



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-52-56

Роль адренорецепторов в реализации стимуляторного действия серотонина на моторику желудка

Смирнов В. М.¹, Свешников Д. С.², Кучук А. В.², Кузнецова Т. Е.¹, Раевская О. С.¹, Самко Ю. Н.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (РНИМУ), Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия

The role of adrenoceptors in the implementation of the stimulatory effect of serotonin on the gastric motor activity

V. M. Smirnov¹, D. S. Sveshnikov², A. V. Kuchuk², T. E. Kuznetsova¹, O. S. Raevskaya¹, Yu. N. Samko¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

Для цитирования: Смирнов В. М., Свешников Д. С., Кучук А. В., Кузнецова Т. Е., Раевская О. С., Самко Ю. Н. Роль адренорецепторов в реализации стимуляторного действия серотонина на моторику желудка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10): 52–56.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-52-56

For citation: Smirnov V. M., Sveshnikov D. S., Kuchuk A. V., Kuznetsova T. E., Raevskaya O. S., Samko Yu. N. The role of adrenoceptors in the implementation of the stimulatory effect of serotonin on the gastric motor activity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 52–56. (In Russ.)

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-52-56

✉ *Corresponding author:*

Смирнов Виктор Михайлович
Viktor M. Smirnov
vmsmirnov@gmail.com

Смирнов Виктор Михайлович, д.б.н., профессор кафедры физиологии
Кузнецова Татьяна Евгеньевна, к.м.н, доцент кафедры физиологии
Самко Юрий Николаевич, профессор кафедры физиологии
Раевская Ольга Сергеевна, к.м.н, доцент кафедры физиологии
Свешников Дмитрий Сергеевич, д.м.н, доцент кафедры физиологии
Кучук Андрей Владирович, к.м.н, ассистент кафедры физиологии
Viktor M. Smirnov, professor of the Department of Physiology
Tatiana E. Kuznetsova, professor of the Department of Physiology
Yuriy N. Samko, professor of the Department of Physiology
Olga S. Raevskaya, Associate Professor of the Department of Physiology
Dmitriy S. Sveshnikov, Associate Professor of the Department of Physiology
Andrey V. Kuchuk, Assistant of the Department of Anatomy

Резюме

Цель исследования — изучение роли адренорецепторов в развитии стимуляторного действия серотонина на моторику желудка.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на крысах (27) линии Вистар в условиях хирургической стадии наркоза. Регистрировали электромиограмму и гидростатическое давление в полости желудка с помощью усилителя

BioAmp ML132 (Adinstruments, Австралия), аналого-цифрового преобразователя Maclab 8e (Adinstruments, Австралия), компьютера Macintosh Performa 6400/180 и программы Chart 4.2.3.

Серотонин вводили в организм интактным животным и на фоне отдельной и совместной блокады α - и β -адренорецепторов.

Результаты исследования. В экспериментах на крысах установили, что предварительная одновременная блокада α - и β -адренорецепторов ведет к увеличению стимуляторного эффекта желудка при введении серотонина на 58%, блокада только α -адренорецепторов — на 62%, блокада β -адренорецепторов — на 89%. У интактных животных стимуляторный эффект серотонина составляет лишь + 26%. Одновременная блокада α - и β -адренорецепторов и блокада только α -адренорецепторов (без введения серотонина) не влияли на моторику желудка интактных животных. Блокада же только β -адренорецепторов ведет к усилению сокращений желудка на 34%.

Вывод. Интактные α - и β -адренорецепторы препятствуют стимуляторному действию серотонина на моторику желудка.

Ключевые слова: желудок, моторика, серотонин, α - и β -адренорецепторы.

Summary

Purpose of the study — study of the role of adrenoceptors in the development of the stimulatory action of serotonin on the gastric motor activity.

Materials and methods. The experiments were performed on rats (27) of the Wistar line in the surgical stage of anesthesia. Electromyogram and hydrostatic pressure in the stomach cavity were recorded using a BioAmp ML132 amplifier (Adinstruments, Australia), an Maclab 8e analog-to-digital converter (Adinstruments, Australia), a Macintosh Performa 6400/180 computer, and Chart 4.2.3. program. Serotonin injected into the body to intact animals and against the background of separate and joint blockade of α - and β -adrenoceptors.

