

Свешников Д.С.¹, Торшин В.И.¹, Смирнов В.М.², Кучук А.В.¹, Мясников И.Л.¹

Значение различных серотонинорецепторов в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта

¹ — Кафедра нормальной физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

² — Кафедра нормальной физиологии Российского национального исследовательского медицинского университета, 117995, Москва, ул. Островитянова, 1

Серотонинергические механизмы участвуют во многих пищеварительных функциях ЖКТ. Особую роль серотонинреактивные структуры играют в нервной регуляции моторной активности. Изучение данных структур представляет особый интерес в связи с широкой распространенностью синдрома раздраженного кишечника, охватывающего до 20% взрослого населения, что делает исследования в указанной области актуальными и востребованными. Выполнено 6 серий острых экспериментов на 102 крысах Вистар. Опыты проводили в условиях хирургического наркоза (нембутал, 60 мг/кг) и ИВЛ. Регистрировали двигательные реакции желудка, двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки на внутриартериальное введение серотонина адипината (1 мг/кг) в условиях совместной блокады симпатического и парасимпатического звеньев ВНС, а также на фоне блокады различных типов 5-HT-рецепторов. Введение 5-HT-блокаторов снижало выраженность двигательных ответов желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки в различной степени. На основании полученных данных сделано заключение, что 5-HT_{1B}-рецепторы, в основном, расположены в нейронах ЭНС. Распределение же 5-HT_{2B-4}-рецепторов гетерогенно: 5-HT_{2B}-рецепторы расположены на энтеральных нейронах стенки желудка и на миоцитах кишечника. 5-HT₃-рецепторы локализируются в ганглиях, снабжающих желудок и толстую кишку, а 5-HT₄-рецепторы преимущественно располагаются на гладких мышцах желудка и энтеральных нейронах двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки.

Ключевые слова: 5-HT-рецепторы, желудочно-кишечный тракт, моторика, регуляция

Sveshnikov D.S.¹, Torshin V.I.¹, Smirnov V.M.², Kuchuk A.V.¹, Myasnikov I.L.¹

The significance of different 5-HT-receptors in regulation of gastrointestinal motility

¹ — People's Friendship University of Russia, dept of normal physiology, 117198, Moscow, Mikluho-Maklaya st., 8

² — Russian State Medical University, dept of normal physiology, 117995, Москва, Ostrovityanova st., 1

Serotonergic mechanisms are involved in many, if not all digestive functions of the gastrointestinal tract. A special role is played by serotonergic structures in the neuronal control of motor activity. The study of these structures is of particular interest due to the widespread occurrence of irritable bowel syndrome, covering up to 20% of the adult population, which makes the research in this area up to date and in demand. Acute experiments were performed on 102 Wistar rats in 6 series. Experiments were carried out under general anesthesia (Nembutal, 60 mg/kg) and mechanical lung ventilation. Motor responses of the stomach, duodenum and ascending colon were studied to i.a. Serotonin adipate infusion (1 mg/kg) during joint blockade of sympathetic and parasympathetic chains of ANS, as well as on the background of the blockade of various 5-HT-receptors. Infusions of 5-HT-blockers reduce the magnitude of motor responses in stomach, duodenum and colon in varying degrees. Based on these data found 5-HT_{1B}-receptors are mainly located in enteric neurons. The distribution of 5-HT_{2B-4}-receptor is heterogeneous: 5-HT_{2B}-receptors are located in enteric neurons of the stomach and intestinal myocytes; 5-HT₃-receptors localized in the ganglia supplying the stomach and colon and 5-HT₄-receptors are mainly located in the smooth muscle of the stomach, duodenal and ascendent colon enteric neurons.

Key words: 5-HT-receptors, the gastrointestinal tract, motility, regulation

Роль серотонинергических механизмов в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта в последнее десятилетие активно обсуждается физиологами,

Для корреспонденции: Свешников Дмитрий Сергеевич, д.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов, кафедра нормальной физиологии медицинского факультета, e-mail: dmsveshnikov@gmail.com

клиницистами, патофизиологами и другими специалистами [9, 10, 15]. Основные запасы серотонина в организме (до 95%), как показали последние исследования [8], находятся в кишечной стенке. Несмотря на широкую распространенность серотонинреактивных структур, обилие 5-HT-рецепторов в составе слизистой оболочки, а также наличие серотонинергических

