

the effectiveness of both cholinergic excitatory and non-adrenergic inhibitory synaptic transmission due to an increase in the amount of transmitters released in response to intramural stimulation. Besides, 4-aminopyridine increases spontaneous release of transmitters from the intramural nerve terminals in gastrointestinal smooth muscle.

A. A. Bogomoletz Institute,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Артеменко Д. П., Бурый В. А., Владимиров И. А., Шуба М. Ф. Модификация метода одинарного сахарозного мостика // Физиол. журн. — 1982.—28, № 3. — С. 374—380.
2. Владимиров И. А. Синаптические процессы в гладких мышцах желудка // Современные проблемы общей физиологии возбудимых образований. — Киев: Наук. думка, 1978. — С. 97—103.
3. Bauer V., Rusko J. TEA-sensitive potassium conductance changes induced by α_1 -adrenoceptor and ATP-receptor activation in guinea-pig taenia coli // Gen. Physiol. and Biophys. — 1982.—2, N 1. — P. 89—102.
4. Boev K., Bonev A. Effect of 4-aminopyridine on the electrical and contractile activities of the gastric smooth muscles // Physiology and pharmacology of smooth muscle: Abstracts of papers 3-th Intern. symp. — Varna, 1982. — P. 37.
5. Dunant Y. A critical evaluation of the vesicular hypothesis for acetylcholine release // Chemical neurotransmission 75 years. — London etc.: Acad. press, 1981. — P. 165—178.
6. Furness J. B. An electrophysiological study of the innervation of the smooth muscle of the colon // J. Physiol. — 1969.—205, N 3. — P. 549—562.
7. Hara Y., Kitamura K., Kuriyama H. Actions of 4-aminopyridine on vascular smooth muscle tissues of the guinea-pig // Brit. J. Pharmacol. — 1980.—68, N 1. — P. 99—106.
8. Ito Y., Kuriyama H. Membrane properties and inhibitory innervation of the circular muscle cells of the guinea-pig caecum // J. Physiol. — 1973.—231, N 3. — P. 455—470.
9. Johns A., Golko P. S., Lauzon P. A., Paton P. M. The potentiating effects of 4-aminopyridine on adrenergic transmission in the rabbit vas deferens // Eur. J. Pharmacol. — 1976.—38, N 1. — P. 71—78.
10. Leander S., Arner A., Johansson B. Effects of 4-aminopyridine on mechanical activity and noradrenaline release in the rat portal vein in vitro // Ibid. — 1977.—46, N 3. — P. 351—361.
11. Lundh H. Effects of 4-aminopyridine on neuromuscular transmission // Brain Res. — 1978.—153, N 3. — P. 307—318.
12. Meves H., Pichon Y. The effect of internal and external 4-aminopyridine on the potassium currents in intracellularly perfused squid giant axon // J. Physiol. — 1977.—268, N 2. — P. 511—532.
13. Molgo J. Voltage-clamp analysis of the sodium and potassium current in skeletal muscle fibres treated with 4-aminopyridine // Experientia. — 1978.—34, N 7. — P. 1275—1276.
14. Moritoki H., Taki M., Nakamoto N., Ishida Y. Actions of aminopyridines on guinea-pig ileum // Archs int. pharmacodyn. et ther. — 1978.—232, N 1. — P. 28—41.
15. Perkins M. N., Stone T. V. 4-aminopyridine blockade of neuronal depressant responses to adenosine triphosphate // Brit. J. Pharmacol. — 1980.—70, N 3. — P. 425—428.
16. Thesleff S. Aminopyridines and synaptic transmission // Neuroscience. — 1980.—5, N 8. — P. 1413—1419.
17. Tomita T. Conductance change during the inhibitory potential in the guinea-pig taenia coli // J. Physiol. — 1972.—225, N 3. — P. 693—703.
18. Vizi E. S., Van Duk J., Foldes F. F. The effect of 4-aminopyridine on acetylcholine release // J. Neural Transm. — 1977.—41, N 2. — P. 265—274.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца, Киев. Поступила 29.05.85
АН УССР, Киев

УДК 612.73:612.33:616—003.725

С. Д. Гройсман, И. А. Владимиров, Э. В. Вовк, Б. Д. Черпак СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ СЕРОТОНИНА НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ОПЫТАХ IN VIVO И IN VITRO

Хотя вопрос о влиянии серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта интенсивно изучался [1—4, 7, 9, 12—14, 17—20 и др.], есть проблемы, которые еще не выяснены или остаются спорными. Прежде всего это — феноменология моторных эффектов, вызываемых серотони-

ном, которая обобщенно. Эта формулировка, напри-
тонин, стимулирующий м
Недостаточно исследован
учитывая важное значе
нина на желудочную секр
нервов стимулировать в
ном тракте [9]. Спорным
лаксии к серотонину про
Нет единого мнения о ме
на на моторику желудоч
и мышечного факторов
ротониновых эффектов [1

Задача настоящей р
серотонина на моторику
ственно различающимися
ных в условиях хрониче
изолированных гладких
мостика.

Опыты на бодрствующих
фистулами в фундальном и ап
ной кишке. Моторику желу
методом с помощью чувстви
раторов РПЧ-2. В баллон, нах
воздуха, в антральный и дуод
ли собакам подкожно или чер
расположения дуоденального
щевлялось на фоне период
тракта, и после скормливания
торики продолжалась не мене
введении собакам нейроблока
ранее, чем через 10 мин, т. е
каторов.

Опыты на изолированных
кольцевого и продольного сл
мещали в ванночку с проточ
ммоль/л) следующего состава
1,38; CaCl_2 — 2,5; MgCl_2 — 0,1
жимом, другой крепили к пруж
финке, соединяющей конец м
ханотрона, регистрирующего со
В работе использовали а
гексоний, фентоламин и обзидан

В опытах на ненарко
ном введении оказывал с
ного и антрального отдел
чаяная с пороговой дозы
дозы эффект удлинялся, эф
с действием 0,016 мг/кг
личение дозы серотонина
чески достоверным удлин
случаях вызывало рвоту
подкожно и внутрикишеч
5—6 раз короче (рис. 1,
последующее введение пр
реакции на предыдущее,

Физиол. журн., 1986, т. 32, № 4

non-adrenergic inhibitory synaptic transmitters released in response to reases spontaneous release of trans-intestinal smooth muscle.