The results of the study. In experiments on rats established that the preliminary simultaneous blockade of α - and β -adrenoceptors leads to an increase in the stimulatory effect of the stomach with the introduction of serotonin by 58%, blockade of α -adrenoceptors only — by 62%, β -adrenoceptor blockade — by 89%. In intact animals, the stimulatory effect of serotonin is only + 26%. Simultaneous blockade of α - and β -adrenoceptors and blockade of α -adrenoceptors only (without serotonin administration) did not affect the gastric motor activity of intact animals. Blockade only β -adrenoceptors will lead to an increase in gastric contractions by 34%.

Conclusion. Intact α - and β -adrenoceptors inhibit the stimulatory effect of serotonin on gastric motor activity.

Keywords: stomach, motor activity, serotonin, α - and β -adrenoceptors.

Введение

Влияние серотонина на сокращения гладких мышц внутренних органов изучается в экспериментах на животных и в исследованиях на пациентах. Так, [1] в опытах на наркотизированных несенсибилизированных морских свинок показали, что внутривенное введение серотонина дозозависимо повышает легочное сопротивление, т.е. серотонин вызывает бронхоспазм.

Согласно другим исследователям серотонин повышает перистальтику кишечника и пассаж химуса по нему у морских свинок [2] и кроликов [3]. В опытах на крысах показано [4], что агонист $5HT_4$ -рецепторов мозаприда цитрат (mosapride citrate) способен усиливать моторику желудка при интраперитонеальном введении его.

Исследования на пациентах натошак с применением серотонина выполнили [5]. Они регистрировали миоэлектрическую активность желудочно-кишечного тракта с помощью электрогастроинтестинографа «ГАСТРОН-1» (Россия). Данный прибор обеспечивает прием и регистрацию сигналов с накожных электродов, а также

хранение, обработку и документальное представление получаемой информации. Всем больным под местным обезболиванием был установлен эндолимфатический катетер в паховый лимфатический узел справа. С помощью шприцевого насоса «ДШ-08» проводили инфузию препарата серотонина адипината в дозе 10 мг однократно. Через 1 ч после эндолимфатической инфузии и через 8 ч количество серотонина в сыворотке больных было в пределах нормы. В течение 3–7 ч у больных отмечалось отхождение кишечных газов и появление самостоятельного стула [5]. Эти авторы считают, что эндолимфатическая инфузия серотонина адипината является эффективным средством в борьбе с послеоперационным парезом кишечника. Аллергических реакций и побочных отрицательных действий на введение препарата отмечено не было.

Однако, возможная роль адренорецепторов в реализации стимуляторного действия серотонина на гладкие мышцы не изучалась. Знание этих механизмов важно и для научных

исследований, и для практической медицины, поскольку серотонин применяется с лечебной целью. Известно, что парез кишечника является

частым и опасным осложнением у больных пожилого и преклонного возрастов при острой кишечной непроходимости.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола, массой тела 250–450 г. Исследования проводили на животных натощак (спустя 12 ч после приема пищи) в состоянии хирургической стадии наркоза (небутал 60 мг/кг, внутримышечно). В ходе опытов, средняя продолжительность которых составляла 2,5 ч, наркоз был достаточным и проходил без осложнений. До эксперимента по три крысы содержались в одной клетке тип-4. О сократительной деятельности желудка судили по изменению гидростатического давления в его полости (регистрировали с помощью катетера) и ЭМГ продольного слоя гладких мышц желудка (регистрировали с помощью электрода). Сигналы от катетера и электрода поступали на усилитель BioAmp ML132 (Adinstruments, Австралия), далее – на аналого-цифровой преобразователь MacLab 8e (Adinstruments, Австралия), соединенной с компьютером Macintosh Performa

6400/180, где с помощью программы Chart 4.2.3 вели регистрацию.

