

29. Cheatham M.L., Kirkpatrick A., Sugrue M. Results from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Recommendations. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 951-962.

30. Cheatham M.L., Malbrain M.L. Abdominal perfusion pressure. In: *Abdominal compartment syndrome* R. Ivatury, M. Cheatham, M. Malbrain, M. Sugrue eds. Georgetown: Landes Bioscience. 2006; 69-81.

31. Daugherty E.L. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J. Intensive Care Med.* 2007; 22 (5): 294-299.

32. De Waele J.J., Hoste E.A., Malbrain M.L. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome: a critical analysis. *Crit. Care.* 2006; 10: 51-53.

33. Ivatury R.R., Cheatham M.L., Malbrain N.G., Sugrue M. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Biomedical. 2006; 232-239.

34. Ivatury R.R., Malbrain M.L.N.G., Sugrae M. *Abdominal compartment syndrome*. Landes Bioscience. 2006; 308-312.

35. Grubben A.C. Pathophysiology and clinical significance of the abdominal compartment syndrome. *Zentralbl Chir.* 2001; 126 (8): 605-609.

36. Kreis B.E. Open abdomen management: A review of its history and a proposed management algorithm. *Med. Sci. Monit.* 2013; 19: 524-526.

37. Leppäniemi A.K. Laparostomy: why and when? *Crit Care.* 2010; 14: 216-218.

38. Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P. et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study. *Crit. Care Med.* 2005; (33): 315-322.

39. Malbrain M.L. Abdominal pressure in the critically ill. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2000; 6: 17-29.

40. Mohapatra B. Abdominal compartment syndrome. *Indian J. Crit. Care Med.* 2004; 8: 26-32.

41. Morken J., West M.A. Abdominal compartment syndrome in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2001; 7 (4): 268-274.

42. Patel A. Abdominal compartment syndrome. *AJR.* 2007; 184 (1): 1037-1043.

43. Perez D. Prospective evaluation of vacuum-assisted closure in abdominal compartment syndrome and severe abdominal sepsis. *J. Am. Coll. Surg.* 2007; 205 (4): 586-592.

44. Plaudis H. Abdominal negative-pressure therapy: a new method in countering abdominal compartment and peritonitis – prospective study and critical review of literature. *Ann Intensive Care.* 2012; 2: 1-23.

45. Raeburn C.D. The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of postinjury damage control surgery. *Am. J. Surg.* 2001; 182 (6): 542-546.

46. Schachtrupp A. Intra-abdominal pressure: a reliable criterion for laparotomy closure? *Hernia.* 2002; 6 (3): 102-107.

47. Schmandra T.C., Kim Z.G., Gutt C.N. Effect of insufflation gas and intraabdominal pressure on portal venous flow during pneumoperitoneum in the rat. *Surg. Endosc.* 2001; 15 (4): 405-408.

48. Sugeran H.J., Bloomfield G.L., Saggi B.W. Multisystem organ failure secondary to increased intraabdominal pressure. *Infection.* 1999; 27 (4): 61-66.

49. Sun Y.G. Clinical observation of abdominal compartment syndrome: report of 11 cases. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2002; 22 (1): 43-44.

50. Harrison S.E. Abdominal compartment syndrome: an emergency department perspective. *Emerg. Med. J.* 2008; 25 (3): 128-132.

51. Hunter J.D. Abdominal compartment syndrome: an under-diagnosed contributory factor to morbidity and mortality in the critically ill. *Postgrad. Med. J.* 2008; 84 (992): 293-298.

52. Yuan Y. Current status of the open abdomen treatment for intra-abdominal infection. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; ID 532013: 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/532013>.

УДК 612.146: 612.084: 615.275: 612.327: 612.33

## СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПРОСВЕТА СОСУДОВ БОЛЬШОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Дмитрий Сергеевич Свешников<sup>1\*</sup>, Андрей Владимирович Кучук<sup>1</sup>, Виктор Михайлович Смирнов<sup>2</sup>,  
Галина Валерьевна Черепанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинский институт Российского университета дружбы народов, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет, г. Москва, Россия

Статья поступила 17.06.2015; принята к печати 15.07.2015.

