

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН

УЧАСТИЕ СЕРОТОНИНА (5-ОТ) В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

(Обзор)

Неудачные попытки выявить серотонин — 5-окситриптамиин (5-ОТ) в физиологических условиях в гомогенатах вегетативных ганглиев и нервных стволов у млекопитающих [4, 10] казалось говорили за то, что этот амин не имеет существенного значения в проведении импульсов по структурам периферической нервной системы.

Однако многочисленными исследованиями было показано, что 5-ОТ, введенный извне, оказывает отчетливое влияние на периферическую нервную систему, в частности на различные рецепторные зоны и на проведение в вегетативных ганглиях.

Так, Шнейдер и Йонкман [29, 30] наблюдали, что введение 5-ОТ приводит к возбуждению рецепторов растяжения в легких, о чем можно было судить по увеличению частоты импульсов в одиночном инспираторном волокне блуждающего нерва.

С другой стороны, были получены факты, указывающие, что брадикардия и понижение кровяного давления, наблюдаемые сразу после введения 5-ОТ, в значительной степени обусловлены коронарным хеморефлексом. Этот комплекс изменений, описанный ранее для вератрина (и ряда других веществ), обычно объясняется возбуждением чувствительных окончаний блуждающих нервов в легких и сердце.

В пользу возбуждающего действия 5-ОТ на коронарные хеморецепторы говорят следующие наблюдения. Как брадикардия, так и гипотензивное действие сохраняются после перерезки спинного мозга у С₆, но предупреждаются ваготомией, введением атропина, а также введением новокаина [3, 22, 28—30]. Введение амина в полость левого желудочка или в просвет венечной артерии вызывает характерные изменения давления и сердечного ритма, тогда как эти же дозы, введенные в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий, не оказывают действия [1, 2, 6, 7]. При введении 5-ОТ в полость левого желудочка одновременно с брадикардией и понижением давления, в волокнах блуждающего нерва, идущих от сердечных рецепторов, регистрируются афферентные импульсы, не связанные с возбуждением прессорецепторов сердца [1].

Описано также, что у собак местное нанесение растворов 5-ОТ на область каротидных синусов приводит к рефлекторному падению артериального давления и уменьшению прессорного эффекта, вызываемого пережатием сонных артерий [20, 21]. В опытах на собаках Мак-Кабби-

ном и др. [24] было показано, что внутрикаротидное введение 5-ОТ вызывает повышение давления и, одновременно, возбуждение хеморецепторов каротидных нервов (электронейрограмма). Гинзел и Коттегода [17] регистрировали у кошек учащение дыхания и понижение кровяного давления при введении небольших доз (2—10 микрограмм) 5-ОТ внутриартериально в направлении каротидного синуса или непосредственно в *Glomus caroticus*. Эти изменения не наступали после перерезки синусных нервов. Удаление верхнего шейного ганглия на исследуемой стороне не оказывало заметного влияния на эффекты амина [16]. Авторы пришли к выводу, что 5-ОТ возбуждает хемо- и барорецепторы синокаротидных зон.

Данные о влиянии 5-ОТ на вегетативные ганглии были получены в основном при изучении проведения в верхнем шейном ганглии. Так, Тренделенбургом [31—34] было показано, что внутриартериальное введение 1—100 микрограммов 5-ОТ в кровь, питающую верхний шейный ганглий, приводит к возбуждению ганглия, о чем можно судить по сокращению III века. В этих же условиях 5-ОТ усиливал реакцию III века на субмаксимальное преганглионарное раздражение.

Посредством регистрации токов в постганглионарных нервных волокнах было установлено возбуждающее действие 5-ОТ на звездчатый ганглий [19] и брызжеечные ганглии [5, 18].

Наконец, описано, что 5-ОТ возбуждает деятельность надпочечников [23, 25—27], которые, как известно, рассматриваются как видоизмененные симпатические ганглии.

При изучении влияния 5-ОТ как на верхний шейный ганглий, так и на нижний брызжеечный было отмечено, что возбуждающее действие амина уменьшается под влиянием кокаина, никотина и морфина, тогда как гексаметоний и атропин не оказывают действия. Эти наблюдения очевидно указывают, что 5-ОТ в симпатическом ганглии действует на структуры, не идентичные холинергическим. Имеются также данные о том, что ганглионарное действие 5-ОТ не предупреждается ДЛК-25, бензилоксиграмином, дибензамином, веществами, блокирующими триптаминовые «Д» рецепторы на гладкомышечных органах *in vitro* [18, 31, 34].

Как известно, мысль о наличии триптаминовых рецепторов в автономных ганглиях впервые была высказана Гэддумом и Хеймидом [9] в связи с изучением эффектов триптамина и его антагонистов на отрезке изолированной кишки морской свинки. Эти рецепторы, избирательно блокируемые морфином и кокаином, были названы «М» рецепторами.