После проверки данных на нормальность статистическую обработку данных проводили, используя парный критерий Стьюдента, принимая за уровень значимости $p < 0.05$.

Эффекты серотонина адипината (0,1 мг/кг) на моторную активность желудка исследовали при внутриартериальном его введении. Выбор введения препарата в артерию обоснован тем, что в пробных опытах мы обнаружили неожиданный результат – внутривенное введение различных доз серотонина (до 20 мг/кг) не влияло на сокращения желудка. Использование же в эксперименте больших доз медиатора обесценивает полученные результаты. Возможные рефлекторные влияния серотонина предотвращались двусторонним пересечением блуждающих и языкоглоточных нервов на шее.

Результаты исследований

В первой серии опытов изучили роль α -адренорецепторов в реализации стимуляторных эффектов желудка на инъекции серотонина адипината.

Эксперименты выполнили на 8 крысах. Серотонин вводили на фоне действия α -адреноблокатора доксазозина (1 мг/кг, подкожно). Вначале установили, что доксазозин не оказывал влияния на моторику желудка (табл. 1). Это согласуется с данными других авторов [6].

Спустя 10 мин после блокады α -адренорецепторов животным вводили серотонин (0,1 мг/кг), что вызвало ярко выраженное усиление сокращений желудка (табл. 1 и рис. 1).

Амплитуда медленных волн ЭМГ также возрастала – с $0,36 \pm 0,19$ до $2,01 \pm 0,32$ mV ($p < 0,05$). Реакция одного животного на серотонин показана на рис. 1.

Результаты этой серии опытов свидетельствуют о том, что интактные α -адренорецепторы препятствуют реализации стимуляторного действия серотонина на сокращения желудка.

Во второй серии изучили роль β -адренорецепторов в реализации стимуляторного действия серотонина в условиях блокады β -адренорецепторов пропранололом (1 мг/кг, подкожно) в опытах на 10 крысах.

Оказалось, что пропранолол стимулировал моторику желудка (см. табл. 1). Полученные нами данные согласуются с исследованиями [6], изучавших эффекты доксазозина и пропранолола на деятельность ЖКТ крысы.

Спустя 10 мин после блокады β -адренорецепторов крысам вводили серотонин. У всех 10 животных отмечалось усиление моторики, причем значительно больше, чем при интактных β -адренорецепторах (рис. 2 и табл. 1).

Поскольку раздельная блокада α - и β -адренорецепторов вела к усилению стимуляторного влияния серотонина на сокращения желудка, необходимо было выяснить, каков будет стимуляторный эффект серотонина в условиях одновременной блокады α - и β -адренорецепторов.

В третьей серии экспериментов 9-ти животным вводили проксодолол – блокатор α - и β -адренорецепторов, который в наших опытах не влиял на моторику желудка (см. табл. 1).

Через 10 мин после инъекции проксодолола крысам вводили раствор серотонина (0,1 мг/кг), что у всех животных вызывало усиление сокращений желудка (см. табл. 1). Амплитуда медленных волн ЭМГ также увеличивалась с $0,31 \pm 0,15$ до $1,38 \pm 0,15$ mV ($p < 0,05$).

Продолжительность стимуляторных реакций на введение серотонина в условиях действия α -адренорецепторов составила 178 ± 76 с, β -рецепторов 240 ± 38 с, α - и β одновременно 185 ± 20 с, у интактных животных – 146 ± 45 с; реакции начинались во всех случаях через 5–7 с после введения серотонина.