**Реферат**

**DOI: 10.17750/KMJ2016-89**

Обзор посвящён оценке роли серотонинергических механизмов в регуляции гемодинамики. Основное внимание уделено роли различных серотониновых рецепторов, принимающих участие в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта, в частности расположенных в стенках сосудов органов пищеварительной системы. Известно, что серотонин обладает двояким воздействием на просвет сосуда, что обусловлено как гетерогенностью серотониновых рецепторов, входящих в состав сосудистой стенки, так и различной чувствительностью рецепторов к серотонину. В серотонинергической регуляции просвета сосудов, как и регуляции моторики, способны принимать участие механизмы различных уровней: от центрального до местного. По нашим данным, в регуляции моторной активности верхних отделов пищеварительного канала принимают участие 5-НТ<sub>1B</sub>- и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы, расположенные на вегетативных ганглиях желудка и кишечника, 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторы, локализующиеся на нейронах сплетений желудка, а также на гладких мышцах тонкой и толстой кишки: 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторы, расположенные на гладких мышцах желудочной стенки и нейронах внутриорганных кишечных сплетений. По данным литературы, 5-НТ<sub>2B</sub>- и 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторы сосудистой стенки обеспечивают вазодилатацию, тогда как 5-НТ<sub>1B/ID</sub>-, 5-НТ<sub>2A</sub>- и 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторы – вазоконстрикцию. Описаны значение свободного серотонина плазмы крови для гемодинамики, серотонинергические механизмы изменения диаметра сосудов различных типов, взаимодействие серотониновых рецепторов с симпатической нервной системой и их возможная роль в регуляции сосудистого тонуса, в

частности установлена роль пресинаптических 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов, предотвращающих выделение катехоламинов вегетативными окончаниями. Представлены различные точки зрения на проблему серотонинергической регуляции, существующие противоречия, а также направления для дальнейших фундаментальных и практических исследований.

**Ключевые слова:** серотонин, висцеральное кровообращение, 5-HT-рецепторы, регуляция, механизмы.

#### SEROTONERGIC MECHANISMS OF REGULATION OF THE SYSTEMIC CIRCULATION VESSELS LUMEN

*D.S. Sveshnikov<sup>1</sup>, A.V. Kuchuk<sup>1</sup>, V.M. Smirnov<sup>2</sup>, G.V. Cherepanova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;*

<sup>2</sup>*Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

Review is devoted to the assessment of the serotonergic mechanisms role in the hemodynamics regulation. The special attention is given to the role of various serotonin receptors involved in the gastrointestinal tract motility regulation, in particular located in the digestive system vessel walls. It is known that serotonin has a dual effect on the vessel lumen, due to the heterogeneity of serotonin receptors, which are part of the vascular wall, and different sensitivity of serotonin receptors. Mechanisms at various levels, from central to local, are able to participate in the serotonergic regulation of the vascular lumen, as well as in motility control. According to our data, in the regulation of the upper gastrointestinal tract motor activity participate 5-HT<sub>1B</sub>- and 5-HT<sub>3</sub>-receptors located in the stomach and intestines autonomic ganglia, 5-HT<sub>2B</sub>-receptors localized on stomach plexus neurons and on small and large intestine smooth muscles; 5-HT<sub>4</sub>-receptors located on stomach wall smooth muscles and intraorgan intestinal plexus neurons. According to the literature, vascular wall 5-HT<sub>2B</sub>- and 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptors provide vasodilation, whereas the 5-HT<sub>1B/1D</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>- and 5-HT<sub>2B</sub>-receptors – vasoconstriction. Significance of plasma free serotonin level for hemodynamic, serotonergic mechanisms for the different types vessels diameter changing, the interaction of serotonin receptors with sympathetic nervous system and their possible role in the vascular tone regulation are described, particularly the role of presynaptic 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptors, which prevent the catecholamines release by vegetative nerves endings, is established. Different points of view on the serotonergic regulation issue, existing contradictions, as well as areas for further fundamental and practical research are presented.

**Keywords:** serotonin, visceral circulation, 5-HT-receptors, regulation, mechanisms.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-hydroxytryptamine, 5-HT) – биологически активное вещество, обладающее широким спектром действия и вовлечённое в процессы регуляции функций желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, гемостаза и сердечно-сосудистой системы. Биологическое действие 5-HT осуществляется посредством активации поверхностных рецепторов клеточной мембраны.

