DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-88-92

Механизм разнонаправленных влияний серотонина на моторику желудка и толстой кишки

Смирнов В. М.[1], Свешников Д. С.[2], Кучук А. В.[2], Трубецкая Л. В.[1], Монгуш М. И.[1], Игнатова Е. Д.[1]

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

[2] Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Москва, Россия

The mechanism of multidirectional effects of serotonin on the motility of the stomach and colon

V. M. Smirnov[1], D. S. Sveshnikov[2], A. V. Kuchuk[2], L. V. Trubetskaya[1], M. I. Mongush[1], E. D. Ignatova[1]

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

[2] Peoples Friendship University of Russia (RUDN), Moscow 117198, Russia

Для цитирования: Смирнов В. М., Свешников Д. С., Кучук А. В., Трубецкая Л. В., Монгуш М. И., Игнатова Е. Д. Механизм разнонаправленных влияний серотонина на моторику желудка и толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 88–92. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-88-92

For citation: Smirnov V. M., Sveshnikov D. S., Kuchuk A. V., Trubetskaya L. V., Mongush M. I., Ignatova E. D. The mechanism of multidirectional effects of serotonin on the motility of the stomach and colon. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;159(11): 88–92. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-88-92

✉ *Corresponding author:*
Смирнов Виктор Михайлович
Viktor M. Smirnov
vmsmirnov1@gmail.com

Смирнов Виктор Михайлович, профессор кафедры физиологии
Монгуш Марина Ивановна, доцент кафедры физиологии
Игнатова Елена Дмитриевна, доцент кафедры физиологии
Трубецкая Лариса Владимировна, доцент кафедры физиологии
Свешников Дмитрий Сергеевич, доцент кафедры физиологии
Кучук Андрей Владимирович, ассистент кафедры анатомии
Viktor M. Smirnov, Professor, Department of physiology
Marina I. Mongush, assistant Professor of physiology
Elena D. Ignatova, associate Professor
Larisa V. Trubetskaya, associate Professor of physiology
Dmitry S. Sveshnikov, associate Professor of physiology
Andrey V. Kucuk, assistant of the Department of PFUR attomey

Резюме

Цель исследования — изучить механизм разнонаправленного влияния серотонина адипината на моторику желудка и толстой кишки.

Материалы и методы — эксперименты выполнены на крысах линии Вистар (83) в условиях хирургической стадии наркоза. Регистрировали электромиограмму и гидростатическое давление в полости органов 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.

Результаты исследования — установили, что при внутриартериальном введении серотонина адипината в дозе 0,05мг/кг и 0,1 мг/кг возникают стимуляторные и тормозные реакции желудка; при дозе 0,15мг/кг — только стимуляторные. У толстой кишки возникают только стимуляторные реакции. Обнаружили также, что внутривенное введение серотонина адипината не ведет к усилению сокращений желудка и толстой кишки.

Заключение. Стимуляторные реакции органов возникают вследствие активации мышечных 5НТ-рецепторов, тормозные — посредством активации пресинаптических 5НТ-рецепторов, локализующихся на адренергических терминалях в органе, и выброса ими тормозного медиатора норадреналина. При использовании серотонина адипината в эксперименте и в клинической практике необходимо учитывать, что эффект органов от введения серотонина в организм может быть двояким — при малых дозах тормозным, при более высоких — стимуляторным.

Ключевые слова: желудок, моторика, регуляция, серотонин

Summary

Trial objective: study the mechanism of multidirectional effect of Serotonin adipinate on gastric and colon motor activity.

Materials and methods: experiments were carried out on Wistar rats (N83) in surgical anesthesia. An electromyogram and hydrostatic pressure in the cavities of organs was registered using an amplifier BioAmp ML132 (Adinstruments, Australia), an analog-to-digital converter Maclab 8e (Adinstruments, Australia), a computer Macintosh Performa 6400/180 and a software program Chart 4.2.3.

Trial findings: it was established that intra-arterial injection of Serotonin adipinate at a dose of 0.05 mg/kg and 0.1 mg/kg causes stimulatory and inhibitory gastric reactions; at a dose of 0.15 mg/kg — only stimulatory ones. Colon appeared to have only stimulatory reactions. It was also found that intravenous injection of Serotonin adipinate does not intensify stomach and colon contraction.

Conclusion. Organs' stimulatory reactions occur due to activation of muscle 5HT-receptors, inhibitory ones — due to activation of presynaptic 5HT-receptors, locating on organ's adrenergic terminals, and ejection of inhibitory transmitter noradrenaline by them. When using Serotonin adipinate in experiment and in clinical practice, it is necessary to take into account that the organs' effect from serotonin administration into body may be dual: inhibitory at low doses and stimulatory at higher ones.