нейронов в миэнтеральном и подслизистом нервных сплетениях [8, 9, 10, 15], все, что касается термина «серотонин», в большей степени ассоциируется с функционированием ЦНС и высшей нервной деятельности. Незаслуженно забыт и тот факт, что эра серотонина началась именно с работ, посвященных деятельности ЖКТ [5, 7]. В последующем, в работах Bulbring было впервые показано, что перистальтический рефлекс осуществляется с помощью серотонина [5]. В 60-х годах прошлого века значительный вклад в изучение серотонинреактивных структур внес американский гистолог М. Gershon, впервые идентифицировавший и описавший энтеральные серотонинергические нейроны. В 90-х годах В.М. Смирнов с соавторами впервые выдвинули гипотезу о наличии экстраорганных серотонинергических нервов, усиливающих моторику желудка и кишечника и получили ее подтверждение в последующих работах [1—3].

Интерес к проблеме серотонинергической иннервации органов ЖКТ возродился в последнее десятилетие в связи с широким распространением синдрома раздраженного кишечника, который можно считать одной из «болезней цивилизации»: по данным Minosha [12], данная патология распространена у 20% взрослого населения. Способы медикаментозной коррекции различных форм этого синдрома, включавшие холино- и ганглиоблокаторы, в большинстве случаев оказывались малоэффективными, однако после введения в схемы лечения блокаторов и агонистов 5-НТ рецепторов ситуация значительно улучшилась. В частности, показано [6], что применение блокатора 5-НТ₃-рецепторов аллосетрона эффективно при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи, а при форме с развитием запоров — тегазерода — агониста 5-НТ₄-рецепторов. Авторы подчеркивают, что к другим формам лечения, больные данных групп были резистентны, симптомы устранились лишь после использования препаратов, влияющих на серотонинреактивные структуры. Блокаторы 5-НТ₃-рецепторов, как полагают авторы [13], препятствуют реализации рефлекса со слизистой оболочки, в который вовлечены энтерохромаффинные клетки, чувствительные нейроны подслизистого слоя и серотонинергические нейроны миэнтерального нервного сплетения. Агонисты 5-НТ₄-рецепторов обладают прокинетиическими свойствами, они вызывают перистальтический рефлекс, усиливают моторику и снижают болевые ощущения [10].

Отметим, что, несмотря на значительный прогресс в данной области, механизмы осуществления перечисленных рефлексов выяснены не до конца и порой противоречивы. Так, например, до сих пор нет ясности в вопросе о роли энтерохромаффинных клеток в осуществлении перистальтики: по мнению одних ав-

торов [11], перистальтический рефлекс способен возникнуть и без их помощи, однако другие исследователи [14] полагают, что без энтерохромаффинных клеток рефлексорные сокращения невозможны. Отсутствие общей концепции нервной регуляции моторики, а также ограниченные возможности использования препаратов-агонистов и блокаторов 5-НТ-рецепторов в клинике в связи с рядом выраженных побочных свойств [14], действием на системную гемодинамику [4] затрудняют проведение дальнейших исследований, но вместе с тем побуждают искать новые подходы к решению поставленных задач. Таким образом, что дальнейшее изучение нервной регуляции моторики является перспективным и востребованным направлением.

Цель исследования — определение локализации и функциональной роли 5-НТ-рецепторов в различных структурах пищеварительного канала.

Методика

Выполнены 6 серий опытов на 102 крысах Вистар, массой 250—450 г. Кормление животных прекращали за 12 ч до эксперимента. Опыт проводили в соответствии с этическими правилами, животных вводили во II стадию наркоза (нембутал 60 мг/кг в/м), препаровка и эксперимент осуществлялись в условиях ИВЛ. В ходе препаровки пересекали блуждающие и языкоглоточные нервы. Введение растворов серотонина и блокаторов 5-НТ-рецепторов во время опыта осуществляли в течение 30 с через катетризованный центральный отрезок левой общей сонной артерии, обеспечивая доставку препарата практически в область дуги аорты. Такой достаточно сложный способ введения серотонина был выбран не случайно, поскольку внутриартериальная инъекция исключает быструю инактивацию серотонина тканью легкого и позволяет избежать нарушений гемодинамики со стороны малого круга [2, 4].