Первая классификация серотониновых рецепторов была предложена Gaddum и Picarelli в 1957 г., все рецепторы подразделяли на два типа – D и M [15], однако благодаря достижениям молекулярной биологии и биохимии рецепторов в последние десятилетия эта классификация претерпела существенные изменения; последние коррективы были внесены в 2014 г. Согласно классификации Международного союза фундаментальной и клинической фармакологии (IUPHAR), в настоящее время различают семь основных групп 5-HT-рецепторов, при этом некоторые группы подразделяют на подтипы [5].

#### Роль серотониновых рецепторов в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта

Серотонинергические механизмы принимают активное участие в регуляции моторной активности органов желудочно-кишечного тракта. Выполненные в середине прошлого века работы E. Bülbiring и A. Crema [4], в которых изучали роль 5-HT в реализации перистальтического рефлекса, создали предпосылки для выявления и описания системы энтеральных серотонинергических нейронов, расположенных в миентеральном и подслизистом нервных сплетениях кишечника, а также эффекторов, обладающих всеми известными подтипами 5-HT-рецепторов на гладких мышцах и интерстициальных клетках Кахала [16, 32].

На рубеже нынешнего века В.М. Смирновым впервые выдвинута гипотеза о наличии экстраорганных серотонинергических нервов, стимулирующих сокращение желудка и кишечника, которая получила подтверждение в последующих работах. В частности, было установлено, что раздражение симпатических нервов в грудной полости у собак вызывало чаще не угнетение деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки, а напротив, усиление сокращений [3].

Оценка этих данных в совокупности позволяет утверждать, что серотонинореактивные структуры широко распространены во всех отделах пищеварительной трубки, они играют важнейшую роль в нервной регуляции моторики.

По нашим данным, 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы преимущественно расположены на вегетативных ганглиях желудка и кишечника, а 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторы – на нейронах сплетений желудка, а также на гладких мышцах тонкой и толстой кишки. 5-HT<sub>4</sub>-рецепторы локализованы в основном на гладких мышцах желудочной стенки и нейронах внутриорганных кишечных сплетений. Мы также установили, что введение различных блокаторов 5-HT-рецепторов не сопровождалось существенными изменениями моторики. Это позволило нам сделать предварительный вывод о том, что изучаемые серотонинореактивные структуры не обладают тоническим воздействием на желудочно-кишечный тракт [4].

Интерес к проблеме серотонинергической иннервации органов пищеварительной системы поддерживается также благодаря клиницистам, которые активно внедряют в схемы лечения различных форм нарушений моторики (при послеоперационных парезах, синдроме раздражённой кишки и др.) как сам серотонин, так и агонисты и блокаторы 5-HT-рецепторов с присущими им прокинетическими свойствами [14, 17, 32].

### Обоснование формулировки концепции серотонинергической регуляции внутренних органов

Значительный прогресс в изучении серотонинергических влияний на моторику желудочно-кишечного тракта, вместе с тем, оставляет ряд вопросов открытыми: противоречивы данные о роли энтерохромаффинных клеток в осуществлении перистальтики [16, 32], до конца не определено участие в серотонинергической регуляции интерстициальных клеток Кахала. На наш взгляд, разрешение многих вопросов, посвящённых регуляции моторики, невозможно без целостного представления об органе. Необходимо принимать во внимание регуляцию не только эффекторных структур, обеспечивающих моторику, но и гладких мышц стенок сосудов, а также элементов микроциркуляторного русла, непосредственно участвующих в обменных процессах во всех слоях пищеварительного канала.

### Действие серотонина на гемодинамику: общие положения

По мнению S. Watts [29], 5-НТ оказывает на системный кровоток двойное влияние: введение его предшественника 5-гидрокситриптофана или самого 5-НТ *in vivo* сопровождается снижением давления крови, а использование *in vitro* сопровождается вазоконстрикцией. Уменьшение диаметра сосудов увеличивает периферическое сопротивление, что обычно ведёт к противоположному результату, этимологически связанному с названием, предположенным V. Eyspramer в 30-е годы прошлого века [17] (от слова «тонин» — «повышающий»). Комплексная реализация двойного влияния 5-НТ на гемодинамику до конца не раскрыта, возможно, что в ней принимают участие механизмы различных уровней: от центрального до местного [1].

В опытах *in vivo* авторами [10] установлено, что внутривенное введение серотонина крысам, находящимся в хирургической стадии наркоза, вызывало трёхфазный ответ: в течение первых секунд после введения давление резко снижалось вследствие развития рефлекса Беольда-Яриша, опосредованного 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторами, затем давление на несколько минут возрастало за счёт активации НТ<sub>2</sub>-рецепторов артериальной стенки. Заканчивался ответ стойким и продолжительным снижением артериального давления, механизм которого может быть обусловлен как пресинаптическим торможением за счёт 5-НТ<sub>1B/1D</sub>-рецепторов [18], так и активацией 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторов сосудистой стенки [27].