Key words: stomach, colon, motor activity, serotonin

Введение

Влияние серотонина на гладкие мышцы

Эту проблему различные авторы изучали на полосках органов и в условиях целого организма. Так, в опытах на сегментах верхней брыжеечной артерии нормотензивных крыс линии Sprague-Dawley серотонин (10^{-9}–10^{-5} М) не оказывал влияния на их тонус, хотя миоциты содержали $5HT_{1B}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_7$-рецепторы [1].

Другие авторы [2] в экспериментах на наркотизированных несенсибилизированных морских свинках показали, что внутривенное ведение серототонина дозозависимо повышает легочное сопротивление, т.е. серотонин вызывает бронхоспазм. Противоположные данные при внутривенном введении серотонина были получены [3]. Согласно его исследованию, в этом случае наблюдается бронходилатация.

Влияние серотонина на моторику желудка и кишечника

Согласно одним авторам [4,5] серотонин повышает перистальтику кишечника и пассаж химуса по нему. Согласно другим [6,7,8], серотонин не имеет прямого отношения к регуляции моторики кишечника. Однако [9], в опытах на крысах показали, что агонист $5HT_4$-рецепторов мозаприда цитрат (mosapride citrate) способен усиливать моторику желудка при интраперитонеальном введении его.

Таким образом, единого мнения о влиянии серотонина на сокращение гладких мышц не сложилось. Мы предприняли попытку изучить одну из возможных причин противоречивых данных по этому вопросу – различные дозы серотонина. Знание этих механизмов важно и для научных исследований, и для практической медицины, поскольку серотонин применяется с лечебной целью [10, 11].

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 (нембутал 60 mg/kg внутримышечно). В течение 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 органов судили по изменению гидростатического давления в их полости (регистрировали с помощью катетера) и ЭМГ продольного слоя гладких мышц (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 $p<0.05$.

Серотонина адипинат в различных концентрациях вводили внутриартериально, так как в первых (пробных) опытах мы обнаружили неожиданный результат – внутривенное введение различных доз серотонина (до 20mg/kg) не усиливало сокращения желудка. Исследование же в эксперименте больших доз медиатора или

гормона обесценивает полученные результаты. Кроме того, при внутриартериальном введении серотонина исключается влияние с рефлексогенных зон малого круга кровообращения на полученные результаты. Возможные рефлекторные влияния серотонина на моторику органов в наших экспериментах предотвращались двусторонним пересечением блуждающих и языкоглоточных нервов на шее.

Таким образом, использование наших экспериментальных подходов ограничивает действие серотонина на системный кровоток и повышает надежность получаемых результатов. Эффекты серотонина адипината на моторную активность органов исследовали в трех сериях опытов с внутриартериальном введением различных доз препарата: 0,05; 0,1; 0,15 мг/кг. Серотонин вводили в объеме 0,1 мл в течение 30с.

Результаты исследований на желудке

В первой серии опытов на 28 животных изучили 56 реакций желудка на введение серотонина в дозе 0,05 мг/кг. Каждому животному серотонин вводили дважды с интервалом 15мин. (также по всем сериям). Реакции на повторные введения серотонина не изменялись и были разнонаправленными: стимуляторными и тормозными (табл. 1).

Стимуляторные реакции сопровождались усилением амплитуды медленных волн ЭМГ с 0,29+0,12 до 0,37+0,11mV (+28%, p <0,05), рис. 1.

Степень выраженности стимуляторных реакций желудка по результатам всех серий опытов представлена в табл. 2.

Во второй серии опытов, поставленных на 36 животных, изучили 72 реакции на серотонин в дозе 0,1 мг/кг. Направление реакций и степень их выраженности см.табл.1 и табл. 2.

Амплитуда медленных волн ЭМГ после введения серотонина в дозе 0,1 мг/кг также увеличивалась: с 0,31 ± 0,14 до 1,2 ± 0,12 mV (+287%, p < 0,01).

В третьей серии экспериментов на 16 животных изучили 32 реакции желудка на серотонин в дозе 0,15 мг/кг. У всех 16 животных наблюдались только стимуляторные реакции, их величина представлена также в табл. 2. Амплитуда медленных волн ЭМГ возрастала с 0,38+0,17 до 0,6+ 0,22mV (+57%, p < 0,05).

Таким образом, в трех проведенных сериях экспериментов серотонин вводили каждому животному на протяжении опыта 2 раза. Эффекты введения одинаковых доз серотонина хорошо воспроизводились и не видоизменялись с течением времени. Реакции начинались через 5–7 с после введения серотонина, причем электрические реакции опережали механические на 1с. Продолжительность стимуляторных реакций с увеличением дозы серотонина (0,05;0,1;0,15мг/кг) возрастала незначительно (135+23; 146+45; 157+72с соответственно).