А. Шуба М. Ф. Модификация ме-
нол. журн. — 1982.—28, № 3.—

гладких мышцах желудка // Совре-
х образований. — Киев: Наук. дум-

ductance changes induced by α_1 -ad-
nea-pig taenia coli // Gen. Physiol.

the electrical and contractile activi-
and pharmacology of smooth muscu-
на, 1982.—P. 37.

ypothesis for acetylcholine release //
etc.: Acad. press, 1981.—P. 165—

e innervation of the smooth muscle
549—562.

4-aminopyridine on vascular smooth
col.—1980.—68, N 1.—P. 99—106.

inhibitory innervation of the circular
ol.—1973.—231, N 3.—P. 455—470.

l. The potentiating effects of 4-ami-
bit vas deferens // Eur. J. Pharma-

aminopyridine on mechanical activi-
in vitro // Ibid.—1977.—46, N 3.—

scular transmission // Brain Res.—

external 4-aminopyridine on the po-
giant axon // J. Physiol.—1977.—

and potassium current in skeletal
Experientia.—1978.—34, N 7.—

ions of aminopyridines on guinea-
78.—232, N 1.—P. 28—41.

de of neuronal depressant responses
1980.—70, N 3.—P. 425—428.

mission // Neuroscience.—1980.—5,

ry potential in the guinea-pig tae-
03.

f 4-aminopyridine on acetylcholine
265—274.

Поступила 29.05.85

В. Вовк, Б. Д. Черпак ВЛИЯНИЕ СЕРТОНИНА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО И IN VITRO

моторику желудочно-кишеч-
12—14, 17—20 и др.), есть
таются спорными. Прежде
гов, вызываемых серотони-

изиол. журн., 1986, т. 32, № 4

ном, которая обобщенно характеризуется как стимуляция моторики. Эта формулировка, например, не может дать объяснение, почему серотонин, стимулирующий моторику, тормозит опорожнение желудка [9]. Недостаточно исследовано влияние ваготомии на эффекты серотонина, учитывая важное значение вагусной иннервации для влияния серотонина на желудочную секрецию [25], а также способность блуждающих нервов стимулировать высвобождение серотонина в желудочно-кишечном тракте [9]. Спорным остается вопрос, насколько феномен тахифилаксии к серотонину проявляется при моторных эффектах [2, 17, 18]. Нет единого мнения о механизмах стимулирующего влияния серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта, о роли в этом нервного и мышечного факторов и, соответственно, о действии блокаторов серотониновых эффектов [1, 2, 5, 6, 10, 12, 14, 16, 19, 20].

Задача настоящей работы — сравнительное исследование влияния серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта двумя существенно различающимися методами: изучением бодрствующих животных в условиях хронического павловского эксперимента и изучением изолированных гладких мышц с использованием метода сахарозного мостика.

Методика

Опыты на бодрствующих собаках. Исследования проводили на пяти собаках с фистулами в фундальном и антральном отделах желудка, а также в двенадцатиперстной кишке. Моторику желудочно-кишечного тракта записывали баллонографическим методом с помощью чувствительных электроманометров и чернильно-пишущих регистраторов РПЧ-2. В баллон, находившийся в фундальном отделе желудка, вводили 12 мл воздуха, в антральный и дуоденальный баллоны — по 1,5 мл. Серотонин инъецировали собакам подкожно или через специальную канюлю внутрикишечно вблизи от места расположения дуоденального баллона. Введение серотонина и нейроблокаторов осуществлялось на фоне периодической моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, и после скармливания собакам по 75 г хлеба и тощего мяса. Регистрация моторики продолжалась не менее двух часов после каждого введения серотонина. При введении собакам нейроблокаторов тестовое введение серотонина осуществлялось не ранее, чем через 10 мин, т. е. на фоне полностью развившегося эффекта нейроблокаторов.

Опыты на изолированных гладких мышцах. Изолированные мышечные полоски кольцевого и продольного слоев тонкой кишки человека длиной менее 10 мм помещали в ванночку с проточным и подогретым до 35—36 °С раствором Кребса (в ммоль/л) следующего состава: NaCl — 133,3; KCl — 4,7; NaHCO₃ — 16,3; NaHPO₄ — 1,38; CaCl₂ — 2,5; MgCl₂ — 0,105, глюкозы — 7,8. Один конец полоски фиксировали зажимом, другой крепили к пружине, с помощью которой полоска растягивалась. К серфинке, соединяющей конец мышечной полоски с пружинкой, прикрепляли рычаг механотрона, регистрирующего сократительную активность полоски.

В работе использовали адипинат серотонина и нейроблокаторы: атропин, бензогексоний, фентоламин и обидан.

Результаты

В опытах на ненаркотизированных собаках серотонин при подкожном введении оказывал стимулирующее влияние на моторику фундального и антрального отделов желудка и двенадцатиперстной кишки, начиная с пороговой дозы 0,02 мг/кг (рис. 1, а). По мере увеличения дозы эффект удлинялся, достигая максимума 41,6 мин при 0,35 мг/кг вещества (таблица). Эффект такой дозы серотонина был сопоставим с действием 0,016 мг/кг прозерина (рис. 1, б). Дальнейшее увеличение дозы серотонина до 0,7 мг/кг не сопровождалось статистически достоверным удлинением реакции (см. таблицу) и в некоторых случаях вызывало рвоту. При введении одинаковых доз серотонина подкожно и внутрикишечно в последнем случае действие его было в 5—6 раз короче (рис. 1, б). При повторном введении серотонина, если последующее введение проводилось не позже 5—7 мин после окончания реакции на предыдущее, отмечалась значительно менее выраженная