После лапаротомии в желудок, двенадцатиперстную, восходящую ободочную кишку через разрез вводили миниатюрные катетеры с эластичными баллончиками на конце. Катетеры укрепляли кисетным швом и заполняли 0,15 мл дистиллированной воды, нагретой до 37°C.

Баллончики для регистрации внутриполостного давления подсоединяли к датчикам давления Honeywell (США), сигналы от них поступали на АЦП Macclab 8e (Австралия), соединенного с компьютером, запись велась с помощью программы Chart 4. Регистрацию начинали не ранее, чем через 30 мин после ушивания лапаротомной раны. Скорость оцифровки для каждого канала составляла 1000 точек/с.

Дальнейший ход опытов у всех животных предусматривал совместное введение адreno- и холиноблокаторов, поскольку ранее нами было установлено, что блокада адренергического и холинергического звеньев ВНС способствовала развитию реакций на серотонин [2, 3]. По истечении 10 мин на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов животным вводили серотонин, а по окончании развившихся реакций — блокатор 5НТ-рецепторов (табл. 1), заканчивая опыт введением серотонина в той же дозе.

Планируя проведение экспериментов, мы опирались на фундаментальные источники [8, 10, 15, 16] в которых показано наличие множества различных 5-НТ-рецепторов в энтеральных нейронах, на гладких мышцах, а также на интерстициальных клетках Кахаля. Без сомнения, все эти данные представляют огромную ценность, однако установить функциональную роль 5-НТ-рецепторов в норме и при ряде патологических состояний невозможно без четкого понимания о преимущественной локализации данных рецепторов в различных структурах пищеварительного канала, что и явилось основной задачей нашей работы.

Обсчет полученных данных учитывал усредненные значения показателей внутриполостного давления, а также амплитуды медленных электрических волн. Статистическую обработку проводили, используя модель «до и после воздействия», для чего осуществляли сравнение отдельных реакций, вызванных введением различных препаратов с фоновыми показателями за равные промежутки времени. После проверки распределения на нормальность, определяли различия с помощью парного теста Стьюдента для зависимых выборок. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5% ($p < 0,05$). Для анализа использовали программу StatPlus.

Результаты и обсуждение

Для выполнения основной задачи исследования — установления преимущественной локализации серотонинорецепторов использовали следующий алгоритм: если используемый блокатор устранял или резко снижал выраженность реакций на серотонин (рисунок), то предполагалось, что заблокированные рецепторы преимущественно находятся на эффекторных образованиях — гладких мышцах, либо структурах иной природы, исключая адренергические или холинергические нейроны, поскольку все поставленные нами опыты проведены в условиях ваготомии и блокады адренергического и холинергического звеньев вегетативной нервной системы. Сохранение же ответов на серотонин может свидетельствовать о том, что блокада коснулась лишь энтеральных нейронов, а эффекторы при этом не затрагиваются. Подчеркнем, что подобный доказательный подход используется при проведении клинических исследований.

Результаты проведенных экспериментов (табл. 2—5) показали, что миансерин полностью блокировал реакции на экзогенный серотонин во всех изучаемых отделах желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствуют отсутствие прироста внутриполостного давления на желудке и двенадцатиперстной кишке, выраженность же оставшихся стимуляторных реакций на восходящей ободочной кишке была незначительной, но тем не менее использование даже такого неселективного блокатора, как миансерин (табл. 1) позволило поставить под сомнение предположение Wouters с соавторами [15] о роли 5-НТ₄-рецепторов в расслаблении толстой кишки. Поскольку миансерин этих рецепторов не блокирует, стимуляторные реакции могли развиваться в результате стимуляции данных структур серотонином.

Таблица 1

Фармакологические препараты, использованные в эксперименте, дозы и способ введения

Название препарата	Доза	Способ введения
Серотонина адипинат	0,1 мг/кг	в/а
Бускопан — М-холиноблокатор	1 мг/кг	п/к
Пентамин — N-холиноблокатор	1 мг/кг	п/к
Пропранолол — β-адреноблокатор	1 мг/кг	п/к
Доксазозин — α-адреноблокатор	1 мг/кг	п/к
Миансерин — блокатор 5-НТ _{1D} , 5НТ _{2A} , 5-НТ _{2C} , 5-НТ ₃ , 5-НТ ₆ , 5-НТ ₇ -рецепторов и α-адренорецепторов	1 мг/кг	в/а
NAS-181 — блокатор 5-НТ _{1b} -рецепторов	0,1 мг/кг	в/а
SB 204741 — блокатор 5-НТ _{2b} -рецепторов	0,05 мг/кг	в/а
MDL 72222 — блокатор 5-НТ ₃ -рецепторов	1 мг/кг	в/а
RS 39604 — блокатор 5НТ ₄ -рецепторов	0,1 мг/кг	в/а