Таким образом, мы установили, что блокада α - и β -адренорецепторов ведет к усилению стимуляторных эффектов, вызванных введением в организм серотонина. Наиболее сильный стимуляторный эффект серотонина наблюдался в условиях блокады β -рецепторов пропранололом. Интактные адренорецепторы препятствуют действию серотонина. Введение серотонина интактным животным усиливает моторику желудка всего лишь на 26%, а в условиях блокады β -адренорецепторов – на 89%, что существенно больше, чем при блокаде α -рецепторов (+62%) и совместной блокады α - и β -рецепторов (+58%).

| Адреноблокаторы | Фон до введения адреноблокаторов | Результат на введение адреноблокаторов | Результат на введение серотонина* |
|-------------------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Доксазозин- α -адреноблокатор | 12,3 ± 1,3 | 12,02 ± 2,3 (0%) | 19,4 ± 1,1(+62%), p<0,01 |
| Пропранолол – β-адреноблокатор | 10,0 ± 2,0 | 13,5 ± 1,7 (+34%), p<0,01 | 25,4 ± 4,1 (+89%), p<0,01 |
| Проксодолол – α- и β-адреноблокатор | 11,5 ± 2,1 | 11,5 ± 3,3 (0%) | 18,2 ± 1,8 (+58%) p<0,01 |

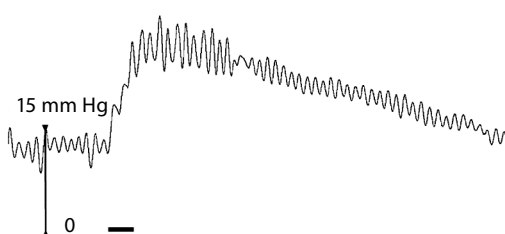
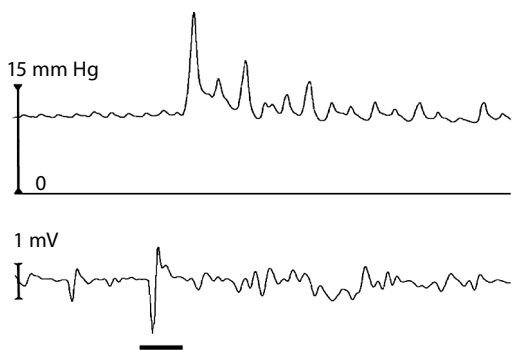


Таблица 1. Прирост гидростатического давления в полости желудка (mm Hg и%) на введение в организм серотонина адипината на фоне действия адреноблокаторов

Примечание:
* у интактных крыс прирост давления в желудке на введение серотонина составлял +26%.

Рисунок 1. Усиление сокращений желудка на введение серотонина в условиях действия α-адреноблокатора доксазозина: вверху – миограмма; внизу – ЭМГ; жирная горизонтальная линия внизу – отметка введения серотонина (30 с)

Рисунок 2. Усиление сокращений желудка (миограмма) на введение серотонина на фоне действия β-адреноблокатора пропранолола. Жирная горизонтальная линия внизу – отметка введения серотонина (30 с)

Обсуждение результатов

Мы полагали о возможной суммации стимуляторного эффекта серотонина при одновременной блокаде α- и β-адреноцепторов. Однако эффект не только не суммировался, а напротив, был меньше, чем при блокаде только β-адреноцепторов. Это пока непонятно, но важно в практическом отношении, поскольку серотонин применяется в клинической практике. Следует также отметить, что стимуляторный эффект серотонина при одновременной блокаде α- и β-адреноцепторов был таким же, как и при блокаде α-адреноцепторов (см. табл. 1).

Наши данные показывают, что стимуляторный эффект от введения в организм серотонина был бы в 2–3 раза больше в случае применения серотонина в условиях блокады β-адреноцепторов. Блокада β-адреноцепторов широко применяется для лечения нарушений сердечной деятельности – в клинической практике и в домашних условиях. Она может быть использована и для стимуляции моторики желудка и кишечника, причем даже без серотонина (см. табл. 1).

Каков же механизм более слабого стимулирующего действия серотонина на сокращения желудка при интактных адреноцепторах? Мы полагаем, что это объясняется наличием пресинаптических

5HT-рецепторов на симпатических (адренергических) нервных окончаниях. Вводимый в организм серотонин активирует не только 5HT-рецепторы серотонинергических нейронов и гладких мышц, но и пресинаптические 5HT-рецепторы симпатических нервных волокон. Активация их ведет к секреции норадреналина и к угнетению сокращений гладких мышц желудка, что ослабляет стимуляторное действие серотонина. Наличие пресинаптических 5HT-рецепторов на симпатических окончаниях установлено рядом авторов [7–9].