Физиол. журн., 1986, т. 32, № 4

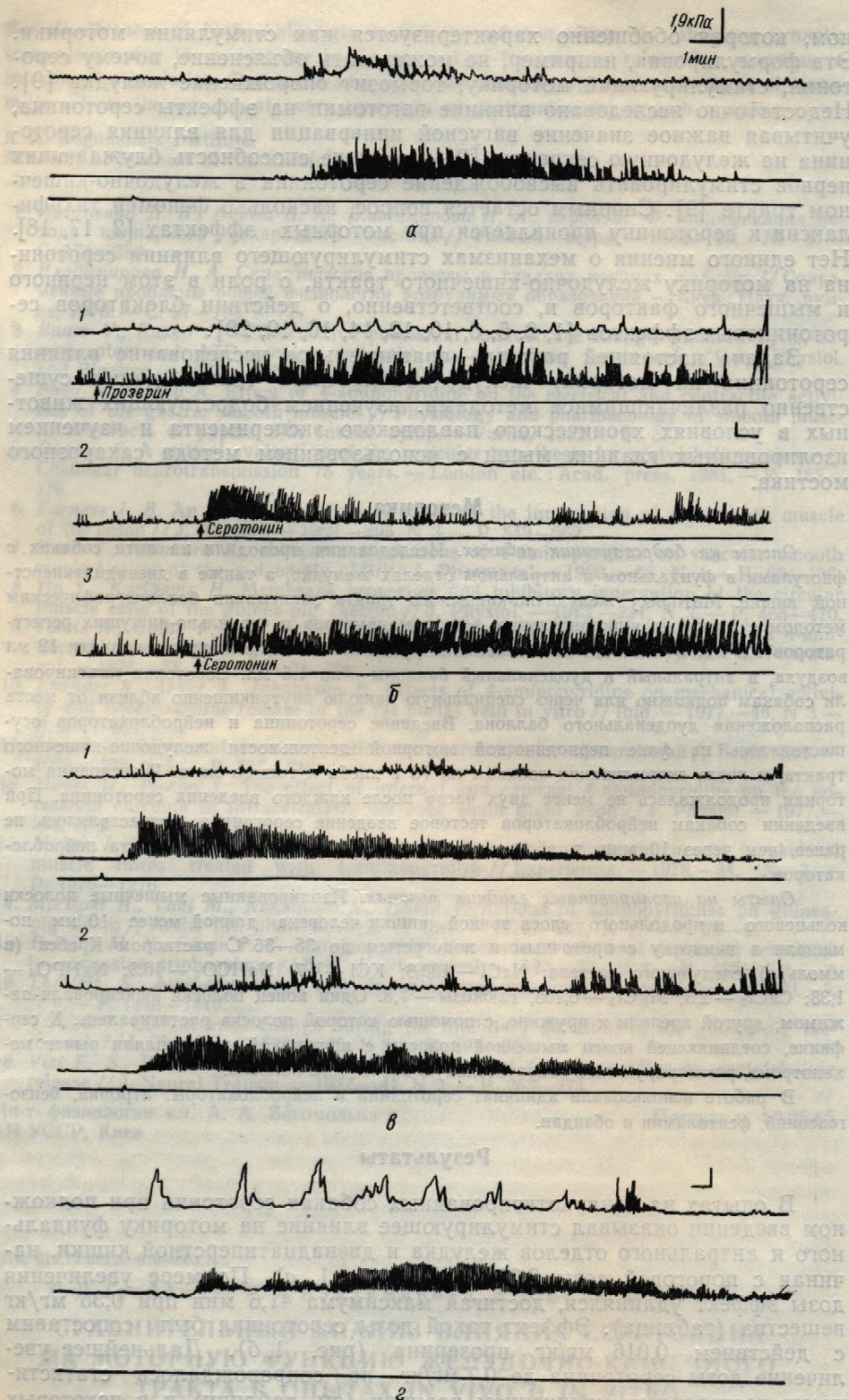


Рис. 1. Изменение моторной реакции желудка и двенадцатиперстной кишки бодрствующих собак под влиянием серотонина: а — моторная реакция желудка и двенадцатиперстной кишки при подкожном введении серотонина в околопороговой дозе (0,03 мг/кг); б — сопоставление эффектов на введение 0,016 мг/кг прозерина подкожно (1), 0,7 мг/кг серотонина внутрикишечно (2) и той же дозы серотонина подкожно (3); в — эффекты на повторное введение 0,16 мг/кг серотонина (2) через 10 мин после завершения первой реакции (1); 2 — сокращения желудка типа А по Личкову и ритмическая сегментация двенадцатиперстной кишки при подкожном введении 0,17 мг/кг серотонина. Кривые означают (сверху вниз): моторику фундального отдела желудка, сокращение двенадцатиперстной кишки, отметку раздражения. На остальных рисунках кривые означают то же самое.

тахифилаксия (рис. 1, в), на [17].

Моторные реакции желудка: в виде возникновения 4—5 раз за 1 мин или в той 0,5—2 волны за 1 мин чаще возникал 1-й тип реакции, играли индивидуальные особенности.

Зависимость длительности моторной реакции в норме и на фоне прозерина

Доза подкожно введенного серотонина, мг/кг	в норме
0,17	20±3 (n=4)
0,34	40±7 (n=4)
0,68	45±11 (n=4)

Примечание: n — число опытов.

Тонкий кишечник был в тонусе. Поэтому при обычной реакции тонкой кишки без ритмической сегментации. Обычно серотонин стимулировал ритмическую сегментацию работы при периодическом эффекте серотонина, на фоне моторной активности введения серотонина головчатой активности желудка моторики.

После окончания реакции сразу восстанавливалась.

У ваготомированных собак, как у собак с целым животом, эффект серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта. Если к этим собакам оставались по адинамией желудочно-кишечного тракта.

Действие Н- и М-холинорецепторов бензогексония. Бензогексония вызывала пороговые в 2—4 раза (длина бензогексония резко торного эффекта на сероплитуду сокращений желудка).

Атропин (0,07 мг/кг) ротонина иногда также стимулирует, но это действие атропина бензогексония. При бензогексонии существенно сокращается на введение серотонина уменьшал амплитуду сокращения на серотонин начиналась быстро уменьшалась — фантных собак на фоне действия на серотонин была у.

При удвоении дозы (3,4 мг/кг) описанные эффекты.

тахифилаксия (рис. 1, в), чем описано при внутривенном введении ами-
на [17].

Моторные реакции желудка на введение серотонина были двоякого
рода: в виде возникновения обычных перистальтических волн частотой
4—5 раз за 1 мин или в виде сокращений типа А по Аничкову часто-
той 0,5—2 волны за 1 мин (рис. 1, г). При больших дозах серотонина
чаще возникал 1-й тип реакции; определенную роль в этом отношении
играли индивидуальные особенности собак.