Примечание. в/а — внутриаартериально; п/к — подкожно

**Реакции желудка на введение серотонина (0,1 мг/кг)
на фоне действия блокаторов серотонинорецепторов различных типов (M ± m)**

Название препарата	Моторика на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов	Реакция на серотонин на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов	Фон до введения блокаторов (мм рт.ст.)	Результат на введение блокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)
Миансерин — блокатор 5HT _{1D,2A,2C,3,6,7} -рецепторов	13,56 ± 2,32	21,1 ± 2,11	13,01 ± 2,34	12,48 ± 2,53	12,48 ± 2,53	12,51 ± 2,4
NAS-181 — блокатор 5-HT _{1b} -рецепторов	12,1 ± 1,63	18,56 ± 2,34	12,08 ± 2,12	12,1 ± 1,95	12,1 ± 1,95	17,32 ± 1,17
SB 204741 — блокатор 5-HT _{2b} -рецепторов (0,05 мг/кг)	12,35 ± 1,39	15,52 ± 1,64	12,13 ± 1,52	12,13 ± 1,18	12,09 ± 1,51	14,23 ± 1,08
MDL 72222 — блокатор 5HT ₃ -рецепторов	13,58 ± 2,24	17,68 ± 2,29	13,9 ± 2,33	13,82 ± 2,29	13,82 ± 2,29	17,9 ± 2,28
RS 39604 — блокатор 5HT ₄ -рецепторов	13,6 ± 1,93	17,11 ± 1,82	13,95 ± 2,55	17,35 ± 2,48	12,81 ± 2,12	12,9 ± 2,19

Таблица 3

**Реакции двенадцатиперстной кишки на введение серотонина (0,1 мг/кг)
на фоне действия блокаторов серотонинорецепторов различных типов (M ± m)**

Название препарата	Моторика на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов	Реакция на серотонин на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов	Фон до введения блокаторов (мм рт.ст.)	Результат на введение блокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)
Миансерин — блокатор 5HT _{1D,2A,2C,3,6,7} -рецепторов	8,03 ± 1,09	19,25 ± 3,24	8,16 ± 1,25	8,11 ± 1,68	8,16 ± 1,25	8,21 ± 2,08
NAS-181 — блокатор 5-HT _{1b} -рецепторов	9,23 ± 1,15	19,62 ± 1,14	8,12 ± 1,43	8,14 ± 1,35	8,12 ± 1,5	17,35 ± 1,14
SB 204741 — блокатор 5-HT _{2b} -рецепторов (0,05 мг/кг)	8,28 ± 1,51	17,41 ± 2,18	8,04 ± 1,35	8,07 ± 2,11	8,05 ± 1,21	8,3 ± 2,91
MDL 72222 — блокатор 5HT ₃ -рецепторов	7,16 ± 4,04	19,2 ± 1,23	8,03 ± 1,07	8,03 ± 1,43	8,03 ± 1,47	12,5 ± 1,17
RS 39604 — блокатор 5HT ₄ -рецепторов	9,67 ± 1,12	17,24 ± 3,11	8,14 ± 1,04	11,21 ± 0,93	8,19 ± 0,52	11,09 ± 0,43

Таблица 4

**Реакции восходящей ободочной кишки на введение серотонина (0,1 мг/кг)
на фоне действия блокаторов серотонинорецепторов различных типов (M ± m)**

