений желудка и двенадцатиперстной кишки большим чревным нервом / *Смирнов В.М., Клевцов В.А., Лычкова А.Э.* Физиол журн СССР 1986;72(5):650-5 [*Smirnov V.M.* Mechanism of stimulation of stomach and duodenum contractions by major splanchnic nerve / *Smirnov V.M., Klevtsov V.A., Lychkova A.E.* Fiziol zhurn SSSR 1986; 72(5):650-5].
2. *Нормальная физиология: Учебник. Брин В.Б., Захаров Ю.М., Мазинг Ю.А.* / Под ред. *Б.И. Ткаченко*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. [Normal physiology: Textbook. *Brin V.B., Zakharov Yu.M., Masing Yu.A.* / Ed.: *B.I. Tkachenko*. M.: GEOTAR-Media; 2012. 688 p.].
3. *Семенович А.А., Переверзев В.А., Кубарко А.И.* Нормальная физиология. Учебник. В 2 частях. Минск: Высшая школа; 2013. 544 с. [*Semenovich A.A., Pereverzev V.A., Kubarko A.I.* Normal physiology: Textbook. In 2 parts. Minsk: Vysheyschaya shkola; 2013. 544 p.].
4. *Камкин А.Г.* Фундаментальная и клиническая физиология: Учебник / *Камкин А.Г., Каменский А.А.* М.: Академия; 2004 [*Kamkin A.G.* Fundamental and Clinical Physiology: Textbook / *Kamkin A.G., Kamensky A.A.* M.: The Academy; 2004].
5. *Delbro D.* Non-ganglionic cholinergic excitatory pathways in the sympathetic supply to the feline stomach. An efferent system or afferents with excitatory axon collateral / *Delbro D., Lisander B.* Acta Physiol Scand 1980 Oct; 110(2):137-44.
6. *Сыромятников А.В.* О различных медиаторных процессах в путях симпатических влияний на желудок. В кн.: Физиология и биохимия медиаторных процессов. М.; 1980, 193 с. [*Syromyatnikov A.V.* On different neurotransmitter processes in ways sympathetic effects on the stomach. In.: Physiology and biochemistry of neurotransmitter processes. M.; 1980, 193 p.].
7. *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-мед журн 2011;7(2):392-5 [*Smirnov V.M.* Study of the nature of the nerve fibers of the sympathetic trunk, causing the increase in stomach contractions / *Smirnov V.M., Sveshnikov D.S., Kirichuk V.F., Myasnikov I.L., Kuchuk A.V.* Saratov Scientific-Med J 2011; 7(2):392-5].
8. *Смирнов В.М.* Изучение механизма стимуляторного влияния СС на сокращения желудка / *Смирнов В.М., Мясников И.Л., Берсенева Е.А., Свешников Д.С.* Рос физиол журн им. И.М. Сеченова 1999; (8): 1095-102 [*Smirnov V.M.* The study of ST stimulatory effect mechanism on stomach contractions / *Smirnov V.M., Myasnikov I.L., Berseneva E.A., Sveshnikov D.S.* Sechenov Rus physiol zh I.M. Sechenov 1999; (8):1095-102].
9. *Свешников Д.С.* Исследование зависимости стимуляторного эффекта желудка от частоты и силы раздражения СС / *Свешников Д.С., Смирнов В.М., Юрасова И.А., Монгуш М.И., Мясников И.Л., Трофимова Ю.Е., Вольный С.А.* Вестн Рос гос мед ун-та 2010; (6):68-72 [*Sveshnikov D.S.* Correlation of stomach stimulates the effect to the frequency and severity of ST irritation / *Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Yurasova I.A., Mongush M.I., Myasnikov I.L., Trofimova Yu.E., Free S.A.* Bull Russ State Med University 2010; (6):68-72].
10. *Бадиков В.И.* Кровообращение. В кн.: Физиология. Основы и функциональные системы / Под ред. *К.В. Судакова*. М.: Медицина; 2000. С. 319-64 [*Badikov V.I.* Circulation. In: Physiology. Fundamentals and functional systems. Ed.: *K.V. Sudakov*. M.: Medicine; 2000. P. 319-64].
11. *Ткаченко Б.И.* Нормальная физиология человека. М.: Медицина; 2005 [*Tkachenko B.I.* Normal human physiology. M.: Meditsina; 2005].
12. *Свешников Д.С.* Изучение природы нервных волокон СС, усиливающих сокращение тела и антрального отдела желудка у беспородных собак / *Свешников Д.С.,*

- Мясников И.Л., Смирнов В.М., Степанюк Н.Н., Комаров А.С., Курьянов М.А. В кн.: Сборник тезисов докладов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины». М.: РГМУ; 2003. 63 с. [Sveshnikov D.S. The nature of ST neurons, stimulating corpus and antrum stomach contractions / Sveshnikov D.S., Myasnikov I.L., Smirnov V.M., Stepanyuk N.N., Komarov A.S., Kiryanov M.A. In: Abstracts of reports of scientific and practical conference «Health and biological Sciences for theoretical and clinical medicine». M.: Rus State Med University; 2003. 63 p.].
13. Сवेशников Д.С. Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка / Сवेशников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Кучук А.В. Бюлл экспер биол и мед 2011;152(9):249-52 [Sveshnikov D.S. The nature of sympathetic trunk neurons, stimulating stomach contractions / Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Myasnikov I.L., Kuchuk A.V. Bull exper biol and med 2011; 152(9):249-52].
  14. Gershon M.D. Enteric serotonergic neurones / Gershon M.D. J physiol 2009; 587(3):507.
  15. Gershon M.D. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders / Gershon M.D., Liu M.T. Neurogastroenterol Motil 2007;19(Suppl 2):19-24.
  16. Gershon M.D. The Second Brain: The Scientific Basis of Gut Instinct and a groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine / Gershon M.D. HarperCollins Publishers; 1999. 1022 p.
  17. Gershon M.D. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders / Gershon M.D., Tack J. Gastroenterology 2007; 132(1):397-414.