Зависимость длительности моторного эффекта тонкой кишки от дозы серотонина
в норме и на фоне блокады Н- и М-холинорецепторов

Доза подкож- но введенного серотонина, мг/кг	Длительность моторной реакции, мин		
	в норме	на фоне атропина (0,07 мг/кг)	на фоне бензогексония (1,7 мг/кг)
0,17	20±3 (n=6)	11±4 (n=6)	—
0,34	40±7 (n=5)	13±5 (n=4)	11±3 (n=6)
0,68	45±11 (n=7)	15±2 (n=4)	20±6 (n=5)

Примечание: n — число опытов.

Тонкий кишечник был более чувствителен к серотонину, чем же-
лудок. Поэтому при околопороговых дозах иногда возникала моторная
реакция тонкой кишки без сопутствующего усиления моторики желуд-
ка. Обычно серотонин стимулировал появление в тонкой кишке силь-
ной ритмической сегментации, напоминающей «щетку» в конце периода
работы при периодической деятельности (рис. 1, б; 2, а; 2, б). Мотор-
ный эффект серотонина, особенно в кишке, мало зависел от исходного
фона моторной активности — он в одинаковой степени проявлялся при
введении серотонина голодным собакам в различные фазы периоди-
ческой активности желудочно-кишечного тракта и на фоне пищевой
моторики.

После окончания реакции на введение серотонина у голодных со-
бак сразу восстанавливался нормальный ритм периодики.

У ваготомированных собак серотонин вызывал такую же мотори-
ку, как у собак с целыми блуждающими нервами (рис. 2, б). Кроме
того, эффект серотонина в полной мере проявлялся у собак, у которых
моторика желудочно-кишечного тракта была заторможена нембута-
ловым наркозом. Если к моменту прекращения действия серотонина
эти собаки оставались под действием наркоза, у них снова возникала
динамика желудочно-кишечного тракта (рис. 3).

Действие Н- и М-холиноблокаторов на серотониновые эффекты.
Ганглиоблокатор бензогексоний (1,7 мг/кг) полностью устранял мо-
торные реакции, вызванные серотонином в дозах, не превышавших
пороговые в 2—4 раза (рис. 2, в). При больших количествах серото-
нина бензогексоний резко (в 3—4 раза) укорачивал длительность мо-
торного эффекта на серотонин (см. таблицу), а также уменьшал ам-
плитуду сокращений желудка и тонкой кишки.

Атропин (0,07 мг/кг) на фоне действия околопороговых доз се-
ротонина иногда также полностью блокировал серотониновые эффек-
ты, но это действие атропина было менее воспроизводимым, чем для
бензогексония. При больших дозах серотонина атропин подобно бензо-
гексонию существенно сокращал длительность моторных реакций в от-
вет на введение серотонина и в большей степени, чем бензогексоний,
уменьшал амплитуду сокращений. Обычно на фоне атропина реакции
на серотонин начинались с нормальной амплитуды, которая затем
быстро уменьшалась — феномен лестницы (рис. 2, а). У ваготомиро-
ванных собак на фоне действия атропина амплитуда моторного эффек-
та на серотонин была уменьшена с самого начала (рис. 2, б).

При удвоении доз атропина (0,14 мг/кг) и бензогексония
(3,4 мг/кг) описанные эффекты практически не изменялись.