Таким образом, экзогенный 5-ОТ способен возбуждать вегетативные ганглии, по-видимому, влияя на какие-то специфические структуры, которые, вероятно, идентичны или близки к триптаминовым «М» рецепторам. В пользу наличия в ганглиях специфических «рецепторов» говорит также тахифилаксия, наступающая при повторных введениях малых количеств 5-ОТ с небольшими промежутками между введениями.

В настоящее время накопилось достаточно фактов, указывающих, что симпатические ганглии не только реагируют на 5-ОТ, введенный извне, но что в них имеются условия для синтеза этого амина.

В 1956 г. Гэддуму и Гаэрмену [8] удалось показать, что после инкубации гомогенатов симпатических ганглиев собаки или быка с 5-окситриптофаном (предшественником 5-ОТ) в присутствии ингибитора МАО (т. е. при торможении фермента, разрушающего 5-ОТ) в среде появляется 5-ОТ до 16,6 и 44,7 микрограмм/г ткани соответственно. Таким образом авторами было доказано, что *in vitro* симпатические ганглии способны синтезировать 5-ОТ каталитическим путем, содержат 5-окситриптофандекарбоксилазу, фермент, осуществляющий превращение 5-окситриптофана в 5-ОТ. Любопытно отметить, что 5-окситриптофандекарбоксилазная активность симпатических ганглиев оказалась выше активности других исследованных участков нервной системы.

Способность ганглиев синтезировать 5-ОТ была в дальнейшем подтверждена в опытах *in situ* Гертнером, Паасоненом и Гаэрменом [13, 14]. Было показано, что после 2—3-часовой перфузии верхнего шейного ганглия раствором Локка, содержащим ипрониазид (ингибитор МАО) в количестве 200 микрограмм/мл, в оттекающей от ганглия жидкости можно обнаружить 5-ОТ до 10—20 м. микрограмм/мин. Это наблюдение указывает, что ганглии содержат не только 5-окситриптофандекарбоксилазу, но и некоторые запасы 5-окситриптофана, способного декарбоксилироваться до 5-ОТ. Описано, что при перфузии ганглия одновременно ипрониазидом и 5-окситриптофаном 5-ОТ появляется в перфузате уже спустя 5—15 минут.

В этих опытах с перфузией ганглия было отмечено, что несмотря на довольно интенсивный синтез 5-ОТ, сами ганглии не содержат амин в значительных количествах, большая часть синтезируемого 5-ОТ появляется в жидкости, оттекающей от ганглия. Гертнер, Паасонен и Гаэрмен полагают, что это несоответствие обусловлено неспособностью ганглиев накапливать 5-ОТ. Следует отметить, что выделение амина, очевидно не зависит от раздражения преганглионарного симпатического волокна: количество 5-ОТ не увеличивается при нанесении электрического раздражения и не уменьшается по его прекращении.

В опытах на верхнем шейном ганглии спустя 10 минут от начала перфузии ипрониазидом, т. е. задолго до появления 5-ОТ в перфузате, наблюдалось медленно нарастающее угнетение проведения в ганглионарных синапсах: постепенно уменьшалась высота сокращений III века, вызываемых раздражением преганглионарного волокна, тогда как реакция на раздражение постганглионарного волокна не изменялась. Такое же действие было выявлено у гармина, 3-фенилизопропилгидразина (JB 516, катрон) и некоторых других ингибиторов МАО. Отмечено, что нарушение проведения, наступающее под влиянием ингибиторов МАО (в частности ипрониазида) существенно отличается от действия известных ганглиоблокирующих средств холинергической природы. В отличие от обычных ганглиолитиков, блокирующее действие этих ингибиторов

развивается медленно и углубляется со временем; во время блока не нарушены ни выделение ацетилхолина из ганглия, ни реакция ганглия на экзогенный ацетилхолин [11, 12].

По настоящее время имеется очень мало работ по количественному определению МАО в ганглиях и не изучена зависимость между степенью торможения фермента и угнетением ганглионарного проведения. Поэтому, как считает Гертнер [12], трудно утверждать, что ганглионарное действие ингибиторов МАО обусловлено только накоплением аминов; не исключена возможность их вмешательства и в другие функции в ганглиях. Что же касается 5-ОТ считается мало вероятным, чтобы угнетение проведения было обусловлено именно его накоплением [12]. Против участия 5-ОТ в блокаде ганглия говорят следующие наблюдения. Во-первых, при перфузии ганглия раствором, содержащим ипрониазид, нарушение проведения наступает значительно раньше появления 5-ОТ в перфузате; во-вторых, как показано Тренделенбургом [31], введение 5-ОТ в артерию, питающую ганглий, в больших дозах на фоне субмаксимальных или в небольших дозах на фоне сверхмаксимальных раздражений преганглионарного волокна не приводит к угнетению проводимости (т. е. не вызывает пессимальной реакции).