### Роль серотониновых рецепторов в регуляции просвета сосудов сопротивления

Значительный раздел работ *in vivo* посвящён изучению роли 5-НТ в развитии артериальной гипертензии. Объектами исследований служат сосуды диаметром менее 200 мкм — мелкие артерии и артериолы: эти сосуды определяют величину общего периферического сопротивления. Согласно полученным авторами данным [29], сосуды такого типа у животных с различными видами

артериальной гипертензии, в отличие от интактных, обладают повышенной чувствительностью к действию 5-НТ: снижается пороговая концентрация, увеличивается продолжительность действия, возрастает абсолютное усилие, развиваемое стенкой сосуда. У крыс с единственной почкой и моделированной гипертензией на фоне введения дигидроксикортикостерона или L-N-нитро-L-аргинина — вещества, тормозящего синтез оксида азота (NO), — эффекты 5-НТ реализуются посредством 5-НТ<sub>1B</sub>, 5-НТ<sub>2A</sub> и 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторов, в отличие от этого главную роль в вазоконстрикторном действии серотонина у интактных животных играют лишь рецепторы 5-НТ<sub>2A</sub> [10, 29]. Механизм активации данных рецепторов осуществляется путём торможения потенциал-зависимых аминопиридин-чувствительных K<sup>+</sup>-каналов [13]. Вазодилаторное действие серотонина *in vitro* исследовано в работе S. Bhaskaran и соавт., которые показали, что в эндотелии артерий присутствуют 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторы, стимулирующие NO-синтазу [6].

Вазодилатация происходит вследствие активации серотонином 5-НТ<sub>7</sub>- и 5-НТ<sub>1B/1D</sub>-рецепторов гладких мышц [8, 27]. Таким образом, 5-НТ-рецепторы, расположенные в стенке сосудов, способны обеспечивать как сужение, так и расширение сосудов сопротивления.

### Синтез, депонирование и высвобождение серотонина, обеспечивающего сосудистые реакции

Каков же может быть источник 5-НТ, обеспечивающий сосудистые реакции, как он попадает в плазму и каким образом происходит метаболизм данного биологически активного вещества? Известно о существовании двух основных областей депонирования 5-НТ в организме: энтерохромаффинные клетки кишечника и тромбоциты [16, 29]. Биосинтез 5-НТ осуществляется в клетках, содержащих триптофангидроксилазу — фермент, превращающий аминокислоту триптофан сначала в промежуточный продукт 5-гидрокситриптофан, а затем в 5-НТ. Существует две изоформы триптофангидроксилазы: одна обеспечивает синтез 5-НТ в центральной нервной системе, другая — в кишечнике [17].

Процесс инактивации 5-НТ осуществляется двумя способами: путём превращения в 5-гидроксииндолуксусную кислоту с помощью моноаминоксидазы либо механического удаления с помощью переносчика серотонина (SERT) [22, 25]. Транспортная система SERT обеспечивает захват 5-НТ тромбоцитами из энтерохромаффинных клеток кишечника и энтеральных нейронов [16, 17].

Кроме того, есть сведения о существовании систем синтеза, захвата, выделения и расщепления 5-НТ клетками эндотелия артерий и вен [24]. По мнению авторов, проводивших исследование на генетически нокаутированных по SERT-гену крысах, указанная транспортная система предупреждает десенситизацию 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов, сохраняя тем самым способность сосуда к вазоконстрикции [21].

На сегодняшний день общепринята следу-

ющая точка зрения: выходя из депо, серотонин проникает во все жидкие среды организма, за исключением ликвора. Возможно, данное представление вскоре будет пересмотрено, поскольку получено подтверждение перемещения серотонина через гематоэнцефалический барьер посредством переносчика SERT [29]. Последнее обстоятельство открывает перспективы для изучения центральных механизмов регуляции гемодинамики.