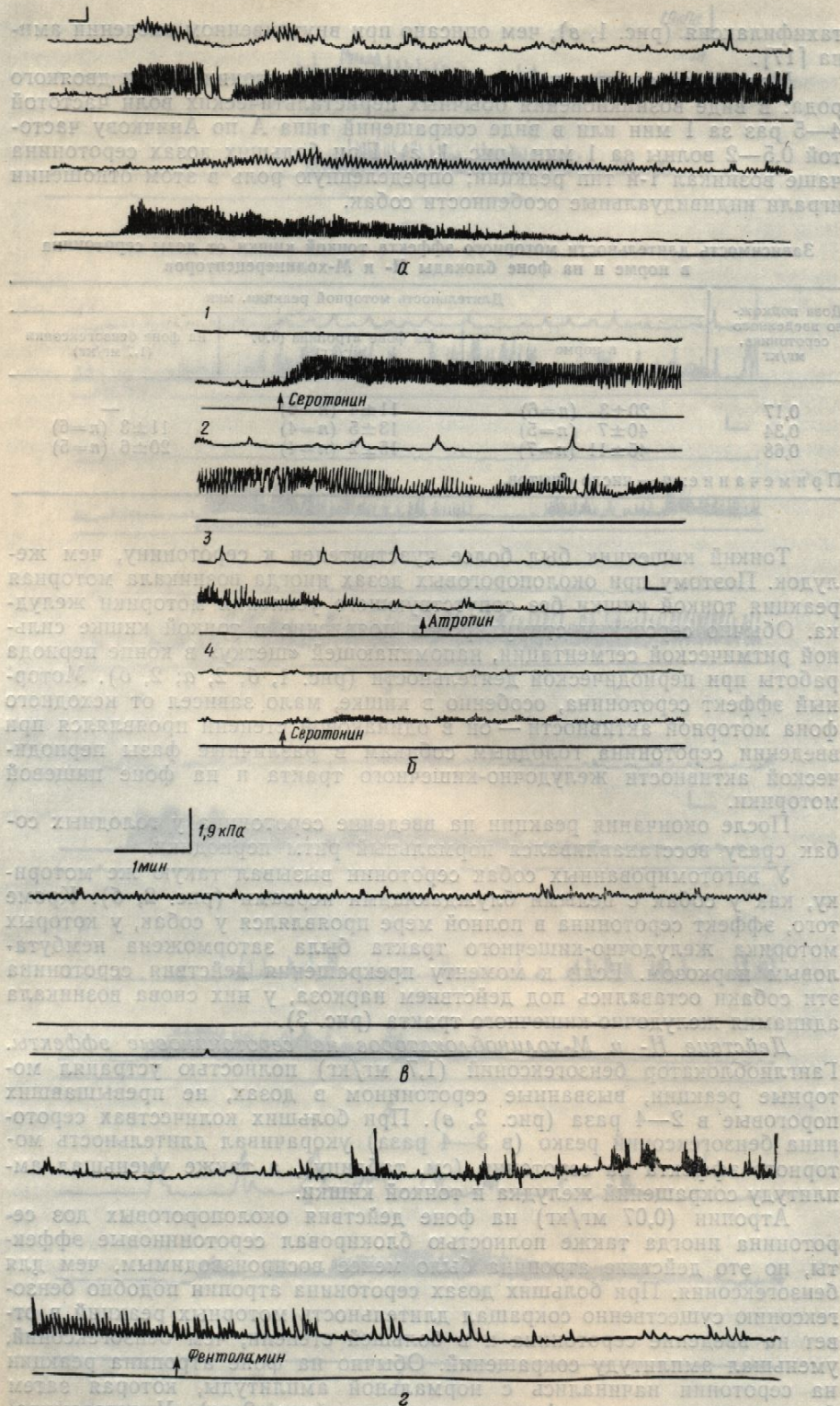


Рис. 2. Влияние нейроблокаторов на моторные эффекты, вызываемые серотонином: а — реакция на подкожное введение 0,7 мг/кг серотонина до и после инъекции атропина (0,07 мг/кг) собаке с интактными блуждающими нервами и б — то же ваготомированной собаке; в — отсутствие моторного эффекта на введение серотонина (0,35 мг/кг) через 15 мин после предварительного подкожного введения бензогексония (1,7 мг/кг) и фентоламина (0,8 мг/кг); г — угнетение серотонинового эффекта, предварительно ослабленного подкожным введением атропина (0,07 мг/кг), в ответ на подкожное введение фентоламина (1,7 мг/кг).

Действие α - и β -адреноблокаторов фентоламина и пропранолола на моторные эффекты серотонина. Однако на фоне дексония (1,7 мг/кг) фентоламин не оказывал влияния на оставшуюся ослабленную блокаду обзидан на мот. Опыты на гладких мышцах человека. Серотонин (10⁻⁶ моль/л) также не оказывал влияния на моторные эффекты фентоламина.



Рис. 3. Действие серотонина 1, 2 — эффект на подкожное введение кишечного тракта, атропина, мот.

на мембрану гладкомышечной ризации мембраны, соп. случаев генерацией пот. полоски (рис. 4, а). Пр. далась десенситизация, пах кольцевого слоя.

М-холиноблокатор а. ослаблял возбуждающе. кратительную активност. фентоламин (10⁻⁶ моль/л) проявлял. фекта серотонина на пре. Гексоний (10⁻⁴ моль/л) не влиял. Некоторые пр. трической и моторной а. ствительными к действи. ского и симпатического р.

Прежде всего обра. чувствительность гладк. нину, которая, как впер. превышает аналогичну. включая сердечно-сосуд. серотонина проявлялся. что при достижении опр. личение не приводило к.

Действие α - и β -адреноблокаторов на серотониновые эффекты. α -Адреноблокатор фентоламин (1,7—3,4 мг/кг) не влиял на вызываемые серотином моторные реакции в желудке и тонкой кишке.

Однако на фоне действия атропина (0,07 мг/кг) и чаще бензогексония (1,7 мг/кг) фентоламин в 40—50 % проб полностью угнетал оставшуюся ослабленную моторную реакцию (рис. 2, *г*). β -Адреноблокатор обидан на моторные эффекты серотонина не влиял.

Опыты на гладких мышцах, изолированных из тонкой кишки человека. Серотонин (10^{-6} моль/л) оказывал возбуждающее влияние

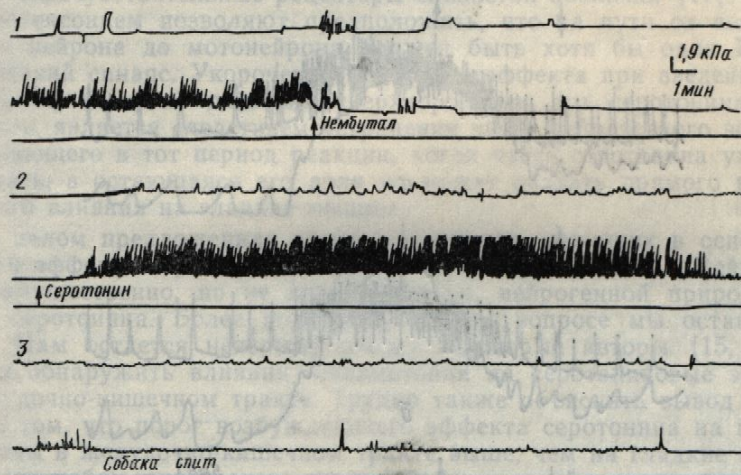


Рис. 3. Действие серотонина на моторные реакции наркотизированных животных: 1, 2 — эффект на подкожное введение серотонина (0,7 мг/кг) собаке на фоне моторики желудочно-кишечного тракта, заторможенной нембуталом (0,35 мг/кг внутривенно); 3 — полное угнетение моторики желудочно-кишечного тракта.

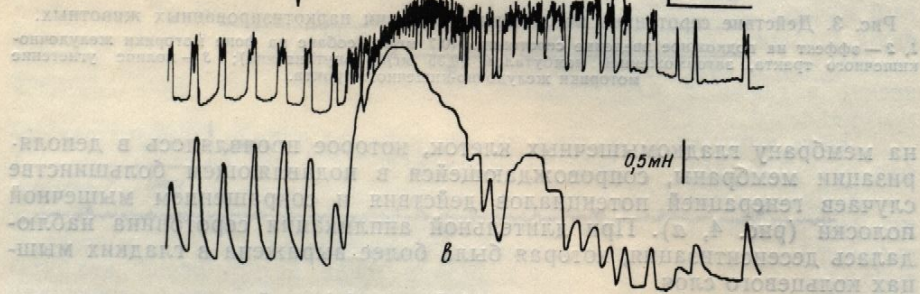
на мембрану гладкомышечных клеток, которое проявлялось в деполяризации мембраны, сопровождающейся в подавляющем большинстве случаев генерацией потенциалов действия и сокращением мышечной полоски (рис. 4, *а*). При длительной аппликации серотонина наблюдалась десенситизация, которая была более выражена в гладких мышцах кольцевого слоя.