Каковы функции 5-ОТ в ганглиях не выяснено окончательно. Предполагают, что он не является истинным медиатором проведения, т. к. не удовлетворяет основное требование, предъявляемое к медиаторным веществам: не выделяется при раздражении нервных волокон. Известно, что 5-ОТ потенцирует действие ацетилхолина, карбохолина и хлористого калия на симпатический ганглий, что дает основание думать о сенсibiliзирующей функции амина [34].

Таким образом, несмотря на то, что 5-ОТ синтезируется в вегетативных ганглиях и оказывает отчетливое влияние на проведение в структурах периферической нервной системы, роль этого амина в осуществлении нервных процессов все еще остается загадочной.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 2.IV 1963 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г и л е в А. П. Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов, токсикологов, химиотерапевтов, посвященной вопросам заболеваний сердечно-сосудистой системы. Волгоград, 89, 1962.
2. П и д е в и ч И. Н. В кн.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. Москва, 121, 1960.
3. Сафразбекян Р. Р., Сукасян Р. С. Известия АН АрмССР (медицинские науки), 1, 5, 13, 1961.
4. Amin A. H., Crawford T. B. B., Gaddum J. H. J. Physiol., 126, 596, 1954.
5. Bindler E. H., Gyermek L. Fed. Proc., 20, 319, 1961.
6. Comroe J. H., Van Lingen B., Stround R. C. and Roncoroni A. Am. J. Physiol., 173, 379, (no C. A. 1953, 11495f), 1953.
7. Dawes G. S., Comroe J. H. J. (цит. по Page I. H., Physiol. Revs., 1954, 34, 563), Physiol., 120, 311, 1953.

8. Gaddum J. H., Giarman N. J. Brit. J. Pharmacol., 11, 88, 1956.
9. Gaddum J. H., Hameed K. A. Brit. J. Pharmacol., 9, 240, 1954.
10. Gaddum J. H., Paasonen M. K. Brit. J. Pharmacol., 10, 474, 1955.
11. Gertner Sh. B. Nature, 183, 750, 1959.
12. Gertner Sh. B. J. Pharmacol. Exper. Ther., 131, 223, 1961.
13. Gertner Sh. B., Paasonen M. K., Giarman N. J. Fed. Proc., 16, 299, 1957.
14. Gertner Sh. B., Paasonen M. K., Giarman N. J. J. Pharmacol. Exper. Ther., 127, 268, 1959.
15. Giarman N. J. Fed. Proc., 15, 428, 1956.
16. Ginzell K. H. В кн. 5-Hydroxytryptamine, Symposium. Ed. by G. P. Lewis, London, 131, 1958.
17. Ginzell K. H., Kottegoda S. R. J. Physiol., 123, 277, 1954.
18. Gyermek L., Bindler E. J. Pharmacol. Exper. Ther., 135, 344, 1962.
19. Hertzler E. C. Brit. J. Pharmacol., 17, 406, 1961.
20. Heymans C. Pharmacol. Revs., 7, 119, 1955.
21. Heymans C., van den Heuvel-Heymans G. Arch. int. Pharmacodyn., 93, 95, 1953.
22. Lecomte J. Arch. int. Pharmacodyn., 100, 457, 1955.
23. McCubbin J. W., Green J. H., Salmoiraghi G. C., Page I. H. J. Pharmacol. Exper. Ther., 116, 191, 1956.
24. Page I. H. J. Pharmacol. Exper. Ther., 105, 58, 1952.
25. Rand M., Reid G. Australian J. (no C. A. 1952, 1166d), Exper. Biol. Med. Sci., 30, 153, 1952.
26. Reid G. J. Physiol., 118, 435, 1952.
27. Reid G., Rand M. Australian J. (no C. A. 1952, 5728e), Exper. Biol. Med. Sci., 29, 401, 1951.
28. Salmoiraghi G. C., Page I. H., McCubbin J. W. J. Pharmacol. Exper. Ther., 118, 477, 1956.
29. Schneider J. A., Yonkman F. F. Am. J. Physiol., 174, 127, 1953.
30. Schneider J. A., Yonkman F. F. J. Pharmacol. Exper. Ther., 111, 84, 1954.
31. Trendelenburg U. Brit. J. Pharmacol., 11, 74, 1956.
32. Trendelenburg U. J. Physiol., 135, 65, 1957.
33. Trendelenburg U. Brit. J. Pharmacol., 12, 79, 1957.
34. Trendelenburg U. В кн. 5-Hydroxytryptamine, Symposium. Ed. by G. P. Lewis, London, 136, 1958.