Высвобождение 5-НТ из тромбоцитов сопровождается выраженными изменениями кровотока вследствие влияния на эндотелий, гладкие мышцы сосудистой стенки, а также формирования тромбов. Установлено, что гладкие мышцы в ответ на действие 5-НТ с помощью 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов получают сигнал к ангиогенезу — процессам пролиферации и миграции, которые усиливаются с помощью тромбоксана А<sub>2</sub> и ангиотензина II. Активация 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов приводит также к активации циклооксигеназы и синтезу простагландина (PGI<sub>2</sub>), угнетению NO-синтазы и снижению содержания данного медиатора в клетке [22].

Помимо 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов, в действии на сосудистую стенку принимают участие и эндотелиальные 5-НТ<sub>1,2</sub>-рецепторы: с их помощью активируются пути образования NO-синтазы, благодаря которой содержание NO в клетке возрастает, обуславливая вазодилатацию. Селективная блокада 5-НТ<sub>2A</sub>-рецепторов эндотелия саркоглатом вызывает опосредованную активацию 5-НТ<sub>1,2</sub>-рецепторов гладких мышц.

#### Значение серотонина плазмы крови

Активно идёт изучение роли свободного 5-НТ плазмы крови в генезе артериальной гипертензии, однако полученные разными авторами данные несут порой противоречивый характер [2, 5, 7, 9]. В норме содержание свободного серотонина в плазме крови составляет несколько наномолей. S.W. Watts и соавт. полагают, что такая низкая концентрация не предполагает существенного воздействия на сосудистый тонус [29].

Изучению роли 5-НТ в регуляции гемодинамики способствовали работы с блокаторами 5-НТ-рецепторов, в частности с кетансеринном. Ещё в конце XX века было установлено, что кетансерин способен снижать артериальное давление у животных и человека с артериальной гипертензией и нормальным уровнем давления [28], однако механизм действия кетансерина авторы объясняли его действием на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, что противоречило выводам других исследователей, изучавших гипотензивное действие кетансерина и LY53857 у анестезированных крыс: по их мнению, артериальную гипотензию вызывает блокада 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторов [7]. Эксперименты с ритансеринном, проведённые на линии крыс со спонтанной артериальной гипертензией (SHR), выявили, что он обладает высокой специфичностью к 5-НТ<sub>2A</sub>-, 5-НТ<sub>2B</sub>- и 5-НТ<sub>7</sub>-рецепторам и низкой — к  $\alpha_1$ -адренорецепторам, что позволило сделать вывод об отсутствии влияния свободного серотонина

на системное артериальное давление [19].

Кетансерин способен снижать артериальное давление у животных и человека с гипертензией и нормальным уровнем давления. Выводы P.A. van Zwieten и соавт. [28] никак не согласуются с данными других исследователей, показавших противоположное: эндогенный серотонин активно задействован в регуляции системной гемодинамики. В частности, введение предшественника 5-НТ 5-гидрокситриптофана в течение 12 сут сопровождалось снижением давления у крыс с нормальным и повышенным уровнем артериального давления [12].

Мнение S.W. Watts и соавт. о том, что циркулирующего в плазме 5-НТ недостаточно для активации 5-НТ-рецепторов [29], также можно подвергнуть критике: аффинность 5-НТ<sub>1B/1D</sub>- и 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторов к 5-НТ крайне высока. Так, S. Bhaskaran и соавт. установили, что введение 5-НТ в дозах, не сопровождавшихся изменением просвета сосудов, увеличивало вазоконстрикторное действие ангиотензина II, эндотелина и норадреналина [6].

В опытах с LY272015 — блокатором 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторов установлено, что препарат устранял у крыс экспериментальные формы артериальной гипертензии, однако увеличивал давление у интактных животных контрольной группы [26]. Авторы предположили, что противоположные эффекты, возникающие при введении блокатора, зависят от локализации 5-НТ-рецепторов, контролирующих просвет сосудов.

Считают, что у крыс с экспериментальной артериальной гипертензией имеет место уменьшение числа 5-НТ<sub>2B</sub>-рецепторов, обеспечивающих вазодилатацию, а вазоконстрикция связана с дисфункцией эндотелия и повышением числа рецепторов этого же типа в гладких мышцах [31]. По мнению этих авторов, в норме эндотелиальные рецепторы доминируют, поэтому типичный ответ на введение 5-НТ — вазодилатация. Нельзя также игнорировать и факты сочетания повышения концентрации 5-НТ в плазме крови одновременно со снижением его содержания в тромбоцитах у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью и у животных с экспериментальной артериальной гипертензией [2, 7].