М-холиноблокатор атропин (10^{-6} моль/л) в большинстве случаев ослаблял возбуждающее влияние серотонина на электрическую и сократительную активность препаратов (рис. 4, *б*). α -Адреноблокатор фентоламин (10^{-6} моль/л) и β -адреноблокатор пропранолол (10^{-6} моль/л) проявляли тенденцию к усилению стимулирующего эффекта серотонина на препараты гладких мышц тонкой кишки (рис. 4, *в*). Гексоний (10^{-4} моль/л) на серотониновые эффекты в опытах *in vitro* не влиял. Некоторые препараты, которые реагировали усилением электрической и моторной активности на серотонин, оказывались малочувствительными к действию всей группы нейроблокаторов парасимпатического и симпатического рядов.

Обсуждение

Прежде всего обращает на себя внимание исключительно высокая чувствительность гладких мышц желудочно-кишечного тракта к серотонину, которая, как впервые отметили Хавербак и соавт. [17], намного превышает аналогичную чувствительность других систем организма, включая сердечно-сосудистую систему. При увеличении вводимых доз серотонина проявлялся эффект насыщения, который выражался в том, что при достижении определенной дозы серотонина дальнейшее ее увеличение не приводило к усилению или удлинению эффекта.

Оказываясь в состоянии депрессии, человек испытывает следующие симптомы:

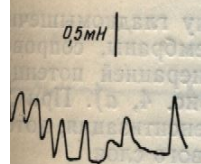
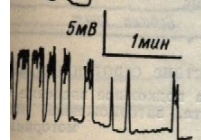
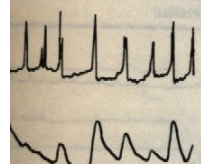
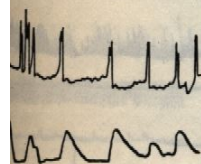


430 *Физиол. журн.*, 1986, т. 32, № 4

Для выяснения механизмов влияния серотонина на желудочно-кишечный тракт имеют значение опыты in vivo, в которых обнаружен стимулирующий эффект серотонина в отношении моторики кишечника. Можно предположить, что тормозное действие серотонина является следствием прямого влияния на рецепторы гладких мышц. В настоящее время разработаны новые рецепторы гладких мышц, которые могут быть использованы для изучения моторной реакции на серотонин.

мы не обнаружили зависимости серотонина от состояния парасимпатической кишки.

Эту перистальтику желудка, или блокаторам холинэстераз, что обычно связано с этим. Это свидетельствует о прямом действии серотонина,



ки мышцы продольного слоя желудка:

аппликация серотонина (10⁻⁶ моль/л);
б — эффект серотонина на 10-й минуте
в — эффект атропина (10⁻⁵ моль/л).

авторов [10, 14, 23]. Первые дозы серотонина. По-видимому, рецепторы гладких мышц тонуса. Более высокая, по чувствительности к серотонину в нем преимущественно быть причиной угнетающего действия, так как известно, что атропин — не абсолютная ингибиторная двенадцатиритмическая сегментация по ней химуса [26]. В целом в опытах *in vitro*, в ла выражена слабее. Надо отметить — действие на ре-

цепторы относительно большей концентрации амина [15, 17], чем это достигается при его подкожном введении.

С концепцией о более низком пороге возбуждающего действия серотонина на интрамуральные ганглии желудочно-кишечного тракта согласуются данные о влиянии нейроблокаторов на серотониновые эффекты. В этой связи становится понятным, почему действие малых доз серотонина, подпороговое для непосредственного возбуждения гладких мышц, устраняется ганглиоблокатором бензогексонием. Не исключена возможность того, что низкие концентрации серотонина активируют также хемочувствительные рецепторы слизистой оболочки [11]. Опыты с бензогексонием позволяют предположить, что на пути от возбужденного нейрона до мотонейрона должен быть хотя бы один Н-холинэргический синапс. Укорочение моторного эффекта при введении бензогексония на фоне действия сверхпороговых доз серотонина, надо полагать, является следствием устранения чисто нейрогенного эффекта, возникающего в тот период реакции, когда часть серотонина уже расщепилась, а остающаяся его доля не может оказать прямого возбуждающего влияния на гладкие мышцы.

В целом предложенная схема механизмов, лежащих в основе моторного эффекта серотонина, согласуется с мнением Дея и Вейна [12] о преимущественно, но не исключительно, нейрогенной природе действия серотонина. Более подробно на этом вопросе мы остановимся ниже. Нам остается неясным, почему некоторые авторы [15, 17] не смогли обнаружить влияния гексаметония на серотониновые эффекты в желудочно-кишечном тракте. Трудно также объяснить вывод Ульриха [22] о том, что порог возбуждающего эффекта серотонина на нервные элементы в желудочно-кишечном тракте выше, чем на гладкие мышцы. Согласно наблюдениям этого автора, бензогексоний не влиял на серотониновые эффекты в желудочно-кишечном тракте, а мекамиламин ослаблял эффекты на большие дозы серотонина и не изменял моторные эффекты, вызванные малыми дозами.

Вопрос о возможной роли серотонина как нейромедиатора в сплетениях желудочно-кишечного тракта до последнего времени остается предметом оживленной дискуссии [12]. Представленные данные, по крайней мере, свидетельствуют в пользу наличия серотониновых рецепторов на какой-то группе ганглиев миэнтерального сплетения. По-видимому, серотониновые рецепторы отсутствуют на ганглиях мейснеровского сплетения, иначе серотонин должен был бы давать секреторный эффект у ваготомированной собаки.

Угнетающее действие атропина на серотониновые моторные эффекты указывает на то, что ацетилхолин — один из медиаторов, выделяющийся мотонейронами миэнтерального сплетения при действии серотонина. Впрочем, имеются данные о незначительном влиянии атропина на серотониновые моторные эффекты, или на его полное отсутствие [1, 17]. Частичное сохранение моторного эффекта на серотонин у атропинизированных животных (иногда даже на фоне действия небольших доз серотонина) указывает на возможное выделение еще каких-то нехолинэргических возбуждающих медиаторов. Укорочение при этом длительности моторного эффекта и уменьшение амплитуды сокращений, как и в случае с бензогексонием, свидетельствуют о том, что устраняемый атропином фактор (действие ацетилхолина) мог проявляться при относительно низких дозах серотонина, т. е. говорит о важной роли ацетилхолинового звена в моторном эффекте серотонина.