Название препарата	Моторика на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов	Реакция на серотонин на фоне продолжающегося действия адreno- и холиноблокаторов	Фон до введения блокаторов (мм рт.ст.)	Результат на введение блокаторов (мм рт.ст.)	Фон до введения серотонина (мм рт.ст.)	Результат на введение серотонина (мм рт.ст.)
Миансерин — блокатор 5HT _{1D,2A,2C,3,6,7} -рецепторов	7,08 ± 0,46	45,87 ± 4,13	7,16 ± 0,9	7,22 ± 1,12	7,22 ± 1,12	7,16 ± 1,06
NAS-181 — блокатор 5-HT _{1b} -рецепторов	8,11 ± 1,25	45,12 ± 2,03	8,11 ± 0,13	8,06 ± 0,25	8,06 ± 0,17	43,12 ± 1,78
SB 204741 — блокатор 5-HT _{2b} -рецепторов (0,05 мг/кг)	7,13 ± 2,44	36,12 ± 1,34	8,35 ± 0,5	8,21 ± 0,12	8,35 ± 0,11	8,39 ± 0,2
MDL 72222 — блокатор 5HT ₃ -рецепторов	9,04 ± 1,47	39,9 ± 3,24	7,12 ± 0,14	7,13 ± 1,32	7,56 ± 0,34	28,21 ± 1,05
RS 39604 — блокатор 5HT ₄ -рецепторов	8,68 ± 2,45	37,49 ± 3,15	7,22 ± 0,9	7,03 ± 0,52	7,03 ± 0,52	11,03 ± 3,11

Изменения прироста внутриполостного давления на серотонин в различных условиях.
(Данные представлены в процентах. За 100% принимается исходный уровень гидростатического давления до введения серотонина)

Наименование блокатора	Желудок		Двенадцатиперстная кишка		Восходящая ободочная кишка	
	1	2	1	2	1	2
Миансерин	175	0	237	0	643	157
NAS-181	150	141	212	211	562	537
SB-204741	125	117	212	0	514	0
MDL-72222	131	131	271	150	439	400
RS-39604	131	0	189	137	462	157

Применение NAS-181 — блокатора 5-НТ_{1b}-рецепторов незначительно снижало выраженность стимуляторных реакций на желудке и толстой кишке, соответственно на 6 и 25%, на двенадцатиперстной же кишке изменения не носили значимого характера, что не исключает вывода о локализации 5-НТ_{1b}-рецепторов на энтеральных нейронах.

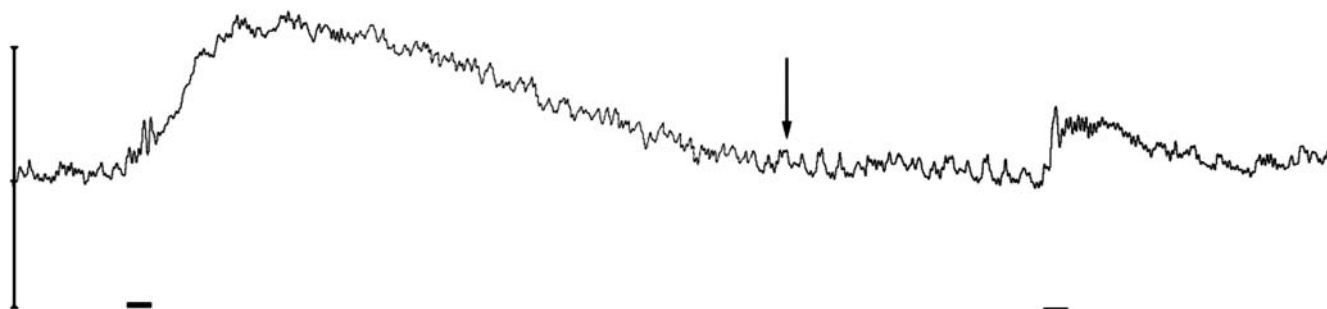
SB 204741 — блокатор 5-НТ_{2b}-рецепторов, практически не изменял выраженность стимуляторных реакций на серотонин на желудке: введение препарата снизило прирост давления лишь на 8%. На двенадцатиперстной и толстой кишке реакции устранялись полностью. Согласно нашей концепции, 5-НТ_{2b}-рецепторы преимущественно располагаются на гладких мышцах кишечника и на нейронах, иннервирующих желудок.

Введение MDL-72222 также сохраняло ответы на серотонин, однако на двенадцатиперстной кишке эффект уменьшился практически в 2 раза (рисунок).