Наши исследования также показали, что тормозный тонус симпатического нерва желудка хорошо выражен для β-адреноцепторов. Об этом свидетельствует тот факт, что блокада этих рецепторов ведет к значительному усилению сокращений желудка (на 34%). Тонус для α-адреноцепторов не выражен, либо в желудке их очень мало. Одновременная же блокада α- и β-адреноцепторов также не ведет к изменению силы сокращений желудка. Если в желудке очень мало α-адреноцепторов, то одновременная блокада α- и β-адреноцепторов должна дать такой же эффект, как и блокада только β-адреноцепторов, но этого не наблюдается, что пока не ясно почему.

Заключение

Полагаем, что результаты наших исследований о препятствии адреноцепторов стимуляторному влиянию серотонина на желудок будут полезными при стимуляции моторики желудочно-кишечного тракта у пациентов.

Литература | References

1. Arreola-Ramírez J., Vargas M., Manjarrez-Gutiérrez G. et al. Modifications of plasma 5-HT concentrations during the allergic bronchoconstriction in guinea pigs. *Experimental Lung Research* 2013, vol.39, no. 7, pp. 269–274. doi: 10.3109/01902148.
2. Tamura T., Sano I., Satoh M., Mizumoto A., Itoh Z. Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine-induced motor activity (in vitro) in the guinea pig gastric antrum and corpus. *European journal of pharmacology*. 1996; 308 (03): 315–324.

3. *Овсянников В. И., Березина Т. П.* Механизмы влияния серотонина на моторную активность двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки у бодрствующих кроликов. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, 2002; (8): 1017–1027.
Ovsiannikov V. I., Berezina T. P. Mechanism of the serotonin effect on motility of the duodenum, ileum, and jejunum in awake rabbits. *Russian Journal of Physiology*, 2002, vol. 88, no. 8, pp. 1017–1027.
4. *Lee J., Sung K., Lee O. et al.* The effects of 5-HT₄ receptor agonist, mosapride citrate, on visceral hypersensitivity in a rat model. *Digestive Diseases and Sciences* 2012, vol. 57 no. 6, pp. 1517–1524. doi: 10.1007/s10620-012-2101-z
5. *Синенченко Г. И., Вербицкий В. Г., Колунов А. В.* Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в лечении послеоперационного пареза кишечника. *Медицинский вестник МВД*, 2006, т. 21, № 2, сс. 21–23.
Sinenchenko G. I., Verbitsky V. G., Kolunov A. V. Endolymphatic infusion of serotonin adipinate in the treatment of postoperative intestinal paresis. *Medical Bulletin of the Ministry of internal Affairs*, 2006, vol. 21, no. 2, pp. 21–23.
6. *Sulyman H., Dursun H., Bilici M. et al.* Relation of adrenergic receptors, which have roles in gastroprotective and anti-inflammatory effect of adrenal gland hormones, with cyclooxygenase enzyme levels in rats. *Journal of physiology and pharmacology*. 2009; 60(04):129–134.
7. *Purohit A., Herrick-Davis K., Teitler M.* Creation, expression, and characterization of a constitutively active mutant of the human serotonin 5-HT₆-receptor. *Synapse*. 2003; 47(03): 218–224.
8. *MacLean M.R., Dempsie Y.* Serotonin and pulmonary hypertension – from bench to bedside. *Current Opinion in Pharmacology* 2009, vol. 9, no. 3, pp. 281–286. doi:10.1016/j.coph.2009.02.005
9. *McKenzie C., Alapati V. R., MacDonald A. et al.* Mechanisms involved in the regulation of bovine pulmonary vascular tone by the 5HT_{1B}-receptor. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 159(01):188–200.

Сокращения

5HT-рецепторы – пятьгидрокситриптаминовые (серотониновые) рецепторы,
миограмма – гидростатическое давление в полости желудка,
ЭМГ – электромиограмма