Для выяснения механизма нейрогенного звена моторной реакции желудочно-кишечного тракта на введение серотонина принципиальное значение имеют опыты *in vitro*. Сохранение в опытах *in vitro* моторного эффекта серотонина в присутствии фентоламина позволяет предположить, что тормозное действие фентоламина в опытах *in vivo* — не следствие прямого влияния фентоламина на возбуждающие серотониновые рецепторы гладких мышц, а вызвано исключением адренэргического звена моторной реакции.

Вариабельность эффектов нейроблокаторов на серотониновые реакции в опытах *in vitro* объясняется тем, что полоски продольного или кольцевого слоя гладких мышц тонкой кишки (диаметром 1—2 мм) в зависимости от участка извлечения могли содержать разное число нервных элементов вплоть до почти полного их отсутствия. Надо полагать, что именно в последнем случае на фоне стимуляции гладких мышц серотонином нейроблокаторы не оказывали заметного влияния на моторные эффекты.

Выводы, сделанные на основании сопоставления эффектов серотонина и нейроблокаторов на структуры желудочно-кишечного тракта в опытах *in vivo* и *in vitro*, позволяют по-новому рассмотреть представления о механизме действия серотонина на желудочно-кишечный тракт. По мнению Гэддума и Пикарелли [15] имеются следующие два типа серотониновых рецепторов: М и Д. Первый тип блокируется морфином, второй — дибензиллином. Дуглас [13] пишет, о способности фентоламина угнетать серотониновые эффекты. Если учесть, что морфин тормозит выделение ацетилхолина, а дибензиллин и фентоламин по своей фармакодинамике относятся к одной и той же группе блокаторов α -адренорецепторов, то в работе [15] речь идет об угнетающем влиянии на серотониновые эффекты выключения холинергической стимуляции (аналогия действию атропина) и α -адреноблокады, а не специфического действия морфина и дибензиллина. В обзоре Пидевич [5] также подчеркивается сходство в блокаде серотониновых эффектов морфином, с одной стороны, атропином и местными анестетиками, с другой. Как свидетельствуют данные, полученные в опытах *in vitro*, блокаторы М-холинорецепторов и альфа-адренорецепторов устраняют только опосредованные эффекты серотонина, т. е. эффекты, вызванные медиаторами выделившимися нейронами энтеральных сплетений. Один из этих медиаторов — ацетилхолин, другой — пока не установлен. Это может быть вещество Р или какой-либо другой регуляторный пептид, вызывающий так называемую нехолинергическую моторную реакцию.

Хотя возбуждающее действие серотонина на желудочно-кишечный тракт обусловлено не менее чем двумя точками его приложения, конечные реакции серотонина реализуются через общий путь — сокращение гладких мышц, т. е. происходит конвергенция возбуждающих влияний, которая, учитывая различия в пороге чувствительности нервных и гладкомышечных элементов, имеет характер не суммации, а наложения, при котором эффект с более высоким порогом маскируется реакцией с меньшим порогом и может быть выявлен только посредством фармакологического анализа.

Мы уже упоминали, что при постепенном повышении доз серотонина реакции на малые дозы амина реализуются через возбуждение энтерального сплетения и выделение медиаторов. Сопоставление влияний атропина и фентоламина на моторику, стимулированную малыми дозами серотонина, свидетельствует о более значительной роли выделяющегося при этом ацетилхолина. Вызываемый увеличением доз серотонина моторный эффект — результат прямого многогенного и опосредованного нейрогенного его действия. Прямой многогенный эффект серотонина не может быть заторможен каждым в отдельности и комбинацией использовавшихся нейроблокаторов.

В тех случаях, когда не учитывался сложный характер возбуждающего влияния серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта, возникала опасность принять блокаду серотониновых эффектов за блокаду серотониновых рецепторов. Это привело к тому, что в многочисленных источниках по изучению серотонина распространилось мнение о наличии двух или даже трех типов (М, Д и Т) серотониновых рецепторов [5]. После доказательства неспецифичности производных лизергиновой кислоты как блокаторов серотониновых рецепторов [13] в распоряжении исследователей нет ни одного достоверного блокатора этого амина. При необходимости устранения его действия пользуются эффектом тахифилаксии.

1. Возбуждающее влияние тонкой кишки не зависит от действия желудочно-кишечного тракта и наркотизированных животных.

2. Более сильное возбуждение кишечника, чем на желудок, та серотонина на опорожненном животном.

3. Фармакологический эффект прямого возбуждающего влияния тонкой кишки и опосредованное — системы.

4. Опосредованный эффект возбуждения мотонейронами ацетилхолина и еще какого-то неопознанного вещества.

5. М- и Н-холино-адрено-блокада действия серотонина на гладкую мускулатуру.

S. D. Groisman, I. A. V.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MOTOR EFFECTS OF SEROTONIN ON THE MOTOR FUNCTION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN EXPERIMENTAL ANIMALS

The investigations performed on the isolated small intestine of the guinea pig showed that the excitatory effect of serotonin on the smooth muscles of the small intestine is not dependent on the action of the stomach and the small intestine indirectly. The excitation of the smooth muscles of the small intestine is directly by the action on smooth muscles of the small intestine induced due to release of acetylcholine from the neurons of Auerbach's plexus. The effect of serotonin on the smooth muscles of the human small intestine is abolished by N-cholino- and α -adreno-

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko University, A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev, Ukraine

1. Абрамцев И. И., Комиссаров И. И. Серотонин на гладкие мышцы тонкой кишки // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
2. Березина Т. П., Овсянников В. И. Влияние серотонина на моторику тонкой кишки // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
3. Богач П. Г., Коваль Л. А., Чарникова Л. П. Влияние серотонина на моторику желудка и тонкой кишки // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
4. Лебедев Н. Н. Влияние серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
5. Пидевич И. Н. Фармакология. — М.: Медицина, 1977. — 280 с.
6. Полетаев Г. И., Зефирова А. Л. Влияние серотонина на моторику гладких мышц // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
7. Сель Т. П., Овсянников В. И. Влияние серотонина на моторику тонкой кишки // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
8. Фокина А. А. Действие серотонина на моторику тонкой кишки // Физиол. журн. 1983, № 2. — С. 173—175.
9. Ahlman H., Dahlstrom A. Vag. gastrointestinal tract and pylorus. — Acta Physiol. Scand. 1968, N. 1. — P. 119—140.