Налицо гетерогенность распределения 5-НТ₃-рецепторов: если в желудке и толстой кишке они расположены преимущественно в области вегетативных ганглиев, то в двенадцатиперстной кишке нельзя исключить их наличия на гладкой мускулатуре. Вместе с тем, 5-НТ₃-рецепторы, как убедительно показали работы M.D. Gershon [8, 9], выполняют ведущую

роль в реализации перистальтического рефлекса: выделяясь из энтерохромаффинных клеток и нейронов, они активизируют 5-НТ₃-рецепторы слизистой и стимулируют сокращения кишки. Если предположить, что описанный авторами рефлекторный механизм, который активно задействует 5-НТ₃-рецепторы, представляет собой основу регуляции моторики для данного отдела ЖКТ, наши данные можно интерпретировать иным образом. В пользу нейрональной локализации 5-НТ₃-рецепторов свидетельствует и тот факт, что наибольшее количество энтерохромаффинных клеток располагается именно в слизистой двенадцатиперстной кишки [8].

Различия в распределении характерны и для 5-НТ₄-рецепторов. Так, использование RS 39604 — блокатора указанных рецепторов приводило к полному выключению стимуляторных реакций на желудке и частичному сохранению ответов на двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишке. При этом на двенадцатиперстной кишке прирост давления снижался в 1,4 раза, а на толстой — почти в 3 раза. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что 5-НТ₄-рецепторы преимущественно расположены на гладких мышцах желудка и энтеральных нейронах двенадцатиперстной и восходящей ободочной кишки.



Уменьшение выраженности стимуляторного ответа на серотонин на фоне продолжающегося действия адreno-блокаторов и MDL 72222 (момент введения показан стрелкой). Регистрация внутриполостного давления в двенадцатиперстной кишке крысы. Шкала 10 мм рт.ст.; жирная линия внизу — отметки введения серотонина продолжительностью 30 с.

Отсутствие существенных изменений моторики при введении различных блокаторов 5-HT-рецепторов позволяет сделать предварительный вывод о том, что изучаемые серотонинреактивные структуры не обладают тоническим воздействием на желудочно-кишечный тракт.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать заключение о том, что серотонинреактивные структуры широко распространены во всех отделах пищеварительной трубки. Они вносят существенный вклад в нервную регуляцию моторики. По нашим данным, 5-HT_{1b,3}-рецепторы преимущественно расположены на вегетативных ганглиях желудка и кишечника. 5-HT_{2b}-рецепторы находятся на нейронах, участвующих в моторной регуляции стенки желудка, а также на гладких мышцах тонкой и толстой кишки. 5-HT₄-рецепторы локализируются, в основном, на гладких мышцах желудочной стенки и нейронах, обеспечивая регуляцию моторики кишечника.

Полученные данные позволяют существенно расширить теоретические представления о нервной регуляции моторики желудочно-кишечного тракта и функциональной организации вегетативной нервной системы, тем самым стимулируя создание новых, нетоксичных фармакологических препаратов-прокинетики и модуляторов моторики, что позволит создавать новые схемы лечения таких заболеваний, как синдром раздраженного кишечника и послеоперационные парезы.

Список литературы

1. Свешников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Кучук А.В. Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152 (9): 249—52.
2. Свешников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Трофимова Ю.Е. Роль холино- и адrenoблокаторов в развитии стимуляторных реакций восходящей ободочной кишки, вызванных введением серотонина адипината. *Российский медицинский журнал*. 2011; 5: 43—6
3. Смирнов В.М., Мясников И.Л., Берсенева Е.А., Свешников Д.С. Изучение механизма стимуляторного влияния симпатического нерва на сокращения желудка. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1999; 8: 1095—102.
4. Терехина И.Л., Надеев А.Д., Кожевникова Л.М., Гончаров Н.В., Авдонин П.В. 5HT_{1B} И 5HT_{2B}-рецепторы вызывают увеличение концентрации ионов кальция в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. *Патогенез*. 2012; 10 (1): 70—2.
5. Bulbring E., Crema A. Observations concerning the action of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. *Br. J. Pharmacol.* 1958; 13: 444—57.

6. Dorn S.D. Irritable bowel syndrome subtypes defined by Rome II and Rome III criteria are similar. Dorn S.D., Morris C.B., Hu Y. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 214—20.

7. Erspamer V. Concerning the 5-hydroxytryptamine (enteramine) content of the gastrointestinal tract lining. *Naturwissenschaften*. 1953; 40: 318—9.

8. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2013; 20 (1): 14—21.

9. 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.