Результаты исследования на толстой кишке

Они существенно отличались от результатов, полученных в опытах на желудке.

Во-первых, тормозные реакции у толстой кишки на введение в организм серотонина (0,05; 0,1; 0,15мг/кг) вообще не возникали.

Во-вторых, степень выраженности стимуляторных реакций на введение серотонина была в несколько раз больше, чем у желудка: при дозе 0,05мг/кг прирост давления в полости толстой кишки составлял +95% (у желудка +14%); при дозе 0,1 мг/кг + 171% (у желудка +26%); при дозе 0,15мг/кг +331% (у желудка +27%). Стимуляторный эффект толстой кишки на введение серотонина был в 6–12 раз больше, чем у желудка!

Обсуждение полученных результатов

Возникает, естественно, вопрос: почему же малые дозы экзогенного серотонина вызывают не только усиление, но и угнетение сокращений желудка? С нашей точки зрения, это объясняется тем, что на симпатических (адренергических) терминалях в органе имеются пресинаптические 5НТ-рецепторы, которые обнаружены другими авторами [12,13,14]. Мы полагаем, что чувствительность их к серотонину выше, чем у постсинаптических 5НТ-рецепторов, локализующихся на гладкомышечных волокнах. Поэтому малые дозы серотонина активируют только пресинаптические 5НТ-рецепторы и обеспечивают высвобождение норадреналина симпатическими терминалями в органе. Норадреналин действует на гладкие мышцы желудка, что ведет к их расслаблению. Более высокие дозы серотонина активируют и пре,– и постсинаптические 5НТ-рецепторы. При этом прямое стимулирующее действие серотонина на гладкие мышцы преобладает над тормозным, которое осуществляется норадреналином, выбрасываемым симпатическими терминалями.

Отсутствие тормозных реакций толстой кишки на малые дозы серотонина по-видимому является следствием большей концентрацией 5НТ-рецепторов на мышцах толстой кишки по сравнению с желудком. Полагаем, что по этой же причине и усиление сокращений толстой кишки на введение серотонина было 6–12 раз больше, чем у желудка. Эта закономерность биологически целесообразна, поскольку более выраженная активация серотонинергических механизмов толстой кишки является профилактикой запоров.

По поводу способа введения серотонина необходимо заметить следующее. В собственных опытах при внутривенном введении серотонина мы обнаружили весьма важный, но нежелательный в эксперименте факт – для получения стимуляторного эффекта органов необходимо было вводить очень большие дозы серотонина (до 20 мг/кг). Но и при такой дозе стимуляторный эффект органов отсут-

Доза серотонина (мг/кг) и число животных в серии (n)	Стимуляторные реакции	Тормозные реакции	Отсутствие реакций
0,05 (28)	68%	21%	11%
0,1 (36)	94,4%	5,6%	0
0,15 (16)	100%	0	0

Таблица 1.
Распределение животных с различными реакциями желудка на введение в организм различных доз серотонина адипината

Table 1.
Distribution of animals with different stomach reactions to different doses of serotonin adipinate

Дозы серотонина а (мг/кг)	Фон до введения серотонина (mm Hg)	Результат на введение серотонина(mm Hg)	Прирост (%) гидростатического давления
0,05 (28)	11,7 ± 3,2	13,3 ± 3,0 (p< 0,05)	+13,6
0,1 (36)	11,5 ± 3,3	14,5 ± 2,7 (p<0,05)	+26,1
0,15 (16)	11,7 ± 3,3	14,9 ± 2,3 (p <0,05)	+27,3

Таблица 2.
Прирост гидростатического давления в полости желудка крыс при внутриартериальном введении различных доз серотонина адипината (в скобках левой колонки – число животных)

Table 2.
Increase in hydrostatic pressure in the stomach cavity of rats with intra-arterial administration of different doses of serotonin adipinate (in brackets of the left column-the number of animals)

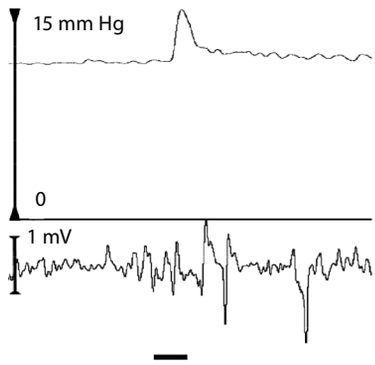

Рисунок 1.
Усиление сокращений желудка на введение серотонина (0,05мг/кг): вверху – миограмма; внизу –ЭМГ; жирная горизонтальная линия внизу – отметка введения серотонина (30 с)

Figure 1.
Increased contractions of the stomach to the introduction of serotonin (0.05 mg/kg): top – myogram; bottom: – EMG; the thick horizontal line at the bottom – mark the introduction of serotonin (30C).