торов на серотониновые реак-
что полоски продольного или
ишки (диаметром 1—2 мм) в
содержать разное число нерв-
их отсутствия. Надо полагать,
стимуляции гладких мышц се-
заметного влияния на мотор-

оставления эффектов серото-
елудочно-кишечного тракта в
новому рассмотреть представ-
а желудочно-кишечный тракт.
имеются следующие два типа
ый тип блокируется морфи-
3] пишет о способности фен-
ы. Если учесть, что морфин
бензиллин и фентоламин по-
и той же группе блокаторов
идет об угнетающем влия-
ия холинергической стимуля-
адреноблокады, а не специ-
ина. В обзоре Пидевич [5]
де серотониновых эффектов
и местными анестетиками, с
лученные в опытах *in vitro*,
адренорецепторов устраняют
а, т. е. эффекты, вызванные
интеральных сплетений. Один
— пока не установлен. Это
другой регуляторный пептид,
ическую моторную реакцию.
ина на желудочно-кишечный
очками его приложения, ко-
через общий путь — сокра-
онвергенция, возбуждающих
роге чувствительности нерв-
характер не суммации, а
ысоким порогом маскируется
ать выявлен только посред-

ном повышении доз серото-
изуются через возбуждение
торов. Сопоставление влия-
и, стимулированную малыми
ее значительной роли выде-
ываемый увеличением доз
прямого миогенного и опо-
Прямой миогенный эффект
ждым в отдельности и ком-
ов.

сложный характер возбуж-
желудочно-кишечного трак-
серотониновых эффектов за-
ивело к тому, что в много-
ина распространилось мнен-
(М, Д и Т) серотониновых
специфичности производных
тониновых рецепторов [13]
ого достоверного блокатора
я его действия пользуются

Выводы

1. Возбуждающее влияние серотонина на моторику желудка и тонкой кишки не зависит от сохранности парасимпатической иннервации желудочно-кишечного тракта и в полной мере проявляется у бодрствующих и наркотизированных собак.
2. Более сильное возбуждающее влияние серотонина на тонкий кишечник, чем на желудок, может быть причиной угнетающего эффекта серотонина на опорожнение желудка.
3. Фармакологический анализ показал, что серотонин оказывает прямое возбуждающее влияние на гладкие мышцы желудка и тонкой кишки и опосредованное — через стимуляцию интрамуральной нервной системы.
4. Опосредованный эффект серотонина реализуется через высвобождение мотонейронами интрамурального нервного сплетения ацетилхолина и еще какого-то нехолинергического возбуждающего медиатора.
5. М- и Н-холино- α - и β -адреноблокаторы не устраняют действие серотонина на гладкие мышцы желудка и тонкой кишки.

S. D. Groisman, I. A. Vladimirova, E. V. Vovk, B. D. Cherpak

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SEROTONIN ACTION ON THE MOTOR FUNCTION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN EXPERIMENTS IN VIVO AND IN VITRO

The investigations performed on unanaesthetized dogs have shown that 5-hydroxytryptamine excited motor activity of both stomach and small intestine. 5-hydroxytryptamine evoked peristaltic contractions of the stomach and rhythmic segmentation of the small intestine. The excitation threshold of the small intestine was lower as compared with stomach. Pharmacological analysis of action of N- and M-cholino- and α -, β -adrenoblocking agents has shown that 5-hydroxytryptamine stimulated motor activity of stomach and small intestine indirectly by excitation of neurons of Auerbach's plexus and directly by the action on smooth muscles. Indirect action of 5-hydroxytryptamine is realized due to release of acetylcholine or perhaps another exciting transmitter from the neurons of Auerbach's plexus. The excitatory action of 5-hydroxytryptamine on the isolated smooth muscles of the human small intestine was reduced by atropin and was not abolished by N-cholino- and α -, β -adrenoblocking agents.

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko University, Kiev;
A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev; Medical Institute, Kiev

1. Абрамцев И. И., Комиссаров И. В., Самойлович И. М., Шовтута В. И. О действии серотонина на гладкие мышцы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1977. — 83, № 2. — С. 173—175.
2. Березина Т. П., Овсянников В. И. Влияние ацетилхолина на сократительные реакции подвздошной кишки кошки, вызванные серотином, до и после блокады холинорецепторов // Физиол. журн. СССР. — 1983. — 69, № 11. — С. 1491—1497.
3. Богач П. Г., Коваль Л. А., Чабан В. И. Влияние серотонина и 5-гидрокситриптофана на моторику желудка и тонкого кишечника // Материалы науч. конф. «Физиология и патология пищеварения» (Кишинев, 1972). — Кишинев, 1972. — С. 7—9.
4. Лебедев Н. Н. Влияние серотонина на моторную периодическую деятельность желудочно-кишечного тракта // Материалы науч. конф. «Физиология и патология пищеварения» (Львов, 1965). — Львов, 1965. — С. 154—156.
5. Пидевич И. Н. Фармакология серотониноактивных структур. — М.: Медицина, 1977. — 280 с.
6. Полетаев Г. И., Зефирова А. Л. Механизм действия серотонина на функцию нервно-мышечных синапсов // Механизмы деятельности нервной системы и двигательного аппарата. — Казань, 1976. — С. 66—70.
7. Сель Т. П., Овсянников В. И. Потенцирование ацетилхолином сократительной реакции пилорического сфинктера кошки, вызванной серотином // Физиол. журн. СССР. — 1983, 69, № 10. — С. 1333—1337.
8. Фокина А. А. Действие серотонина на моторную функцию органов пищеварительной системы // Там же. — 1976. — 62, № 9. — С. 1395—1397.
9. Ahlman H., Dahlstrom A. Vagal mechanisms controlling serotonin release from the gastrointestinal tract and pyloric motor function // J. auton. Nerv. Syst. — 1983. — 9, N. 1. — P. 119—140.