10. Hoffman J.M. Activation of colonic mucosal 5-HT (4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. Hoffman J.M., Tyler K., MacEachern S.J. et al. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 844—54

11. Keating D.J., Spencer N.J. Release of 5-hydroxytryptamine from the mucosa is not required for the generation or propagation of colonic migrating motor complexes. *Gastroenterology*. 2010; 138: 659—70.

12. Minocha A. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. Minocha A., Johnson W.D., Abell T.L., Wigginton W.C. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 446—53.

13. Patel B.A. In vitro continuous amperometric monitoring of 5-hydroxytryptamine release from enterochromaffin cells of the guinea pig ileum Patel B.A., Bian X., Quaiserova-Mocko V. et al. *Analyst*. 2007; 132: 41—7.

14. Smith T.K. Controversies involving the role of 5-hydroxytryptamine in generating colonic migrating motor complexes: what is spontaneous? Smith T.K., Dickson E.J., Heredia D.J. et al. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1213—4.

15. Wood J. Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. Wood J.D. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24 (2): 149—58.

16. Wouters M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves. Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19 (2): 5—12.

References

1. Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Mjasnikov I.L., Kuchuk A.V. Study of the nature of sympathetic trunk nerve fibers enhancing gastric motility. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011; T.152; 9: 249—252. (in Russian).
2. Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Mjasnikov I.L., Trofimova Ju.E. Role of cholino- and adreno-blockers in the development of stimulatory response in the ascending colon, which are caused by serotonin adipate. *Rossiiskij Medicinskij Zhurnal*. 2011; 5: 43—46. (in Russian).
3. Smirnov V.M., Mjasnikov I.L., Berseneva E.A., Sveshnikov D.S. Study of the stimulating effect of the sympathetic trunk on the stomach contraction. *Rossiiskij Fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 1999; 8: 1095—1102. (in Russian).
4. Terехина I.L., Nadeev A.D., Kozhevnikova L.M., Goncharov N.V., Avdonin P.V. 5HT_{1B} and 5HT_{2B}-receptors causes to rise of Calcium ions in vascular Endotheliocytes. *Pathogenesis*. 2012; 1 (10): 70—72. (in Russian).
5. Bulbring E., Crema A. Observations concerning the action of 5-hydroxytryptamine on the peristaltic reflex. *Br. J. Pharmacol.* 1958; 13: 444—457.
6. Dorn S.D., Morris C.B., Hu Y.J. Irritable bowel syndrome subtypes defined by Rome II and Rome III criteria are similar. *Gastroenterol.* 2009; 43: 214—220.

7. Erspamer V. Concerning the 5-hydroxytryptamine (enteramine) content of the gastrointestinal tract lining. *Naturwissenschaften*; 1953; 40: 318—319.
8. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2013; 20(1): 14—21.
9. Gershon M.D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007; Vol.132; 1: 397—414.
10. Hoffman J.M., Tyler K., MacEachern S.J. et al. Activation of colonic mucosal 5-HT (4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology*; 2012; 142(4): 844—854
11. Keating D.J., Spencer N.J. Release of 5-hydroxytryptamine from the mucosa is not required for the generation or propagation of colonic migrating motor complexes. *Gastroenterology*; 2010; 138: 659—670.
12. Minocha A., Johnson W.D., Abell T.L., Wington W.C. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 446—453.
13. Patel B.A., Bian X., Quaiserova-Mocko V. et al. In vitro continuous amperometric monitoring of 5-hydroxytryptamine release from enterochromaffin cells of the guinea pig ileum. *Analyst*; 2007; 132: 41—47.
14. Smith T.K., Dickson E.J., Heredia D.J. et al. Controversies involving the role of 5-hydroxytryptamine in generating colonic migrating motor complexes: what is spontaneous? *Gastroenterology*. 2010; 138: 1213—1214.
15. Wood J. Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 2(24): 149—158.
16. Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; Suppl. 2 (18): 5—12.

Поступила 27.06.14
Received 27.06.14

Сведения об авторах:

Торшин Владимир Иванович (Torshin V.I.) — д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, e-mail: vtorshin@mail.ru

Смирнов Виктор Михайлович (Smirnov V.M.) — д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, e-mail: vmsmirnov1@gmail.com

Кучук Андрей Владимирович (Kuchuk A.V.) — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, e-mail: verlord@mail.ru

Мясников Игорь Леонидович (Myasnikov I.L.) — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, e-mail: mil@mail.ru