#### Роль серотониновых рецепторов в регуляции просвета ёмкостных сосудов

Венозные сосуды так же, как и артерии, чувствительны к действию 5-НТ [23]. Исходя из функционального назначения вен как ёмкостных сосудов, представляют интерес данные о вазодилатации, вызванной введением 5-НТ. К примеру, было выявлено, что 5-НТ является мощным вазодилататором верхней брыжеечной вены у крыс [30]. Введение серотонина животным в течение недели, по мнению авторов, стало причиной снижения системного артериального давления за счёт расширения брыжеечных вен. С помощью иммуногистохимической методики, полимеразной цепной реакции и иммунопреци-

питании показано, что расслабление венозной стенки осуществляется за счёт 5-HT<sub>2B</sub>- и 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов. Опыты *in vitro* на изолированных препаратах верхней брыжеечной вены с добавлением в омывающий раствор серотонина и его агонистов продемонстрировали, что наиболее выраженное расслабление сосудистой стенки вызывали 5-карбоксамидтриптамин (обладающий наибольшим сродством к 5-HT<sub>1-7</sub>-рецепторам), а также сам серотонин (5-HT<sub>1/5</sub>). Меньшие по выраженности эффекты возникали при добавлении агонистов 5-HT<sub>ID</sub>- и 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов. Использование же агонистов 5-HT<sub>1A/7</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>3/4</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>- и 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов к расслаблению стенки вен не приводило [30].

Основываясь на полученных результатах, для устранения эффекта расслабления сосудистой стенки авторы с успехом использовали блокаторы 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов SB 269970 и LY215840. Блокаторы вводили на фоне продолжающегося сокращения стенки вен, вызванного 5-карбоксамидтриптамином. Применение блокатора 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторов LY272015, а также ингибитора NO-синтазы вазодилатации не устраняло. На основании последней серии опытов авторами сделано предположение о том, что ведущую роль в развитии феномена расслабления стенки брыжеечной вены выполняют 5-HT<sub>7</sub>-рецепторы [30].

Таким образом, вопрос о локальном влиянии 5-HT на сосуды можно считать более или менее выясненным. Эндотелиальные 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторы, подобно мускариновым, с помощью ионов Ca<sup>2+</sup> стимулируют синтез NO-синтазы [8, 22]. Гладкие мышцы сосудистой стенки способны расслабляться вследствие активации 5-HT<sub>7</sub>-рецепторов [8, 30] — это результат прямого действия 5-HT. Вместе с тем 5-HT<sub>1B/1D</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторы эндотелия и 5-HT<sub>2B</sub>-рецепторы гладких мышц обеспечивают вазоконстрикцию [21, 22].

До конца не выясненным пока остаётся вопрос, по каким причинам в одних случаях преобладают реакции сужения, а в других расширения сосудов. Учитывая отличия сродства различных 5-HT-рецепторов к серотонину, а также изменения концентрации серотонина в плазме крови при различной патологии [2], нельзя исключить, что вариант ответа сосудистой стенки может определяться и инициироваться сосудами микроциркуляторного русла. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

#### Участие серотониновых рецепторов в симпатической иннервации сосудов

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляют работы, в которых отмечено наличие 5-HT<sub>1B/1D</sub>-рецепторов на синаптических терминалах адренергических нервных волокон, снабжающих артерии: активация указанных рецепторов предотвращает выделение катехоламинов вегетативными окончаниями, вследствие чего снижается тоническое влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на сосуды и развивается вазодилатация [18, 27].

5-HT также способен влиять на передачу возбуждения в вегетативном ганглии. Так, введение ганглиоблокатора гексаметония вызывало не только снижение артериального давления у крыс с моделированной дигидроксикортикостероном артериальной гипертензией, но и значительно тормозило динамику снижения артериального давления, вызванного 5-HT [12]. Можно согласиться с мнением, что 5-HT не способен вызывать снижение системного артериального давления ниже определённого уровня [29].

Вместе с тем, существует мнение, согласно которому 5-HT не принимает участия в регуляции симпатического тонуса висцеральных сосудов [11]. Авторы исследовали реакции брыжеечной артерии и вены крыс на электростимуляцию симпатических нервов с помощью электрического поля и установили, что ни сам 5-HT в концентрации от 3 до 30 нМ, ни агонист 5-HT<sub>1B</sub>-рецепторов CP 93129, ни агонист 5-HT<sub>1/7</sub>-рецепторов карбоксимидотриптамин были не в состоянии уменьшить вазоконстрикцию, вызванную стимуляцией симпатических нервов. Кроме того, удаление верхнего брыжеечного ганглия не оказывало влияния на падение артериального давления, вызванного 5-HT [11]. Не исключено, однако, что полученные результаты были обусловлены недостаточной дозой 5-HT или его агонистов или неадекватной электростимуляцией нервных волокон.