ствовал или был слабо выражен. С нашей точки зрения, это объясняется тем, что серотонина адипинат связывается с 5НТ-рецепторами различных органов организма – особенно с ецепторами легких, а также быстро разрушается. Поэтому решили вводить серотонин внутриартериально, что исключало выявленный нами недостаток и уменьшало возможное рефлекторное влияние серотонина на сокращение органов. Этот факт необходимо учитывать в случае использования серотонина адипината в эксперименте, а особенно – с лечебной целью, что уже осуществляется в клинике. В частности [15], наблюдали улучшение моторной функции желудка у пациентов после приема внутрь агониста $5HT_4$-рецепторов тегазерода (по 6мг дважды в день). Препарат разрешен FDA для применения в клинике.

Литература | References

1. *Davis R., Pattison J., Thompson J. et al.* 5-hydroxytryptamine (5-HT) reduces total peripheral resistance during chronic infusion: direct arterial mesenteric relaxation is not involved. BMC Pharmacol. 2012; V 12: 4.
2. *Arreola-Ramírez J., Vargas D., Manjarrez-Gutiérrez G. et al.* Modifications of plasma 5-HT concentrations during the allergic bronchoconstriction in guinea pigs. Exp. Lung. Res. 2013; 39 (7): 269–274.
3. *Veasey S.* Serotonin agonists and antagonists in obstructive sleep apnea: therapeutic potential. Amer. J. Respir. Med. 2003; 2(1): 21–29.
4. *Tamura T., Sano I., Satoh M. et al.* Pharmacological characterization of 5-hydroxytryptamine-induced motor activity (in vitro) in the guinea pig gastric antrum and corpus. Europ. J. Pharmacol. 1996; 308 (3): 315–324.
5. *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.
6. *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, no.8, pp.1017-1027
7. *van Lelyveld N., Ter Linde J., Schipper M. et al.* Serotonergic signalling in the stomach and duodenum of patients with gastroparesis. Neurogastroenterol. Motil. 2008; 20 (5): 448–455.
8. *Sia T., Whiting M., Kyloh M.* 5-HT3 and 5-HT4 antagonists inhibit peristaltic contractions in guinea-pig distal colon by mechanisms independent of endogenous 5-HT. Front. Neurosci. 2013; 7: 136.
9. *Song J., Yin J., Chen J.* Acute and chronic effects of desvenlafaxine on gastrointestinal transit and motility in dogs. Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25 (10): 824.
10. *Lee J., Sung K., Lee O. et al.* The effects of 5-HT4 receptor agonist, mosapride citrate, on visceral hypersensitivity in a rat model. Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (6): 1517–1524.
11. *Синенченко Г. И., Вербицкий В. Г., Колунов А. В.* Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в лечении послеоперационного пареза кишечника. Мед. вестн. МВД 2006; № 2: 21–23.

Sinenchenko G. I., Verbitskiy V. G., Kolunov A. V. Endolymphatic infusion of serotonin adipinate in the treatment of postoperative intestinal paresis. MIA Medical Bulletin. 2006; no 2, pp. 21–23.

12. *Kale-Pradhan Pramodini B., Wilhelm Sheila M.* Tegaserod for constipation-predominant irritable bowel syndrome. Pharmacotherapy. 2007; 27 (2): 267–277.
13. *MacLean M.R., Dempsie Y.* Serotonin and pulmonary hypertension – from bench to bedside. Curr. Opin. Pharmacol. 2009; 9 (3): 281–286.
14. *McKenzie C., Alapati V. R., MacDonald A. et al.* Mechanisms involved in the regulation of bovine pulmonary vascular tone by the $5HT_{1B}$-receptor. Brit. J. Pharmacol 2010; 159 (1): 188–200.
15. *Purohit A., Herrick-Davis K., Teitler M.* Creation, expression, and characterization of a constitutively active mutant of the human serotonin 5-HT_6-receptor. Synapse. 2003; 47(3): 218–224.
16. *Thumshirn M., Fraehauf H., Stutz B. et al.* Clinical trial: Effects of tegaserod on gastric motor and sensory function in patients with functional dyspepsia. Alim. Pharmacol. Ther. 2007; 26 (10): 1399–1407.

Сокращения:

5НТ-рецепторы-пятьгидрокситриптоминовые (серотониновые) рецепторы,
миограмма –гидростатическое давление в полости желудка,
ЭМГ –электромиограмма.