Показано, что сосудистая стенка представляет собой целую систему локального синтеза, хранения и высвобождения 5-HT [20]. Симпатические нервные окончания обладают свойством захватывать 5-HT с помощью переносчика норадrenalина (NET); при этом 5-HT способен выделяться из нервного окончания при электростимуляции нерва [20]. S.W. Watts и соавт. полагают наличие в организме серотонинергических нервов, иннервирующих сосуды [29]. Результаты, полученные нами при исследованиях желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяют поддержать эту гипотезу [3, 4].

#### Заключение

Серотонинергические механизмы, обеспечивающие функции висцеральных систем, сложные и многообразны, они функционируют в сосудах различных типов, стенках внутренних органов, экстраорганных и внутриорганных вегетативных нейронах. Возможно, что в перспективе ключом к пониманию закономерностей серотонинергической регуляции могут стать сосуды микроциркуляторного русла как звена, связующего перечисленные выше элементы. Дальнейшее изучение серотонинреактивных структур требует целостного подхода, который должен опираться на современные комплексные методы, в которых практика классического физиологического эксперимента сочетается с тщательно проведёнными молекулярно-генетическими исследованиями. Только в этом случае возможны выработка общей концепции серотонинергической регуляции внутренних органов и поиск новых подходов в лечении висцеральной и сосудистой патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметзянов В.Ф., Латфуллин И.А., Нигматуллина Р.Р. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии. *Казанский мед. ж.* 2006; 87 (2): 110–121. [Akhmetzyanov V.F., Latfullin I.A., Nigmatullina R.R. Modern views on the role of the serotonergic system in the cardiovascular regulation in health and disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 87 (2): 110–121. (In Russ.)]
2. Нигматуллина Р.Р., Кириллова В.В., Джорджия Р.К. и др. Концентрация серотонина в крови и тромбоцитах у пациентов с ХСН. *Ж. сердечн. недостат.* 2008; 9 (6): 289–291. [Nigmatullina R.R., Kirillova V.V., Dzhorzhikiya R.K. et al. Levels of serotonin in blood and platelets of patients with CHF. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2008; 9 (6): 289–291. (In Russ.)]
3. Свешников Д.С., Смирнов В.М., Мясников И.Л., Кучук А.В. Исследование природы нервных волокон симпатического ствола, вызывающих усиление сокращений желудка. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 2011; 152 (9): 249–252. [Sveshnikov D.S., Smirnov V.M., Myasnikov I.L., Kuchuk A.V. Study of the nature of sympathetic trunk nerve fibers enhancing gastric motility. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011; 152 (9): 249–252. (In Russ.)]
4. Свешников Д.С., Торшин В.И., Смирнов В.М. и др. Значение различных серотониновых рецепторов в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта. *Патол. физиол. и эксперим. терап.* 2014; (3): 45–51. [Sveshnikov D.S., Torshin V.I., Smirnov V.M. The significance of different 5-HT-receptors in regulation of gastrointestinal motility. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2014; (3): 45–51. (In Russ.)]
5. Barnes N., Andrade R., Bockaert J. et al. 5-Hydroxytryptamine receptors, introduction. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology.* Last modified on 19/11/2014. <http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=1> (access date: 12.06.2015).
6. Bhaskaran S., Zaluski J., Banes-Berceli A. Molecular interactions of serotonin (5-HT) and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells: *in vitro* and *ex vivo* analyses. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014; 306 (2): 143–151.
7. Brenner B., Hamey J.T., Ahmed B.A. et al. Plasma serotonin levels and the platelet serotonin transporter. *J. Neurochem.* 2007; (102): 206–215.
8. Centurion D., Glusa E., Sanchez-Lopez A. et al. 5-HT<sub>7</sub>, but not 5-HT<sub>2B</sub>, receptors mediate hypotension in vagosympathetctomized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; (502): 239–242.
9. Cohen M.L., Fuller R.W., Kurz K.D. LY53857, a selective and potent serotonergic (5-HT<sub>2</sub>) receptor antagonist, does not lower blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; (227): 327–332.
10. Dalton D.W., Feniuk W., Humphrey P.P. An investigation into the mechanisms of the cardiovascular effects of 5-hydroxytryptamine in conscious normotensive and DOCA-salt hypertensive rats. *J. Auton. Pharmacol.* 1996; (6): 219–228.
11. Darios E.S., Barman S.M., Orer H.S. et al. 5-Hydroxytryptamine does not reduce sympathetic nerve activity or neuroeffector function in the splanchnic circulation. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; (5): 140–147.
12. Diaz J., Ni W., King A. et al. 5-Hydroxytryptamine lowers blood pressure in normotensive and hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; (325): 1031–1038.
13. Dong J.S., Hyun J.N., Jae G.K. et al. Serotonin contracts the rat mesenteric artery by inhibiting 4aminopyridine-sensitive Kv channels via the 5-HT<sub>2A</sub> receptor and Src tyrosine kinase. *Experim. Mol. Med.* 2013; (45): 1–10.
14. Dom S.D., Morris C.B., Hu Y. Irritable bowel syndrome subtypes defined by Rome II and Rome III criteria are similar. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; (43): 214–220.
15. Gaddum J.H., Picarelli Z.P. Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1957; (12): 323–328.
16. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2013; 20 (1): 14–21.
17. Gershon M.D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 2007; 132 (1): 397–414.
18. Gothert M., Molderings G.J., Fink K., Schlicker E. Heterogeneity of presynaptic serotonin receptors on sympathetic neurons in blood vessels. *Blood Vessels.* 1991; (28): 11–18.
19. Gradin K., Pettersson A., Hedner T., Persson B. Chronic 5-HT<sub>2</sub> receptor blockade with ritanserin does not reduce blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *J. Neural. Transm.* 1985; (64): 145–149.
20. Kawasaki H., Takasaki K. Vasoconstrictor response induced by 5-hydroxytryptamine released from vascular adrenergic nerves by periarterial nerve stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; (229): 816–822.
21. Linder A.E., Davis R.P., Burnett R., Watts S. Function of the serotonin transporter in vasculature of the female rat: comparison with the male. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011; 38 (5): 314–322.
22. Machida T., Iizuka K., Hirafuji M. Recent advances in 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor research: how many pathophysiological roles does 5-HT play via its multiple receptor subtypes? *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36 (9): 1416–1419.
23. Moreno L., Martinez-Cuesta M.A., Pique J.M. et al. Anatomical differences in responsiveness to vasoconstrictors in the mesenteric veins from normal and portal hypertensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1996; (354): 474–480.
24. Ni W., Geddes T.J., Priestley J.R. et al. The existence of a local 5-hydroxytryptaminergic system in peripheral arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2008; (154): 663–674.
25. Ni W., Thompson J., Northcott C. et al. The serotonin transporter is present and functional in peripheral arterial smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; (43): 770–781.
26. Russell A., Banes A., Berlin H. et al. 5-Hydroxytryptamine 2B receptor function is enhanced in the N-nitro-L-arginine hypertensive rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; (303): 179–187.
27. Terron J.A., Sanchez-Maldonado C., Martinez-Garcia E. Pharmacological evidence that 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors mediate hypotension in anesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; (576): 132–135.
28. Van Zwieten P.A., Blauw G.F., van Brummelen P. Serotonergic receptors and drugs in hypertension. *Pharmacol. Toxicol.* 1992; (70): 17–22.
29. Watts S.W., Davis R.P. 5-Hydroxytryptamine receptors in systemic hypertension: an arterial focus. *Cardiovasc. Ther.* 2011; 29 (1): 54–67.
30. Watts S.W., Darios E.S., Seitz B.M., Thompson J.M. 5-HT is a potent relaxant in rat superior mesenteric veins. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2015; 3 (1): e00103. doi: 10.1002/prp2.103. Epub 2015 Jan. 5.
31. Watts S.W., Baez M., Webb R.C. The 5-hydroxytryptamine 2B receptor and 5-HT receptor signal transduction in mesenteric arteries from deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; (277): 1103–1113.
32. Wouters M.M., Farrugia G., Schemann M. 5-HT receptors on interstitial cells of Cajal, smooth muscle and enteric nerves. *Neurogastroenterol. Motil.* 2007; 19 (2): 5–12.